

Título: Asma de control difícil y refractaria.

Autores:

Dra. Ilonka María Estruch Fajardo. Especialista de 2º Grado en Alergología, Profesora Auxiliar y Consultante.

Dr. Armando Guillermo Ginard Cabanas. Especialista de 2º Grado en Alergología. Profesor Auxiliar.

Dra. Iglermis Figueroa García. Especialista de 1er. Grado en Medicina General Integral y de 1er. Grado en Alergología, Instructora.

Dr. Juan Miguel Báez López. Especialista de 1er. Grado en Medicina General Integral y de 1er. Grado en Alergología. Instructor.

Servicio de Alergología
Email: alergia@hha.sld.cu

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea, respiratoria crónica e inflamatoria, caracterizada por presentar falta de aire, opresión torácica, disnea, y sibilancia, de intensidad y frecuencia variable, junto con una limitación variable al flujo aéreo. Los síntomas descritos anteriormente pueden ser desencadenados por el aire frío, la risa, el ejercicio, los cambios de temperatura, alérgenos, irritantes e infecciones, y potencialmente reversibles espontáneamente o con medicación, y su prevalencia oscila entre 1-18% entre la población de los países en Cuba, 2008 fue de un 13%. Sin embargo, entre un 5-10% de los pacientes con asma, se mantienen con síntomas frecuentes e intensos, tienen poca respuesta al tratamiento, y se dice que tienen asma de control difícil o refractaria, que ocasiona el 50% de los gastos de esta enfermedad..

La Organización Mundial de la Salud OMS, en 2009, clasifico al asma no controlada en tres grupos:

1. Asma no tratada que incluye a los pacientes no tratados o que no tienen acceso a los servicios de salud para su diagnóstico y tratamiento,
2. Asma control difícil asociada a comorbilidades, y
3. Asma severa refractaria que necesita para su control altas dosis de corticoides inhalado CIS u orales COS, o que no se controla a pesar de ello.

Las Guías para la definición, diagnóstico y tratamiento del asma severa de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria ATC/ERS, aceptan solo los dos últimos grupos, definidos por la OMS, porque consideran que en el grupo de los no tratados pueden existir pacientes que no sean severos y la define como la que durante el tratamiento con altas dosis de CIS + al menos otro controlador adicional (broncodilatadores agonistas beta-2, anticolinérgicos o teofilina de acción prolongada y antagonistas de los receptores de leucotrienos ARL) o COS \geq 6 meses o más en el año y al menos uno, de los siguientes eventos pueden ocurrir si el tratamiento se reduce: Encuesta validada para medir la gravedad y control del asma Asthma Control Test (ACT) <20 . Al menos 2 exacerbaciones en los últimos 12 meses. Al menos 1 exacerbación tratada en el hospital o que haya requerido ventilación mecánica en los últimos 12 meses y un VEF1 $<80\%$ (SI VEF1 /CVF está por debajo del límite normal más bajo).

De ahí, la necesidad de un protocolo asistencial para un diagnóstico preciso y un tratamiento a la medida de estos tipos de asma, que aunque no elimine los

síntomas totalmente, al menos, los disminuya, mejore la calidad de vida, la función pulmonar y disminuya los riesgos con peligro potencial para la vida,.

Objetivos

- Establecer acciones de salud diagnósticas, en el asma de control difícil y severa, de acuerdo, a sus diagnósticos, confirmativos (control, severidad, y fenotipos), diferenciales comorbilidades, factores agravantes y ambientales,

- Establecer acciones de salud terapéuticas en el asma de control difícil refractaria, para disminución de sus síntomas y minimización de riesgos a largo plazo, según, los principios generales \geq y finalidad del tratamiento basado en el control de la enfermedad, convencional, no convencional o ambos, revisión de las respuestas y ajustes.

Desarrollo

Criterios de inclusión

- Pacientes \geq 18 años de edad
- Pacientes de cualquier sexo
- Pacientes con ACD según la definición de la OMS 2009
- Pacientes con asma severa refractaria según la definición de la OMS 2009

- Pacientes con ACD o refractaria según la definición de la OMS 2009
- Pacientes con fenotipos de asma grave.
- Pacientes que estén en condiciones de ser atendidos ambulatoriamente

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnósticos equivocados:
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Tumoraciones endobronquiales y peribronquiales
- Bronquiectasias
- Amiloidosis bronquial
- Infiltrados pulmonares con eosinofilia
 - Aspergilosis broncopulmonar
 - Síndrome de Loffer
 - Infiltrados crónicos con eosinofilia
 - Síndrome eosinofílico idiopático
 - Eosinofilia pulmonar tropical
 - Síndrome de Churg Strauss
- Síndrome de hiperventilación pulmonar
- Insuficiencias cardíaca

- Tromboembolismo
- Sarcoidosis
- Síndrome carcinoide
- Cocaína y otras drogas
- Mucoviscidosis

1. Pacientes que no deseen continuar en el protocolo

Criterios para las intervenciones diagnósticas y terapéutica en este protocolo.

Están basados en las Guías y Consensos Internacionales, en particular, la Guía, Directrices para el Asma una Iniciativa Global, 2016, Global Initiative for Asthma Management, GINA, (2016) y la Guía para la definición, evaluación y terapéutica del asma severa de la ATS/ERS, 2013.

Para la calidad de la evidencia y fortaleza de las recomendaciones, de los exámenes de laboratorio y terapéutica se tienen en cuenta, las empleadas en la Guía ATS/ERS, 2014, basadas en el Programa de Gradación de Recomendaciones Objetivas, de Desarrollo y Evaluación Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) versión 3.6., según, la confianza de los :riesgos de sesgos, precisión, consistencia y magnitud de los efectos estimados, riesgos de publicaciones sesgadas, y relación de la dosis-efecto, categorizada en cuatro niveles:

alta, moderada, baja y muy baja y las recomendaciones en fuertes y condicionales. Las recomendaciones fuertes se recomiendan y las condicionales se sugieren. El entendimiento de la interpretación de estos dos aspectos es esencial para la precisión de las decisiones clínicas y también la categorización y GINA,2016: además de empleada por esta Guía , la calidad de la evidencia según la OMS empleada por A) Se fundamenta en evidencia categoría I (metanálisis de investigaciones controladas y aleatorizadas); B) Se fundamenta en evidencia de categoría II, al menos una investigación controlada pero no aleatorizada o un estudio casi experimental; o extrapolación de categoría de evidencia I; C) Se fundamenta en estudios con evidencia de categoría III, o extrapolados de categoría de evidencia I o II, descriptivos, comparativos, de correlación, y de control de caso. D) Se fundamenta en informes de comité de expertos, la opinión o la experiencia clínica de autoridades respetadas o ambos o extrapolación de las evidencias A, B, y C; E) y D) Se basa directamente sobre las evidencias.

Cuadro clínico Diagnóstico presuntivo..

A) Interrogatorio

- Identificación de elementos demográficos: edad, sexo, ocupación, nivel de educación, ingresos y ocupación.
- Identificación del patrón de síntomas respiratorios:
 - Síntomas que incrementan la posibilidad de que se trate de un asma:
 - Más de uno de los siguientes síntomas (falta de aire, opresión torácica, sibilancia y tos)
 - Síntomas que varían en intervalo y duración
 - Síntomas que empeoran temprano en la mañana o en la noche
 - Síntomas que ocurren con aire frío, risa, ejercicio, alérgenos, irritantes, e infecciones respiratorias.
 - **Síntomas que disminuyen la posibilidad de que se trate de un asma:**
 - Tos aislada
 - Esputo crónico productivo
 - Disnea con mareos y parestesias
 - Disnea con ejercicio con ruidos inspiratorios

- **Identificación del patrón temporal de los síntomas.**

- Edad de inicio de los síntomas antes o después de los 12 años.

- Frecuencia: continuos o episódicos

- Perennes o con variaciones estacionales o circadianas diurnos o nocturnos:

- **Exposición a factores desencadenantes y predisponentes.**

Alergenos: inhalantes (ácaros del polvo doméstico, animales domésticos, cucarachas, hongos anemófilos, alergenos ocupacionales (harinas, látex, exposición a animales de laboratorio, diisocianato de tolueno y glutaraldehído etc.), ingestantes: alimentos (aditivos), Infecciones, irritantes, humo del cigarro

- **Historia personal o familiar de alergia:**

Rinitis, dermatitis atópica y personal o familiar de asma.

- **Relación con comorbilidades:**

- Sinusitis, pólipos nasales

- Disfunción de cuerdas vocales

- Apnea obstructiva del sueño

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica

- Vasculitis de Churg Strauss

- Sarcoidosis

- Reflujo gastro - esofágico
- Insuficiencia cardíaca
- Trombo embolismo pulmonar

- **Relación con factores agravantes o cofactores:**

Empleo de fármacos que favorecen el asma:

- Intolerancia a la aspirina
- Hipotensores inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECA y antagonistas beta adrenérgicos
- Antecedentes o exposición actual al humo del tabaco,
- Obesidad
- Factores psicosociales y económicos. Adherencia terapéutica
- Técnica inhalatoria

Examen físico

En busca de evidencias de factores causales, enfermedades que asemejan asma comorbilidades, cofactores y reacciones adversas a los fármacos empleados con especial énfasis en.

- Índice de masa corporal (IMC)
- Piel (dermatitis, vasculitis, sarcoidosis)
- Cuello (desviaciones de la tráquea y adenopatías),

- Respiratorio alto (coloración de mucosa y pólipos), y bajo: tórax (participación de músculos accesorios, tórax hiperinsuflado, deformidades torácicas, sibilancia espiratoria, no siempre están presentes en el asma, crepitantes (enfermedades intersticiales, aspergilliosis broncopulmonar alérgica y fallo ventricular izquierdo, con antecedentes de infección respiratoria alta bronquiolitis y de bronquitis recurrente o neumonía bronquiectasia), evaluación de la cardíaca completa y de la técnica inhalatoria..

Exámenes de laboratorios confirmativos, básicos, marcadores y adicionales

Confirmativos

- **Pruebas espirométricas:**

Deben ser realizadas en los pacientes en los cuales un diagnóstico de asma se esté considerando, porque confirman si hay obstrucción al flujo de aire y si éste es reversible. Miden: La capacidad vital forzada (CVF): máximo volumen de aire exhalado forzadamente después de una inspiración máxima. El volumen espiratorio forzado en el 1er.segundo (VEF1); su disminución mayor al 20% es indicativo de un proceso obstructivo y el índice VEF1/CVF que debe tener un valor inferior de 0,7. La confirmación de la obstrucción del flujo aire es

indicada por la reducción de los valores relativos del VEF₁ y del VEF₁/CVF <0,7, normales (0,7-0,8) en adultos con referencia a los valores predichos. La reversibilidad significativa se mide por el valor del VEF₁ incremento o disminución de un 12%. En el primer caso, antes y después (10-15 minutos) de inhalar un broncodilatador de acción corta (salbutamol 200-400 mcg) o da una terapia antiinflamatoria previa entre 2-4 semana. En el segundo caso con medición antes y después de una prueba de ejercicio.

Las mediciones espirométricas que establecen reversibilidad no son indicativas de mejoría de la función pulmonar del paciente.

Estas pruebas pueden valorar las siguientes condiciones:

Respuesta al tratamiento crónico	Determinar
deterioro de la función respiratoria antes de que se vuelva más grave,	
Identificar factores causales ej., el ejercicio.	

Básicas

- Hemograma completo

Marcadores

- **Pruebas cutáneas inmediatas por punción con alérgenos ambientales:** Positiva si habón ≥ 3 mm. Es específica, segura, operativa y barata.
- **IgE sérica total:** >120 UI/ml:

La presencia de atopia en un paciente con síntomas respiratorios va a favor de un asma alérgica, pero no es una prueba específica del asma ni está presente en todos los fenotipos

- **Espujo espontáneo** citológico para identificar eosinófilos, y neutrófilos
- **Recuento global de eosinófilos:**

0.15 x 10⁹/L - 0,3 X 10⁹/l valores discutidos **Evidencia GRADE:**
Fortaleza condicional y calidad muy baja.

- **Espujo inducido para conteo de eosinófilos:**

Se recomienda su uso solo en centro con experiencia de la técnica, para guiar tratamiento junto con la clínica. No ha sido suficientemente estandarizada. Solo útil en pacientes que puedan producir esputo.
Evidencia GRADE: Fortaleza condicional y calidad muy baja.

La eosinofilia es difícil de diagnosticar en el ACD y refractaria por las altas dosis de corticoides a la que se les indica a estos pacientes y la disminución prácticamente imposible de la medicación, por el mantenimiento continuo de los síntomas, infecciones o exposición al humo de tabaco.

- **Concentración fraccionada de óxido nítrico exhalado:**

no se sugiere para guía de tratamiento en el adulto, porque no se ha establecido su utilidad para el diagnóstico del asma. **Evidencia GRADE:** fortaleza condicional y calidad muy baja

Estudios adicionales. No son de rutina, se realizan para la identificación de diagnósticos alternativo, comorbilidades, y complicaciones.

Estudios funcionales pulmonares adicionales (ej.: volúmenes flujos pulmonares inspiratorios y espiratorios). La prueba de la capacidad de difusión es útil para diferenciar el asma del enfisema en ancianos y fumadores.

Prueba de provocación bronquial con histamina, metacolina o ejercicio cuando la espirometría es normal. Por razones de seguridad solo deben realizar estas pruebas personal especializado y no hacerse cuando el VEF1 es <65% del predicho.

Broncoscopia y biopsia para confirmar enfermedades intersticiales y vasculitis por hipersensibilidad Churg- Strauss, sarcoidosis

Rx simple de tórax si es necesario excluir enfermedades pulmonares intersticiales

Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, si presentaciones atípicas de asma severa, ej.: excesiva producción de moco, rápida declinación de la función pulmonar, útil para las sospechas de comorbilidades (enfermedades de alteraciones traqueales, vasculares (anillos), bronquiectasias, bronquiolitis, tumoraciones y enfermedades intersticiales. y poco valor para evitar complicaciones y costo La evidencia GRADE: fortaleza condicional y calidad: muy baja

Laringoscopia durante las manifestaciones si sospecha de disfunción de cuerdas vocales y remisión a ORL

Radiografía simple de senos paranasales si sospecha de sinusopatias

Tomografía axial computarizada (TAC) de senos paranasales si sospecha de sinusopatias y el Rx simple no es aclaratorio

Ph-metría para diagnóstico del reflujo gastroesofágico y remisión a Gastroenterología

Laringoscopia durante los síntomas si sospecha de disfunción de cuerdas vocales y remisión a consulta de Otorrinolaringología.

Polisomnografía si sospecha de apnea del sueño y remisión a consulta protocolizada correspondiente

Electrocardiograma y ecocardiografía si sospecha de insuficiencia cardíaca izquierda.

Determinación de calcio sérico y cortisol plasmático matutino si sospecha de insuficiencia suprarrenal

Función tiroidea si sospecha de hipertiroidismo y remisión la consulta protocolizada correspondiente.

Pruebas psicológicas si ansiedad, depresión y hábito de fumar remisión a las consultas de psiquiatría correspondientes

Evaluación del control del asma

Se realiza a través de dos dominios:

- **Evaluación de los síntomas:** Frecuencia diurna y nocturna, uso de controladores, y limitación de actividades.

- o **Herramienta utilizada para la evaluación de los síntomas:**

Prueba para el control subjetivo del asma o *Asthma Control Test* ATS. Es un instrumento validado para los síntomas diurnos y nocturnos, limitación de las actividades, empleo de medicación de rescate y autoevaluación de la enfermedad por el paciente diariamente durante un mes, en una escala de rango tipo *Likert* de 5 puntos, que explora los 5 aspectos que se califican de 1 (la afectación más severa) a 5 (ausencia de manifestaciones), la puntuación obtenida es la suma del campo, de 5-25 puntos, Rangos: de 21-25 puntos bien controlada, 16-20 no bien controlada, de 5-15 muy pobremente controlada,

- **Riesgos futuros de:**

- o Exacerbaciones >2 en el año o 1 que requiera hospitalización o intubación por: factores agravantes: técnica inhalatoria inadecuada, poca adherencia terapéutica, tabaquismo, exposiciones a altas dosis de agonistas adrenérgicos beta de

acción prolongada, VEF1 >60%, comorbilidades infecciones y exposiciones masivas conocidas o desconocidas a alérgenos e irritantes.

- Desarrollo de limitación fija del flujo aéreo:

No tratamiento con CIS, exposición a humo del tabaco, noxas químicas o agentes ocupacionales VEF1 inicial bajo, hipersecreción de moco y eosinofilia en el esputo.

- Reacciones adversas: sistémicas: (COS: Uso frecuente produce cataratas, glaucoma, osteoporosis y supresión adrenal, CIS (potentes, uso a altas dosis, a largo plazo y técnica incorrecta) produce moniliasis oral y disfonía, y altas dosis efectos sistémicos. Inhibidores de P450,

Evaluación de la severidad del asma.

Se realiza retrospectivamente, a partir del nivel de tratamiento o por pasos requerido para el control de los síntomas y exacerbaciones, una vez el paciente haya tenido tratamiento controlador por varios meses. El tratamiento por pasos busca encontrar el nivel mínimo de tratamiento efectivo. La severidad no es un valor de síntomas estáticos, puede variar por meses o años.

- **Asma ligera.** Se controla con el primer nivel o paso 1 del tratamiento (considera CIS a baja dosis) o paso 2 (CIS a baja dosis y pueden añadirse, antagonistas del receptor de leucotrienos ARLE o teofilina en

baja dosis.

En ambos casos agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta ABAC como medicación de rescate a demanda.

- **Asma moderada.** Se controla bien con el paso 3 del tratamiento ej.; bajas dosis de CIS/ABAL** o dosis media/alta de ICS o dosis baja de ICS + ARLE (o + teofilina) y ABAC a demanda o CIS/formoterol a baja dosis, como medicación de rescate
- **Asma severa.** Requiere el paso 4 ó 5 del tratamiento. Paso 4: Dosis de CIS/ABAL a dosis media o alta y si es necesario añadir tiotropium, CIS altas dosis + ARLE (o + teofilina). Paso 5: Añadir tiotropium, omalizumab o mepolizumab y COS a dosis baja. y ABAC a demanda o CIS/formoterol, como medicación de rescate.
- La evaluación de la severidad implica que el paciente tiene tratamiento por pasos, por lo que se recomienda, solo categorizar la severidad del paciente por el paso o nivel de tratamiento que se le prescribe.
- Otro lenguaje acerca de la severidad del asma. El término “severo” se suele usar para referirse a la intensidad de los síntomas, la magnitud de la limitación al flujo aéreo o la naturaleza de la exacerbación. El paciente puede percibir el asma como severa si tiene síntomas intensos y frecuentes, pero no necesariamente indica severidad si los síntomas se controlan fácilmente con CIS.

- El asma severa es refractaria, no se controla si se disminuye las dosis máximas o aún así no se controla y la no controlada o de difícil control no lo hace por comorbilidades, factores agravantes y ambientales

Clasificación del asma según fenotipos. Fenotipos del ACD y refractaria.

Se clasifican en clínicos y moleculares

Fenotipos clínicos:

- **Inicio temprano** (<12 años de edad) y asma alérgica, con antecedente atópico,, exacerbaciones frecuentes, eosinofilia sanguínea intensa, función pulmonar baja y estabilidad en el tiempo.
- **Inicio tardío** (> 12 años de edad), menos alérgico bien definido con:
 - o **Eosinofilia intensa**, sinusitis, poliposis nasosinusal e intolerancia a la aspirina, con requerimientos frecuentes de corticoides a altas dosis desde los inicios de la enfermedad.
- **Asma de inicio tardío en obesos**: Se caracteriza por presentarse en mujeres, de mediana edad, obesas.

Fenotipos moleculares:

- Th2 en el asma severa:

- Inicio temprano: Eosinofilia sanguínea y pulmonar elevada, así como, y marcada resistencia a los corticoides.
- Inicio tardío: Eosinofilia sanguínea y pulmonar elevada, así como, y marcada resistencia a los corticoides.
- Los fenotipos con eosinofilia se asocian a la periostina en piel y sérica, a las células cebadas y al del oxido nítrico elevado.
- Con vías inmune adicionales involucradas, como la Th1 con neutrofilia asociadas a asma muy severa.

Los fenotipos Th2 responden bien al tratamiento con anticuerpos monoclonales. No esta claro si algunos fenotipos moleculares Th2 responden mejor a las IL-4 o IL-5.

- No Th2 en el asma severa: Los mecanismos moleculares son menos comprendidos. Incluye a obesos, fumadores e infecciones con neutrofilia asociada, gravedad y cortico-resistencia

Las causas u mecanismos de la neutrofilia son difíciles de explicar en los asmáticos severos de difícil control, porque los corticoides producen neutrofilia, y son muy difíciles de suspender en los pacientes con asma severa. También incrementar los neutrófilos en la obesidad, con la exposición al humo del tabaco y las infecciones.

La obesidad se ha asociado con alteraciones en las vías de estrés naturéticas y oxidativas. La pérdida de peso mejora a los asmáticos severos obesos, pero no se sabe si los antioxidantes pueden contribuir a su mejoría.

Las citocinas IL-8 y IL-17 se han asociado con el asma severa, pero su relación con un fenotipo en particular no ha sido establecida.

Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico diferencial del asma varía con la edad y cualquiera de las enfermedades expuestas a continuación pueden asociarse con el asma.

- **Grupo de edad: 18 a 39 años**

- Síndrome tusígeno crónico superior puede ser producido por:
Goteo pos nasal o síndrome de tos crónica de las vías aéreas superiores. Rinosinusitis (estornudos, obstrucción nasal, prurito). Reflujo gastro esofágico (pirosis). Disfunción de cuerdas vocales (disnea inspiratoria, sibilancia, estridor)
Bronquitis eosinofílica (espirometría normal).
- Hiperventilación: mareos, parestesia
- Fibrosis cística: Excesiva tos y producción de moco
- Enfermedades congénitas del corazón: Soplos cardíacos

- Deficiencia de alfa-1- antitripsina: Respiración corta e historia familiar de enfisema temprano.
- Inhalación de cuerpo extraño: Inicio repentino de los síntomas
- **Grupo de edad: de 40 años o más**
 - Disfunción de cuerdas vocales: Disnea, sibilancia inspiratoria estridor
 - Bronquitis crónica: Tos, expectoración, disnea con el ejercicio, exposición al humo del cigarro u otras noxas. La Estrategia Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica *The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD)*,³⁸ la define por los síntomas respiratorios exposición a factores de riesgos, ej.: tabaco y pos-broncodilatador FEV1/FVC <0.7. En el EPOC se puede encontrar frecuentemente reversibilidad con el broncodilatador (>12% and >200 ml) La capacidad de difusión baja es más frecuente en el EPOC..³⁹
 - Bronquiectasias: Tos productiva e infecciones recurrentes
 - Insuficiencia cardíaca: Disnea con el ejercicio y síntomas nocturnos
 - Tos relacionada con medicamentos: Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

- Enfermedades del parénquima pulmonar: Disnea con el ejercicio, tos no productiva, dedos en palillo de tambor.
- Embolismo pulmonar: Disnea de inicio repentino, dolor en el pecho.
- Obstrucción central de vías aéreas: Disnea, no respuesta

Diagnóstico del asma en condiciones especiales

- **Asmáticos con tos como único síntoma:** Síntomas problemáticos en la noche, hiperreactividad bronquial y predominio en niños.
- **Asma laboral** Evaluar mejoría fines de semana y vacaciones. La ocupación contribuye al asma grave porque sus agentes causales frecuentemente se desconocen.
- **Asma en atletas:** Evaluar rinitis, enfermedades laríngeas (disfunción de cuerdas vocales), disfunción respiratoria, afecciones cardíacas y sobre entrenamiento
- **Asma en el anciano:** Considerar que la disnea por ejercicio y nocturna pueden ser síntomas de insuficiencia del ventrículo izquierdo y además en esas edades es frecuente la exposición al humo de cigarro activo o pasivo actual o pasado. La Estrategia Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

- **Asma en obesos:** Los obesos pueden tener disnea de esfuerzo y la obesidad se relaciona con la gravedad del asma.
- **Asma en fumadores o exfumadores:** El asma y el EPOC son difíciles de distinguir. La Estrategia Global para el Diagnóstico y Manejo y Prevención del EPOC (GOLD) lo define en base a síntomas respiratorios crónicos , exposición a factores de riesgos, tales como ,exposición al humo del tabaco, e índice pos-broncodilatador VEF1/CVF <7. Los pacientes con EPOC pueden tener reversibilidad con el broncodilatador del VEF1 >12%. La historia y patrón de síntomas contribuyen al diagnóstico y se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad,
- **Asma previamente tratada:**
 - Variabilidad síntomas respiratorios y de la limitación del flujo aéreo:

Si el diagnóstico de asma es confirmado revisar el tratamiento de control
 - **Si variabilidad síntomas respiratorios, pero no de la limitación del flujo aéreo:** Repetir prueba de reversibilidad con broncodilatador, si normal considerar diagnóstico alternativo. Si VEF1 <70 del valor predicho incrementar el tratamiento por tres meses y evaluar síntomas y función pulmonar, si no responde, valorar diagnósticos alternativos.

- **Pocos síntomas respiratorios y función pulmonar normal y no variaciones en la limitación al flujo aéreo:** Repetir prueba de reversibilidad con broncodilatador, Si normal considerar diagnóstico alternativo.

Confirmaciones diagnósticas:

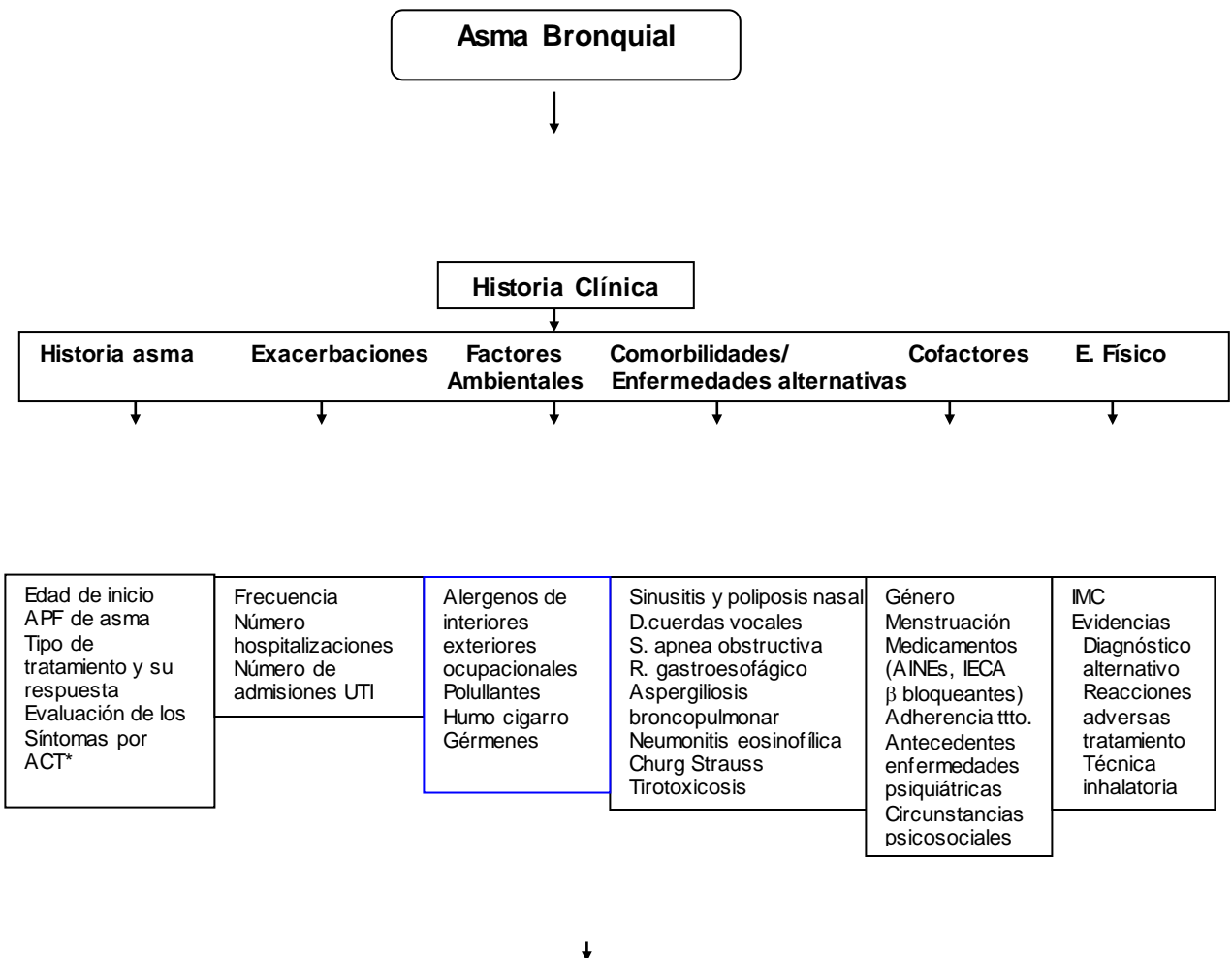
- **Confirmación del diagnóstico de asma:** Interrogatorio, examen físico, y pruebas de laboratorio
- **Confirmación del diagnóstico de asma e identificación del asma difícil de tratar:** Es la que mejora cuando se le tratan las comorbilidades y factores agravantes
- **Confirmación del asma severa refractaria:** Es la que durante el tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados Budesonida (800 mcg o equivalente) + al menos un controlador adicional (broncodilatadores agonistas adrenérgico beta 2 o anticolinérgicos, o teofilina de larga acción o antileucotrienos) o COS >6 meses o más en el año, tiene al menos uno de los siguientes eventos presentes si el tratamiento se reduce: Encuesta validada para medir la gravedad y control del asma Asthma Control Test (ACT) <20. Al menos 2 exacerbaciones en los últimos 12 meses. Al menos 1 exacerbación tratada en el hospital o que haya requerido ventilación mecánica en los

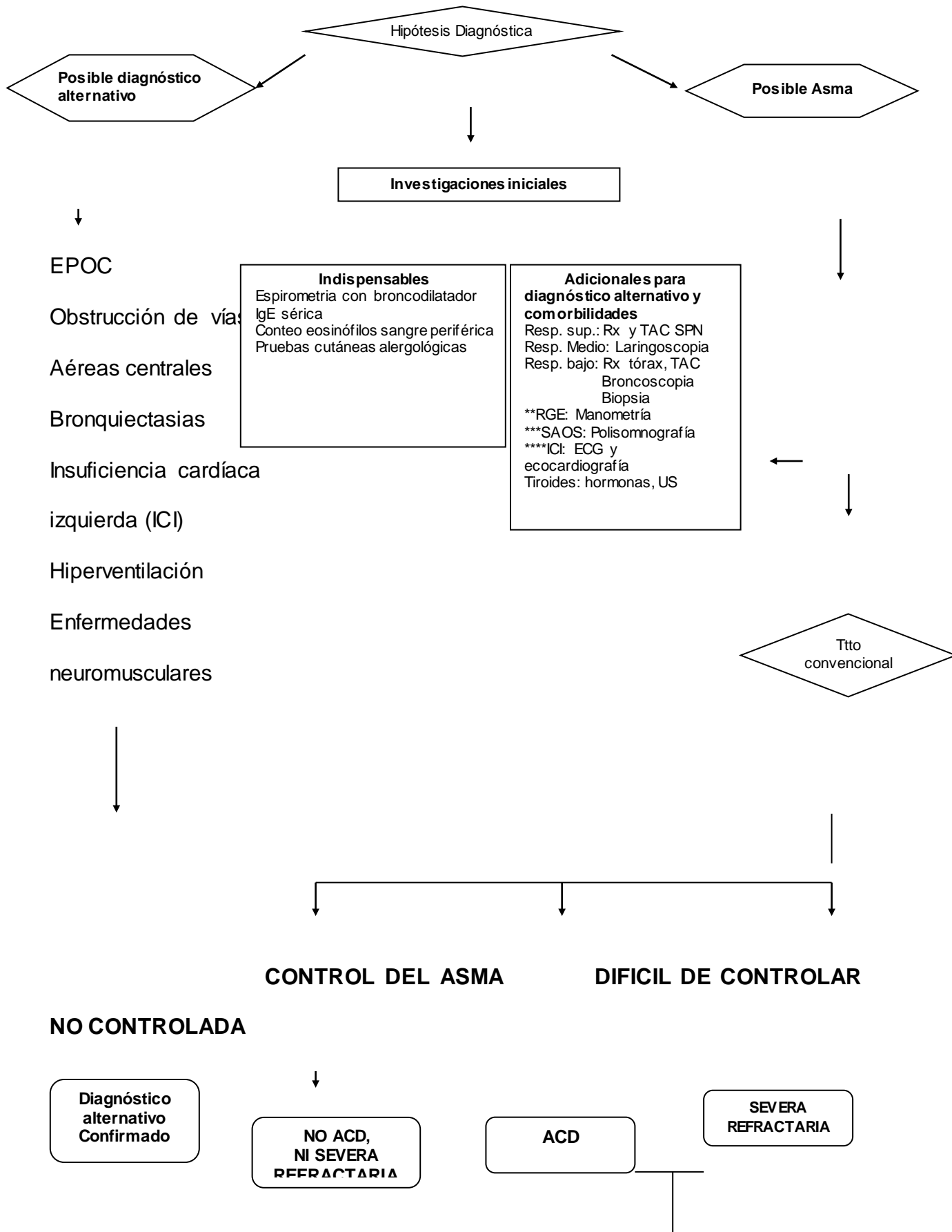
últimos 12 meses y un $VEF_1 < 80\%$ (Si VEF_1/CVF está por debajo del límite normal más bajo).

- **Diferenciación del asma severa, refractaria o incontrolable de la difícil de tratar.**

Confirmación del diagnóstico del asma y tratamiento de las comorbilidades y a pesar de ello, se mantiene incontrolable.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICO PARA EL ASMA DE CONTROL DIFÍCIL Y SEVERA REFRACTARIA





Hipótesis Diagnóstica

Posible diagnóstico alternativo

Posible Asma

Investigaciones iniciales

EPOC

Obstrucción de vías

Aéreas centrales

Bronquiectasias

Insuficiencia cardíaca

izquierda (ICI)

Hiperventilación

Enfermedades

neuromusculares

Indispensables

- Espirometría con broncodilatador
- IgE sérica
- Conteo eosinófilos sangre periférica
- Pruebas cutáneas alergológicas

Adicionales para diagnóstico alternativo y comorbilidades

- Resp. sup.: Rx y TAC SPN
- Resp. Medio: Laringoscopia
- Resp. bajo: Rx tórax, TAC
- Broncoscopia
- Biopsia
- **RGE: Manometría
- ***SAOS: Polisomnografía
- ****IC: ECG y ecocardiografía
- Tiroides: hormonas, US

Tto convencional

CONTROL DEL ASMA

DIFÍCIL DE CONTROLAR

NO CONTROLADA

Diagnóstico alternativo Confirmado

NO ACD, NI SEVERA REFRACTARIA

ACD

SEVERA REFRACTARIA

Seguimiento

Diagnóstico control y severidad

- Síntomas x el ACT*
- Riesgos de exacerbaciones
- Reacciones adversas locales y sistémicas
- Comorbilidades, factores agravantes y ambientales
- Evaluación función pulmonar
- Evaluación de la inflamación

Terapéutico control y severidad

- CIS/ABAP**** dosis altas y COS*****
- Medicamentos que potencien acción de los corticoesteroides
- Medicamentos para efectos adversos ej.: osteoporosis
- Medicamentos alternativos ej: anti-IgE

*ACT: Asthma control test. **RGE: Reflujo gastroesofágico, *** SAOS: Síndrome apnea obstructiva del sueño, **** ICI: insuficiencia cardíaca izquierda. ****CIS/ABAP: Corticoides inhalados/agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada. COS*****: Corticoides orales

Recomendaciones Terapéuticas:

Tratamiento farmacológico

Las metas del tratamiento consisten en la mejoría de los síntomas, disminución de los riesgos potenciales, mejorar la calidad de vida y la función pulmonar, con eficacia, seguridad, operatividad y el menor costo posible.

La respuesta entre los pacientes es variable, más en los ACD y refractarios por factores farmacogenómicas como ocurre con los agonistas adrenérgicos beta-2 y los corticoides, favorecido por dosis altas, durante tiempo prolongado, o potencia del fármaco. En el caso de los corticoides influenciado además por la exposición al

humo del tabaco, infecciones y déficit de vitamina D y de la teofilina y los leucotrienos por el tabaquismo, con disminución de las respuestas a los mismos..

- **Convencional entre exacerbaciones**

- Corticoides inhalados a altas dosis:

- Beclometasona HFA 80 mcg/puff, 2 puff cada 6 horas
- Budesonida DPI: 200 mcg/inhalación, 3 inhalaciones cada 12 horas.
- Fluticasona DPI: 250 mcg/inhalación, 2 inhalaciones cada 12 horas.

- Agonista beta adrenérgicos de larga duración

- Formoterol DPI 12 mcg/cápsula, 1 cápsula cada 12 horas
- Salmeterol DPI 50mcg/blister. 1 blister cada 12 horas

- Fármacos combinados

- Fluticasona/Salmeterol DPI 500mcg/50mcg, 2 inhalaciones cada 12 horas como mínimo.
- Budesonida/Formoterol MDI o HFA 160 mcg/4,5mcg 2 inhalaciones 3 pm + Budesonida MDI 200 mcg: 2 asp. 7 am y 11 para alcanzar dosis alta del corticoide.

Si el paciente no se controla con los fármacos antes mencionados o hay efectos adversos a los agonistas beta 2 de acción prolongada, anticolinérgicos de acción prolongada, antileucotrienos y metilxantinas

- Bromuro de tiotropium: 2 aspiraciones por día.

- Metilxantinas de acción prolongada:

- o Teofilina (Contrafilina) dosis en la práctica diaria 100-200 mgs cada 12 horas. Comenzar por 10 mg/kg/día sin pasar de 300 mg, escalar dosis cada 2 días, no pasar de 800 mg/día. Considerar contraindicaciones posible toxicidad y factores (dietéticos, farmacológicos y morbosos) que incrementan o disminuyen valores de teofilina en sangre.

- Antagonistas de los receptores de leucotrienos.

- o Montelukast cápsulas de 10 mg, dosis única diaria 9 p m

- Corticoides orales. Si el paciente no tiene control con los fármacos anteriormente señalados

- o Prednisona o sus equivalentes de 5 y 20 mg. 7,5. 60 mg/días dosis única o dividida, diaria o alterna, horario, recomendado 7 (posibilidad de supresión adrenal), o 3 p m más eficacia.

- Suplementos de calcio y vitamina D. Corticoides inhalados a altas dosis reducen el contenido de mineral de los huesos. Los ancianos y las personas con estilo de vida sedentario y ACD inactivos por sus

síntomas, así como con osteoporosis tienen mayores riesgos de desmineralización.

- **No convencional o alternativo entre exacerbaciones si no respuesta al tratamiento convencional**

- Inmunosupresores: Metotrexate, ciclosporina, sales de oro y gamma globulina endovenosa no lo recomiendan.

- Macrólidos: No se recomiendan, solo en caso de infecciones de gérmenes sensibles a los mismos ATS/ERS, 2014, Evidencia GRADE : fortaleza condicional y calidad de la evidencia muy baja

- Anti fúngicos: Solo si el asma se asocia con aspergiliosis broncopulmonar alérgica.

- Moléculas diana:

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti IgE (Omalizumab). Indicación en el Asma alérgica, aunque ha tenido eficacia en la no alérgica, la dosis se basa en la relación entre el peso corporal el resultado de la IgE total, se aplica por vía subcutánea, lenta, cada 2-4 semanas, si respuesta adecuada se emplea por un año, si no se suspende a los 3-4 meses. Tiene una eficacia de un 50-60%, es relativamente seguro, anafilaxia 0.09%, pero muy costoso oscila entre los 30,000-70 000 US dólares. Las guías ATS/ ERS, 2014 basado en

la evidencia GRADE plantea una fortaleza condicional y una calidad baja.

- Anticitocinas o sus receptores
 - Anti IL-5 Mepolizumab: GINA 2016. En pacientes con ACD y severa refractaria. con eosinofilia. Termoplastia Ablación y reducción del músculo liso bronquial, de las vías aéreas grandes por radiofrecuencia y calentamiento a 65 grados C° con un catéter y endoscopia durante tres semanas.. Eficacia: Disminución de los síntomas, Mejora la función pulmonar y sus efectos han durado hasta 5 años. Seguridad: Falta de aire, molestias torácicas, tos sibilancia, atelectasia reversible. Efecto a largo plazo desconocido. Costo: oscila entre 30 000 y 70 000 US dólares aproximadamente. Se recomienda por las evidencia de fortaleza, pero la calidad de la evidencia es muy baja. Solo hacerla previo su registro en un Comité Científico.ATS/ERS, 2014

- **Tosilato de Suplatast.** Comercializado en Japón, Inhibe la liberación de citocinas producidas por Th2 (IL-4, IL-5). Mejora la función pulmonar, reduce la hiperreactividad bronquial, la eosinofilia central y periférica y los niveles de IgE circulante. Se administración por vía oral

- **Tratamiento de las exacerbaciones en el hogar**

- - Broncodilatadores de acción corta:

- β_2 agonistas. Salbutamol (spray) 200mcg a demanda.
- Anticolinérgicos:: Bromuro de Ipratropio (Atrovent) 160mcg a demanda
- Metilxantinas: 5mg/Kg/día en dosis divididas, teniendo en cuenta la posible toxicidad e interacciones medicamentosas.

- Antiinflamatorios

- Corticoides inhalados o vía oral si no hay respuesta a los broncodilatadores en la primera hora, prednisona o sus equivalentes, en dosis de 0,3- 1 mg/Kg/día, únicas o divididas sin reducir la dosis por 5 – 10 días.

Si se requiere un tratamiento más prolongado con glucocorticoides, se indica un régimen en días alternos o diarios, con la dosis mínima efectiva, para intentar reducir los efectos adversos que pueden producirse. No se ha demostrado diferencias entre uso de corticoides endovenosos y orales, ni a dosis bajas ni altas. También se recomienda el empleo de los corticoides inhalados junto con broncodilatadores a intervalos no mayores de 30 minutos, durante los primeros 90 minutos.

- Hospitalización si no hay mejoría a las cuatro horas de instaurado del tratamiento.

Tratamiento Médico no medicamentoso

- Educación: Adquisición de conocimientos y habilidades necesarios en el asma e incluye, a través comunicación,
- Prevención: Eliminar o reducir la exposición a factores desencadenantes y predisponentes ambientales
- Desarrollar conocimientos habilidades
- Adquirir las habilidades necesarias para el uso correcto de los dispositivos de inhalación, incrementando así la adherencia terapéutica.
- Determinación de la adherencia.
- Reconocer los síntomas y signos de deterioro de la función pulmonar y actuar consecuentemente con ello
- El **tratamiento del ACD no deberá perseguir el control absoluto** de los síntomas, por lo que se recomienda acordar con el paciente un nivel tolerado

Complicaciones Potenciales

- Reacciones adversas potenciales por los fármacos empleados:

Se relaciona con medicamentos a altas dosis, durante tiempo prolongado, formulaciones potentes y técnicas inhalatorias inadecuadas.

- Antiinflamatorios: Glucocorticoides orales: Efectos locales y sistémicos Cataratas, glaucoma, obesidad, osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes m. tipo II, sangramientos digestivos, e inhalados: Locales moniliasis oral, y disfonía, La fluticasona por arriba de 1 000 mcg puede dar efectos adversos sistémicos.
- Broncodilatadores: Beta 2 agonistas: cardiopatías (arritmias), temblor, uso excesivo insensibilidad a los mismos, se plantea insensibilidad a los de larga acción en la raza negra.
- Metilxantinas: neurológicas (excitación), cardíacas (taquicardias, arritmias, y digestivas (inflamaciones, úlceras y sangramiento)
- Antileucotrienos: Hepáticas

Opciones recomendadas para el tratamiento controlador inicial en adultos:

Presentación de los síntomas	Controlador inicial preferido
Síntomas de asma o necesidad de ABAC ≥ 2 v/m; no despertares debido al asma en el último mes; y no factores de riesgos para exacerbaciones, incluyendo no exacerbaciones en el último año-	No controladores (Evidencia D)*
Síntomas no frecuentes de asma pero el paciente tiene 1 o más factores de riesgos para exacerbaciones ej.: baja función pulmonar y o exacerbaciones que requiere COS en el último año, o ha estado en cuidados intensivos por asma.	CIS dosis baja** (Evidencia D)*
Síntomas de asma o necesidad de ABAC entre 2 v/m-2 v/s, o despertares debido al asma 1 o más veces/m	CIS dosis baja ** (Evidencia B)

Síntomas de asma o necesidad de ABAC más de 2 v/s	CIS** dosis baja (Evidencia A) Otras opciones menos efectivas son los ARLT o la teofilina.
Síntomas de asma problemáticos, la mayor parte de los días, o despertares nocturnas debido al asma 1v/s o más, especialmente si existe cualquier factor de riesgo	ICS dosis media/alta (Evidencia A), o CIS/ABAP dosis baja (Evidencia A)
La presentación inicial del asma es de asma es severa incontrolable, o con exacerbaciones agudas	COS curso corto y comienzo de tratamiento controlador regular, las opciones son: • CIS dosis altas (Evidencia A), o • CIS/ABAP dosis moderada (Evidencia D)

Antes de comenzar el tratamiento controlador inicial:

- Registrar evidencias para el diagnóstico de asma, si es posible
- Registrar el nivel de control de los síntomas y factores de riesgos, incluyendo la función pulmonar
- Considerar factores que influyen a escoger el tratamiento
- Asegurar que el paciente puede usar el inhalador correctamente.
- Establecer un plan a chequear en la próxima consulta

Después de comenzar el tratamiento controlador:

- Revisar la respuesta del paciente después de 2–3 meses, o más temprano, en dependencia de la urgencia clínica.
- Dar un paso hacia abajo si el tratamiento ha mantenido un buen control por tres meses

CIS: corticosteroides inhalados; ABCP: agonistas beta-2 de acción prolongada; ARLT: antagonista del receptor de leucotrienos; OCS: corticoides orales; ABCP agonista beta-2 de acción corta.

La tabla anterior está basada en la evidencia de estudios disponibles y consensos, incluyendo consideraciones de costo.

*Estas recomendaciones reflejan la evidencia para la inflamación crónica de las vías aéreas en el asma, aunque los síntomas sean poco frecuente, se conoce el beneficio de las dosis bajas de CIS en la reducción de las exacerbaciones graves en una población amplia y la carencia de estudios grandes, comparando el efecto de los CIS y la necesidad de ABAL solo en las exacerbaciones en estas poblaciones

** Se corresponde para comenzar el tratamiento el paso 2 descrito en la categorización de la severidad del asma y *** se corresponde con el tratamiento controlador en el paso o nivel 3.

Evaluación pos tratamiento del ACD y severa refractaria en adultos.

- **Evaluación del control del asma:** Control de los síntomas que presenta el y riesgos futuros de resultados adversos

- Evaluar el control de los síntomas en las últimas cuatro semanas
- Identificar riesgos (exposiciones masivas a alérgenos, irritantes) o ambos, infecciones, comorbilidades y agravantes (limitaciones en la adherencia, técnicas inhalatorias incorrectas, medicamentos como la aspirina e IECA, tabaquismo para exacerbaciones, limitación al flujo aéreo o efectos adversos locales o sistémicos
- Medición de la función pulmonar al diagnóstico antes de comenzar el tratamiento, 3-6 meses después de comenzar el tratamiento controlador y luego periódicamente.

- Evaluación de los objetivos del tratamiento

- Documentarse del tratamiento actual por paso del paciente.
- Observar las técnicas de inhalación
- Chequear el plan de acción del asma que tiene el paciente
- Aptitudes y objetivos del paciente para su asma y medicaciones.

- Evaluación de comorbilidades, factores agravantes y ambientales

- Rinitis, sinusopatías, reflujo gastroesofágico, disfunción de cuerdas vocales, apnea obstructiva del sueño, obesidad, depresión y

ansiedad contribuyen a los síntomas y la pobre calidad de vida y al pobre control

Ajuste del tratamiento si es necesario pos evaluación

- Citar al paciente para revisión del tratamiento cada 2-4 semanas

Revisar respuesta al tratamiento ajustado

- Repetir la evaluación del control de los síntomas y la prueba de función pulmonar cada 2-4 semanas

INDICADORES

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de especialistas en Alergología y personal entrenado (Licenciadas, Enfermeras)	≥95%
Recursos materiales	% de reactivos para los estudios según PA	≥95%
	% de disponibilidad de local de consulta	100%
	% de disponibilidad de equipos para estudios	≥95%

Recursos organizativos	% de planillas para la recogida de datos	100%
	% de base de datos	100%
Indicadores de procesos		Estándar
de Diagnóstico	% de pacientes diagnosticados correctamente de acuerdo a criterios del PA	100%
	% de cumplimiento adecuado del proceso investigativo	100%
	% de identificación de criterios de mal pronóstico	100%
	% de identificación de criterios de evaluación interdisciplinaria	100%
de Tratamiento	% de prescripción adecuada de indicaciones medicas según PA	100%
de Seguimiento	% de seguimiento mensual ambulatorio sistemático y programado según PA	100%

Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes con ACD con mejoría clínica y funcional tras la terapéutica aplicada (ACT > 16 puntos) promedio anual	≥ 85%
% de pacientes con ACD con mejoría funcional respiratoria VEF ₁ (promedio anual > 20% del inicial)	≥80%
% de pacientes con ADC que mostraron adherencia al tratamiento recomendado y controlado en consulta de seguimiento	≥ 90%
% de pacientes con reducción de exacerbaciones	≥90%
% de pacientes fallecidos a pesar del tratamiento impuesto	≤0,1%

* ATS: Asthma Control Test o prueba para el control subjetivo del asma por el paciente, validado, instrumento que evalúa los síntomas mensuales, en una escala

de rango tipo **Likert** de 5 puntos, que explora 5 aspectos que se califican de 1 (la afectación más severa) a 5 (ausencia de manifestaciones) la puntuación obtenida es la suma del campo, de 5-25 puntos, hasta 10, asma no controlada, de 11- 15 puntos parcialmente controlada.

Bibliografía

- Adcock IM, et al. (2004). Steroid resistance in asthma: a mayor problem requiring novel solutions or a non-issue? *Curr Opin Pharmacol*; 4:257-62.
- Ahmad T, et al. (2008). Overcoming steroid insensitivity in smoking asthmatics. *Curr Opin Investig Drugs*; 9:470-7.
- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R. (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*64: 401-406.
- Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. (2009). Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics*64: 769-773.
- Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. (2012). Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 33:405-17.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. (2010). Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the

World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 126:926-38.

- Braman, SS. (2007): Asthma in older adults. *Clin Chest Med*; 28:685-702.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. (2014). International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 43:343-73.
- Brożek J, Oxman AD, Schünemann HJ. (2012). GRADE pro (Computer Program) Version 3.6 for Windows. (Available from: <http://www.ccs-ims.net/revman/gradepro>).
- Caminati M, Senna G, Guerriero M, et al. (2015). Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: What we know and what we should address. *Pulm Pharmacol Ther.* 31:28-35.
- Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA. (2011) Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS One*: 6:e18574.
- Cox PG, Miller J, Mitzner W, et al. (2015) Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J*
- Dahlen SE, et al. (2002.) Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*;165:9-14
- Godard P, et al. (2002.) Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19:61-7..

- Giavina-Bianchi P, Vivolo MA, Bisaccioni C, Agondi R, Kalil J.(2010) Difficult-to-control asthma management through the use of a specific protocol. *Clinics* 65(9):905-918.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al.(2003). Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001117.
- Global Initiative for Asthma (GINA) (2016). Definition, description, and diagnosis of asthma: A Practical Guide for Public Health Officials and Health Care Professionals. Cap. 1. p. 13-24. Available from www.ginasthma.org
- Global Initiative for Asthma (GINA) (2016). Assessment of asthma. A Practical Guide for Public Health Officials and Health Care Professionals. Cap. 2. p. 25 - 34. Available from www.ginasthma.org
- Global Initiative for Asthma (GINA) (2016). Treating asthma to control symptoms and minimize risk.. A Practical Guide for Public Health Officials and Health Care Professionals. Cap. 3. p. 35-54. Available from www.ginasthma.org
- Godard P, et al. (2002.) Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19:61-7..
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, et al. (2011). GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64: 395-400.

- Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Heaney LG, (2005). Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med* 99: 1152-1159.
- Heaney L. G. Bel E. Hark H.S, Wenzel S. Severe Asthma. (2013). In: Pawankar R., Canonica G. W., Holgate S. T., Lockey R. F. Blaiss M. S. (Edts). Wisconsin: World Allergy Organization (WAO)
- Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, (2011). Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 127: 1486-1493.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al.: (2011). Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA(§) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 66: 818–29.
- Lia CE, Zhang HP, Lv Y, et al. (2013). The asthma control test and asthma control questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta- analysis. *J Allergy Clin Immunol* 131: 695–703.
- Miller MR, Hankinson V, Brusasco F, Burgos R, Casaburi A, et al.(2005) Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26:319-338.
- Morjaria J. B and Poiossa R. (2010). Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. *J of Asthma and Allergy*. 3:43-56.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, et al. (2004). Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.*; 113:59-65.

- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371:1198-207.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 380:651-9.
- Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. (2001) Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 357: 2007-2011.
- Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. (2015). What is the role of tiotropium in asthma? a systematic review with metanalysis. *Chest* 2015; 147:388-96.
- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodríguez JA. (2011) Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 139(1): 28-35.
- Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. (2006) An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 174:605-14
- Solis RL y Fdez Yero JL. (1987). Ultramicro Elisa para la cuantificación de la IgE total en el suero humano. Ultramicro Elisa en el SUMA C.I.E. La Habana

- To T, Stanojevic S, Moores G, et al.: (2012). Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC. public health* 12: 204
- Venero S. (2010). Panorama mundial y nacional del Asma Instituto Nacional de Epidemiología, Higiene y Microbiología de Cuba (INEHM).
- Villani S, Zock JP. (2010).The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 36(4): 743-750.
- Walsh GM. (2015). Mepolizumab-based therapy in asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15:392-6.
- Wainwright NW, Surtees P. G, Wareham N. J, Harrison B. D: (2007) .Psycho -social factors and incident asthma hospital admissions in the EPICNorfolk. cohort study. *Allergy*; 62: 554–60.
- Wenzel SE. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.*;18:716-25. PubMed PMID: 22561835.
- Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. (2007). Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the Asthma Policy Model. *J Allergy Clin Immunol* 120:1146.