

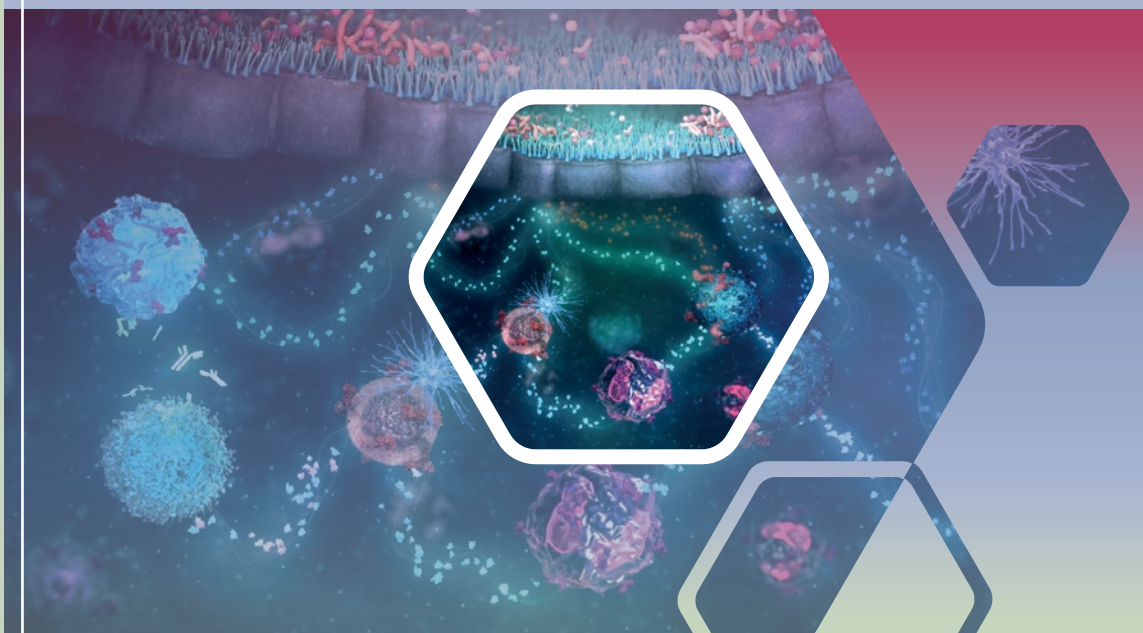
25

preguntas
clave en

Asma grave

AUTORES:

CARLOS CELIS Y AUDREY PIOTROSTANALZKI



PERMANYER
www.permanyer.com

25

preguntas
clave en

Asma grave

AUTORES:

CARLOS ANDRÉS CELIS-PRECIADO, MD, MSc.

Profesor Asistente Medicina Interna y Neumología

Pontificia Universidad Javeriana

Neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna

Hospital Universitario San Ignacio

Bogotá, Colombia

Fellow de Vías Aéreas/Inmunología

Universidad de Sherbrooke, Laboratorio Prisma, Centro de Investigación CRCHUS

Sherbrooke, Quebec, Canadá

AUDREY PIOTROSTANALZKI, MD.

Especialista en Medicina Interna y Neumología

Docente Cátedra de Neumología, Programa de Medicina, CUE Von Humboldt

Neumóloga, Instituto de Diagnóstico Médico

Armenia, Quindío, Colombia



PERMANYER

www.permanyer.com

Código MATPROM: CO-11248. Fecha de preparación (Prep: 09-2023). Código SAP 653714. Si requiere mayor información favor comunicarse con el teléfono abajo. AstraZeneca Colombia SAS, Edificio NAOS, Avenida Carrera 9 No. 101-67, Oficina 601, Bogotá, D.C., tel.: 3257200. En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561 o el link <https://aereporting.astrazeneca.com> seleccionando el país. Link de Data Privacy para reporte de eventos adversos: <https://bit.ly/2ZsHh5J>. Material educativo dirigido al cuerpo médico. La información incluida en esta presentación puede hacer referencia a medicamentos o indicaciones que podrían no estar aprobadas en el país. Se presentan exclusivamente con fines educativos, considerando el derecho de la comunidad médica a estar debidamente informada en relación con los avances científicos más recientes, según lo establece el código de la IFPMA. En ninguna circunstancia esta información debe ser considerada como una recomendación para el uso de medicamentos o indicaciones. Por favor, consulte la IPP local.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2023 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com

ISBN: 978-84-19418-95-1

Ref.: 7738AL231

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Índice

¿Cuáles son las definiciones de importancia en asma y asma grave?	1
¿Cuál es la carga de la enfermedad?	2
¿Cuáles son los endotipos en asma grave?	3
¿Cuáles son los fenotipos en asma grave?	5
¿Cuál es el papel del eosinófilo en el asma grave?	5
¿Cuáles son los desenlaces a modificar en el asma grave?	6
¿Cómo ajustar la terapia inhalada previo al tratamiento biológico en el adulto?	7
¿Qué es la terapia biológica y qué biológicos están disponibles para el tratamiento del asma grave?	7
¿Cuál es la evidencia de omalizumab en el asma grave?	8
¿Cuál es la evidencia de mepolizumab en el asma grave?	9
¿Cuál es la evidencia de benralizumab en el asma grave?	10
¿Cuál es la evidencia de reslizumab en el asma grave?	12
¿Cuál es la evidencia de dupilumab en el asma grave?	13
¿Cuál es la evidencia de tezepelumab en el asma grave?	14
¿Cuáles son los tratamientos disponibles para el manejo del asma grave T2 baja?	15
¿Cuál es la evidencia de azitromicina y termoplastia en el asma grave?	15
¿Qué pautas existen para la selección de terapia biológica en el asma grave?	17
¿Cómo se evalúa la respuesta a la terapia biológica?	17
¿Qué es superrespuesta en asma grave y cuál es la evidencia?	18
¿Qué es remisión en asma grave?	18
¿Cuál es la evidencia de remisión clínica en el asma grave?	19
¿Cuál es la evidencia de remisión completa en el asma grave?	19
¿Cómo abordar la falta de respuesta a la terapia biológica en el asma grave?	20
¿Cómo cambiar el biológico en los casos de asma grave?	20
¿Cuál es el manejo no farmacológico del asma grave?	22
Bibliografía	22

Abreviaturas

ACQ	cuestionario de control del asma	IFN-α	interferon alfa
ACT	test de control del asma	IgE	inmunoglobulina E
AIR	<i>Asthma Intervention Research</i>	IL	interleucina
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax	ILC	célula linfóide innata
anti-IL-5	antiinterleucina 5	IRR	<i>incidence rate ratio</i>
AQLQ	cuestionario calidad de vida en pacientes con asma	LABA	β 2-agonistas de acción prolongada
AZM	azitromicina	LB	linfocito B
CC	citocina	NAEPP	<i>National Asthma Education and Prevention Program</i>
CSO	corticoides orales	PCR	proteína C reactiva
CVF	capacidad vital forzada	RISA	<i>Restudio Research In Severe Asthma</i>
Eos	eosinófilos	RR	riesgo relativo
EREA	enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina	sc.	subcutáneo
FceRI	receptor de alta afinidad	SGRQ	<i>Saint George Respiratory Questionnaire</i>
FeNO	fracción de óxido nítrico exhalado	SMLV	salario mensual mínimo legal vigente
GCI	glucocorticoide inhalado	SNOT-22	encuesta calidad de vida
GEMA	Guía Española para el Manejo del Asma	TB	termoplastia bronquial
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>	Th	célula T colaboradora
GM-CSF	factor estimulador de colonias de granulocito macrófago	TSLP	lilopoyetina estromal tímica
HMC II	complejo mayor de histocompatibilidad tipo II	UCI	unidad cuidados intensivos
		VEF	volumen respiratorio forzado

Prólogo

El asma es una enfermedad heterogénea en la que se produce la inflamación crónica de las vías aéreas, lo cual conlleva síntomas como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, los cuales varían en el tiempo e intensidad, con limitación variable al flujo espiratorio confirmado por pruebas de función pulmonar.

Es una enfermedad prevalente, con 339 millones de personas en el mundo que la padecen, de las cuales entre el 5 y 8% sufren de asma grave. En Colombia, una de cada 12 personas padece la enfermedad. Debido al impacto que tiene en la salud pública y en el deterioro de la calidad de vida de quienes la padecen, es necesario tener claridad sobre su diagnóstico, los factores desencadenantes, el valor de los cuestionarios ACQ y ACT y del tratamiento, y de cómo, a pesar de un tratamiento óptimo y manejo de las comorbilidades, hay pérdida de control de la enfermedad, con necesidad de consultas a urgencias, ciclos de corticoides sistémicos, hospitalizaciones y estancias en UCI.

En el libro *25 preguntas clave en asma grave*, los coautores, los doctores Carlos Andrés Celis Preciado y Audrey Piotrostanalzki Vargas, ambos internistas neumólogos y expertos en asma grave, nos introducen en el asma de una manera sencilla gracias a una estructura didáctica de preguntas y respuestas. Gracias a este método, con enjundiosa destreza en la elaboración y escogimiento tanto del cuestionario como del alcance de las respuestas, el lector, sin sentirlo, se sumerge en una diáfana y comprensible presentación del tema, sin que en ningún momento se pierda la profundidad científica que la obra anuncia desde que se inicia su lectura.

Así, bajo esta técnica metodológica, con una pericia inigualable se desgranar las cuestiones clave y preponderantes del asma grave: su definición, sus fenotipos y endotipos, su diagnóstico y su clasificación; la importancia del eosinófilo, su tratamiento hasta escalar a la terapia biológica, con una selección individual de la misma y la evaluación de la respuesta, y la remisión de la enfermedad y el abordaje de la falta de respuesta a la terapia biológica hasta el viraje del biológico y el arribo a la terapia no farmacológica. Todo ello constituye el fondo del libro.

El lector transita con total facilidad por el camino que los autores han cimentado con gran destreza, logrando construir una obra recomendada para todos: tanto para quienes tienen las competencias en el manejo del asma grave como para quienes se inician en ello.

Enhorabuena bienvenida a la bibliografía del asma, *25 preguntas clave en asma grave*.

Ledys Blanquicett Barrios

Internista Neumóloga

*Presidenta Asociación Colombiana
de Neumología 2021-2023*

Asma grave

¿CUÁLES SON LAS DEFINICIONES DE IMPORTANCIA EN ASMA Y ASMA GRAVE?

Las principales definiciones son:

- *Asma*. El asma es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, y que se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían a través del tiempo y en intensidad, asociada a limitación variable al flujo espiratorio^{1,2}. Esta limitación variable al flujo espiratorio la confirma en pruebas de función pulmonar el hallazgo de por lo menos uno de los siguientes datos²:
 - Variabilidad del pico flujo $\geq 20\%$ o variación espontánea $\geq 12\%$ y 200 ml.
 - Reversibilidad posterior al uso de broncodilatador con mejoría del $VEF_1 \geq 12\%$ y 200 ml.
 - Hiperreactividad de la vía aérea: concentración de provocación causante de caída del 20% en el VEF_1 con metacolina PC_{20M} o histamina $PC_{20H} > 8 \text{ mg/ml}^{-1}$ (o 16 mg/ml^{-1} en pacientes en tratamiento con esteroide inhalado). Dosis de provocación causante de caída del VEF_1 del 15% PD15

manitol $< 635 \text{ mg}$ o caída del $VEF_1 \geq 10\%$ postejercicio.

- Aumento del $VEF_1 \geq 12\%$ y 200 ml después de un ciclo de corticoesteroide sistémico oral durante dos semanas o corticoesteroide inhalado por 4-6 semanas.
- *Asma difícil de tratar*. Término acuñado en el año 2010 en el documento de definición uniforme de gravedad control y exacerbaciones del asma por la Organización Mundial de la Salud³, teniendo algunos ajustes en la medida en que las definiciones de asma cambian con los años. Es el asma que parece cumplir los criterios de asma grave pero cuya respuesta pobre o parcial al tratamiento se asocia a la presencia de otros factores diferentes al asma en sí misma. Estos otros factores pueden ser la pobre adherencia al tratamiento, el mal control de factores desencadenantes ambientales como alérgenos, irritantes químicos y polución, tabaquismo activo o pasivo, existencia de comorbilidades no tratadas y factores psicosociales, entre otros³. En este caso, el tratamiento del asma gira en torno al control de los factores asociados, que requieren un tratamiento adecuado, con lo cual se logra el control, y se excluyen por definición del asma grave⁴.

– *Asma grave*. Aquella asma que, posterior a confirmación diagnóstica, requiere tratamiento con alta dosis de corticoesteroide inhalado más un segundo controlador y/o corticoesteroide sistémico para prevenir la pérdida del control, o que persiste no controlada a pesar de este tratamiento^{4,5}. Incluye tanto a los pacientes controlados como a los no controlados⁶. Es importante descartar el no control de las comorbilidades como distractor causal de la alta intensidad en el tratamiento⁷.

– *Asma grave no controlada*. El asma grave que persiste mal controlada pese a tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados (GCI) en dosis elevada en combinación con $\beta 2$ -agonistas de acción prolongada (LABA) y uso de anticolinérgicos de acción prolongada⁶ o un segundo controlador⁴, o que requiera glucocorticoides sistémicos de mantenimiento (tratamiento con una duración de seis meses al año independientemente de la dosis, o dosis acumulada > 1 g de prednisona o equivalente, independientemente de la duración). Equivalente a los escalones 5 y 6 de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) o 5 de la *Global Initiative for Asthma* (GINA)^{1,6,8}.

Son criterios de pobre control del asma^{4,7}:

- Cuestionario de control del asma (ACQ) consistentemente $\geq 1,5$ o test de control del asma (ACT) < 20 (o no control por NAEPP/guías GINA).
- Exacerbación frecuente definida como el requerimiento de dos o más ciclos de corticosteroides sistémicos cada uno de ≥ 3 días en el año previo.
- Exacerbación grave definida como por lo menos una hospitalización, estancia en UCI o ventilación mecánica en el año previo.
- Limitación al flujo del aire persistiendo la obstrucción por espirometría posbroncodilatador con relación VEF_1/CVF menor del límite inferior de la normalidad y $VEF_1 < 80\%$.

– *Control óptimo*. El control óptimo implica que el paciente esté libre de síntomas diarios y exacerbaciones, la variabilidad de la función pulmonar está minimizada y la calidad de vida no está alterada⁹. Es importante considerar la perspectiva del paciente en torno a sus necesidades, prioridades y la relación riesgo-beneficio^{9,10}. Más adelante se amplía la información en torno al control, control total y remisión.

¿CUÁL ES LA CARGA DE LA ENFERMEDAD?

El asma es una enfermedad crónica no transmisible que afecta a todos los grupos etarios. A nivel global, en el año 2019 afectó a 262 millones de personas y causó 461.000 muertes, la mayoría en países de ingresos bajos y medio bajos¹¹, estimando cerca de 1.000 muertes al día por esta enfermedad a nivel global¹¹.

El asma es la vigésima cuarta causa de años vividos con discapacidad y la trigésima cuarta causa de años de vida ajustados por discapacidad¹¹.

La prevalencia del asma/síntomas de asma es variable, llegando a afectar a entre un 1 y 32% de la población en diferentes países y con diferencias entre ciudades de un mismo país y entre grupos etarios^{6,12-15}, siendo en promedio la prevalencia global del 9,9% para niños, el 11% para adolescentes y el 6,6% para adultos¹¹. De igual forma, la prevalencia de ataques de asma es variable entre las poblaciones, evidenciando en un estudio europeo valores entre 1,3 y 9,7%¹³.

La prevalencia del asma grave es igualmente variable en diferentes regiones, con una prevalencia en la población asmática global estimada entre el 5 y 10%⁸. Para Latinoamérica, se estima que hasta el 31% de los pacientes no están satisfactoriamente controlados en centros especializados⁷.

La prevalencia de fumadores entre pacientes adultos asmáticos varía entre un 5,6% en Letonia hasta un 28,9% en Japón, con una prevalencia promedio del 20%¹⁶.

Según resultados de la encuesta AIR, el porcentaje de niños con ausentismo escolar (pérdida

de días de asistencia a la escuela) por asma también tiene valores variables, siendo del 49% en EE.UU., del 43% en Europa del Este, del 37% en la región del Pacífico asiático (donde llama la atención la existencia de valores extremos, como un 15% en Corea y un 61% en China), del 54% en Europa central y en el Este con un valor del 68% en Rusia y Letonia¹⁶.

Rabe, et al.¹⁶ reportan en su encuesta AIR que el porcentaje de adultos con pérdida de días de trabajo por el asma fue del 25% en EE.UU., del 8% en Corea y del 47% en las Filipinas, con una distribución más uniforme entre las regiones estudiadas¹⁶.

Existen discrepancias entre el nivel de síntomas reportados por los pacientes y la autopercepción del asma, encontrando en la literatura científica que entre un 32 y 49% de los pacientes que experimentan síntomas graves creen tener un control «bueno» o «completo»¹⁶.

En Latinoamérica, la prevalencia promedio del asma en niños es del 17,3% entre los 6 y 7 años y del 15,8% entre los 13 y 14 años^{7,17}.

Para Colombia, la prevalencia de asma aumentó del 10,4% en el año 2004 al 12,1% en los años 2009 y 2010^{18,19}.

En el análisis económico de la enfermedad en Colombia, un estudio publicado en el año 2014 evidenció la existencia de gastos de bolsillo equivalentes al menos a un 6% del salario mensual mínimo legal vigente (SMLV), pago de incapacidades a un 1,3% del SMLV, costos indirectos de un 4,6% del SMLV y costo de acompañantes del 2,97% del SMLV, para un total de gastos equivalentes al 14,87% del SMLV¹⁹.

¿CUÁLES SON LOS ENDOTIPOS EN ASMA GRAVE?

El endotipo se define por una vía patológica y biológica específica que explica las propiedades observables de un fenotipo^{20,21}, un mecanismo molecular fisiopatológico funcional y/o de respuesta a tratamiento claramente definido²². El fenotipo contiene grupos de características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas comunes. Un

ejemplo son los cinco grupos descritos en la cohorte SARP²³. Los endotipos podrían definirse como la unión entre los fenotipos con el hallazgo de las vías fisiopatológicas específicas, evidenciadas y descritas a nivel celular y molecular²⁴, y se encuentran en continua evolución en la medida en que avanza el conocimiento del asma²². Lötvall propone identificar un endotipo en asma por siete parámetros: características clínicas, biomarcadores, fisiología pulmonar, genética, histopatología, epidemiología y respuesta al tratamiento²⁵, de manera que se reconocen subtipos de enfermedad basados en mecanismos fisiopatológicos distintos²⁶.

En la búsqueda de endotipos inflamatorios de la vía aérea en el paciente asmático grave se han encontrado genes epiteliales de importancia en la vía Th2 alta, resaltando tres de ellos: el canal de cloro activado por calcio miembro de la familia 1, la periostina y el inhibidor de la serina peptidasa serpina B2, que disminuyen con el uso de esteroides y se asocian a buena respuesta a la terapia con esteroides^{20,27}, sustentando el hallazgo de dos endotipos principales, el T2 alto y el T2 bajo²⁴. Existe una respuesta TCD4+ dominante en asma en la cual la subpoblación de células T colaboradoras (Th) tipo 2 genera una inflamación predominante eosinofílica por medio de las interleucinas (IL) 4, 5 y 13. De la misma forma, las células linfoides innatas (ILC) del grupo 2 producen IL-5 e IL-13, y son estimuladas por la liberación de mediadores derivados del epitelio, llamados alarminas (IL-25, IL-33 y lipopoyetina estromal tímica [TSLP]), en respuesta al estrés generado en el epitelio de la vía aérea por infecciones o inflamación, y tienen un papel amplificador de la respuesta inflamatoria y en la remodelación y reparación tisular. La respuesta inflamatoria generada por los linfocitos TCD4+ tipo Th2 y amplificada por las ILC2 conforman la respuesta inflamatoria tipo 2, con su activación eosinofílica y producción de inmunoglobulina E (IgE) por parte de las células B²⁴. Igualmente se ha evidenciado un papel asociado del mastocito y los basófilos en correlación con la gravedad del asma²⁴.

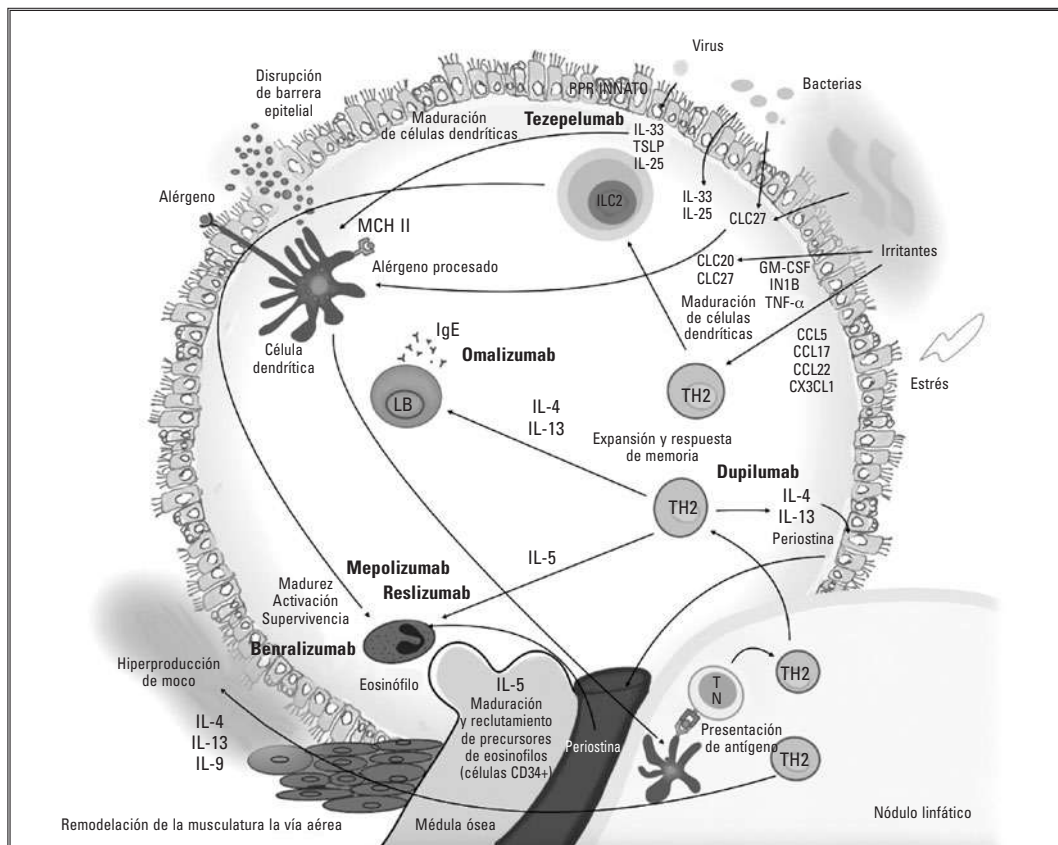


Figura 1. Gráfica de algunas de las vías inflamatorias de importancia en la inmunopatología del asma y puntos de acción de la terapia biológica (adaptado de Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel H K. Asthma. Lancet. 2018;391:783-800; Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Sly PD. Asthma. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15025; Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy. 2008;38:872-97, y Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. Nature Medicine. 2012;18:673-83).

En los endotipos T2 altos se han evidenciado diferentes fenotipos, como el asma alérgica de inicio temprano, el asma eosinofílica de inicio tardío y la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), y se han identificado biomarcadores como los eosinófilos séricos y en esputo, IgE total sérica, panel de sensibilización alérgica, fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), periostina, dipeptidil peptidasa 4 y niveles urinarios de leucotrieno ⁴²⁴.

Por el contrario, el endotipo T2 bajo o no T2 alto se caracteriza por la ausencia de biomarcadores de la respuesta T2 alto y baja respuesta a

corticoides, con activación de las vías Th1 y/o Th17 y niveles elevados de interferón γ , y puede definirse según su celularidad en predominantemente neutrófilico o, si no hay una predominancia celular, en paucigranulocítico²⁴. En este endotipo se encuentran los fenotipos no atópico, fumadores, relacionado con obesidad y de inicio en la vejez, y se han identificado biomarcadores como el recuento de neutrófilos en esputo inducido, niveles de metaloproteína 9 en el BAL (esta última con rol descrito en remodelación de la vía aérea del paciente asmático) y niveles séricos de IL-6²⁴ (Fig. 1).

¿CUÁLES SON LOS FENOTIPOS EN ASMA GRAVE?

La guía latinoamericana de asma grave define fenotipo en asma grave a las características biológicas y clínicas que incluyen rasgos moleculares, genéticos, celulares, morfológicos y fisiológicos que permiten orientar el comportamiento esperado de la enfermedad y la respuesta a intervenciones terapéuticas⁷. Igualmente sugiere la necesidad de identificar una fenotipificación diferencial con las formas menos severas de la enfermedad⁷.

Es así como en la práctica clínica del asma grave se han establecido tres fenotipos no excluyentes entre sí: dos pertenecientes al asma T2 alta y uno al asma T2 baja^{6,7}.

La guía ALAT define biomarcadores como aquellas sustancias predictoras de respuesta terapéutica que son medibles en tejido o productos biológicos. Entre ellos se identifican la medición de eosinófilos en sangre, niveles de recuento diferencial de eosinófilos en esputo, medición de FeNO, medición de niveles de IgE sérica y específica, y pruebas cutáneas⁷.

El fenotipo alérgico T2 alto es aquel en el cual existe como base inflamatoria una activación de las células Th2 y producción de IL-4, IL-5 e IL-13 con cambio de isotipo en los linfocitos B, generando producción de IgE. De esta forma, lo caracteriza la presencia clínica de síntomas alérgicos asociados a la sensibilización a alérgenos confirmada por pruebas cutáneas y/o IgE específica. Los biomarcadores principales son la IgE específica, las citocinas Th2 y la periostina, y puede asociarse la presencia de eosinófilos y neutrófilos en esputo⁶.

Es más frecuente en pacientes con asma de inicio temprano (antes de los 12 años de edad)⁷, tiene una base atópica y se estima que se encuentra presente en el 40-50% de los pacientes con asma grave⁶.

Este fenotipo incluye como una de sus formas graves la aspergilosis broncopulmonar alérgica⁶.

El fenotipo eosinofílico T2 alto se caracteriza por la presencia de eosinófilos elevados en biopsias bronquiales, esputo y en medición periférica

en sangre. Puede asociarse a la presencia de rinosinusitis crónica/poliposis nasal y EREA, estimándolo presente en aproximadamente el 25% de la población⁶.

El fenotipo mixto T2 alto comparte características del alérgico y el eosinofílico.

El fenotipo T2 bajo o no T2, según la GEMA, es aquel en el cual hay un perfil paucigranulocítico con neutrofilia y ausencia de eosinofilia, bajos niveles de FeNO y baja respuesta a corticoides⁶.

Es así como los fenotipos del asma evolucionan a endotipos combinando las características clínicas con vías fisiopatológicas identificables⁴ y pueden estar presentes en más de un endotipo, logrando dilucidar la relación fenotipo-endotipo²⁵.

¿CUÁL ES EL PAPEL DEL EOSINÓFILO EN EL ASMA GRAVE?

El recuento de eosinófilos en sangre constituye uno de los biomarcadores más importantes en la evaluación del paciente con asma grave, al cumplir con todos los requisitos que señalan la relevancia clínica de un biomarcador (SAVED)^{22,28-30}:

- *Superior*: supera al estándar corriente previo, que sería no usar biomarcador.
- *Actionable*: cambia el manejo del paciente.
- *Valuable*: mejora los desenlaces del paciente.
- *Economical*: es de costo aceptable.
- *Deployable*: puede ser implementado en la práctica diaria.

Los diferentes biomarcadores son:

- *Biomarcador predictor de riesgo*: varios estudios han señalado que, en asma grave, la elevación de los eosinófilos en sangre (> 300 cel/ml) incrementa el riesgo de exacerbaciones, con un efecto adicional en el caso de elevación simultánea de la FeNO^{22,28-30}.
- *Biomarcador diagnóstico*: según la estrategia GINA, la presencia de un recuento de eosinófilos en sangre por encima de 150 cel/μl en un paciente con asma grave, con o sin esteroide sistémico, permite identificar la presencia de inflamación tipo 2, lo que confiere al paciente un posible beneficio de la terapia biológica^{22,28-30}.

– **Biomarcador predictor de respuesta:** la elevación de eosinófilos en sangre (> 300 cel/ml) en asma grave predice la repuesta a omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab³¹.

Si los eosinófilos se reducen de forma significativa o se eliminan por completo con el fin de reducir los efectos negativos de la inflamación eosinofílica en enfermedades como asma, EPOC, rinosinusitis crónica con pólipos nasales, granulomatosis eosinofílica con poliangéitis y síndrome hipereosinofílico, ¿estarían estos pacientes en riesgo de infecciones u otras enfermedades?³² El desarrollo de modelos en ratón en los que se ha eliminado el linaje de los eosinófilos, las observaciones en pacientes que carecen naturalmente de eosinófilos y los datos procedentes de estudios de terapias médicas de depleción de eosinófilos indican que la ausencia de eosinófilos no es perjudicial para la salud y respaldan la conclusión de que, incluso si ciertas funciones homeostáticas de los eosinófilos pueden demostrarse en modelos animales controlados e *in vitro*, la evolución de la especie humana parece haber proporcionado suficiente redundancia inmunitaria como para poder sobrevivir sin eosinófilos³².

¿CUÁLES SON LOS DESENLACES A MODIFICAR EN EL ASMA GRAVE?

La GEMA 5.3 concuerda con el documento estratégico para el manejo del asma 2023 generado por la GINA en la importancia de tener como objetivo lograr y mantener el control de la enfermedad, prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, y reducir la mortalidad. Ambas asociaciones lo proponen desde el análisis de dos dominios: el control actual y el riesgo futuro^{1,6}.

Considerando esto, los desenlaces a modificar en el tratamiento del asma grave son control de los síntomas, desaparición de los episodios de crisis y mejoría en la función pulmonar y la calidad de vida, guiados a las necesidades individuales de cada paciente.

Las crisis asmáticas son eventos que potencialmente pueden poner en riesgo la vida del paciente generando mortalidad³³, siendo un factor de riesgo independiente de la severidad de la enfermedad³⁴ pero asociado a múltiples posibles causas, algunas de las cuales son prevenibles, como el tratamiento inadecuado para el grado de enfermedad y el consumo de tabaco, entre otras³⁵, y otras requieren el análisis y acciones más complejos, como las infecciones virales, la falta de acceso al sistema de salud, la urbanización y la pobreza³⁶.

Los episodios de pobre control del asma se pueden caracterizar por el aumento del requerimiento de medicación de rescate, reducciones en el pico flujo inspiratorio o requerimiento de uso de corticosteroides sistémicos para lograr el control de los síntomas^{33,37}.

De esta manera se consideran de importancia en adultos indicadores como el ACQ, en el cual un valor $< 0,75$ denota control, de $0,75$ a $1,5$ que podría no estar controlado y valores $> 1,5$ se asocian a una alta^{38,39} probabilidad de pobre control. En el ACT, valores entre 20 y 25 denotan buen control del asma, de 16 a 19 que el asma no está bien controlada y valores entre 5 y 15 denotan un pobre control del asma^{1,40}.

Durante el envejecimiento existe decline en la función pulmonar, siendo posible un decline de hasta $15-20$ ml/año en adultos sanos nunca fumadores⁴¹. Unos valores superiores definen un decline acelerado en la función pulmonar y riesgo de desarrollo de obstrucción al flujo de aire no totalmente reversible.

Respecto a la calidad de vida, el cuestionario AQLQ de 32 ítems se ha utilizado para evaluar el control del asma con una escala de 7 puntos, con una diferencia mínima significativa de 0,5 puntos, moderada hasta 1,5 puntos y cambio mayor en superiores a 1,5 puntos^{42,43}, siendo utilizado para evaluar la respuesta a diferentes intervenciones, que van desde el acceso a centros de asma grave⁴⁴ hasta la medición posterior a intervenciones farmacológicas específicas.

En torno a la terapia biológica se han medido diferentes resultados de respuesta, como reducción

de las exacerbaciones, reducción en el uso de esteroides sistémicos y mejoría en la función pulmonar, que se verán de forma individual en las preguntas de terapia biológica⁴⁵. De la misma forma se han buscado criterios de respondedores a respuesta, definiendo esta «respuesta» en torno a los resultados obtenidos para un tiempo específico en búsqueda de un resultado positivo en la evaluación global de efectividad comparando información previa al inicio del biológico con los resultados posteriores al uso del mismo. Este tema también se desarrollará en las preguntas de cada medicamento específico⁴⁵.

¿CÓMO AJUSTAR LA TERAPIA INHALADA PREVIO AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN EL ADULTO?

Existen lineamientos para el tratamiento del asma, con evidencia de larga data de control con el seguimiento y escalamiento de terapia según sea requerido y guiado por lineamientos⁴⁶. Estos lineamientos son actualizados por diferentes iniciativas y sociedades científicas, que buscan el objetivo común de lograr un adecuado control y tratamiento en los pacientes con asma.

La GEMA 5.3 recomienda en pacientes con asma grave no controlada un abordaje por pasos, donde el primer paso incluye la confirmación diagnóstica, descartando enfermedades simuladoras de asma, y el segundo paso gira en torno a optimizar el tratamiento comprobando la adherencia, adecuada técnica inhalatoria e identificando factores de riesgo y comorbilidades que requieran intervención⁶. La GINA recomienda considerar otras medidas no farmacológicas como ejercicio, pérdida de peso, higiene bronquial y vacunación para influenza y Covid-19¹. Finalmente, el tercer paso incluye fenotipificación para un tratamiento dirigido⁶.

De igual manera, como terapia de base la GEMA 5.3 recomienda educación en asma igual que la realizada en población asmática no grave, incluyendo técnica inhalatoria, adherencia al tratamiento y cese tabáquico, e inicio de medidas

terapéuticas para el tratamiento oportuno de las comorbilidades. Para la terapia farmacológica dirigida al asma recomienda como terapia de base el uso de la combinación GCI a dosis alta + broncodilatador inhalado LABA, esto asociado a un tercer medicamento controlador, habitualmente tiotropio⁶. La GINA recomienda considerar el uso de un antagonista de receptor de leucotrieno si no se estaba usando previamente, aunque a decisión del médico tratante¹.

Existe evidencia en torno al uso de anticolinérgicos de acción prolongada asociado al esquema de GCI a dosis alta + broncodilatador inhalado LABA⁷.

En cuanto a la teofilina, la guía latinoamericana de asma grave basada en la evidencia 2020 «no encuentra evidencia de beneficio ni perfil de seguridad de la teofilina en pacientes adultos con asma grave», por lo que no recomienda su uso, y reporta requerir más estudios que logren demostrar la eficacia y la seguridad en estos pacientes, para ellos con nivel de evidencia 1 y grado de recomendación B⁷.

Una vez se tenga esta base terapéutica sin lograr el control del asma y previa fenotipificación, se recomienda considerar avanzar a opciones como terapia biológica dirigida, azitromicina o termoplastia según sea el caso⁶. También se reconoce la existencia de casos en que pudiera requerirse el uso de glucocorticoides sistémicos a la mínima dosis necesaria y por el menor tiempo posible, considerando el riesgo de efectos secundarios por el perfil farmacológico de este medicamento, con disminución de dosis lenta y progresiva según tolerancia⁶.

¿QUÉ ES LA TERAPIA BIOLÓGICA Y QUÉ BIOLÓGICOS ESTÁN DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE?

Los medicamentos biológicos son principios activos obtenidos de material biológico. Si para su obtención se requiere implantar material genético con tecnología de ARN recombinante, se definen como biotecnológicos, y si la patente del

Tabla 1. *Biológicos disponibles en Colombia para el tratamiento del paciente con asma grave y sus mecanismos de acción*

Nombre	Objetivo	Presentación	Dosis
Omalizumab	Unión a IgE circulante	Inyectable sc.	Según peso y niveles iniciales de IgE, administración sc. cada 2-4 semanas
Benralizumab	Receptor α de IL-5-anti-IL-5R	Inyectable sc.	30 mg sc. cada 4 semanas las tres primeras dosis, y dosis de continuidad de 30 mg cada 8 semanas
Mepolizumab	Ligando de IL-5-anti-IL-5	Inyectable sc.	100 mg sc. cada 4 semanas
Dupilumab	Receptor α de IL-4-anti-IL-4R α	Inyectable sc.	Dosis de carga de 400/600 mg y de continuidad de 200/300 mg sc. cada 2 semanas Dosis variable según la indicación

Adaptado de Lily A, Laulajainen-Hongisto A, Toppila-Salmi S. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):1-21.

medicamento biológico caduca, las copias de los productos biológicos originales se denominan biosimilares⁴⁷.

La nomenclatura de los anticuerpos monoclonales se define por un esquema establecido para identificar las clases de medicamentos a través de morfemas. El prefijo es el nombre que aporta el laboratorio, que va seguido por un lexema o raíz que se subdivide en dos: el primero generado por el objetivo o blanco terapéutico, siendo en nuestro caso -(i)- para el sistema inmunológico, y el segundo asociado al origen del anticuerpo monoclonal, siendo -o- para origen murino, -u- humano, -xi- quimérico y -xizu- quimérico humanizado, y finalmente se añade el sufijo -mab para denotar que se trata de un anticuerpo monoclonal. Esta nomenclatura se adhiere a la normatividad de nomenclatura planteada por la Organización Mundial de la Salud⁴⁸ y, en consonancia, con la reglamentación colombiana para el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario según el Decreto 1782 de 2014⁴⁹.

Para el asma, el primer medicamento biológico en estar disponible fue un anticuerpo monoclonal humanizado con tecnología de ADN recombinante de origen murino que se une selectivamente a la IgE humana (anti-IgE), el omalizumab⁵⁰.

En la medida que ha avanzado el conocimiento de la cascada inmunológica en el asma, se ha logrado guiar la terapia a nuevos objetivos, principalmente guiados a controlar la respuesta inflamatoria T2 alta.

Actualmente, a nivel global se cuenta con omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab⁵⁰, todos con objetivos específicos en la cascada inflamatoria, pero no todos disponibles en Colombia. Por ser medicamentos de importancia académica, se discutirán cada uno por separado (Tabla 1).

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE OMALIZUMAB EN EL ASMA GRAVE?

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a la IgE libre⁵¹. La interacción entre el dominio C3e de la IgE y su receptor de alta afinidad FcεRI en mastocitos, basófilos, monocitos, eosinófilos y células de Langerhans⁵²⁻⁵⁴ lo hace indicado para pacientes con asma alérgica grave con sensibilización alérgica y niveles de IgE elevados⁵², con autorización en diferentes partes del mundo a partir de los seis años de edad^{8,55} y con dosificación guiada por peso y niveles de IgE total en sangre periférica a un valor no superior a 1.200 mg/mes⁸.

En el año 2001, Busse, et al. demostraron en un estudio de fase III con 525 pacientes con asma grave alérgica que la terapia con omalizumab comparada con la terapia estándar permitía menos número de exacerbaciones por persona comparado con placebo con tratamiento con dosis estables de esteroide inhalado (0,28 vs. 0,54; $p = 0,006$) y menor porcentaje de personas experimentando exacerbaciones comparado con placebo con tratamiento con dosis estables de esteroide inhalado (14 vs. 23%; $p = 0,009$). En la fase de disminución de dosis del esteroide inhalado se mantuvo la tendencia (0,28 vs. 0,54 [$p = 0,006$] y 14 vs. 23% [$p = 0,004$], respectivamente), a la vez que permitía una mejoría en la función pulmonar y una disminución de requerimiento de medicación de rescate⁵⁶, con otras publicaciones con resultados comparables⁵⁷⁻⁶⁰. En un análisis *post hoc* realizado con información de los estudios 008, 009, 011, EXTRA, INNOVATE, ALTO, ETOPA y SOLAR se encontró en adolescentes una diferencia positiva del VEF₁ prebroncodilatador con el tratamiento con omalizumab respecto a la terapia estándar de hasta 120 ml⁶¹.

En el estudio de HANANIA (2011) en pacientes con asma grave no controlada de entre 12 y 75 años, al comparar los resultados del tratamiento con omalizumab versus la terapia estándar más placebo se demostró una reducción de las exacerbaciones de 0,66 a 0,88 por paciente, para una reducción relativa del 25%, mejoría en la calidad de vida por AQLQ de 0,29 puntos, disminución de las inhalaciones de albuterol de -0,27 inhalaciones/día y disminución del puntaje medio de síntomas de asma en -0,26 puntos, con un perfil de seguridad similar al del grupo de placebo⁵¹.

El estudio SOLAR reportó tolerancia y efectividad en prevenir las exacerbaciones y mejoría de la calidad de vida en los pacientes con asma grave concomitante con rinitis alérgica persistente⁶².

Una cohorte de 18 pacientes de seguimiento de control del asma en pacientes que suspendieron omalizumab tras seis años de tratamiento encontró en la mayoría de los pacientes estabilidad clínica, que se asocia a la regulación a la baja en la sensibilidad a los alérgenos de los basófilos⁶³.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE MEPOLIZUMAB EN EL ASMA GRAVE?

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal antiinterleucina 5 (anti-IL-5). Su dosis en adultos es de 100 mg cada cuatro semanas por vía subcutánea⁵⁰. Se ha evidenciado eficacia en pacientes con asma grave eosinofílica con recuento de eosinófilos en sangre > 150 Eos/ml⁸. La indicación de mepolizumab en Colombia según el registro INVIMA 2022MBT-0000061, con expediente sanitario 20188045, es «tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados y un controlador adicional».

El estudio DREAM encuentra en 621 pacientes con asma grave eosinofílica asignados a placebo versus intervención con mepolizumab 75 mg, mepolizumab 250 mg y mepolizumab 750 mg efectividad y tolerancia, con disminución de las exacerbaciones clínicamente significativas en los grupos tratados con mepolizumab del 48, 39 y 52%, respectivamente⁶⁴.

El estudio SIRIUS, realizado en 135 pacientes con asma eosinofílica grave, evidencia un control del asma disminuyendo el uso de corticoides, reduciendo las exacerbaciones y optimizando el control del asma, al encontrar que la administración de mepolizumab 100 mg cada cuatro semanas tiene una probabilidad de reducción de dosis de corticoides 2,39 veces mayor en el grupo de mepolizumab que en el grupo de placebo (IC 95%: 1,25-4,56; $p = 0,008$), con una reducción media de la dosis del 50% comparado con no reducción en placebo. En las exacerbaciones, se produjo una reducción del 32% de la tasa anualizada de exacerbaciones (1,44 vs. 2,12; $p = 0,04$) y una reducción de 0,52 puntos en los síntomas en el cuestionario ACQ5, logrando una diferencia mínima clínicamente significativa⁶⁵.

El MENSA, un estudio aleatorizado y doble ciego realizado en 576 pacientes asignados a tres grupos (placebo, mepolizumab 75 mg IV o mepolizumab 100 mg SC), reporta como resultado

una reducción de las exacerbaciones mayor en el grupo de mepolizumab 100 mg SC (53%; IC 95%: 36-65; $p = 0,001$), con mayor reducción de las exacerbaciones en el 61% en el grupo que recibió mepolizumab SC, aumento del VEF₁ 100 ml mayor en el grupo IV versus placebo ($p = 0,02$) y 98 ml en el grupo SC versus placebo ($p = +0,03$), y mejoría del ACQ5 de 0,42 en el grupo IV versus 0,44 puntos en cada grupo, respectivamente⁶⁶.

Con evidencia en la vida real, el estudio REDES, realizado en España en adultos mayores de 18 años, multicéntrico y de fase IV, encontró efectividad reduciendo las exacerbaciones clínicamente significativas, optimizando la función pulmonar y disminuyendo la dependencia de corticoides sistémicos y la dosis media de corticoides sistémicos al año de tratamiento, independientemente del nivel de eosinófilos de base⁶⁷.

Otro estudio de 61 pacientes, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y de grupo paralelo, encontró una reducción de las exacerbaciones y mejoría en AQLQ, aunque sin cambios significativos en el VEF₁ posbroncodilatador o FENO. Igualmente, los autores reportan reducción en el grosor de la pared bronquial, pero refieren requerir más estudios en torno a este hallazgo⁶⁸.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE BENRALIZUMAB EN EL ASMA GRAVE?

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el receptor α de la IL-5 y con función efectora, que depleta los eosinófilos y basófilos a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos tomando como células efectoras las *natural killer*^{8,69}.

Su administración es subcutánea, con una dosis de inicio de 30 mg cada cuatro semanas las tres primeras dosis y continuidad de 30 mg cada ocho semanas.

Está indicado en pacientes con asma grave eosinofílica no controlada, con estudios que demuestran su eficacia y seguridad. La indicación de benralizumab en Colombia según el registro

INVIMA 2018MBT-0018668, con expediente sanitario 20145261, es tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en sangre $> 300 \text{ cel}/\mu\text{l}$ o $> 150 \text{ cel}/\mu\text{l}$ si están en tratamiento con corticoesteroides orales), con exacerbaciones frecuentes con o sin hospitalización a pesar de una adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, y de la administración en dosis plena de corticoesteroides inhalados u orales y β -agonistas de acción prolongada.

El CALIMA es un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado por placebo y de fase III con pacientes entre los 12 y 75 años con asma no controlada con combinación de corticoide inhalado a dosis media-alta más broncodilatador de acción prolongada asociado a una historia de dos o más exacerbaciones en el año previo. Un total de 1.306 pacientes fueron asignados a tres grupos: un grupo con terapia estándar más placebo y dos grupos con benralizumab a dosis diferentes, el primero con benralizumab 30 mg cada cuatro semanas y el segundo con benralizumab 30 mg cada ocho semanas durante 56 semanas. En el estudio se evidencia una reducción de las tasas de exacerbación anuales para los grupos que usan benralizumab cada cuatro semanas (tasa de 0,6 [IC 95%: 0,48-0,74]), cada ocho semanas (tasa de 0,60 [IC 95%: 0,48-0,74]) y placebo (tasa de 0,93 [IC 95%: 0,54-0,82])⁷⁰.

El SIROCO es un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado por placebo y de fase III con pacientes de 12 a 75 años con diagnóstico médico de asma durante un mínimo de un año con por lo menos dos exacerbaciones mientras están en tratamiento con LABA más corticoide inhalado a dosis altas en el año previo. De 2.681 pacientes iniciales, 1.205 fueron asignados a los grupos de benralizumab 30 mg cada cuatro semanas, benralizumab 30 mg cada ocho semanas o placebo por 48 semanas, estratificados en 2:1 según el recuento de eosinófilos < 300 o $\geq 300 \text{ cel}/\text{ml}$. El estudio evidencia que, comparado con placebo, el benralizumab reduce la tasa anual de exacerbaciones en las 48 semanas en el grupo de cada cuatro semanas (RR: 0,55; IC 95%:

0,42-0,71; $p < 0,0001$) o cada ocho semanas (0,49; 0,37-0,64; $p < 0,0001$)⁷¹.

Al revisar la eficacia en el subgrupo de pacientes con eosinófilos > 300 cel/ml recibiendo altas dosis de esteroides inhalados en los estudios CALIMA y SIROCO, se evidencia una disminución de la tasa anual de exacerbaciones del 36% para el grupo de cada cuatro semanas y del 28% para el grupo de cada ocho semanas en el CALIMA, y del 45% en el de cada cuatro semanas y del 51% en el de cada ocho semanas en el SIROCO. En cuanto al VEF_1 prebroncodilatador, hay un aumento en ambos estudios en todos los grupos, siendo en el CALIMA de 125 ml en el grupo de cada cuatro semanas y de 116 ml en el de cada ocho semanas, y en el SIROCO, de 106 y 159 ml, respectivamente. Respecto a los síntomas, la disminución en el puntaje total de síntomas de asma fue no significativa para los grupos de cada cuatro semanas y significativa para los grupos de cada ocho semanas de 0,23 puntos en el CALIMA y de 0,25 puntos en el SIROCO⁷⁰.

El estudio reporta una adecuada tolerancia al medicamento en los pacientes con asma grave no controlada con eosinófilos sistémicos ≥ 300 cel/ml.

El estudio de extensión BORA busca evaluar como objetivo principal la seguridad de la molécula, dando continuidad al tratamiento con benralizumab de los pacientes en los grupos de cada cuatro semanas/cada cuatro semanas y cada ocho semanas/cada ocho semanas de los estudios predecesores SIROCO y CALIMA, y aleatorizar 1:1 a los pacientes de placebo a terapia placebo/cada cuatro semanas o placebo/cada ocho semanas, con 1.926 pacientes aleatorizados en su estudio de extensión a un año. Los autores reportan que los eventos adversos más comunes en todos los grupos fueron infección del tracto respiratorio superior (14-16%) y deterioro del asma (7-10%). Los eventos adversos serios más comunes fueron deterioro del asma (3-4%), neumonía (< 1 -1%) y neumonía causada por infección bacteriana (0-1%). También reportan que los pacientes que tuvieron que discontinuar su tratamiento por un evento adverso, evento adverso serio o cualquier evento adverso fueron similares entre los pacientes

originalmente asignados a benralizumab a los que estaban originalmente en el grupo de placebo, y quienes querían continuar la terapia pasaban al protocolo MELTEMI (extensión a 130 semanas). Como conclusión, los autores consideran que los dos años de resultados de seguridad validan lo observado en estudios previos sin consecuencias nuevas a la depleción de eosinófilos prolongada, con incidencia de otros eventos adversos serios incluyendo infecciones oportunistas similares durante el segundo año⁷².

El ZONDA es un estudio aleatorizado y controlado en el que se aleatorizan 220 pacientes a dos grupos: benralizumab 30 mg cada cuatro semanas o cada ocho semanas. El estudio evidencia una reducción de la dosis media de corticoides del 75 versus 25% en el grupo de placebo, con $p = 0,001$ en ambos grupos. La probabilidad de reducir la dosis de esteroides fue cuatro veces mayor con benralizumab que con placebo, y la tasa de exacerbación anual un 55% menor en el grupo de cada cuatro semanas versus placebo y un 70% menor en el grupo de cada ocho semanas versus placebo, mostrando beneficios clínicamente relevantes y significativos al comparar con placebo el uso de glucocorticoides orales y tasas de exacerbación. En resultados, los autores reportan que a las 28 semanas no hubo cambios significativos en el VEF_1 comparado con placebo y que las frecuencias de eventos adversos fueron similares en todos los grupos⁷³.

El estudio de extensión a cinco años MELTEMI inicia con 446 pacientes provenientes de los estudios SIROCO, CALIMA y ZONDA, que posteriormente entraron al estudio de extensión BORA y fueron asignados a terapia con benralizumab, de los cuales finalizan el 86% (384 pacientes) recibiendo benralizumab por cuatro años o más. La tasa de eventos adversos entre los grupos de tratamiento es de 28,5-32,5 por 100 pacientes-año y la de eventos adversos serios de 6,3-8,4 por 100 pacientes-año, respectivamente, consideradas por los investigadores bajas, estables en el tiempo y sin aumento con la exposición. En los pacientes de cada ocho semanas con eosinófilos ≥ 300 cel/ml y corticoides en dosis altas reportan

que por lo menos el 75% permanecieron libres de exacerbaciones anuales durante el periodo de análisis. También reportan seguridad y tolerancia en los pacientes tratados por cinco años⁷⁴.

El estudio PONENTE busca mantener por cuatro semanas la reducción del 100% del uso de corticoides sistémicos sin deterioro del asma, o lograr una dosis < 5 mg/día de prednisolona si la razón de no poder retirar el 100% del medicamento es insuficiencia suprarrenal. Ofrece un algoritmo para disminuir la dosis del esteroide sistémico en los pacientes con asma con uso crónico del mismo⁷⁵. Se logró retirar el glucocorticoide oral en el 62,5% de los casos y una disminución por debajo de 5 mg/día o retirada en el 80% independientemente del valor de los eosinófilos basales, y hasta el 60% de los pacientes presentaban un grado de insuficiencia suprarrenal⁸.

El estudio ANDHI demuestra la eficacia de benralizumab para los pacientes con asma grave eosinofílica y poliposis nasal con una mejoría en el SNOT-22 en el 71,3% de los pacientes versus el 45,5% con placebo, con mejoría en la función pulmonar en 0,16 l y calidad de vida de 8,11 puntos según el cuestionario SGRQ⁷⁶.

En el estudio italiano de vida real ANANKE, se encontró que, de 205 pacientes evaluables, el 25,9% requerían tratamiento crónico con esteroide sistémico a una dosis media de 10 mg de prednisona o equivalente previo al tratamiento con benralizumab. Durante el tratamiento se logró interrumpir la terapia con corticoesteroides orales en el 43,2% de los pacientes, y en quienes no se interrumpió se redujo la dosis en el 56% a 4,4 mg de prednisona o equivalente. Se aumentó el número de pacientes libres de exacerbaciones al 81%, y de los que se exacerbaron sólo nueve pacientes (24,3%) experimentaron un evento adverso serio. Los autores reportan una mejoría en la función pulmonar de 300 ml a la semana 48 del VEF₁ y de 100 ml en la capacidad vital forzada. El 97,4% no consultaron a urgencias y el 97,9% no requirieron hospitalizaciones⁷⁷.

Por otra parte, Kavanagh, et al. encuentran una disminución del 72% de la tasa de eventos adversos, un 56% logran disminuir la dosis de

prednisolona a menos de 10 mg/día y el 51% logran dejar la terapia con corticoides orales. El 39% logran la definición de superrespondedores (cero exacerbaciones y no requerimiento de esteroide sistémico) y el 86% de respondedores (reducción del 50% en la tasa de exacerbación anualizada o en la dosis de corticoide sistémico de mantenimiento tras las 48 semanas de tratamiento), y el 13,8% no responden a la terapia con benralizumab⁷⁸.

En su estudio ZEPHYR, Chung encuentra en población de EE.UU. un 55% de reducción en las tasas de exacerbación posterior al inicio con benralizumab, al igual que una reducción del 42% en las hospitalizaciones, del 46% en las visitas a urgencias y del 57% en las visitas ambulatorias, con reducción del costo de las exacerbaciones en US\$ 6.439 (13.559 vs. US\$ 7.120; $p < 0,01$)⁷⁹.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE RESLIZUMAB EN EL ASMA GRAVE?

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa a través del bloqueo de la IL-5 circulante, de administración intravenosa e indicado en pacientes con asma grave no controlada con eosinófilos séricos > 400 cel/ml. En el subgrupo con un menor número de eosinófilos no mostró resultados significativos en el control de los síntomas ni en la función pulmonar⁸⁰.

En pacientes con asma no controlada con dosis medias de esteroide inhalado, con eosinófilos séricos > 400 cel/ml y entre los 12 y 75 años, aleatorizados a reslizumab 0,3 o 3 mg/kg o placebo, se evidenció mejoría del VEF₁ versus placebo de 115 ml (IC 95%: 16-215; $p = 0,0237$) y 160 ml (IC 95%: 60-259; $p = 0,0018$), y se logró una mejoría clínicamente significativa de la calidad de vida medida por AQLQ en dosis de 3 mg/kg versus placebo y del ACQ, con una seguridad comparable con dosis de 0,3 mg/kg⁸¹.

En dos estudios multicéntricos, doble ciego, de grupo paralelo, aleatorizados, controlados por placebo y de fase III, en 2.597 pacientes se evidenció en ambos estudios una reducción en la

frecuencia de las exacerbaciones del asma (RR: 0,5; IC 95%: 0,37-0,67 y RR: 0,41; 0,28-0,59; ambos con $p < 0,0001$) al comparar con placebo. Los eventos adversos fueron similares a con placebo, siendo el más frecuente el deterioro de los síntomas del asma (52% con placebo y 40% con reslizumab en el primer estudio y 52 vs. 19% en el segundo), con infecciones del tracto respiratorio (13 y 16% en el primer estudio y 7 y 3% en el segundo) y nasofaringitis (14 y 11% para el primer estudio y 24 y 45% para el segundo). Dos pacientes presentaron reacción anafiláctica y salieron del protocolo de estudio⁸².

Este medicamento no tiene autorización INVIMA para su uso en Colombia; sin embargo, se describe por considerarse de importancia conocer la totalidad de biológicos disponibles actualmente en el mundo.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE DUPILUMAB EN EL ASMA GRAVE?

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal para el asma totalmente humano, encargado de bloquear la subunidad α del receptor de la IL-4, con efecto anti-IL-4 e IL-13. La evidencia en el uso de dupilumab en asma grave es que disminuye la producción de IgE y la liberación de IL-5^{8,83}. Su indicación en Colombia según el registro INVIMA 2019MBT-0019104, con expediente sanitario 20156864, es «en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevada, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento».

En el año 2013, Wenzel, et al. encuentran, en pacientes con asma moderada-severa no controlada y recuento de eosinófilos séricos > 300 cel/ml o el 3% en esputo y dosis de esteroide inhalado medias-altas, asignando de forma aleatoria 52 pacientes en el grupo de placebo y 52 en el de dupilumab 300 mg semanal, una reducción en las exacerbaciones del 87% (OR: 0,08; IC 95%:

0,02-0,28; $p < 0,001$), con mejoría en la función pulmonar y disminución de biomarcadores asociados a la respuesta inflamatoria T2⁸⁴.

En el estudio LIBERTY ASTHMA QUEST, de 1.902 pacientes con asma no controlada y aleatorizados en grupos (dupilumab 200 mg cada dos semanas, dosis de 300 mg cada dos semanas o placebo) por 52 semanas, se demuestra eficacia y seguridad en el uso de la molécula, con aumento del VEF₁ en 320 ml en los pacientes asignados a dupilumab 200 mg, similar a los con dosis alta. Hay disminución en la tasa anualizada de exacerbaciones a 0,37 (IC 95%: 0,29-0,48) entre los que reciben dosis bajas de dupilumab y 1,08 (IC 95%: 0,85-1,38) en el grupo de placebo (65,8% menor de tasa con dupilumab que con placebo [IC 95%: 52,0-75,6]); similar con la dosis alta⁸⁵.

En otro estudio con 769 pacientes, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado por placebo, pivotal y de fase IIb, se evidenció disminución de las exacerbaciones severas y mejoría en la función pulmonar independientemente del número de eosinófilos de base y con un perfil de seguridad favorable⁸⁶.

El estudio LIBERTY ASTHMA VENTURE ha demostrado que, en pacientes con asma grave, el tratamiento con dupilumab reduce el uso de glucocorticoides orales, con un porcentaje de cambio en la dosis de -70,1 versus un -41,9% en el grupo de placebo ($p = 0,001$); el 80 versus el 50% de los pacientes tuvieron una disminución de como mínimo un 50% de la dosis, el 69% a menos de 5 mg/día y el 48 versus 25% los dejaron del todo. También se encontró que disminuye la tasa de exacerbación severa en el 59% menor que placebo (IC 95%: 37-74) y aumenta el VEF₁ en 220 ml (IC 95%: 0,09-0,34). También se evidenció eosinofilia transitoria en uno de siete pacientes⁸³.

El TRAVERSE fue el estudio de extensión en el que se incluían pacientes que completaban fases previas de los estudios EXPEDITION, DRI, QUEST o VENTURE. De 2.302 pacientes elegibles, 2.282 ingresaron con perfil de seguridad similar a lo evidenciado en estudios previos. Nasofaringitis en

el 17,5-25,9% de los pacientes, eritema en sitio de inyección y bronquitis. Como efectos serios, crisis asmática seria (de 0,5 a 3,6%) y neumonía (de 0,7 a 2,7%). La mejoría en el VEF₁ se sostuvo hasta la semana 96, con cambios entre 220 y 330 ml entre los diferentes estudios⁸⁷.

En estudios de vida real, una cohorte francesa con 64 pacientes recibiendo tratamiento con dupilumab para el asma grave y con seguimiento de un año demostró mejoría del ACT con un promedio de 14 a 22 puntos ($p < 0,001$), del VEF₁ del 58 al 68% ($p < 0,001$), reducción de dosis de esteroide de 20 a 5 mg/día y disminución del número anual de exacerbaciones de 4 a 1 ($p < 0,001$). Los autores reportan evidenciar hipereosinofilia con valores $> 1.500/\text{mm}^3$ en el 25% de los pacientes, con persistencia después de seis meses en el 14% de los pacientes⁸⁸. En Italia, de 127 pacientes el 90% tenían asma alérgica y el 78% rinosinusitis crónica con poliposis nasal. En seis meses lograron disminuir las exacerbaciones de 4 a 0 y el uso de corticoides orales de 12 a 0, con valores similares en el análisis de subgrupos con poliposis nasal versus el grupo con *prick test* positivo⁸⁹.

El estudio US ADVANTAGE, con 2.400 participantes, evidencia que el 75% de los participantes no tenían terapia biológica previa al inicio de dupilumab y hubo una reducción del riesgo de exacerbaciones en el 38% (IRR: 0,62; IC 95%: $p < 0,001$)⁹⁰.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE TEZEPELUMAB EN EL ASMA GRAVE?

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la TSLP actuando a nivel de inmunidad innata y adaptativa. A la fecha, este biológico no se encuentra autorizado por el INVIMA para su comercialización en Colombia.

El estudio PATHWAY compara el uso de tres dosis diferentes de tezepelumab con placebo, encontrando que el uso del medicamento a dosis de 70 mg cada cuatro semanas, 210 mg cada cuatro semanas o 280 mg cada dos semanas lleva a una

disminución en la tasa anualizada de exacerbaciones a la semana 52 en 0,27, 0,20 y 0,23, respectivamente, bajando las tasas de exacerbación en el 62, 71 y 66% respecto al placebo. En el grupo de placebo se observó una tasa anualizada de exacerbaciones del 0,72. Respecto al VEF₁, el estudio reporta un aumento de 120, 130 y 150 ml, respectivamente, en cada dosis de medicamento suministrado. El estudio reporta que descontinuaron la terapia una persona del grupo de placebo, dos de dosis media y tres de dosis alta por eventos adversos. La reacción en el sitio de inyección ocurrió en el 3,6% de los pacientes que recibieron placebo, el 2,9% de los pacientes con dosis baja y media y el 1,5% de los pacientes con dosis alta. No se evidenció anafilaxia y se evidenciaron anticuerpos positivos antimedicamento en el 9,4% en el grupo de placebo, el 3,7% en el grupo de dosis baja, el 0,8% en el de dosis media y el 2,3% en el de dosis alta. En biomarcadores, se evidenció disminución sustancial y persistente en eosinófilos y en niveles de FENO en todas las dosis de medicamento, iniciando a la cuarta semana⁹¹.

El NAVIGATOR es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo con 1.061 pacientes entre los 12 y 80 años asignados a grupo de tezepelumab 210 mg o placebo SC cada cuatro semanas por 52 semanas. La tasa anualizada de exacerbaciones con tezepelumab fue de 0,93 (IC 95%: 0,8-1,07) versus con placebo de 2,1 (IC 95%: 1,84-2,39) (RR: 0,44; IC 95%: 0,37-0,53; $p < 0,001$), con mejoría en el control del asma, función pulmonar de 230 versus 90 ml, control del asma y calidad de vida relacionada con la salud con el uso del medicamento respecto al placebo⁹².

El DESTINATION, un estudio de extensión de tezepelumab, de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo con pacientes entre los 12 y 80 años, reporta una incidencia de efectos adversos en 104 semanas de 49,62 (IC 95%: 45,19-54,39) por 100 pacientes-año, comparado con 62,66 (56,93-68,81) en el grupo de placebo, y para eventos adversos serios la incidencia en el grupo que inicialmente recibió tezepelumab fue de 13,14 (7,65-21,04)

por 100 pacientes-año versus 17,99 (10,66-28,44) en el grupo que inicialmente recibió placebo, con una diferencia de -4,85, -14,88 a 4,53), considerándolo un medicamento bien tolerado por dos años de seguimiento⁹³.

En el estudio SOURCE, de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, pacientes entre los 18 y 80 años con diagnóstico de asma grave fueron aleatorizados a tezepelumab 210 mg SC cada cuatro semanas o placebo durante 48 semanas, sin observar una disminución en la reducción de dosis de esteroide en la población total versus placebo, aunque se evidenció mejoría en la población con conteo de eosinófilos de por lo menos 150 cel/ml⁹⁴.

¿CUÁLES SON LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA EL MANEJO DEL ASMA GRAVE T2 BAJA?

La estrategia GINA 2023 y la GEMA 5.3 recomiendan el empleo de azitromicina, termoplastia bronquial y tezepelumab como estrategias de tratamiento en el paciente con asma grave e inflamación T2 baja persistente (eosinófilos en sangre < 150 cel/μl o < 3% en esputo, FeNO < 25 ppb e IgE < 100 IU/ml)^{95,96}.

En todas las guías se recomienda el uso de azitromicina en dosis de 500 mg por vía oral tres veces por semana durante 48-52 semanas. Sin embargo, antes de considerar el empleo del medicamento se deben realizar cultivos de esputo en busca de micobacterias atípicas, electrocardiograma para descartar QTc largo (con nuevo control al mes de tratamiento) y una audiometría basal. Debe considerarse el riesgo de resistencia bacteriana con el empleo crónico del antibiótico^{97,98}. Los posibles mecanismos de acción de azitromicina en asma grave incluyen efectos antimicrobianos, sobre el microbioma bronquial, antiinflamatorios e inmunomoduladores, y efectos extrapulmonares (modulación de la rinosinusitis crónica y/o de la poliposis nasal)^{97,98}.

La termoplastia bronquial es un procedimiento broncoscópico que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante la aplicación de calor por

radiofrecuencia, siendo recomendada por todas las guías sólo en el contexto de un registro sistemático independiente o de un estudio clínico^{99,100}. El procedimiento implica tres sesiones de tratamiento separadas, a menudo realizadas con un intervalo de unas tres semanas, y consiste en pasar un catéter a través del canal de trabajo del broncoscopio; este catéter se utiliza para aplicar la ablación por radiofrecuencia a las vías respiratorias, que tienen un diámetro de 3 a 10 mm. Por lo general, el paciente recibe 50 mg de prednisona 2-3 días antes y hasta 1-2 días después del procedimiento, y se realizan espirometrías antes y después del procedimiento para garantizar que el VEF₁ posterior al procedimiento sea el 80% del VEF₁ anterior al procedimiento. El efecto de la TB en la reducción de la masa del músculo liso de las vías respiratorias ha quedado demostrado sin lugar a duda en varios estudios histológicos; sin embargo, no se ha establecido la forma en que esto se traduce en una mejora clínica^{99,100}.

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la TSLP, una citocina de liberación epitelial (alarmina) que desempeña una función clave en el inicio de las respuestas inmunitarias tanto innata (vía de las ILC2) como adaptativa (vía de los Th2), activando la vía inflamatoria del asma del tipo 2 (T2) mediante ambas. También se cree que puede intervenir en la vía inflamatoria T2 baja tipo neutrofílica (mediante la interacción con las ILC3 y la IL-17) y en la paucigranulocítica, mediada por hiperreactividad bronquial. Se administra por vía subcutánea en dosis de 210 mg cada cuatro semanas¹⁰¹.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE AZITROMICINA Y TERMOPLASTIA EN EL ASMA GRAVE?

La evidencia más importante del beneficio de azitromicina en el asma se deriva del estudio AMAZES, de Gibson, et al., llevado a cabo en 420 adultos con asma moderada-grave sintomática a pesar de tratamiento con ICS/LABA, quienes recibieron AZM 500 mg o placebo tres veces por semana durante 48 semanas. El medicamento redujo la

tasa de exacerbaciones en comparación con placebo (TIR: 0,59; IC 95%: 0,47-0,74; $p < 0,0001$), así como la proporción de pacientes que experimentaron al menos una exacerbación de asma (127 pacientes [61%] en el grupo de placebo frente a 94 [44%] en el grupo de AZM; $p < 0,0001$)¹⁰². El efecto de azitromicina fue significativo en los análisis de subgrupos preespecificados según la dosis inicial de esteroide inhalado (baja, media o alta), antecedente de exacerbaciones frecuentes de asma (al menos dos), presencia o no de tos crónica y producción de esputo, aquellos con y sin aislamiento de patógenos bacterianos en esputo mediante técnicas de cultivo estándar y el fenotipo inflamatorio: asma no eosinofílica (eosinófilos en el esputo $< 3\%$ o recuento en sangre $< 300/\mu\text{l}$) o eosinofílica¹⁰².

Por su parte, un metaanálisis de participantes individuales ($n = 604$) publicado por Hiles, et al. mostró que azitromicina redujo la tasa de exacerbaciones del asma (uso de CSO o antibióticos, hospitalización y/o visitas al servicio de urgencias) durante el seguimiento (TIR: 0,61; IC 95%: 0,49-0,78; $p < 0,001$; $n = 529$) con un efecto similar en el asma no eosinofílica (TIR: 0,61; IC 95%: 0,45-0,82; $p = 0,001$), asma eosinofílica (TIR: 0,63; IC 95%: 0,44-0,92; $p = 0,015$) y asma grave (TIR: 0,69; IC 95%: 0,52-0,92; $p = 0,013$)¹⁰³. Efectos adversos como dolor abdominal, diarrea, elevación de enzimas hepáticas, pérdida auditiva, cefalea, vértigo y discontinuación del medicamento fueron similares en los grupos de placebo y azitromicina¹⁰³. Como predictores de respuesta a la terapia con azitromicina se han reportado la abundancia de *Haemophilus influenzae* determinada mediante PCR cuantitativa del esputo antes del tratamiento¹⁰⁴.

Tres ensayos clínicos aleatorios han evaluado la eficacia y seguridad de la termoplastia bronquial en el asma. Dos de los estudios la compararon con tratamiento estándar, el RISA (*Restudio Research In Severe Asthma*) y el AIR (*Asthma Intervention Research*), y el tercero, el AIR2, la comparó con broncoscopia simulada más atención estándar¹⁰⁵. Una revisión Cochrane de 2014 reportó los resultados de un metaanálisis que incluyó los

429 participantes de dichos estudios. El análisis agrupado no mostró mejoría a los 12 meses en desenlaces como calidad de vida (AQLQ), control (ACQ) o función pulmonar¹⁰⁵. Dos de los ensayos mostraron una tasa menor de exacerbación en el grupo de termoplastia. El ensayo con intervención simulada mostró una reducción significativa de la proporción de participantes que visitaron el servicio de urgencias por síntomas respiratorios del 15,3% con el tratamiento simulado al 8,4% durante los 12 meses posteriores¹⁰⁵. Los participantes tratados que se sometieron a termoplastia tuvieron un mayor riesgo de hospitalización por eventos adversos respiratorios durante el periodo de tratamiento (RR: 3,50; IC 95%: 1,26-9,68), lo que representa un aumento absoluto del 3 al 23% durante el periodo de tratamiento. Esto significa que seis de 100 participantes (IC 95%: 1-21) tratados con termoplastia requerirían una hospitalización adicional durante el periodo de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de hospitalización al final del periodo de tratamiento¹⁰⁵.

En 2021 se publicaron los resultados del estudio BT10+, un estudio internacional y multicéntrico que incluyó 192 (45%) de los 429 participantes que se habían inscrito previamente en los ensayos AIR, RISA y AIR2 y que tenían 10 o más años de seguimiento desde el tratamiento de termoplastia. Los participantes fueron seguidos durante 10,8-15,6 años (mediana de 12,1 años) después del tratamiento¹⁰⁶. Los participantes tratados con termoplastia tuvieron proporciones similares de exacerbaciones graves en la visita del BT10+ en comparación con al año y cinco años. Las mediciones de la calidad de vida y la espirometría fueron similares entre el primer año, el quinto y la visita del BT10+¹⁰⁶.

Entre los respondedores a la termoplastia se han reportado un mayor número de activaciones de radiofrecuencia aplicadas en los procedimientos, menor edad, mayor incidencia de atopía, mayor número de eosinófilos en sangre y de niveles de IgE, mayor expresión de IFN- α epitelial y mayor número de eosinófilos en la mucosa y de células positivas a la IL-33^{107,108}.

¿QUÉ PAUTAS EXISTEN PARA LA SELECCIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA EN EL ASMA GRAVE?

El objetivo principal del tratamiento del asma grave es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo los efectos secundarios de la medicación. De tal forma, las guías recomiendan que el tratamiento del asma se configure en un ciclo continuo de evaluación, ajuste del tratamiento y revisión de la respuesta¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Para elegir entre fármacos biológicos con potencial eficacia en un determinado paciente se deben considerar inicialmente las indicaciones de la agencia reguladora local. Asimismo, criterios de comodidad posológica (preferible mensual/bimensual en lugar de quincenal), vía de administración (preferible subcutánea a intravenosa) y costos del tratamiento juegan un papel importante en la elección¹⁰⁹⁻¹¹¹.

En pacientes con asma grave alérgica de aparición temprana, la elección puede darse por la presencia o no de otros biomarcadores de inflamación T2 como eosinófilos y FeNO, pues si ninguno está elevado, el uso se limitaría a omalizumab o tezepelumab o a omalizumab, dupilumab y tezepelumab si sólo la FeNO está elevada. Se debe tener en cuenta que mepolizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab, en subanálisis de sus estudios pivotaes en pacientes con asma alérgica y criterios de elegibilidad para omalizumab, han demostrado una eficacia similar a la reportada en pacientes sin alergia, con un mayor efecto en la reducción de exacerbaciones, mejoría de la función pulmonar y disminución/suspensión de la dosis de esteroide oral¹¹².

En pacientes con asma grave eosinofílica de aparición tardía y sin alergia significativa, la elección entre los diferentes biológicos podría darse por la magnitud de elevación de los eosinófilos (más de 150 cel/μl: mepolizumab y benralizumab), la presencia de FeNO elevada (dupilumab y tezepelumab), la ocurrencia de baja función pulmonar (dupilumab, benralizumab y tezepelumab), la

presencia de sinusitis crónica/pólipos (dupilumab, mepolizumab y benralizumab), el uso de esteroide oral crónico (benralizumab, dupilumab y mepolizumab), la coexistencia de baja calidad de vida (mepolizumab, benralizumab y tezepelumab) o la presencia de limitación persistente al flujo aéreo (dupilumab y benralizumab)¹¹².

Recientemente, un análisis de la cohorte multinacional ISAR de asma grave comparó la eficacia de omalizumab contra la de los anti-IL-5/5R en una cohorte emparejada de pacientes (n = 350/grupo) que reunían los requisitos para recibir tanto anti-IgE como anti-IL-5/5R. Los datos mostraron que la tasa media anualizada de exacerbación disminuyó un 47,1% en el grupo de anti-IL-5/5R y un 38,7% en el grupo de anti-IgE (IC 95%: 0,64-0,89; p < 0,001), con una mayor reducción de la dosis media de esteroide sistémico que en los pacientes tratados con omalizumab (reducción del 37,44 vs. 20,55%; p = 0,023); los pacientes tratados con anti-IL-5/5R experimentaron menos hospitalizaciones relacionadas con asma (TIR: 0,64; IC 95%: 0,38-1,08). De tal forma, se concluye que en vida real los anti-IL-5/5R parecen ser superiores a omalizumab en términos de reducción de las exacerbaciones del asma y uso de esteroide oral¹¹³.

¿CÓMO SE EVALÚA LA RESPUESTA A LA TERAPIA BIOLÓGICA?

La estrategia GINA 2023 y la GEMA 5.3 recomiendan evaluar la respuesta a la terapia biológica en asma grave después de 3-4 meses y cada 3-6 meses para la atención continua mediante una aproximación multidimensional que debe incluir al menos: control de los síntomas (ACT o ACQ), frecuencia y gravedad de las exacerbaciones (ciclos de esteroide, consultas a urgencias, hospitalizaciones), función pulmonar (VEF₁ en espirometría) y uso crónico de esteroide oral (dosis al día); también se debería incluir la respuesta de comorbilidades de tipo 2 (como pólipos nasales y dermatitis atópica), la presencia de efectos secundarios y la satisfacción del paciente^{95,96}.

Tabla 2. Criterios de superrespuesta a la terapia biológica en asma grave

Criterios mayores	Criterios menores
– Eliminación de las exacerbaciones – Mejoría importante en el control (≥ 2 veces la diferencia clínicamente significativa en un cuestionario como ACT o ACQ) – Cesación del esteroide oral de mantenimiento (o disminución hasta insuficiencia adrenal)	– Disminución del 75% de las exacerbaciones – Asma bien controlada (ACT o ACQ) – Mejoría ≥ 500 ml en el VEF₁ prebroncodilatador

Recientemente se ha publicado evidencia sobre el uso de escalas, tales como FEOS¹¹⁴⁻¹¹⁶ y EXACTO⁸, que incorporan los desenlaces más importantes para evaluar la respuesta a la terapia biológica, como presencia de exacerbaciones, reducción/suspensión del esteroide oral, aumento del puntaje del cuestionario de control de síntomas ACT y mejoría en la función pulmonar. De éstas, la más evaluada es FEOS (función pulmonar, exacerbaciones, esteroide oral, síntomas), que ha mostrado que con tratamiento biológico con medicamentos anti-IL-5 el punto de corte de 75,5 puntos puede identificar a los superrespondedores, con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 79%^{115,116}.

¿QUÉ ES SUPERRESPUESTA EN ASMA GRAVE Y CUÁL ES LA EVIDENCIA?

En 2021, un panel Delphi que incluyó 115 neumólogos y alergólogos de 27 países consideró que la presencia de ≥ 3 criterios (al menos dos mayores), que deberían evaluarse a lo largo de 12 meses, era necesaria para considerar superrespuesta a la terapia biológica en asma grave, un nuevo concepto que buscaba integrar desenlaces clínicos importantes con el fin de evaluar de forma más completa el efecto de la terapia biológica en asma grave (Tabla 2)^{117,118}.

Cuatro estudios de cohorte con benralizumab y mepolizumab mostraron que la frecuencia de superrespuesta con anti-IL-5 es del 39 al 60%, siendo predictores de lograr esta categoría asma de inicio tardío, sinusitis crónica/pólipos, eosi-

nófilos en sangre altos, ACQ bajo, VEF₁ más alto y menor sensibilización alérgica^{77,119,120}.

Recientemente se ha postulado que la superrespuesta a la terapia biológica sea considerado un nuevo fenotipo de asma grave, identificable como una fase más temprana de la remisión clínica¹²¹.

¿QUÉ ES REMISIÓN EN ASMA GRAVE?

El concepto de remisión de la enfermedad ha estado presente en el asma desde hace varios años; no obstante, limitado a pacientes en su mayoría con asma leve y sin tratamiento farmacológico¹²³. En 2021, un grupo de 12 expertos en enfermedad obstructiva revisó el concepto de remisión en varias enfermedades crónicas (artritis reumatoide, colitis ulcerativa, lupus) y postuló unos criterios de remisión de asma grave de manera que sirvieran como un marco de referencia hacia el desarrollo del concepto como objetivo de tratamiento, debiéndose perfeccionar mediante futuros estudios básicos, clínicos y de vida real y por aportes de los pacientes^{124,125}. De tal forma se establecieron dos categorías, con o sin tratamiento biológico: remisión clínica, para utilizar en la práctica diaria, y otra denominada remisión completa, que incluye la remisión clínica además de otros criterios que podrían obtenerse en contextos de investigación (Tabla 3)¹²⁶.

Recientemente se ha postulado que los medicamentos que se asocian a remisión del asma (esteroides inhalados, inmunoterapia, biológicos) pueden ser considerados modificadores de la enfermedad¹²⁷.

Tabla 3. Criterios de remisión con terapia biológica en asma grave

Remisión clínica	Remisión completa
– Tiempo: por ≥ 12 meses – Ausencia sostenida de síntomas de asma según un instrumento validado (cuestionarios como ACQ o ACT) – Optimización/estabilización de la función pulmonar (VEF₁ prebroncodilatador) – No uso de corticoesteroides sistémicos para el tratamiento de una exacerbación o para el control crónico de la enfermedad – Consenso entre el paciente y el médico tratante sobre la remisión de la enfermedad	Todos los criterios anteriores de remisión clínica más: – Evidencia actual y objetiva de resolución de la inflamación asociada al asma y previamente documentada (eosinófilos en sangre o esputo, FeNO y/o otros biomarcadores) – En contextos de investigación: hiperreactividad bronquial negativa

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE REMISIÓN CLÍNICA EN EL ASMA GRAVE?

Hasta la fecha (julio de 2023) se han publicado seis estudios que reportan la frecuencia de remisión clínica de asma grave en pacientes con terapia biológica y señalan posibles predictores de alcanzar dicha categoría. Todos los estudios han incluido ausencia de exacerbaciones y no uso de esteroide sistémico, con variación en los criterios de control de síntomas y función pulmonar¹²⁸⁻¹³³.

Menzies-Gow, et al. llevaron a cabo un subanálisis de los estudios CALIMA y SIROCCO con benralizumab (n = 1.195; 52 semanas) y reportan una frecuencia de remisión del 15 y 24% con mejoría del VEF₁ > 100 ml y ACQ < 0,75 puntos y < 1,5 puntos, respectivamente¹²⁸. Por su parte, Numata, et al., en una cohorte de 23 pacientes que recibieron benralizumab a lo largo de tres años, señalan una remisión del 22%, con ACT > 20 puntos y mejoría del VEF₁ $\geq 80\%$ ¹²⁹.

Pavord, et al., en un subanálisis de la cohorte REDES que incluyó 144 pacientes que recibieron mepolizumab a lo largo de un año, reportan remisión del 30%, empleando como criterios ACT > 20 puntos y mejoría del VEF₁ $\geq 80\%$ ¹³⁰.

Finalmente, tres cohortes han evaluado la remisión en pacientes que recibieron varios biológicos. Sposato, et al. (n = 486) reportan tasas de remisión con omalizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab del 22, 24, 36 y 23%,

respectivamente, a lo largo de 12-36 meses, con criterios de ACT > 20 puntos y mejoría del VEF₁ $\geq 80\%$ ¹³¹. Milger, et al., analizando los datos del registro alemán GAN de asma grave (n = 210), señalan una frecuencia de remisión del 38% a lo largo de 12 meses empleando todos los biológicos, con ACT > 20 puntos pero sin criterio de función pulmonar¹³². Maglio, et al. (n = 113), utilizando criterios ACT > 20 puntos y mejoría del VEF₁ $\geq 80\%$, reportan una remisión del 30% con mepolizumab y del 40% con benralizumab tras 12 meses de tratamiento¹³³.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA DE REMISIÓN COMPLETA EN EL ASMA GRAVE?

Dos estudios de cohorte han reportado la frecuencia de remisión completa de asma grave con terapia biológica y sus predictores. Eger, et al. analizaron los datos de una cohorte multicéntrica y prospectiva con 114 pacientes con asma grave eosinofílica tratados con benralizumab, mepolizumab o reslizumab durante más de dos años. Los criterios de respuesta incluyeron no uso crónico de esteroides orales o por exacerbaciones, puntaje ACQ < 1,5, VEF₁ $\geq 80\%$ predicho, FeNO < 50 ppb y control completo de las comorbilidades (sinusitis crónica/pólipos, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica), reportando una tasa del 14%. Por su parte, Oishi, et al., en una cohorte de 44 pacientes con asma grave y tratamiento con todos los

biológicos por 52 semanas, reportan una tasa de remisión del 32% empleando como criterios ACQ < 1,5, no uso de esteroide oral para exacerbaciones o de mantenimiento, VEF₁ ≥ 80% predicho y supresión de la inflamación T2 (eosinófilos en sangre < 300 cel/l y FeNO < 35 ppb). Entre los predictores de remisión completa de asma grave con terapia biológica se incluyen asma de inicio tardío, presencia de sinusitis crónica/pólipos y buena función pulmonar^{134,135}.

Con relación al criterio adicional de remisión completa de efecto de la terapia biológica sobre la hiperreactividad bronquial¹³⁶, una reciente revisión sistemática ha señalado que omalizumab y tezepelumab fueron los únicos biológicos con datos positivos en pacientes con asma de moderada a grave¹³⁷. Sin embargo, los efectos de omalizumab fueron inconsistentes entre los estudios, que diferían en la dosis y administración, la gravedad del asma al inicio y el tipo de provocación administrada¹³⁷. Por el contrario, la capacidad de tezepelumab para reducir la hiperreactividad bronquial se observó en los tres estudios evaluados (uno con prueba con metacolina y dos con pruebas con manitol)^{138,139}.

Cabe destacar que, más recientemente, Chan, et al. han demostrado que benralizumab redujo significativamente la hiperreactividad al manitol en pacientes con asma eosinofílica grave. Aunque estos resultados proceden de un estudio clínico, fue un diseño abierto y no controlado con placebo, por lo que no fue incluido en la revisión sistemática¹⁴⁰.

¿CÓMO ABORDAR LA FALTA DE RESPUESTA A LA TERAPIA BIOLÓGICA EN EL ASMA GRAVE?

Un análisis conjunto de los registros ISAR (mundial) y CHRONICLE (estadounidense), que incluyó un total de 3.531 pacientes con asma grave en tratamiento biológico, mostró que las tasas de suspensión y cambio del tratamiento fueron del 10% cada una, siendo una eficacia insuficiente la razón más frecuente (70%) para interrumpir el tratamiento¹⁴¹. Los factores relacionados con una respuesta subóptima a la terapia

biológica en el asma grave pueden estar relacionados con el paciente, la inflamación y el medicamento (Fig. 2)¹⁴².

En el primer grupo es necesario considerar la presencia de comorbilidades no controladas que permitan la persistencia de los síntomas del asma o aumenten de forma independiente las exacerbaciones, tales como depresión/ansiedad, reflujo gastroesofágico, sinusitis crónica/pólipos, disfunción de cuerdas vocales, respiración disfuncional, bronquiectasias y tabaquismo. Asimismo, es indispensable establecer la adherencia tanto al biológico como al esteroide inhalado, esta última al parecer necesaria para la efectividad de mepolizumab, mas no de benralizumab^{143,144}.

En el segundo grupo de factores, probablemente la persistencia de inflamación tipo 2 y la ocurrencia de exacerbaciones a pesar de la terapia biológica sea la causa más importante para determinar la falta de eficacia del biológico. En este sentido, es importante tener en cuenta los hallazgos del estudio MEX, que mostró que en pacientes con asma grave y tratamiento con mepolizumab existen dos fenotipos de exacerbaciones: de tipo 2, identificada por FeNO alta, eosinófilos altos en sangre y esputo, y de tipo 2 bajo, caracterizada por FeNO y eosinófilos bajos, proteína C-reactiva elevada y alta frecuencia de infecciones bacterianas¹⁴⁵. Por tanto, es necesario tratar de identificar el tipo de exacerbaciones del paciente con terapia biológica antes de asumir la falta de eficacia del biológico.

En el tercer grupo deben considerarse factores relacionados con el medicamento como dosis inadecuada, presencia de anticuerpos neutralizantes, presentes en el 2,9% (IC 95%: 1,60-4,55) de los pacientes según una revisión sistemática reciente¹⁴⁶, y otros como la presencia de complejos inmunes contra el medicamento en el esputo¹⁴⁷.

¿CÓMO CAMBIAR EL BIOLÓGICO EN LOS CASOS DE ASMA GRAVE?

Varios estudios han reportado la evidencia acerca del cambio de biológico^{148,149}, pero en su mayoría han sido cohortes retrospectivas con un

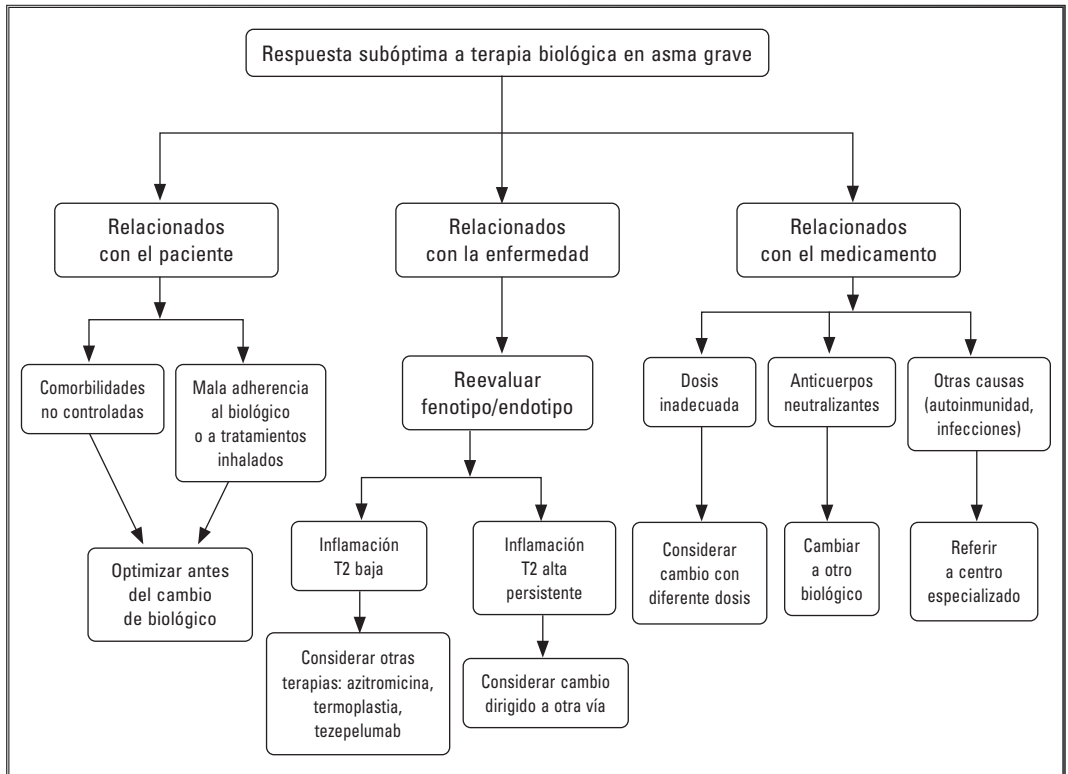


Figura 2. Factores relacionados con respuesta subóptima a la terapia biológica en el asma grave (adaptado de Pepper, et al.¹⁴²).

bajo número de pacientes. De éstos, tres estudios sobresalen por la evidencia que han proporcionado^{141,150-152}.

Menzies-Gow, et al., en un análisis conjunto de los registros ISAR (mundial) y CHRONICLE (estadounidense) que incluyó un total de 3.531 sujetos con asma grave en tratamiento biológico, reportaron un cambio del tratamiento en el 10% de los pacientes¹⁴¹. El cambio más frecuente fue de omalizumab a un anti-IL-5/5R (49,6%; 187/377), seguido del cambio de un anti-IL-5 a un anti-IL-5R (44,4%; 20/45)¹⁴¹.

Chapman, et al. llevaron a cabo el estudio observacional, multicéntrico y prospectivo OSMO, en el que 145 pacientes con asma grave sin respuesta a omalizumab por mal control de los síntomas y persistencia de las exacerbaciones

recibieron mepolizumab a lo largo de 32 semanas. El cambio de tratamiento se asoció con una reducción del 64% de las exacerbaciones y del 70% de las hospitalizaciones, con una mejoría clínicamente importante en el control de los síntomas, calidad de vida y función pulmonar¹⁵⁰. Un análisis posterior del estudio OSMO señaló que la presencia de sinusitis crónica/pólipos y un recuento alto de eosinófilos en sangre fueron predictores de repuesta con mepolizumab¹⁵¹.

Por su parte, Caruso, et al. analizaron los datos de 147 pacientes sin tratamiento y 58 con terapia biológica previa (34 con omalizumab, 19 con mepolizumab y cinco con omalizumab y mepolizumab) de la cohorte ANANKE. Tras el tratamiento con benralizumab, en los dos grupos se observaron reducciones > 90% de la tasa de

exacerbaciones, del uso de esteroide oral ($\geq 49\%$ de reducción de la dosis y $\geq 41\%$ capaz de eliminarlo), de la mejoría del ACT (≥ 7 puntos ganados en 48 semanas) y de la función pulmonar (≥ 300 ml de mejoría del VEF₁ en 48 semanas), sin interrupciones del tratamiento por motivos de seguridad¹⁵².

¿CUÁL ES EL MANEJO NO FARMACOLÓGICO DEL ASMA GRAVE?

El tratamiento no farmacológico del asma grave incluye vacunación, educación, cesación tabáquica y, recientemente, se ha propuesto el uso de rehabilitación pulmonar como estrategia complementaria.

Si bien la vacunación antigripal y antineumocócica no ha mostrado eficacia en la prevención de las exacerbaciones de asma, se recomienda en todos los pacientes, ya que es una estrategia costo-efectiva y debido al elevado riesgo de complicaciones en los pacientes con enfermedades crónicas y a un mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva^{8,95,96}.

El principal objetivo de la educación en asma es proporcionar al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico. Constituye la estrategia más importante del tratamiento de la enfermedad, pues de forma independiente reduce el riesgo de las exacerbaciones, mejora el control de los síntomas, incrementa la adherencia al tratamiento inhalado, mejora la calidad de vida y disminuye los costos de salud, por lo que debería implementarse en todo paciente con asma grave^{8,95,96}.

El tabaquismo en el paciente con asma grave se asocia a resistencia al esteroide inhalado, mal control de los síntomas, riesgo aumentado de exacerbaciones, pérdida de función pulmonar y podría condicionar el empleo de terapia biológica. De tal forma, se recomienda ofrecer consulta de cesación tabáquica a todo paciente fumador^{8,95,96}. Asimismo, se ha recomendado que los pacientes con asma grave deben evitar el uso del

cigarrillo electrónico y otros dispositivos de inhalación, así como la exposición pasiva a estos instrumentos^{8,95,96}.

Recientemente, una revisión sistemática Cochrane (10 estudios con 894 pacientes) evaluó el efecto de programas de rehabilitación pulmonar en comparación con el cuidado habitual en pacientes con asma, mostrando un aumento de la captación máxima de oxígeno después de la finalización del programa y mejorías clínicamente importantes de la capacidad de ejercicio medida por la distancia caminada en 6 min y mejoría del control de los síntomas (ACQ) y de la calidad de vida¹⁵³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Disponible en: www.ginasthma.org
2. Louis R, Satia I, Ojanguen I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J*. 2022;2101585.
3. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:926-38.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
5. Chaplin S. Summary of ERS/ATS guideline on managing severe asthma. *Prescriber*. 2020;31(10):27-31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1872>
6. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Asociación Latinoamericana del Tórax, Sociedad de Respiratorio de Atención Primaria, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Clínica F y C, Sociedad Española de Farmacología Clínica, et al. GEMA 5.3. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid; 2023. Disponible en: www.gemasma.com
7. Latinoamericana de Tórax A, De D, Especial AE. Asociación Latino-Americana de Tórax • Associação Latino-Americana do Tórax SOCIEDADES PARTICIPANTES Asma Grave Basada en Evidencia Latinoamericana. 2020. Disponible en: www.alatorax.org
8. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-García JA, et al. Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update. *Open Respir Arch*. 2022;4(3):100192.
9. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32:545-54.
10. Horne R, Price D, Cleland J, Costa R, Covey D, Gruffydd-Jones K, et al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm Med*. 2007;7:8.
11. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(1):1-104.
12. Asher MI. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315-35.

13. Burney P. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996;9(4):687-95.
14. Asher I, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, Sony A El, Ellwood E, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. Disponible en: www.thelancet.com
15. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102865.
16. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:40-7.
17. Forno E, Gogna M, Cepeda A, Yañez A, Solé D, Cooper P, et al. Asthma in Latin America. *Thorax*. 2015;70:898-905.
18. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:568-74.
19. Londoño Trujillo D, Celis Preciado C. Medición de costos indirectos en pacientes colombianos con asma. *Revista Colombiana de Neumología*. 2014;26(1):12-8.
20. Wesolowska-Andersen A, Seibold MA. Airway molecular endotypes of asthma: dissecting the heterogeneity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:163-8.
21. Desai M, Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:394-401.
22. Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, Fouka E, Papakosta D, et al. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. *J Pers Med*. 2022;12(7):1093.
23. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-23.
24. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33.
25. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355-60.
26. Tyler SR, Bunyavanich S. Leveraging -omics for asthma endotyping. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):13-23.
27. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:15858-63.
28. Vatrella A, Maglio A, Pelaia C, Ciampo L, Pelaia G, Vitale C. Eosinophilic inflammation: An Appealing Target for Pharmacologic Treatments in Severe Asthma. *Biomedicines*. 2022;10:2181.
29. Siddiqui S, Bachert C, Bjerner L, Buchheit KM, Castro M, Qin Y, et al. Eosinophils and tissue remodeling: relevance to airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;S0091-6749(23)00800-X.
30. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129:169-80.
31. Korn S, Cook B, Simpson LJ, Llanos JP, Ambrose CS. Efficacy of Biologics in Severe, Uncontrolled Asthma Stratified by Blood Eosinophil Count: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2023;40:2944-64.
32. Jackson DJ, Pavord ID. Living without eosinophils: evidence from mouse and man. *Eur Respir J*. 2023;61:2201217.
33. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastrorade JG, Hanania NA, Castro M, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1226-33.
34. Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: The mild are at risk. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(2):95-100.
35. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanzola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:37.
36. Glezen WP. Asthma, influenza, and vaccination. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1199-206.
37. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szefer S, Miller DP, Chipps BE, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):895-902.e4.
38. Juniper EF, O'byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR, Juniper PEFM, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7.
39. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553-8.
40. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):719-23.e1.
41. Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Sonia Buist A, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
42. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47:76-83.
43. Juniper E. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(1):81-7.
44. Van Der Meer AN, Pasma H, Kempenaar-Okkema W, Pelinck JA, Schutten M, Storm H, et al. A 1-day visit in a severe asthma centre: Effect on asthma control, quality of life and healthcare use. *Eur Respir J*. 2016;48(3):726-33.
45. Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113978.
46. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):836-44.
47. Rodríguez Cumplido D, Asensio Ostos C. Biological and bio-similar drugs: Clarifying concepts. *Atencion Primaria*. 2018;50:323-4.
48. World health Organization. Guidelines on the use of international nonproprietary names INNs for pharmaceutical substances. 1997.
49. República de Colombia. Decreto 1782 de 2014 del Ministerio de Salud y Protección Social. 2014. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%201782%20de%202014.pdf
50. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386:157-71.
51. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemni JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2011;154:573-82.
52. Calzetta L, Matera MG, Coppola A, Rogliani P. Prospects for severe asthma treatment. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;56:52-60.

53. Félix Toledo R, Negro Álvarez JM. Anti-IgE (omalizumab): una esperanza en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. *Rev Clin Esp.* 2003;203(4):196-8.
54. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs.* 2001;61(2):253-60; discussion 261.
55. National Institute for Health Care Excellence NICE. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. 2013. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta278
56. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa G Della, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:184-90.
57. Solè M, Matz J, Townley R, Buhl R, Fox H, Thirlwell J, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18:254-61.
58. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, et al. Real-life efficacy of omalizumab after 9 years of follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):368-72.
59. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:632-8.
60. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60(3):309-16.
61. Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, Ortiz B, Trzaskoma BL, Stephenson P, et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:190-6.
62. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedegcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59(7):709-17.
63. Nopp A, Johansson SGO, Adéyoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Öman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010;65(1):56-60.
64. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-9.
65. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1189-97.
66. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-207.
67. Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, Martínez Moragón E, Banas Conejero D, Sánchez Herrero MG, et al. Real world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs.* 2021;81(15):1763-74.
68. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-84.
69. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1344-53.e2.
70. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-41.
71. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker 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 (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-27.
72. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, 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(1):46-59.
73. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New Engl J Med.* 2017;376(25):2448-58.
74. Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4381-92.e4.
75. Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M, et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(3):00009-2019.
76. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polypsis. *Allergy.* 2022;77(1):150-61.
77. Menzella F, Bargagli E, Aliani M, Bracciale P, Brussino L, Caiaffa MF, et al. Characterization of Italian severe uncontrolled Asthmatic patients Key features when receiving Benralizumab in a real-life setting: the observational rETrospective ANANKE study. *Respir Res.* 2022;23(1):36.
78. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C, et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* 2021;159(2):496-506.
79. Chung Y, Katial R, Mu F, Cook EE, Young J, Yang D, et al. Real-world effectiveness of benralizumab: Results from the ZEPHYR 1 Study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(6):669-76.e6.
80. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest.* 2016;150:799-810.
81. Bjerrmer L, Lemiére C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest.* 2016;150:789-98.
82. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355-66.
83. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-85.
84. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2455-66.
85. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-96.
86. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, 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 β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31-44.
87. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):11-25.

88. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez A, Berger P, De Blay F, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):789-98.
89. Pelaia C, Benfante A, Busceti MT, Caiaffa MF, Campisi R, Carpagano GE, et al. Real-life effects of dupilumab in patients with severe type 2 asthma, according to atopic trait and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Front Immunol*. 2023; 14:1121237.
90. Blaiss M, Bleecker E, Jacob-Nara J, Duh M, Stanford R, Wang Z, et al. REAL-WORLD EFFECTIVENESS OF DUPILUMAB IN ASTHMA: FINDINGS FROM THE US ADVANTAGE STUDY. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):S38.
91. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-46.
92. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-9.
93. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5):425-38.
94. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:650-60.
95. Yorgancıoğlu A, Reddel HK; GINA Board of Directors and GINA Science Committee. Global initiative for asthma: 30years of promoting evidence-based asthma care. *Allergy*. 2023;78:1737-9.
96. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58:150-8.
97. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med*. 2014;2:657-70.
98. Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med*. 2017;129:493-9.
99. Langton D, Lee P. Bronchial thermoplasty: Redefining its role. *Respirology*. 2020;25:981-6.
100. Mainardi AS, Castro M, Chupp G. Bronchial Thermoplasty. *Clin Chest Med*. 2019;40:193-207.
101. Plaza V, Cañete C, Domingo C, Martínez Rivera C, Muñoz X. Efficacy and Potential Positioning of Tezepelumab in the Treatment of Severe Asthma. *Open Respir Arch*. 2023;5:100231.
102. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res*. 2019;5:00056-2019.
103. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, Brusselle GG, Gibson PG. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54:1901381.
104. Taylor SL, Ivey KL, Gibson PG, Simpson JL, Rogers GB; AMAZES Study Research Group. Airway abundance of *Haemophilus influenzae* predicts response to azithromycin in adults with persistent uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2020;56:2000194.
105. Torrego A, Solà I, Muñoz AM, Roqué I, Figuls M, Yepes-Núñez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD009910.
106. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa e Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2021;9:457-66.
107. Langton D, Sha J, Ing A, Fielding D, Thien F, Plummer V. Bronchial thermoplasty: activations predict response. *Respir Res*. 2017; 18:134.
108. Ladjeimi MZ, Di Candia L, Heddebaut N, Techouyres C, Airaud E, Soussan D, et al. Clinical and histopathologic predictors of therapeutic response to bronchial thermoplasty in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:1227-35.
109. Cazzola M, Page CP, Matera MG, Rogliani P, Hanania NA. Revisiting Asthma Pharmacotherapy: Where Do We Stand and Where Do We Want to Go? *Eur Respir J*. 2023;2300700.
110. Strothman K. Choosing biologics for uncontrolled asthma: A conundrum for clinicians. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023; 130:534-5.
111. Shah PA, Brightling C. Biologics for severe asthma-Which, when and why? *Respirology*. 2023;28:709-21.
112. Howell I, Howell A, Pavord ID. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *J Exp Med*. 2023;220:e20221212.
113. Pfeffer PE, Ali N, Murray R, Ulrik C, Tran TN, Maspero J, et al. Comparative effectiveness of anti-IL5 and anti-IgE biologic classes in patients with severe asthma eligible for both. *Allergy*. 2023;78:1934-48.
114. Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, et al. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma: The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9:2725-31.
115. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Lobato Astiárraga I, Soto Campos G, Tejedor Alonso MÁ, Marina Malanda N, et al. Asthma Control in Patients with Severe Eosinophilic Asthma Treated with Reslizumab: Spanish Real-Life Data. *J Asthma Allergy*. 2022;15: 79-88.
116. Laorden D, Zamarrón E, Romero D, Domínguez-Ortega J, Villamañán E, Losantos I, et al. Evaluation of FEOS score and super-responder criteria in a real-life cohort treated with anti-IL5/IL5R. *Respir Med*. 2023;211:107216.
117. Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, Masoli M, Wechsler ME, Price DB; Delphi Panel. Defining a Severe Asthma Super-Responder: Findings from a Delphi Process. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3997-4004.
118. Rupani H, Hew M. Super-Responders to Severe Asthma Treatments: Defining a New Paradigm. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:4005-6.
119. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Real-World Effectiveness and the Characteristics of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest*. 2020;158:491-500.
120. Rodríguez-García C, Blanco-Aparicio M, Nieto-Fontarigo JJ, Blanco-Cid N, Gonzalez-Fernandez C, Mosteiro-Añón M, et al. Efficacy of mepolizumab in usual clinical practice and characteristics of responders. *Respir Med*. 2021;187:106595.
121. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosío BG, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:260-74.
122. Portacci A, Dragonieri S, Carpagano GE. Super-Responders to Biologic Treatment in Type 2-High Severe Asthma: Passing Fad or a Meaningful Phenotype? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:1417-20.
123. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J*. 2022;60:2102583.
124. Busse WW, Melén E, Menzies-Gow AN. Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma. *Eur Respir Rev*. 2022; 31:210183.

125. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145:757-65.
126. Rial MJ, Domínguez-Ortega J. Inflammatory Remission in T2 Severe Asthma. *Front Allergy.* 2022;3:923083.
127. Lommatzsch M, Brusselle GG, Canonica GW, Jackson DJ, Nair P, Buhl R, et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet.* 2022;399:1664-8.
128. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, Cohen D, Barker P, Kreindler J, et al. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther.* 2022;39:2065-84.
129. Numata T, Araya J, Okuda K, Miyagawa H, Minagawa S, Ishikawa T, et al. Long-Term Efficacy and Clinical Remission After Benralizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: A Retrospective Study. *J Asthma Allergy.* 2022;15: 1731-41.
130. Pavord I, Gardiner F, Heaney LG, Domingo C, Price RG, Pullan A, et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study. *Front Immunol.* 2023;14:1150162.
131. Sposato B, Bianchi F, Ricci A, Scalese M. Clinical Asthma Remission Obtained with Biologics in Real Life: Patients' Prevalence and Characteristics. *J Pers Med.* 2023;13:1020.
132. Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holtlirk A, Kneidinger N, Behr J, et al. Response to Biologics and Clinical Remission in the Adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023:S2213-2198(23)00646-3.
133. Maglio A, Vitale C, Pelaia C, D'Amato M, Ciampo L, Sferri E, et al. Severe Asthma Remissions Induced by Biologics Targeting IL5/IL5r: Results from a Multicenter Real-Life Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24:2455.
134. Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1194-200.
135. Oishi K, Hamada K, Murata Y, Matsuda K, Ohata S, Yamaji Y, et al. A Real-World Study of Achievement Rate and Predictive Factors of Clinical and Deep Remission to Biologics in Patients with Severe Asthma. *J Clin Med.* 2023;12:2900.
136. Chan R, Lipworth B. Efficacy of biologic therapy on airway hyperresponsiveness in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131:37-41.
137. Spahn JD, Brightling CE, O'Byrne PM, Simpson LJ, Molino NA, Ambrose CS, et al. Effect of Biologic Therapies on Airway Hyperresponsiveness and Allergic Response: A Systematic Literature Review. *J Asthma Allergy.* 2023;16:755-74.
138. Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, Clausson CM, Cozzolino O, Cerps S, et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J.* 2021;59:2101296.
139. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1299-312.
140. Chan R, RuiWen Kuo C, Jabbal S, Lipworth BJ. Eosinophil depletion with benralizumab is associated with attenuated mannitol airway hyperresponsiveness in severe uncontrolled eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:700-5.
141. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy.* 2022;15:63-78.
142. Pepper AN, Hanania NA, Humbert M, Casale TB. How to Assess Effectiveness of Biologics for Asthma and What Steps to Take When There Is Not Benefit. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9:1081-8.
143. D'Ancona G, Kavanagh J, Roxas C, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma. *Eur Respir J.* 2020;55:1902259.
144. D'Ancona G, Kavanagh JE, Dhariwal J, Hearn AP, Roxas C, Fernandes M, et al. Adherence to inhaled corticosteroids and clinical outcomes following a year of benralizumab therapy for severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2021;76:2238-41.
145. McDowell PJ, Diver S, Yang F, Borg C, Busby J, Brown V, et al. The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1174-84.
146. Chen ML, Noposon T, Akenroye A. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11:1475-84.
147. Venegas Garrido C, Mukherjee M, Bhalla A, Nair P. Airway autoimmunity, asthma exacerbations, and response to biologics. *Clin Exp Allergy.* 2022;52:1365-78.
148. Scioscia G, Nolasco S, Campisi R, Quarato CMI, Caruso C, Pelaia C, et al. Switching Biological Therapies in Severe Asthma. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9563.
149. Politis J, Bardin PG. Switching Biological Therapies in Adults with Severe Asthma: What Are the Dilemmas and Is It Worthwhile? *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19:1965-70.
150. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019;74:1716-26.
151. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019;74:1716-26.
152. Caruso C, Cameli P, Altieri E, Aliani M, Bracciale P, Brussino L, et al. Switching from one biologic to benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma: An ANANKE study post hoc analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:950883.
153. Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, Holland AE. Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8:CD013485.

