

Recomendaciones en el manejo y tratamiento del asma en la Argentina (REMA)

Consenso Delphi modificado RAND/UCLA de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica y Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

*Recommendations for the Management and Treatment of Asthma in Argentina (RE.M.A)
A RAND/UCLA modified Delphi Consensus Argentinian Association of Allergy and Clinical Immunology and Argentinian Association of Respiratory Medicine*

Moreno, Pablo¹; Lühning, Susana²; Yáñez, Anahí¹; Stock, Ana²; Gattolin, Gabriel¹; Mattarucco, Walter²; Maillo, Martino¹; Hernández, Marcos²; Sivori, Martín²

Recibido: 07/08/2023

Aceptado: 21/10/2023

Correspondencia

Pablo Moreno. E-mail: secretaria@aaaic.org.ar

RESUMEN

El asma es una enfermedad crónica de la vía aérea prevalente en nuestro país, con frecuente mal control. Algunos especialistas de la Asociación de Alergia e Inmunología Clínica y la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria han realizado recomendaciones sobre el manejo y tratamiento del asma mediante la metodología de consenso RAND/UCLA Delphi modificada sobre la base de la evidencia científica (GRADE).

Este documento provee recomendaciones basadas en la opinión de especialistas y fundamentada en evidencia científica seleccionada en cuanto a la importancia de mejorar la adherencia al tratamiento y seguimiento a través de diferentes estrategias. Así mismo, provee recomendaciones actualizadas en aspectos críticos del tratamiento del asma leve al grave.

Se recomienda, para mejorar la adherencia, el uso de planes personalizados de manejo (1C), uso de herramientas a través de teléfonos móviles (1B) y educación (1C). Con respecto a la inmunoterapia sublingual solo debe ser indicada a pacientes con asociación con rinitis alérgica, asociada a ácaros y síntomas de asma a pesar del tratamiento adecuado con $FEV_1 > 70\%$ (1B). Se recomienda fuertemente en el asma leve (escalón 2 GINA) el uso de broncodilatadores de acción rápida asociados a corticoides inhalados a demanda (1A). En asma grave, se recomienda el uso de la triple terapia inhalada con anticolinérgicos de acción prolongada, beta 2 de acción prolongada y corticoides inhalados (1B). El uso de biológicos en asma grave está fuertemente indicado en fenotipo T2 con dupilumab (1A), T2 alérgico con omalizumab (1A) y en el T2 eosinofílico con benralizumab, o mepolizumab, con sus características distintivas (1A).

Palabras clave: Asma; Adherencia; Inmunoterapia; Triple terapia; Biológicos

ABSTRACT

Asthma is a common chronic airway disease in our country, although with high poor control. Some specialists of the Asociación de Alergia e Inmunología Clínica and Asociación

Argentina de Medicina Respiratoria have made recommendations for management and treatment of asthma, using a RAND/UCLA modified Delphi consensus methodology, based on GRADE evidence.

This document provides recommendations based on specialist opinions about different strategies to improve adherence. Besides, it provides recommendations about critical issues of mild to severe asthma treatment.

It's recommended to improve adherence, personalized control-based management plan (1C), mobile devices (1B) and education (1C). Sublingual immunotherapy must be prescribed only in patients with allergic rhinitis, mite associated, and persistent symptoms although appropriate treatment with $FEV_1 > 70\%$ (1B). Use of fast action bronchodilators associated with inhaled corticosteroids prn in mild asthma (GINA stage 2) has strong recommendation (1A). Use of triple inhaled therapy (long acting anticholinergics, long acting beta 2 agonists and inhaled corticosteroids) is recommended in severe asthma (1B). Biologics has strong recommendations severe asthma: in phenotype T2 with dupilumab (1A), in phenotype allergic T2 with omalizumab (1A) and phenotype eosinophilic T2 with benralizumab or mepolizumab with distinctive characteristic (1A).

Key word: Asthma; Adherence; Immunotherapy; Triple therapy; Biologics

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad heterogénea, inflamatoria de la vía aérea caracterizada por episodios recurrentes de broncoespasmo, hiperreactividad bronquial y aumento de las secreciones bronquiales.¹⁻³ Afecta aproximadamente a trescientos millones de personas en todo el mundo. En Latinoamérica existe una gran heterogeneidad en cuanto a la prevalencia según cada país, con una fluctuación del 5% al 24% como ocurre en Costa Rica.⁴ En Argentina, se estima que entre el 6,4% y el 9,36% de la población tiene asma según diferentes estudios.^{5, 6}

El conocimiento sobre la enfermedad, ha tenido grandes avances en los últimos años en todas sus áreas y en especial en relación con el diagnóstico y tratamiento. Pero, paradójicamente, si bien se pudo disminuir su morbimortalidad al reducir la mortalidad y hospitalizaciones con el tratamiento preventivo antiinflamatorio, sigue habiendo indicadores epidemiológicos de mal control e, incluso en algunos países, porcentajes de hospitalizaciones y mortalidad, llamativamente elevados.^{1-3, 5, 7, 8}

Este nuevo conocimiento genera también temas de discusión y puntos de interés que requieren un posicionamiento local. Existen ya suficientes guías internacionales de reciente publicación y una local de hace algunos años, que abarcan ampliamente el diagnóstico y tratamiento del asma. El objetivo es

responder preguntas claves con el más alto nivel de evidencia centrados en temas afines al manejo del asma de modo de producir una herramienta práctica y de rápida lectura, con recomendaciones que permitan realizar un aporte original orientado al interés de los médicos dedicados al asma.^{1-3, 9, 10}

Este documento fue elaborado por un panel de especialistas de la Asociación de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) y la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), con especial énfasis en establecer recomendaciones basadas en evidencia científica, en relación con el diagnóstico y tratamiento del asma en adultos, adaptadas localmente.

MATERIAL Y MÉTODOS

La convergencia de ambas sociedades permitió analizar las aéreas comunes. Eligieron representantes con amplia experiencia en el manejo del asma de cada sociedad para seleccionar las preguntas que respondieran al común denominador de puntos de discusión y, a la vez, tuvieran relevancia clínica en nuestro país sobre el diagnóstico y tratamiento del asma en adultos. Veintiocho especialistas propusieron veintidós preguntas que responder, y asignaban un puntaje por ambas condiciones. Se ordenaron de mayor a menor puntaje y se analizaron las 15 primeras (Tabla 1). A los fines de la redacción del artículo, fueron agrupadas en razón de los temas que abordaban (siete preguntas sobre adherencia y ocho sobre tratamiento) para que se discutiera y analizara cada pregunta, y se establecieran las recomendaciones correspondientes (Figura 1).

Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane, SciELO y Lilacs

TABLA 1. Resumen de las preguntas

Pregunta
<i>Adherencia</i>
1. ¿Cuál es la eficacia de agregar un plan de tratamiento por escrito a los cuidados habituales en pacientes adultos con asma en ambulatorio?
2. ¿Deberían usarse recursos electrónicos a distancia versus control habitual en pacientes adultos con asma en tratamiento ambulatorio?
3. ¿Deberían usarse intervenciones basadas en teléfonos móviles versus cuidado habitual en pacientes adultos con asma?
4. ¿Debería usarse la educación como intervención para promover la adherencia versus el control habitual en pacientes adultos con asma en tratamiento ambulatorio?
5. ¿Deberían usarse intervenciones lideradas por farmacéuticos para promover la adherencia versus el control habitual en pacientes adultos con asma en tratamiento ambulatorio?
6. ¿Debería usarse el tratamiento personalizado como intervención para promover la adherencia versus el tratamiento habitual en pacientes adultos con diagnóstico de asma en tratamiento ambulatorio?
<i>Tratamiento</i>
7. ¿Debería usarse tratamiento farmacológico + inmunoterapia sublingual (SL) versus tratamiento farmacológico o placebo en pacientes adultos con diagnóstico de asma alérgico?
8. ¿Debería usarse broncodilatador de acción rápida (FABA) + corticoides inhalados (CI) a demanda versus broncodilatador de beta 2 acción corta (SABA) a demanda en adultos con asma escalón 2 de GINA?
9. ¿Debería usarse broncodilatadores anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) + CI + broncodilatador beta 2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) versus LABA + CI para pacientes adultos con asma grave no controlada?
10. ¿Es seguro usar LAMA + CI + LABA en pacientes adultos con asma grave no controlada?
11. ¿Debería usarse un LAMA + LABA + CI según el fenotipo para pacientes adultos con asma grave no controlada?
12. ¿Debería usarse omalizumab versus placebo en pacientes asmáticos graves no controlados con fenotipo T2?
13. ¿Debería usarse mepolizumab versus placebo en pacientes asmáticos adultos graves no controlados con fenotipo T2?
14. ¿Debería usarse benralizumab versus placebo en pacientes asmáticos adultos graves no controlados con fenotipo T2?
15. ¿Debería usarse dupilumab versus placebo en pacientes asmáticos graves no controlados con fenotipo T2?

hasta 31 de octubre de 2022, usando como palabras buscadoras las correspondientes a sus respectivas preguntas. Se usó el sistema de graduación GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) de nivel de evidencia científica de las publicaciones de la American College of Chest Physicians (ACCP), y el nivel de recomendación recientemente publicado.¹¹ Los niveles de evidencia científica fueron caracterizados como A (evidencia sólida), B (moderada) y C (baja o muy baja) según el diseño del estudio, consistencia de los resultados y claridad de la evidencia para responder a las preguntas clínicas. Este sistema fue seleccionado por ser simple, transparente, explícito y consistente con la aproximación metodológica actual para el proceso de desarrollo de buenas prácticas clínicas basada en evidencia. Las recomendaciones fueron caratuladas de acuerdo con el balance entre riesgo, beneficio, importancia social y epidemiológica, y, en ocasiones, el costo. Pueden ser 1 de nivel obligatorio o 2 de nivel dudoso. Por ejemplo, una recomendación 1A es una recomendación obligatoria de sólida evidencia científica, y una recomendación 2 C es una de baja evidencia científica y dudosa.¹¹

Las recomendaciones en respuesta a cada pregunta fueron sometidas al acuerdo de un panel de nueve especialistas (cuatro alergistas y cinco neumonólogos) mediante la metodología de Consenso Delphi modificado RAND/UCLA.^{12, 13} Se consideró como acuerdo de una recomendación si se llegaba al 75 % de consenso. Cada pregunta con su recomendación fue discutida en reuniones virtuales por el panel de especialistas. En caso de no llegar en una primera ronda a un acuerdo, se realizaba una segunda ronda, luego de una revisión de la bibliografía y de las propuestas, una semana después. Todas las recomendaciones llegaron a un acuerdo que superó el 75 % en el lapso de dos rondas.

PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

Sobre adherencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la adherencia como “el grado en que el uso de la medicación por parte del paciente se corresponde con el régimen prescrito”.¹⁴ El comportamiento del paciente en la adhesión al tratamiento es complejo y diverso. Es claramente reconocido que la falta de adherencia es muy frecuente en los pacientes con asma (30%-70 %) y motivada por muchos factores.^{1, 3, 9, 10} El concepto de pobre adherencia se aplica sobre todo a la subutilización del tratamiento diario preventivo.¹⁵⁻²¹ Es evidente que la pobre adherencia genera aumento de la morbimortalidad y del consumo de recursos de salud. Los factores psicosociales del paciente, inherentes a la propia enfermedad, la relación médico-paciente hasta el acceso a los medicamentos han sido ampliamente determinados en los estudios.¹⁵⁻²¹ En las varias definiciones de «asma mal controlada», chequear los problemas de adherencia y actuar sobre ella antes de caratular la afección de un paciente como asma grave es un paso obligatorio en las recomendaciones de las diferentes guías internacionales y nacionales.^{1-3, 8-10} En los estudios clínicos, se requiere



Figura 1. Flujo de diseño del trabajo
 AAAIC: Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.
 AAMR: Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

garantizar una adherencia al tratamiento mayor del 80 % del tiempo, y esto se logra no solo con el autorreporte del paciente en cuanto a la toma de la medicación, sino también con el conteo de dosis de las drogas en estudio y dispositivos electrónicos de dosis en cada visita o telemedicina. Por lo tanto, es probable que el mejor control del asma se logre en estos pacientes solo con mejorar la adherencia.²¹

La educación del paciente con asma es esencial y recomendada en todas las guías con evidencia A

en cuanto al beneficio de disminuir la morbilidad y mejorar la adherencia al seguimiento y tratamiento.^{1-3, 9, 22, 23}

Debido a su relevancia, se agruparon las primeras preguntas sobre diferentes intervenciones para mejorar la adherencia y sus respectivas recomendaciones.

1. Pregunta ¿Cuál es la eficacia de agregar un plan de tratamiento por escrito a los cuidados habituales en pacientes adultos con asma en tratamiento ambulatorio?

Justificación:

Todas las guías internacionales y locales coinciden en la necesidad de ofrecer al paciente asmático un plan de tratamiento escrito, incluso a pesar de su difícil implementación^{1-3, 8, 9, 22, 23} y al hecho de que la evidencia científica sobre los efectos positivos, en el manejo del asma, de contar con este instrumento es bajo.

Por un lado, contar con un plan escrito contribuye a la inclusión del paciente como un participante activo del tratamiento y como protagonista de su propia dolencia. Es de esperar así que el conocimiento del tratamiento y del plan de acción le permita al paciente un mejor control de la enfermedad, dado que le proporcionan más herramientas para, llegado el caso, solicitar oportunamente una consulta a tiempo. Además, un plan escrito favorece la toma de conciencia sobre la enfermedad, por parte del paciente, lo que disminuye los efectos indeseados causados por la baja percepción del riesgo que conlleva ser asmático. En este punto, es considerable la importancia de un plan de tratamiento escrito, dado que las personas con diagnóstico de asma suelen subestimar sus síntomas y los posibles desenlaces fatales, sobre todo en asma mal controlada.⁶⁻⁸

Por otro lado, la implementación concreta de un plan de tratamiento escrito se considera altamente factible, por su bajo costo, y favorable también para el personal sanitario vinculado al paciente asmático y los cuidadores de asmáticos de grupos de riesgo.^{1-3, 8, 9, 22-24}

Por último, un instrumento como el plan de tratamiento escrito puede contribuir a aumentar la adherencia a los tratamientos de asma, adherencia que es, en general, baja y cuya mejora es prioridad.

Recomendación

Se recomienda el uso de planes personalizados de manejo ya que su costo es bajo,

TABLA 2. Resumen de las recomendaciones

Pregunta	Grade
<i>Adherencia</i>	
1. Se recomienda el uso de planes personalizados de manejo ya que su costo es bajo, aunque el beneficio de su uso junto con el tratamiento estándar es de impacto incierto en exacerbaciones, control del asma y mejoría de calidad de vida.	1 C
2. No se sugiere la amplia implementación de los recursos electrónicos a distancia para aumentar la adherencia en pacientes con asma.	2B
3. Se recomienda la implementación de herramientas mediadas por teléfonos móviles ya que mejora la adherencia medida por monitoreo electrónico en pacientes con asma. Su efecto es menos evidente cuando se mide por autorreporte.	1B
4. Se recomienda implementar intervenciones educacionales ya que se ha demostrado su utilidad para aumentar la adherencia, medida por contadores automáticos en los dispositivos.	1 C
5. No se recomienda implementar intervenciones mediadas por farmacéuticos ya que no existe certeza de su efecto en mejorar la adherencia medida por cuestionarios.	1 C
6. No se sugiere implementar tratamientos personalizados para mejorar la adherencia, ya que no existe certeza de su efecto en mejorar la adherencia medida por monitoreo electrónico.	2B
<i>Tratamiento</i>	
7. Se recomienda la inmunoterapia sublingual en pacientes adultos con asma asociado a rinitis alérgica y sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, con síntomas persistentes de asma a pesar de la terapia que contiene CI con dosis bajas a medias y con FEV1 > 70 % del previsto (GINA 2), con impacto limitado en reducción de exacerbaciones y mejoría de la calidad de vida.	1B
8. Se recomienda la utilización de FABA + CI a demanda versus SABA a demanda en adultos con asma escalón 2 GINA sin otro tratamiento, ya que reduce la frecuencia de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos y podría disminuir las consultas a emergencias.	1A 1 C
9. Se sugiere la adición de un LAMA a LABA+CI, en pacientes con asma grave no controlado, ya que produce un beneficio en la mejora de la función pulmonar y efecto modesto en la reducción de las exacerbaciones que requirieron CS, así como en control del asma. No se encontró beneficio en reducción de las exacerbaciones que requirieron internación y en la mejoría de la calidad de vida.	1B
10. Se recomienda la adición de LAMA al uso de LABA + CI por su seguridad en pacientes con asma grave no controlado al no incrementar el riesgo cardiovascular.	1B
11. Se sugiere la adición de LAMA al uso de LABA + CI, en pacientes con asma grave no controlado, independientemente del fenotipo.	2B
12. Se recomienda el uso de omalizumab como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave no controlado con fenotipo T2 alérgico, en niños mayores de 6 años y adultos con sensibilización a alérgenos perennes, para disminuir la tasa de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida y reducir el uso de CS, sin evidencia de aumento de efectos adversos graves.	1B
13. Se recomienda el uso de mepolizumab en pacientes asmáticos graves no controlados, de 12 años o más de edad, como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave con fenotipo T2 eosinofílico con objeto de disminuir la tasa de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, reducir el uso de CS y mejorar la función pulmonar, sin evidencia de aumento de efectos adversos graves.	1A
14. Se recomienda el uso de benralizumab en pacientes asmáticos adultos graves no controlados, como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave con fenotipo T2 eosinofílico, para disminuir la tasa de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, reducir el uso de CS y mejorar la función pulmonar, sin evidencia de aumento de efectos adversos graves.	1A
15. Se recomienda el uso de dupilumab, como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave no controlado con fenotipo T2, en niños desde los 6 años y adultos, o asociado a otras comorbilidades T2 (dermatitis atópica y rinosinusitis crónica con poliposis nasal), para disminuir la tasa de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, reducir el uso de CS y mejorar la función pulmonar, sin evidencia de aumento de efectos adversos graves.	1A

FEV₁: Volumen espiratorio del primer segundo.

FABA: Broncodilatador de acción rápida.

SABA: Broncodilatador beta 2 adrenérgico de acción corta.

CI: Corticoide inhalado.

LAMA: Broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada.

LABA: Broncodilatador beta 2 adrenérgico de acción larga.

CS: Corticoides sistémicos.

Nota: todas las recomendaciones tuvieron 100 % de acuerdo luego de la segunda ronda.

aunque el beneficio de su uso junto con el tratamiento estándar es de impacto incierto en exacerbaciones, control del asma y mejora de calidad de vida (1 C).

2. Pregunta. ¿Deberían usarse recursos electrónicos a distancia versus control habitual en pacientes adultos con asma en tratamiento ambulatorio?

Justificación

Existe gran variabilidad en la evidencia científica en torno a la utilidad de los recursos electrónicos a distancia a la hora de aumentar la adherencia al tratamiento en pacientes con asma. La incertidumbre se debe a heterogeneidad metodológica proveniente de las poblaciones y a los métodos de medición, dos factores que afectan la variabilidad del tamaño del efecto.²⁵

Más precisamente, la certeza es alta para la adherencia al tratamiento evaluada por monitoreo electrónico; baja, para la evaluada por autorreporte;²⁵ y muy baja, para la evaluada por reposición del aerosol por farmacia. Los resultados de la evidencia son entonces dispares y poco concluyentes acerca de la real eficacia de la utilización de recursos electrónicos a distancia para mejorar la adherencia al tratamiento del asma.

Recomendación

No se sugiere la amplia implementación de los recursos electrónicos a distancia para aumentar la adherencia en pacientes con asma (2 B).

3. Pregunta. ¿Deberían usarse intervenciones basadas en teléfonos móviles versus cuidado habitual en pacientes adultos con asma?

Justificación

La certeza sobre la relación positiva entre el uso de las herramientas mediadas por teléfonos móviles y la mejora de la adherencia es alta. En cambio, es moderada para la evaluada por el autorreporte.²⁶

Recomendación

Se recomienda la implementación de herramientas mediadas por teléfonos móviles ya que mejoran la adherencia medida por monitoreo electrónico en pacientes con asma. Su efecto es menos evidente cuando se evalúa por autorreporte (1 B).

4. Pregunta. ¿Debería usarse la educación como intervención para promover la adherencia versus el control habitual en pacientes adultos con asma en tratamiento ambulatorio?

Justificación

Como ya se ha mencionado, la educación es esencial en el seguimiento y tratamiento del paciente asmático.^{1-3, 9, 22, 23, 27} En efecto, el conjunto de contenidos de dicha educación favorece directa o indirectamente la adherencia. Entre los contenidos relevantes que no se deben omitir se incluyen: el diagnóstico correcto, las pautas de reconocimiento temprano de exacerbaciones y de cómo actuar ante ellas, las herramientas para reconocer los diferentes tipos de tratamiento farmacológico de control y de rescate, la importancia de la adherencia, así como también la relevancia de las técnicas adecuadas de uso, de la reducción de eventos adversos, de realizar consultas médicas rápidamente y del correcto manejo de comorbilidades.^{1-3, 9, 22, 23, 27}

Recomendación

Se recomienda implementar intervenciones educativas, ya que se ha demostrado su utilidad para aumentar la adherencia, medida por contadores automáticos en los dispositivos (1 C).

5. Pregunta. ¿Deberían usarse intervenciones lideradas por farmacéuticos para promover la adherencia versus el control habitual en pacientes adultos con diagnóstico de asma en tratamiento ambulatorio?

Justificación

Los problemas de adherencia al seguimiento y tratamiento son muy frecuentes en pacientes con asma, y esto obedece a múltiples factores, como ya se ha mencionado. Muchos estudios han investigado diferentes tipos de intervenciones del personal farmacéutico para evaluar el impacto beneficioso sobre la adherencia, con resultados no concluyentes. La certeza es muy baja sobre la reposición del aerosol por farmacia para mejorar la adherencia y baja para el autorreporte.²⁸

Recomendación

No se recomienda implementar intervenciones mediadas por farmacéuticos ya que no existe certeza de su efecto en mejorar la adherencia evaluada por cuestionarios (1 C).

6. Pregunta. ¿Debería usarse el tratamiento personalizado como intervención para promover la adherencia versus el tratamiento habitual en pacientes adultos con diagnóstico de asma en tratamiento ambulatorio?

Justificación

Debido a los datos contradictorios publicados en relación con el uso de los planes de acción personalizados móviles frente a los planes de acción escritos y al riesgo de sesgo, no está claro en este momento si un formato de plan de acción es superior al otro tanto para los adolescentes como para los adultos.²⁷

Recomendación

No se sugiere implementar tratamientos personalizados para mejorar la adherencia, ya que no existe certeza de su efecto en mejorar la adherencia medida por monitoreo electrónico (2 B).

En relación al tratamiento

7. Pregunta. ¿Debería usarse tratamiento farmacológico + inmunoterapia sublingual (SL) versus tratamiento farmacológico o placebo en pacientes adultos con diagnóstico de asma alérgico?

Justificación

En la última edición de la Global Initiative for Asthma (GINA) se define que la inmunoterapia específica (ITE) para alérgenos puede ser una opción de tratamiento donde la alergia desempeña un papel destacado, incluido el asma con rinoconjuntivitis alérgica.¹ Hay dos formas de ITE: sublingual (SLIT) y subcutánea (SCIT). Si bien se identificaron efectos modestos en una revisión sistemática de SLIT para el asma en adultos y niños, estos se limitan predominantemente a síntomas orales y gastrointestinales.²⁹ Como con cualquier tratamiento, los beneficios potenciales de SLIT para pacientes individuales deben sopesarse frente al riesgo de efectos adversos y el costo para el paciente y el sistema de salud.¹

Por otro lado, en GEMA 2022, se hace referencia a la SCIT con extractos alérgicos como un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante, se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados y se evite el uso de mezclas complejas.^{1, 2, 30-33} No obstante, muchos

pacientes con asma leve intermitente (escalón 1) padecen de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia.³⁴ La SCIT no debe prescribirse a pacientes con asma grave y no controlada, por no estar bien documentada su eficacia y por el elevado riesgo de reacciones adversas graves, incluso mortales.^{33, 35} Por ello, debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tipo de tratamiento y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción adversa grave. La búsqueda de alternativas más seguras y convenientes para el paciente, ha estimulado el estudio de la eficacia de la SLIT. La mayoría de los ensayos clínicos que han demostrado eficacia clínica lo han hecho con extractos bien caracterizados y a dosis muy superiores a las habitualmente utilizadas en la SCIT. El perfil de tolerancia de la inmunoterapia sublingual es óptimo y no se han descrito reacciones mortales.^{34, 36} La SLIT en liofilizado oral de ácaros, cuando se añade al tratamiento farmacológico reglado de mantenimiento, es capaz de disminuir el número de exacerbaciones moderadas a graves y mejorar el control de la enfermedad, con muy buen perfil de seguridad.³⁷ Por ello, es recomendable su uso en pacientes adultos con asma moderada controlada o parcialmente controlada.³⁴ Cuando existan diversas alternativas de inmunoterapia disponibles, se debe priorizar el uso de las que tengan la consideración de medicamentos registrados con eficacia, seguridad y calidad bien establecidas. Por el momento, no existen estudios comparativos sobre el costo-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional y, además, es previsible que no los haya, puesto que la complejidad de su diseño los hace poco viables. No obstante, la ITE, además del control de las manifestaciones de la enfermedad, aporta, como ventajas adicionales sobre la farmacoterapia, el mantenimiento de los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento, la disminución del riesgo de desarrollar asma en pacientes con rinitis alérgica, o la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles.³⁸⁻⁴¹ Por otro lado, la inmunoterapia con alérgenos tiene una justificación inmunológica única, ya que el enfoque se adapta al espectro de IgE específico de un individuo y modifica el curso natural de la enfermedad, ya que tiene una eficacia persistente después de la finalización del tratamiento. En esta

perspectiva, la inmunoterapia con alérgenos (AIT) tiene que ser considerada actualmente como un prototipo de medicina de precisión.⁴²

Recomendación

Se recomienda la inmunoterapia sublingual en pacientes adultos con asma asociado a rinitis alérgica y sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, con síntomas persistentes de asma a pesar de la terapia que contiene CI con dosis bajas a medias y con FEV₁ > 70 % del previsto (GINA 2), con impacto limitado en reducción de exacerbaciones y mejoría de la calidad de vida (1 B).

8. Pregunta. ¿Debería usarse broncodilatador de acción rápida (FABA) + corticoides inhalados (CI) a demanda versus broncodilatador beta 2 de acción corta (SABA) a demanda en adultos con asma escalón 2 de GINA?

Justificación

A partir de la nueva información clínica, en 2021 las principales guías internacionales realizaron cambios en las estrategias de tratamiento del asma.^{1,2} La indicación de corticoides inhalados en dosis fija en el escalón 2 de GINA sigue siendo la elección, ya que permite mejor (o mayor) control de la enfermedad, además de tener una accesibilidad uniforme en el sistema de salud.¹ Es importante destacar que los estudios controlados prospectivos, doble ciego, que fueron analizados, se realizaron con la combinación budesonida-formoterol en dosis fija.⁴³⁻⁴⁸ Esta estrategia de tratamiento ha demostrado con alto nivel de evidencia en el caso de la reducción de exacerbaciones que requieren uso de CS, pero no así para el resto de las variables, como consultas a guardia, mejoría de la calidad de vida, control del asma y mejoría de la función pulmonar.⁴⁹

Si bien la información analizada no aplica estrictamente a los pacientes comprendidos en el escalón 1 de GINA, entendemos que esta estrategia podría ser aplicada a estos pacientes con menor grado de evidencia. Pero como recomendación fuerte a favor para el uso de la combinación budesonida-formoterol a demanda, que es la combinación disponible en nuestro país, con el objetivo de reducir la frecuencia de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos con probable reducción de consultas a guardia.

Recomendación

Se recomienda la utilización de broncodilatador de acción rápida + corticoides inhalados (FABA + CI) a demanda versus broncodilatador beta 2 de acción corta (SABA) a demanda en adultos con asma escalón 2 de GINA sin otro tratamiento, ya que reduce la frecuencia de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos (1 A) y podría disminuir las consultas a emergencias (1 C).

9. Pregunta. ¿Deberían usarse broncodilatadores anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) + CI + broncodilatador beta 2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) versus LABA + CI para pacientes adultos con asma grave no controlada?

Justificación

Los broncodilatadores anticolinérgicos fueron de los primeros grupos farmacológicos para tratar el asma, como componente natural de la *belladonna*. Más allá de la acción broncodilatadora, los anticolinérgicos de acción prolongada presentan acciones antiinflamatorias por vía neuronal y no neuronal, que actúan sobre las células inflamatorias y las moléculas.⁵⁰ El tiotropio es el LAMA con mayor cantidad de información clínica y ha sido estudiado en niños, adolescentes y adultos.⁵¹ Otros dos LAMA (glicopirronio y umeclidinio) han sido investigados en los estudios CAPTAIN, IRIDIUM, TRIMERAN, TRIGGER, ARGON, que evaluaron el impacto clínico de la triple terapia en un solo inhalador de tres grupos farmacológicos (LAMA, LABA y corticoides inhalados) en pacientes con asma moderada y grave no controlados con CI/LABA.⁵²⁻⁵⁵ Existen algunas diferencias en la evidencia relacionada con los tiempos de vigencia de cada fármaco, así como la cantidad y calidad de estudios disponibles y las combinaciones específicas de LABA + LAMA + CI.

En una extensa revisión, que incluyó estudios con los tres LAMA (11894 niños y adultos; edad media: 52 años [rango, 9-71 años]; 57,7 % mujeres), los principales objetivos evaluados fueron exacerbaciones graves, control del asma (medido mediante el cuestionario de control del asma ACQ-7), calidad de vida (medida con la herramienta calidad de vida relacionada con el asma AQLQ), mortalidad y eventos adversos.⁵⁶ Los resultados obtenidos demostraron (evidencia de alta certeza) que la terapia triple versus la terapia dual (LABA + CI) en un solo dispositivo una vez por día, se

asoció significativamente con mejoría de la función pulmonar (certeza alta), una reducción del riesgo de exacerbaciones que requirieron CS (certeza moderada) y en las que requirieron internación (certeza baja).⁵⁶ No hubo diferencias significativas en la calidad de vida relacionada (evidencia de certeza alta) o mortalidad (evidencia de certeza alta) entre la terapia dual y triple.⁵⁶

La terapia triple se asoció significativamente con un aumento de la sequedad bucal y disfonía. Para los eventos adversos graves no hubo diferencia entre los grupos, incluido los eventos cardiovasculares (evidencia de certeza moderada).^{52-55, 57-61}

Uno de los beneficios de una triple terapia fija *versus* la abierta puede deberse a una mejor adhesión al tratamiento, pues se disminuiría el número de inhaladores que deberá utilizar el paciente, así como el número de dosis. A pesar de estos resultados, al igual que otros estudios anteriores con otra triple terapia fija (TRIMARAN y TRIGGER), se necesitan más estudios que confirmen estas mejoras, sobre todo respecto a las exacerbaciones.⁵³⁻⁵⁵

La mayoría de los estudios de seguridad fueron realizados en pacientes con EPOC (con mayor edad promedio y con mayor cantidad y gravedad de enfermedades concomitantes). En asma solo un estudio de efectos cardiovasculares tiene evidencia de certeza moderada.^{61, 62}

Es indicativo, según todas las guías de manejo del asma, fenotipificar a los pacientes con asma grave.^{63, 64} Para el caso del abordaje terapéutico en este escalón, la evidencia de eficacia de los LAMA es independiente del fenotipo del asma (independientemente del grado de eosinofilia y fracción espirada de óxido nítrico-FeNO-).^{65, 66} Podría considerarse que la adición de los LAMA debiera ser considerada en pacientes con obstrucción bronquial persistente y sintomáticos y no exacerbadores frecuentes (evidencia de certeza baja).⁵²⁻⁵⁵

La guía GINA recomienda su uso en pacientes que permanecen con exacerbaciones a pesar del tratamiento intensivo con dos controladores (corticoides inhalados y LABA), en escalón 4 o 5.¹ En la guía GEMA, los LAMA están indicados a partir del escalón 4 y 5 en asociación a los CI y LABA.² La guía de la ATS/ERS los recomienda en niños, adolescentes y adultos con asma grave no controlada a pesar del tratamiento controlador del nivel GINA 4/5.⁶³

Recomendación

Se recomienda la adición de un LAMA a LABA + CI, en pacientes con asma grave no controlado, ya que produce un beneficio en la mejora de la función pulmonar y efecto en la reducción de las exacerbaciones que requirieron CS, así como en control del asma. No se encontró beneficio en reducción de las exacerbaciones que requirieron internación y en la mejoría de la calidad de vida (1 B).

10. Pregunta. ¿Es seguro usar LAMA + CI + LABA en pacientes adultos con asma grave no controlada?

Justificación

La fundamentación a esta pregunta está en la pregunta 9.

Recomendación

Se recomienda la adición de LAMA al uso de LABA + CI por su seguridad en pacientes con asma grave no controlado al no incrementar el riesgo cardiovascular (1 B).

11. Pregunta. ¿Debería usarse un LAMA + LABA + CI según el fenotipo para pacientes adultos con asma grave no controlada?

Justificación

La fundamentación a esta pregunta está en la pregunta 9.

Recomendación

Se sugiere la adición de LAMA al uso de LABA + CI, en pacientes con asma grave no controlado, independientemente del fenotipo (2 B).

Biológicos

El asma grave constituye del 3% al 5% de la población con asma. Se caracteriza por persistencia de síntomas, mayores consultas a la emergencia o consultorios ambulatorios no programadas, mayores hospitalizaciones, aumento en el uso de medicación de rescate, corticoides sistémicos, antibióticos; con el consiguiente impacto en el mayor uso de recursos en salud y aumento en la mortalidad.^{63, 64} El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. En las últimas dos décadas, se han estudiado intensamente y se han definido diferentes fenotipos.^{67, 69} Establecer el fenotipo de asma en los pacientes con asma grave no controlada constituye parte

de la acción diagnóstica o evaluativa que se debe realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial y tener implicancias pronósticas.^{63, 64, 67-69} Se han definido dos patrones fenotípicos inflamatorios: T2 alto (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2, o también llamado «T2 bajo». Ambos fenotipos T2 alto, suelen mostrar cierto grado de superposición. La fracción de óxido nítrico exhalado, la eosinofilia y la IgE son buenos biomarcadores del fenotipo T2 alto. El asma T2 alérgica representa el 40 %-50 % del asma grave y tiene una base atópica, orquestada por la activación de las células T colaboradoras tipo 2 (Th2), la producción de interleuquinas (IL) 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE. El asma T2 eosinofílica representa más del 25 % del asma grave y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, incluso en los que reciben tratamiento con altas dosis de glucocorticoides. Pueden asociarse con rinosinusitis crónica y pólipos nasales.^{63-64, 67-69}

Las siguientes preguntas y sus respectivas recomendaciones, están referidas al uso de biológicos en el asma grave.

12. Pregunta. ¿Debería usarse omalizumab versus placebo en pacientes asmáticos graves no controlados con fenotipo T2?

Justificación

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal (Mab) anti-IgE humanizado que se une a la IgE libre, evita la unión a los receptores de mastocitos y basófilos, y que, a su vez, también puede disminuir los receptores de IgE en las células efectoras.^{63, 64}

El omalizumab está indicado en el asma tipo 2 alérgica, con valores de IgE total entre 30 -1500 UI. La dosis varía en función del nivel de IgE y del peso corporal.^{63, 64}

La calidad de la evidencia es alta y la magnitud de los efectos beneficiosos moderada, así como de los eventos adversos (EA) pequeña. Por ello, la relación beneficio/riesgo es favorable a su indicación.^{63, 64, 71-76}

La evidencia es moderada en cuanto a la reducción de las exacerbaciones que requieren CS y en la mejoría del FEV₁.^{63, 64, 71-76} La evidencia es baja para la reducción de las exacerbaciones que requieren atención en emergencias o internación, y en la mejoría de la ACQ.^{63, 64, 71-76}

No hay estudios de costo-efectividad en nuestro país, si bien el costo de la droga es alto, probablemente la relación sea favorable a su uso.

Recomendación

Se recomienda el uso de omalizumab como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave no controlado con fenotipo T2 alérgico, en niños mayores de 6 años y adultos con sensibilización a alérgenos perennes, para disminuir la tasa de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida y reducir el uso de CS, sin evidencia de aumento de efectos adversos graves (1 B).

13. Pregunta. ¿Debería usarse mepolizumab versus placebo en pacientes asmáticos adultos graves no controlados con fenotipo T2?

Justificación

El mepolizumab y reslizumab son inhibidores de la IL 5, pero solo está disponible comercialmente en nuestro país el mepolizumab.⁷⁰

La calidad de la evidencia es alta y la magnitud de los efectos beneficiosos, moderada; así como de los eventos adversos (EA), pequeña. Por ello, la relación beneficio/riesgo es favorable a su indicación.^{70, 77-81}

La evidencia es de grado alta en cuanto a la reducción de las exacerbaciones que requieren CS y la reducción de las exacerbaciones que requieren atención en emergencias o internación.^{70, 77-81} Es moderada en la mejoría de la ACQ y en la mejoría del FEV₁.^{70, 77-81}

No hay estudios de costo-efectividad en nuestro país, si bien el costo de la droga es alto, probablemente la relación sea favorable a su uso.

Recomendación

Se recomienda el uso de mepolizumab en pacientes asmáticos graves no controlados, de 12 años o más de edad, como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave con fenotipo T2 eosinofílico para disminuir la tasa de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, reducir el uso de CS y mejorar la función pulmonar, sin evidencia de aumento de efectos adversos graves (1 A).

14. Pregunta. ¿Debería usarse benralizumab versus placebo en pacientes asmáticos adultos graves no controlados con fenotipo T2?

Justificación

El benralizumab es un inhibidor del receptor α de la IL 5.⁷⁰ La calidad de la evidencia es alta y la magnitud de los efectos beneficiosos, moderada;

así como de los eventos adversos (EA), pequeña.⁸²⁻⁸⁷ Por ello la relación beneficio/riesgo es favorable a su indicación.⁸²⁻⁸⁷

La evidencia es de grado alto en cuanto a la reducción de las exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos (CS) y en la mejoría del FEV₁.⁸²⁻⁸⁷ Es moderada en la mejoría de la calidad de vida (ACQ) y la reducción de las exacerbaciones que requieren atención en emergencias o internación.⁸²⁻⁸⁷

No hay estudios de costo-efectividad en nuestro país, si bien el costo de la droga es alto, probablemente la relación sea favorable a su uso.

Recomendación

Se recomienda el uso de benralizumab en pacientes asmáticos adultos graves no controlados como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave con fenotipo T2 eosinofílico, para disminuir la tasa de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, reducir el uso de CS y mejorar la función pulmonar, sin evidencia de aumento de efectos adversos graves (1 A).

15. Pregunta. ¿Debería usarse dupilumab versus placebo en pacientes asmáticos graves no controlados con fenotipo T2?

Justificación

El dupilumab es un inhibidor de la subunidad α del receptor de IL4 que interfiere la acción de las IL 4 y IL 13.⁸⁸

La calidad de la evidencia es alta y la magnitud de los efectos beneficiosos, moderada; así como de los eventos adversos (EA), pequeña.⁸⁸⁻⁹³ Por ello la relación beneficio/riesgo es favorable a su indicación.⁸⁸⁻⁹³

La evidencia es de grado alto en cuanto a la reducción de las exacerbaciones que requieren CS, la reducción de las exacerbaciones que requieren atención en emergencias o internación, en la ACQ y en la mejoría del FEV₁.⁸⁸⁻⁹³

No hay estudios de costo-efectividad en nuestro país, si bien el costo de la droga es alto, probablemente la relación sea favorable a su uso.

Recomendación

Se recomienda el uso de dupilumab, como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave no controlado con fenotipo T2, en niños desde los 6 años y adultos, o asociado a otras comorbilidades T2 (dermatitis atópica y rinosinusitis crónica con poliposis nasal RSCc/PN) para disminuir la

tasa de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, reducir el uso de CS y mejorar la función pulmonar, sin evidencia de aumento de efectos adversos graves (1 A).

CONCLUSIÓN GENERAL BIOLÓGICOS (TABLA 3)

El asma grave no controlada se asocia a disminución de la calidad de vida, aumento de las exacerbaciones, ingresos hospitalarios con frecuente utilización de corticoides sistémicos y aumento del riesgo de muerte.^{63, 64} Es necesario fenotipificar al paciente con asma grave no controlada (AGNC) para indicar el biológico preciso para cada fenotipo paciente.^{63, 64}

Los biológicos dirigidos a la inflamación tipo 2 han demostrado mejoría en el control de la enfermedad, siempre como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento en pacientes con AGNC (paso 5 GINA, paso 6 GEMA).^{1, 2, 63, 64, 94}

CONCEPTOS FINALES

La metodología modificada Delphi es una técnica bien definida para arribar a consenso de especialistas en áreas de incertidumbre, y es muy útil en particular para la toma de decisiones en situaciones médicas donde la evidencia científica es pobre o no existe.^{13, 14} Una de las fortalezas de este documento es que se arribó dentro de dos rondas a un acuerdo en el 100 % de los participantes. Otra fortaleza es que los especialistas fueron seleccionados por las dos sociedades científicas por su experiencia en los temas por tratar. La técnica Delphi sugiere que hasta la participación de doce especialistas es suficiente y recomendable.^{13, 14} Todos los autores tuvieron la oportunidad de votar libremente y expresar sus posturas en los momentos de debate. Este manuscrito presenta también algunas limitaciones. La ausencia de la participación de médicos clínicos, podría limitar, de alguna manera, la opinión con respecto al tema de adherencia o manejo del asma, particularmente en las formas más leves de la enfermedad. Otra limitación es que la opinión de los especialistas demostrada en la selección de bibliografía que la fundamentó o la experiencia propia en el tema, no refleja toda la evidencia publicada en el área. Además, es de validez temporal limitada, ya que puede cambiar con la aparición de nueva información científica, y que debe ser

TABLA 3. Orientación en la selección del biológico

Características	Anti-IgE	Anti-IL4 R α	Anti-IL5/IL5 R α
Indicación	Asma grave alérgico	Asma grave tipo 2	Asma grave eosinofílico
Grupo de edad	Niños, adolescentes y adultos	Niños, adolescentes y adultos	Adultos
Inicio	Niñez	Niñez o adultez	Adultez
Alergia	Prerrequisito	Independiente de alergia	Independiente de alergia
Biomarcadores dominantes	IgE total sérica	FeNO	Eosinofilia en sangre
IgE total sérica	IgE y peso para cálculo de dosis	Independiente de IgE	Independiente de IgE
Recuento de eosinófilos en sangre	Levemente elevado que responde con incremento del recuento	>150 <1500/ μ l	Prerrequisito; frecuentemente incrementado, > 150 a 300/ μ l
FeNO	Leve respuesta de mejoría con incremento del FeNO	Mejor respuesta si el FeNO es > 25 ppb	Independiente del FeNO
Condiciones coexistentes	RA, RsCc/PN y urticaria crónica	RA, RSCc/PN	RSCc/PN
Exacerbaciones en el año previo	> 2 exacerbaciones	> 2 exacerbaciones	> 2 exacerbaciones

Adaptado de Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386:157-71.

IgE: Inmunoglobulina E.

FeNO: Fracción espirada de óxido nítrico.

RA: Rinitis alérgica.

RSCc/PN: Rinosinusitis con poliposis nasal crónica.

interpretada racionalmente y complementada en el futuro con mayores investigaciones, especialmente en las áreas de mayor incertidumbre.

En conclusión, este documento provee recomendaciones basadas en opinión de especialistas y fundamentada en evidencia científica en cuanto a la importancia en el manejo del asma de mejorar la adherencia al tratamiento y seguimiento través de diferentes estrategias, en especial por el frecuente mal control del asma en nuestro país.^{7,8} Así mismo, provee recomendaciones actualizadas en algunos aspectos críticos del tratamiento desde el asma leve al grave.

Agradecimiento

Los autores agradecen la colaboración de los Dres. Alejandro Videla y, como asesores metodológicos, a Damián Silva y Vanesa Kirchuk.

Conflicto de intereses:

Este manuscrito no fue subvencionado por ninguna compañía farmacéutica, sino que fue un proyecto de educación para pares originado en ambas sociedades científicas auspiciantes.

Pablo Moreno: No tiene conflicto de interés.

Susana Lühning: No tiene conflicto de interés.

Anahí Yáñez: Investigadora de estudios clínicos de GSK, AstraZeneca, Sanofi Chiesi, Novartis, MDS, Roche, Faes, TEVA, Avillon, Bayer, Sanofi Gynzene. Asesoría médica de

GSK, Astra Zeneca, Eurofarma, Sanofi Genzyme, Novartis. Actividades de educación médica continua de Sanofi Genzyme, GSK.

Ana Stock: Investigadora de estudios clínicos para AstraZeneca, Sanofi, GSK, Novartis, Chiesi, Zambón, Bristol, Bayer, MSD y Roche. Actividades de educación médica continua de AstraZeneca, Sanofi, GSK, ELEA Phenix, Novartis. Asesoría médica para GSK, AstraZeneca, Sanofi y ELEA Phoenix.

Gabriel Gattolin: Disertante e Investigador de estudios clínicos de AstraZeneca, Sanofi, Novartis, GSK, Abbvie, Roche, Amgen, Lilly, Pfizer, TEVA Pharma, Chiesi y Takeda.

Walter Mattarucco: Disertante en actividades de educación médica continua de AstraZeneca. Investigador en asma para Novartis, Sanofi, AstraZeneca.

Martín Mailló: Investigador de estudios clínicos para GSK, Novartis, AstraZeneca, Forrest, Pearl, Chiesi, Sanofi, Roche, Janssen, TRL, Insméd y Zambon. Ha recibido honorarios como disertante o consejero de GSK, AstraZeneca, Novartis y Sanofi/Genzine.

Marcos Hernández: Actividades de educación médica continua de ELEA, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, GSK, Tuteur.

Martín Sivori: Actividades de educación médica continua de ELEA, GSK, TEVA, AstraZeneca.

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

A pesar de los avances en el manejo del asma y el tratamiento preventivo que mejora la calidad de vida y disminuye la morbi-mortalidad, sigue existiendo mal control del asma en nuestro país y una inaceptable tasa de hospitalizaciones y mortalidad.

Contribución del artículo al conocimiento actual:

Especialistas de dos sociedades médicas, que están comprometidas en generar acciones para mejorar el control del asma en nuestro país, realizaron recomendaciones adaptadas localmente en diferentes aspectos críticos del manejo de asma y su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Asthma. Difficult to treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and Treatment. 2022. Acceso el 2 de febrero de 2023 en www.ginasthma.org.
- Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, et al. GEMA 5.2. Guía Española para el manejo del asma. ISBN: 978-84-19069-13-9. Acceso el 2 de febrero de 2023 en www.gema.com.
- British Thoracic Society. Sign 158: British Guideline on the management of asthma. 2019.
- Forno E, Gogna M, Cepeda A, et al. Asthma in Latin America. *Thorax* 2015;70:898-905. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207199>
- Arias S, Neffen H, Bossio JC, et al. Prevalence and features of asthma in young adults in urban areas of Argentina. *Arch Bronconeumol* 2018;54:134-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.08.021>
- Neffen H, Fritscher C, Cuevas Schacht F, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) Survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17:191-7. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892005000300007>
- Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, et al. Insights, attitudes and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy J* 2013;6:19. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-19>
- Colodenco D, Neffen H, Baena-Cagnani C, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del asma de difícil control (ADC). *Rev Am Med Resp* 2006:15-36.
- Yang CL, Hicks EA, Mitchell P, et al. Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2021;5:348-61. <https://doi.org/10.1080/24745332.2021.1945887>
- Programa Nacional de prevención y control de las enfermedades respiratorias crónicas. Protocolo de Orientación para el diagnóstico y manejo del asma en adultos. Ministerio de Salud de Nación. Dirección de Promoción de Salud y Enfermedades No Transmisibles. 2015.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:174-81. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.174>
- The Delphi Method. Techniques and Applications Edited by Harold A. Linstone. Portland State University Murray Turoff. New Jersey Institute of Technology 2002 Murray Turoff and Harold A. Linstone.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Acceso el 13 de julio de 2023 en: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Gillissen A. Patient's adherence in asthma. *J Physiol Pharmacol* 2007;58: 205-222.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub3>
- Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: does combining beta-agonists with corticosteroids improve compliance? *Eur Respir J* 1994;7:504-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07030504>
- Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and non-compliance. In: Haynes RB, Taylor WD, Sackett DL, editors. *Compliance in health care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. pp. 11-22.
- Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:817-22. <https://doi.org/10.1164/rccm.200902-0166OC>
- Boslev Barnes C, Suppli Ulrik C. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60:455-68. <https://doi.org/10.4187/respcare.03200>
- Costello RW, Cushen B. Looking back to go forward: adherence to inhaled therapy before biologic therapy in severe asthma *Eur Respir J* 2020;55:20000954. <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2020>
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001005>
- Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004107. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004107>
- Gatheral TL, Rushton A, Evans DJ, Mulvaney CA, Halcovitch NR, Whiteley G, Eccles FJ, Spencer S. Personalized asthma action plans for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:CD011859. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011859.pub2>
- Jeminiwa R, Hohmann L, Qian J, Garza K, Hansen R, Fox BI. Impact of eHealth on medication adherence among patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2019;149:59-68. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.011>
- Murphy JA, Heisser JM, Montgomery M. Evidence-Based Review of Smartphone Versus Paper Asthma Action Plans on Asthma Control. *J Pharm Technol* 2019;35:126-34. <https://doi.org/10.1177/8755122519830446>
- Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017:CD012226. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012226.pub2>
- Jia X. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45:904-7. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13126>
- Fortescue R, Kew KM, Leung ST, Shiu T. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochr Database Syst Rev* 2020;9:CD011293. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011293.pub3>

30. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001186. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>
31. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1825-48. <https://doi.org/10.1111/all.13208>
32. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997;336:324-31. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701303360502>
33. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897-909. <https://doi.org/10.1111/all.12638>
34. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019;74:855-73. <https://doi.org/10.1111/all.13749>
35. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.02.006>
36. Lin SY, Ereksomima N, Kim JM, Ramanathan M, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2049>
37. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1715-25. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3964>
38. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341:468-75. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410702>
39. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>
40. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:18-29. <https://doi.org/10.1111/pai.12661>
41. Pajno GB, Barberio G, de Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01161.x>
42. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, De Beaumont O, Bousquet J. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J*. 2015;8:31. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0079-7>
43. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274>
44. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>
45. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901963>
46. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicenter, superiority, randomized controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8)
47. Tanaka A, Ohta S, Yamamoto M, et al. Tolerability of as-needed treatment with budesonide and formoterol combination in adult patients with mild asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2017;195:A3199.
48. Haahntela T, Tamminen K, Malmberg LP, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. *Eur Resp J* 2006;28:748-55. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00128005>
49. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2021:CD13518. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013518.pub2>
50. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Brit J Pharmacol* 2008; 154:1558-71. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.185>
51. Halpin D. Tiotropium in asthma: what is the evidence and how does it fit in? *World Allergy Org J* 2016;9:29. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0119-9>
52. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomized, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:69-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1)
53. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020;8:1000-12. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9)
54. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomized, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394:1737-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)
55. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomized, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med* 2020;170:106021. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021>
56. Oba Y, Anwer S, Maduke T, Patel T, Dias S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with

- asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;CD013799. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013799.pub2>
57. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008770>
58. Tan LD, Alismai A, Ariue B. Asthma guidelines: comparison of the National Heart, Lung, and Blood Institute Expert Panel Report 4 with Global Initiative for Asthma 2021. *Curr Op Pulm Med* 2022;28:234-44. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000867>
59. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Sys Rev* 2016;CD 011721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011721>
60. Tian JW, Chen JW, Chen R, Chen X. Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: A meta-analysis. *Respir Care* 2014;59:654-66. <https://doi.org/10.4187/respcare.02703>
61. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208606>
62. Scosyrev E, van Zyl-Smit R, Kerstjens H, et al. Cardiovascular safety of mometasone/indacaterol and mometasone/indacaterol/glycopyrronium once-daily fixed-dose combinations in asthma: pooled analysis of phase 3 trials. *Respir Med* 2021;180:106311. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106311>
63. Belguin F, CarDET JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: an European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55:1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>
64. Global Initiative for Asthma. Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. 2018. Acceso el 14 de febrero de 2023 en www.ginasthma.org.
65. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008;31:1379-82. <https://doi.org/10.1183/09031936.00014108>
66. Szeffler SJ, Vogelber C, Bernstein JA et al. Tiotropium Is Efficacious in 6-to 17-Year-Olds with Asthma. Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2286-95. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.019>
67. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>
68. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13: 249-56. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32836093dd>
69. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes - How should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Practice* 2017;5:901-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.015>
70. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochr Database Syst Rev* 2017;9:CD010834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>
71. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>
72. Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00092101>
73. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117880>
74. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Int Med* 2011;154:573-82. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002>
75. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophilic count: The STELLAIR study *Eur Respir J* 2018;51:1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>
76. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: Evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:156-64. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.043>
77. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
78. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
79. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>
80. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clinical Therapeutics*; 2019;41:2041-56. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.07.007>
81. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000151. <https://doi.org/10.1183/13993003.00151-2020>
82. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)
83. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2016;388:2115-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
84. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6:51-64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30344-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30344-2)

85. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:46-59. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30406-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5)
86. Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
87. Korn S, MDA, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:4381-92. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.058>
88. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>
89. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting B2 agonist: a randomized double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5)
90. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
91. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
92. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2018;1:1-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
93. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med* 2021;385:2230-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106567>
94. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1023-42. <https://doi.org/10.1111/all.14221>