

## Asma grave: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

### Severe asthma: Pathophysiology, diagnosis, and treatment.

José E. Gereda,<sup>1,2</sup> Erika de Arruda-Chaves,<sup>1,3</sup> José Larco,<sup>1,4</sup> Edgar Matos,<sup>1,5</sup> Fernando M. Runzer-Colmenares<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología (SPAAI).

<sup>2</sup>Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.

<sup>3</sup>PERUCARE, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú.

<sup>4</sup>Clínica San Felipe, Lima, Perú.

<sup>5</sup>Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña, Lima, Perú.

<sup>6</sup>CHANGE Research Working Group, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

#### Correspondencia

Fernando M. Runzer Colmenares  
frunzer@cientifica.edu.pe

**Recibido:** 01-07-2023

**Aprobado:** 18-10-2023

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1283>

#### Resumen

El asma grave es una enfermedad compleja, que requiere un enfoque y diagnóstico diferencial ordenado e identificación de endotipos para el correcto abordaje y tratamiento. El tratamiento farmacológico cuenta cada vez con más moléculas a disposición del personal médico para el control efectivo de los síntomas. Esta revisión muestra una síntesis de la bibliografía actual acerca del diagnóstico, fisiopatología y tratamiento del asma grave, mediante la lectura crítica previa de la evidencia científica en buscadores como *Medline*, *Scopus* y *Embase*.

**Palabras clave:** Asma bronquial; Alergia e inmunología; Fármacos biológicos.

#### Abstract

Severe asthma is an entity with a complex diagnosis, requiring an adequate differential diagnosis and identification of endotypes for a correct approach and therapeutic process. In the present review, we show a synthesis of the current literature on the diagnosis, pathophysiology, and management of severe asthma, having critically analyzed the evidence in search engines such as *Medline*, *Scopus*, and *Embase*.

**Keywords:** Bronchial asthma; Allergy and immunology; Biological products.

## ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias bajas, cuya patogénesis involucra varios tipos de células y mediadores inflamatorios. Se clasifica en asma grave y asma severa (o crónica; del término en inglés: *severe asthma*), cuando se haya requerido para obtener control en el año previo dosis altas de corticosteroides inhalados, además de un segundo medicamento de control, o corticoides sistémicos, o que se mantenga “no controlada”, aún con la prescripción del tratamiento antes citado, lo que corresponde al paso 4 o 5 de la guía GINA.<sup>1,2</sup> **Cuadro 1**

Se considera que el asma grave no corresponde a un mecanismo funcional específico o endotipo, sino al grado de mayor severidad o gravedad de diferentes endotipos de la enfermedad. En la práctica clínica, antes de establecer el diagnóstico de asma grave en un paciente, debe asegurarse que se haya considerado y descartado el diagnóstico incorrecto, y cumplir con el tratamiento indicado, incluso haber considerado el efecto de factores desencadenantes o agravantes (exposición a alérgenos o irritantes, tabaquismo u otros), y que se hayan identificado y tratado comorbilidades (rinitis, reflujo gastroesofágico, otros) u otras causas.<sup>1,3</sup>

Por tanto, un paciente con asma grave es en quien se confirma la enfermedad por un método objetivo, con aceptable apego al tratamiento, y que a pesar de la eliminación o disminución de los factores asociados para controlar la alteración permanece enfermo, debido a la gravedad intrínseca o requiere la medicación especificada anteriormente.<sup>3,4</sup>

El asma grave es una enfermedad de diagnóstico complejo, por lo que los autores proponen la presente revisión temática con la finalidad de exponer la evidencia científica actualizada del tema.

## MÉTODOLÓGÍA

Artículo de revisión narrativa, cuya búsqueda de la información se efectuó entre enero y mayo de 2023, mediante los buscadores: *Medline, Scopus y Embase*. Los términos de búsqueda utilizados se introdujeron en inglés y español, combinando las siguientes palabras clave: *Asthma; physiopathology [Subheading]; Therapeutics; Bronchial Asthma; Asthma, Bronchial; Anti-Asthmatic Agents*. Se incluyeron estudios de todos tipos, excepto cartas al editor, revisiones literarias y reportes o series de casos. Se consideró revisar la bibliografía a partir del año 2000.

## Conceptos de inflamación tipo 2

El modelo de respuesta inmune tipo 1 y tipo 2 se refiere a distintas reacciones inmunitarias que reguladas por subpoblaciones de células T CD4+, conocidas como T helper 1 (T1) y T2, respectivamente. Las células T1 secretan interleucina-2 (IL-2), interferón- $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) y linfoquinas  $\alpha$ , estimulando la inmunidad tipo 1, que se caracteriza por una prominente actividad fagocítica. Por su parte, las células T2 secretan principalmente las citoquinas prototípicas IL-4, IL-5 e IL-13, y estimulan la inmunidad tipo 2, caracterizada por elevada concentración de anticuerpos y eosinofilia. La respuesta inmune tipo 2 de la vía aérea está mediada, principalmente, por eosinófilos, mastocitos, basófilos,

### Cuadro 1. Definición de asma grave según ERS/ATS y asma no controlada

Asma que requiere tratamiento sugerido en los pasos 4-5 de la guía GINA (dosis altas CI + LABA o antileucotrienos/teofilina) en el año previo o CS por  $\geq 50\%$  del año previo para evitar estar "no controlada" o que pese al tratamiento indicado anteriormente se mantiene "no controlada".

#### Asma no controlada (uno o más de los siguientes criterios)

- Deficiente control de los síntomas: ACQ consistentemente  $\geq 1.5$ , ACT  $< 20$  "no bien controlado" según GINA/NAEPP)
- Exacerbaciones graves/severas frecuentes: más de dos ciclos de corticosteroides sistémicos (más de 3 días c/u) en el año previo
- Exacerbaciones graves/severas: una o más hospitalizaciones, admisión a cuidados intensivos o ventilación mecánica en el año previo.
- Limitación del flujo aéreo: después de aplicar el broncodilatador se mantiene el FEV<sub>1</sub>  $< 80\%$  del esperado (en presencia de un FEV<sub>1</sub>/FVC menor al límite inferior).
- Pérdida de control del asma al reducir la dosis alta CSI o CS sistémicos (o biológicos) necesaria para mantenerla controlada.

**Asma grave según ERS/ATS (Chung K F, ERS 2014-Revisión 2018-2022).** ERS: European Respiratory Society; ATS: American Thoracic Society; GINA: Global Initiative for Asthma; NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program; ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test.

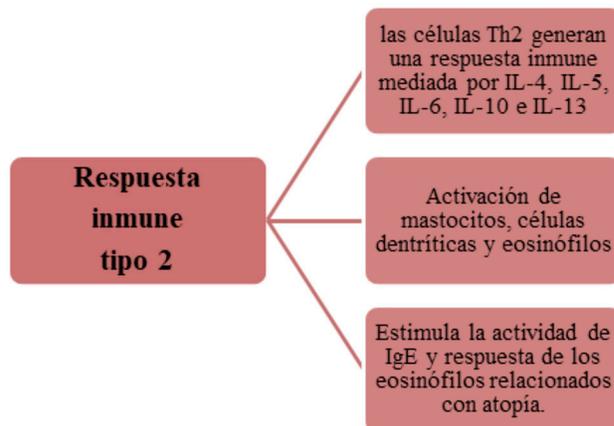


células T2, grupo 2 de células linfoides innatas y células B productoras de IgE.<sup>5</sup>

Se han logrado avances en el conocimiento de las vías inflamatorias y de inmunidad, incluyendo: los roles de las células T2 frente a las células linfoides innatas del grupo 2 como fuentes de citoquinas tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-13), la hipersensibilidad desencadenada por IgE a aeroalergenos, la activación de las células epiteliales de las vías respiratorias, la quimiotaxis de mastocitos, eosinófilos y basófilos y la remodelación del epitelio y subepitelio.<sup>6,7</sup>

La respuesta inflamatoria tipo 2 en la vía aérea suele iniciar en la infancia, cuando los estímulos ambientales (infecciones virales en el conducto respiratorio) o exposición a oxidantes (humo del cigarro u otros contaminantes del aire) pueden activar las células epiteliales para producir IL-25 o IL-33. Esto inicia la cascada inflamatoria que resulta en asma en etapas tempranas de la vida, cuando aparecen factores como: atopía, factores de riesgo genéticos específicos en los reguladores de la inflamación tipo 2 u otras vulnerabilidades. Cabe resaltar que la atopía es la tendencia a producir anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos, y se expresa clínicamente como dermatitis-eczema, asma y rinoconjuntivitis; es una reacción alérgica causada por la unión de anticuerpos de clase IgE y de alérgenos en la superficie de los mastocitos o basófilos. Su producción puede originarse por alteraciones en la regulación de la IgE, unión o activación de los mastocitos. La atopía se desencadena por factores ambientales, pero el componente genético también es decisivo.<sup>8,9</sup> **Figura 1**

Los glucocorticoides se consideraron, durante mucho tiempo, el principal medicamento controlador del asma al suprimir la inflamación tipo 2. Sin embargo, se han demostrado múltiples efectos secundarios, locales y sistémicos (cataratas, osteoporosis, síndrome de Cushing, obesidad centrípeta y supresión suprarrenal), particularmente cuando se indican en dosis altas, durante períodos prolongados. El advenimiento de inhibidores más específicos de la inflamación tipo 2 (los llamados “biológicos”) en los últimos 10-15 años ha incrementado la esperanza de proporcionar beneficios similares en pacientes con asma grave, sin los efectos adversos que generan los corticoesteroides.<sup>9-11</sup>



**Figura 1.** Respuesta inflamatoria tipo 2 en la vía aérea.

## Fisiopatología del asma

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación, broncoconstricción e hiperreactividad bronquial. En la fisiología respiratoria normal, la distensibilidad pulmonar es la disposición del pulmón a expandirse, mientras que la elasticidad es la capacidad del pulmón para volver a su estado de reposo.<sup>12</sup>

En pacientes con asma, el mecanismo fisiopatológico produce disminución del calibre de las vías respiratorias. Existe diversos mecanismos que generan hiperreactividad, caracterizada por una respuesta broncoconstrictora reversible.<sup>13-16</sup>

La inflamación de las vías respiratorias es principalmente desencadenada por respuestas inmunes alteradas, que afectan el sistema inmune innato y el adaptativo. Los linfocitos B y T representan la base de la inmunidad adaptativa. Los linfocitos T2-alérgeno específicos desempeñan un papel fundamental cuando producen una serie de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13) y el Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF por sus siglas en inglés), que orquestan la comunicación con otras células, donde se resalta la participación de los eosinófilos. La IL-4 participa en la diferenciación de linfocitos Th2, síntesis de IgE y secreción incrementada de moco. La IL-13 se relaciona con la síntesis de IgE, mientras que la IL-5 es fundamental en la diferenciación y supervivencia de eosinófilos, además de su función quimiotáctica.<sup>15,17</sup>

La remodelación de la vía aérea es un proceso que ocurre en pacientes con asma grave y se caracteriza por cambios en la estructura de la pared de la vía aérea: pérdida de células epiteliales, hiperplasia de células caliciformes, hiperplasia e hipertrofia del músculo liso de las vías respiratorias, engrosamiento de la membrana basal, mayor depósito de colágeno y aumento de la densidad vascular. Así, la remodelación de la vía aérea comienza en estadios precoces del asma y se ha establecido una correlación entre el espesor de la pared de la vía aérea y la gravedad de la enfermedad. El engrosamiento de la pared de la vía aérea, además de los efectos producidos por el aumento de la vasculatura, favorece el estrechamiento de la vía aérea, lo que representa la principal complicación a largo plazo del asma. Por ello, la inflamación crónica en pacientes con asma es un contribuyente importante de la remodelación de las vías aéreas e irreversibilidad de su obstrucción.<sup>18,19</sup>

Los eosinófilos se encuentran elevados y activados en la vía aérea, y son responsables de la liberación de mediadores (óxido nítrico, proteína catiónica eosinofílica, neurotoxina, proteína básica mayor, entre otros) que amplifican la respuesta inflamatoria. Sin embargo, no todos los pacientes con asma grave padecen inflamación T2; por tanto, a ese grupo se le designa T2 bajo.<sup>1,2,18,19</sup>

## Fenotipos de asma grave

El asma grave se clasifica en dos endotipos que dependen de la concentración de eosinófilos en sangre:

1) asma T2 y 2) asma no T2. Se propone el término T2 en lugar de Th2, pues la IL-5 e IL-13 no son producidas exclusivamente por linfocitos T CD4+. A las características clínicas del asma asociadas con algún endotipo se define como fenotipos. Determinar el fenotipo de asma grave no controlada constituye parte del proceso diagnóstico, tratamiento y pronóstico.<sup>19-21</sup> **Cuadro 2**

## Fenotipos

El asma T2 puede ser alérgica o eosinofílica, y los biomarcadores que la definen incluyen: IgE sérica ( $\geq 30$  UI), sensibilización a alérgenos, eosinófilos en sangre  $\geq 300$  cél/uL y eosinófilos en esputo  $\geq 3\%$ .<sup>2</sup>

El asma T2 alérgica corresponde a un 40-50% de los casos de asma grave. Para la diferenciación diagnóstica entre asma T2 alérgica y eosinofílica se requiere demostrar la sensibilización al alérgeno y que los síntomas se desencadenen por la exposición a los mismos.<sup>2,21</sup>

El asma T2 eosinofílica supone un 25% de los casos de asma grave. Se caracteriza por aumento de eosinófilos en sangre ( $\geq 300$  cél/uL) y/o de eosinófilos en esputo ( $\geq 3\%$ ), sin requerir sensibilización a aeroalérgenos.<sup>2,21</sup>

El asma no T2 se distingue por la ausencia de eosinofilia en sangre y en esputo, concentraciones bajas de FeNO, y deficiente respuesta a corticosteroides. Antes de establecer el diagnóstico de asma con fenotipo no T2 se recomienda repetir la cuantificación de eosinó-

**Cuadro 2. Fenotipos de asma grave**

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamientos
Asma alérgica (T2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas alérgicos</li> <li>Sensibilización a alérgenos</li> <li>Prick test y/o IgE específica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgE específica</li> <li>Citocinas Th2</li> <li>Periostina</li> <li>Eosinófilos en esputo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glucocorticoides</li> <li>Anti-IgE (Omalizumab)</li> <li>Anti-IL-5/IL-5R<math>\alpha</math> (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)</li> <li>Anti-IL-4/IL-13 (Dupilumab)</li> </ul>
Asma eosinofílica (T2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rinosinusitis crónica-poliposis nasal</li> <li>EREA</li> <li>Corticodependiente o insensible a los glucocorticoides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eosinófilos en sangre y esputo</li> <li>IL-5</li> <li>Cisteinil-leucotrienos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-IL-5/IL-5R<math>\alpha</math> (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)</li> <li>Anti-IL-4/IL-13 (Dupilumab)</li> </ul>
Asma No T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor FEV<sub>1</sub></li> <li>Mayor atrapamiento de aire</li> <li>Antecedente de tabaquismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutrófilos o paucigranulocitica en esputo</li> <li>Activación de Th17</li> <li>IL-8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azitromicina</li> </ul>

Adaptado de GEMA 5.2 (2022). IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primero segundo.

filos en sangre y FeNO incluso en tres oportunidades, de 1 a 2 semanas después de haber suspendido los corticosteroides sistémicos, o con la menor dosis tolerable.<sup>2,21</sup>

### Otras clasificaciones: asma por embarazo y asociada con obesidad

#### Asma grave durante el embarazo

El asma grave en embarazadas muestra características y riesgos específicos para la madre y el feto. Durante el embarazo, los síntomas del asma pueden empeorar, disminuir o mantenerse sin cambios. Las mujeres embarazadas con asma grave tienen mayor riesgo de exacerbaciones, y pueden requerir tratamiento médico y hospitalización. Las complicaciones asociadas con asma no controlada en mujeres embarazadas incluyen: crecimiento anormalmente lento del feto (retraso del crecimiento intrauterino), nacimiento prematuro, preeclampsia y requerimiento de cesárea. Además, el asma mal controlada durante el embarazo puede afectar la oxigenación en la madre y el feto, lo que puede provocar consecuencias negativas en el desarrollo del neonato. El tratamiento del asma en mujeres embarazadas sigue, en general, los mismos escalones terapéuticos que en las pacientes no gestantes. Es importante el buen control del asma durante el embarazo para evitar la mala oxigenación y reducir el riesgo de complicaciones. Los medicamentos prescritos en pacientes con asma (corticosteroides inhalados y broncodilatadores) suelen ser seguros durante el embarazo. Sin embargo, es primordial que las mujeres embarazadas con asma tengan estrecha relación con los profesionales de la salud para controlar la enfermedad y recibir la atención médica adecuada.<sup>2,19</sup>

#### Asma grave asociada con obesidad

El asma grave asociada con obesidad supone características específicas, puede agravar los síntomas y generar un deficiente control de la enfermedad. Algunas características de pacientes obesos con asma grave incluyen: mayor riesgo de síntomas respiratorios graves y pobre control de la enfermedad; este tipo de asma limita la actividad física, y puede conducir a un mayor grado de obesidad, inflamación sistémica producida por la comorbilidad, que podría alterar el riesgo de asma y su gravedad. El tratamiento del asma en

personas obesas debe incluir un programa de control de peso, pues este protocolo disminuye los síntomas y mejora la función pulmonar. Es importante que los pacientes obesos con asma se mantengan en estrecha colaboración con sus profesionales de la salud para controlar la enfermedad y recibir la atención médica adecuada.<sup>1,19</sup>

### Evaluación diagnóstica, exploración funcional y estudios de imágenes

La evaluación diagnóstica de pacientes con asma grave debe incluir: historia clínica detallada, exploración funcional y medición de biomarcadores (FeNO, eosinófilos en sangre y esputo y pruebas cutáneas de alergia).<sup>22-24</sup>

#### Historia clínica

Dentro de la evaluación inicial debe considerarse la coexistencia o reporte de síntomas respiratorios: disnea, sibilancias, dolor opresivo torácico y tos, con la particularidad de ser reversibles con o sin tratamiento.<sup>25,26</sup> Además, es importante valorar el grado de severidad, agravamiento nocturno, comorbilidades y algunos contextos especiales (embarazo, ancianos, fumadores, ocupacional, desencadenantes alérgicos y otros).<sup>27</sup>

#### Pruebas de función pulmonar

La limitación del flujo aéreo deberá documentarse a través de la espirometría, que supone la primera línea diagnóstica por GINA, ATS/ERS y otras guías. Los parámetros más importantes en la interpretación de la espirometría son la FEV<sub>1</sub>, FVC, y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC. El FVC bajo se considera un valor menor al límite inferior normal para adultos, o inferior al 80% del valor previsto para niños y adolescentes. Con valores normales del FVC y disminución de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC puede obtenerse el patrón obstructivo característico del asma. En pacientes con asma, GEMA utiliza el valor de corte para el FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7 para adultos.<sup>1,2,28</sup> Se evalúa la severidad de la obstrucción del flujo aéreo, basada en el porcentaje de disminución del FEV<sub>1</sub> respecto del valor esperado según la edad y talla; los resultados pueden ser > 70% (obstrucción leve), 60-69% (obstrucción moderada), 50-59% (obstrucción moderadamente grave), 35-49% (obstrucción grave) y < 35% (obstrucción muy grave).<sup>2</sup>

Para evaluar la reversibilidad, las guías ATS/ERS consideran una respuesta positiva al broncodilatador cuando existe aumento del FEV<sub>1</sub> o FVC >12% y 200 mL en adultos, o > 12% en niños y adolescentes.<sup>2</sup>

En algunos pacientes estos parámetros pueden ser normales, pese a tener una historia clínica y examen físico compatible con asma. En estos pacientes se recomienda efectuar una prueba de provocación bronquial con metacolina, que evalúa la hiperreactividad inespecífica y posee una buena sensibilidad y alto valor predictivo negativo. Otras pruebas para evaluar hiperreactividad bronquial utilizan histamina, adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica. En niños puede practicarse la prueba de provocación con ejercicio.<sup>2,27,28</sup>

### Estudios de imagen

Las radiografías no están indicadas de manera rutinaria para establecer el diagnóstico de asma grave. Este tipo de estudio se solicita con la finalidad de descartar complicaciones o establecer el diagnóstico diferencial.<sup>25</sup>

### Determinación de biomarcadores

Un biomarcador ideal debe tener la capacidad de identificar la enfermedad, el endotipo y fenotipo específico, ser útil para el seguimiento, de fácil obtención y determinar el pronóstico, y suponen indicadores medibles y dinámicos. En la actualidad no existe un biomarcador específico para los diferentes fenotipos de asma, incluidas las formas severas. Sin embargo, dentro de los relacionados con inflamación T2 se encuentran: IgE sérica, eosinófilos en esputo y sangre, y FeNO.<sup>2,29</sup>

Las concentraciones séricas de IgE ayudan a identificar a los pacientes con fenotipo de asma alérgica e ideales para recibir terapia anti-IgE. Respecto a los eosinófilos sanguíneos, el valor  $\geq 300$  cél/uL, predice la respuesta a los biológicos dirigidos a IgE, IL-4R e IL-5. Los eosinófilos en esputo  $\geq 3\%$  pronostican la respuesta a la corticoterapia y anti IL-5, y se asocian con riesgo elevado de exacerbaciones. El FeNO se considera un marcador indirecto de inflamación de la vía aérea y se correlaciona con eosinofilia pulmonar independiente de IL-5; predice exacerbaciones, deficiente control del asma, respuesta a la corticoterapia y biológicos dirigidos a IgE e IL-13. Cabe resaltar que

las diferentes guías de tratamiento del asma proponen diferentes puntos de corte para FeNO, según la edad e indicación de corticosteroides.<sup>2,30,31</sup>

### Estudios de sensibilización

Se realizan para determinar la sensibilización alérgica propia del fenotipo de asma alérgico, e incluyen las pruebas cutáneas (*prick test*) o medición serológica de IgE específica a aeroalergenos. Los más relevantes son los ácaros (*pteronnysinus* y *farinae*), hongos (moho), pólenes y epitelios de animales.<sup>2</sup>

La fisiopatología del asma no T2 no se encuentra bien definida, por lo que se requieren estudios adicionales para determinar los biomarcadores adecuados para este fenotipo. En la actualidad se reconoce característica de este fenotipo la ausencia de sensibilización a aeroalergenos y concentraciones bajas de IgE, además de la ausencia de eosinófilos en sangre y esputo.<sup>31,32</sup>

### Exacerbaciones, desencadenantes y comorbilidades

La exacerbación es el deterioro agudo o subagudo de los síntomas, función pulmonar y aumento de la inflamación en la vía aérea con respecto al estado basal del paciente. Se considera grave cuando no se alivia con las medidas adoptadas en la sala de urgencias y requiere la admisión hospitalaria, incluso puede comprometer la vida.<sup>33</sup> **Cuadro 3**

Los desencadenantes de las exacerbaciones pueden ser estímulos específicos o no específicos, que causen un incremento de los síntomas de asma con limitación de flujo aéreo.<sup>33</sup> Las infecciones son los desencadenantes más frecuentes de las exacerbaciones asmáticas, y de estos los virus representan cerca del 80% en niños y adultos (rinovirus, virus sincitial respiratorio, *echovirus*, entre otros).<sup>34</sup> Los factores ambientales tiene participación importante en las exacerbaciones o pérdida de control del asma. Respecto a los alérgenos, los ácaros, pólenes y epitelios de animales domésticos son los principales desencadenantes en pacientes sensibilizados con asma alérgica, cuando son expuestos a altas concentraciones de estos.<sup>35</sup> Los factores climáticos (humedad, tormentas eléctricas, temperatura) y los contaminantes pueden afectar la interacción entre los componentes químicos y biológicos del

**Cuadro 3. Evaluación de la gravedad de las crisis de asma**

Características	Crisis leve	Crisis moderada	Crisis grave	Crisis vital
Disnea	Leve	Moderada	Intensa	Respiración agónica, parada respiratoria
Habla	Párrafos	Frases	Palabras	Ausente
Frecuencia respiratoria	↑	> 20	> 25	Bradipnea, apnea
Frecuencia cardíaca	< 100	< 100	> 120	Bradicardia, paro cardíaco
Presión arterial	N	N	N	Hipotensión
Uso de musculatura accesoria	Ausente	Presente	Muy evidente	Movimiento paradójico toracoabdominal, o ausente
Sibilancias	Presentes	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio
Nivel de conciencia	N	N	N	↓ o coma
FEV <sub>1</sub> o PEF (valores de referencia)	> 70%	> 70%	< 50%	No procede
SatO <sub>2</sub>	> 95%	> 95%	< 90%	< 90%
PaO <sub>2</sub>	N	< 80 (hipoxemia)	< 60 (insuficiencia respiratoria parcial)	< 60
PaCO <sub>2</sub>	N	< 40	< 40	>45 (insuficiencia respiratoria hipercápnica)

**Adaptado de GEMA 5.2 (2022).** FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxihemoglobina; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico; N: normal.

medio ambiente, generando mayor liberación de aerosoles que contienen alérgenos (esporas, polen) en el medio ambiente.<sup>35-37</sup> La exposición al humo del cigarrillo, si es de forma pasiva, puede desencadenar una exacerbación de forma aguda, pero si es activa, puede provocar el aumento de neutrófilos en esputo, debido a la inflamación y disminución de la respuesta por los corticosteroides orales e inhalados.<sup>35-37</sup>

Existen comorbilidades que deben considerarse en el paciente con asma. El estado nutricional tiene múltiples implicaciones en las exacerbaciones, principalmente la obesidad, con una prevalencia del 11.1% a nivel global, y se asocia con incremento de la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones, incluso con requerimiento de ventilación mecánica. Esto se debe a la relación entre las vías inflamatorias de ambas patologías; cabe resaltar que corresponde a un endotipo de asma (asma y obesidad). Por su parte, los pacientes con asma no obesos, que consumen una dieta alta en ácidos grasos saturados, tienen alta concentración de neutrófilos en esputo y respuesta alterada a los beta-agonistas inhalados.<sup>38</sup>

Otra comorbilidad a considerar es el asma por reflujo gastroesofágico. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tiene una prevalencia de 35-82% en

pacientes asmáticos, sobre todo con asma grave. El factor clave en la ERGE es la exposición directa al contenido gástrico, lo que genera daño del epitelio respiratorio y respuesta de broncoconstricción, debido a la estimulación vagal.<sup>38-40</sup>

Las comorbilidades, los factores ambientales alérgenos y los factores inespecíficos funcionan como desencadenantes de las exacerbaciones y son responsables del deterioro clínico del paciente con asma grave; por tanto, deben atenderse de manera simultánea. **Cuadro 4**

### Asma grave en niños

El asma es la enfermedad respiratoria crónica de mayor prevalencia en la población pediátrica, con afectación variable a nivel mundial. En Estados Unidos representa el 9% en niños, en Asia y parte de Europa el 5% y, según algunos datos, puede alcanzar incluso el 25% en Latinoamérica. El asma grave representa solo el 5-10% de esta población, pese a ello, este grupo genera un efecto económico muy grande, principalmente en la medicación, atención en urgencias y consultas.<sup>41-43</sup>

La mayoría de los pacientes pediátricos con asma grave son atópicos o tienen algún grado de inflamación eosinofílica con sensibilización a alérgenos; por tanto,

**Cuadro 4. Comorbilidades y agravantes más comunes en pacientes con asma: pruebas diagnósticas y tratamiento**

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Enfermedad nasosinusal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rinoscopia-endoscopia nasal</li> <li>Estudio de imagen de senos (TC/RM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glucocorticoides intranasales</li> <li>Lavados nasales</li> <li>Antileucotrienos</li> <li>Cirugía endonasal</li> </ul>
Reflujo gastroesofágico	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH-metría esofágica</li> <li>Ensayo terapéutico con IBP</li> <li>Endoscopia digestiva alta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejería higiénico-dietética</li> <li>IBP</li> <li>Cirugía</li> </ul>
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de peso</li> <li>Cirugía bariátrica</li> </ul>
Síndrome de apnea del sueño (SAHS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polisomnografía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CPAP</li> <li>Reducción de peso, si procede</li> </ul>
Psicopatología (ansiedad, depresión)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación por psicólogo/psiquiatra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psicoterapia/tratamiento específico</li> </ul>
Fibromialgia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración reumatológica</li> </ul>	
Disnea funcional	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuestionarios específicos (Cuestionario de Nijmegen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psicoterapia</li> <li>Reeducación respiratoria</li> </ul>
Obstrucción laríngea inducida (OLI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laringoscopia durante la crisis o provocación con metacolina-ejercicio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rehabilitación logofoniatría</li> <li>Tratamiento de comorbilidades</li> </ul>
Fármacos: AINEs, $\beta$ -bloqueadores no selectivos, IECAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Historia clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sustitución</li> </ul>
Tabacos y otros tóxicos inhalados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrogatorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deshabitación</li> </ul>

Adaptado de GEMA 5.2 (2022). AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal.

es importante la identificación de estos factores, mediante pruebas cutáneas específicas. Un estudio multicéntrico español reportó que los niños con asma grave tuvieron edad promedio de 13.3 años, rinitis alérgica, dermatitis atópica, IgE elevada, alta exposición al humo del tabaco y eosinofilia en sangre. La evidencia demuestra una relación directa entre las concentraciones elevadas de IgE sérica, significativamente más alta en niños con asma grave, además de cifras elevadas de eosinófilos y citoquinas Th2 en esputo de niños con asma alérgica comparada con niños no atópicos y controles sanos.<sup>44,45</sup>

Los niños con asma tienen riesgo mayor de sobrepeso y obesidad, debido a la disminución de la actividad física, en parte por el temor a exacerbar los síntomas y debido al uso frecuente de corticosteroides orales. La obesidad en niños con asma se asocia con estancia hospitalaria prolongada, mayor riesgo de ventilación mecánica y aumento de la frecuencia de exacerbaciones. Por este motivo, la intervención en niños con sobrepeso y obesidad es necesaria, y se recomienda la atención multidisciplinaria con personal de Nutrición, Psicología, Terapia física-respiratoria, entre otros.<sup>46-48</sup>

Existe diferencia notable en la distribución del asma respecto al género, pues se ha observado mayor prevalencia en varones menores de 13 años, y en adultos de sexo femenino. Varios estudios demuestran que del 20 al 40% de las mujeres con asma tienen aumento de los síntomas durante el período premenstrual, incluso se incrementa la probabilidad de hospitalización y prescripción corticoesteroides orales.<sup>49-51</sup>

Un factor adicional que debe evaluarse en el paciente pediátrico es la repercusión en la calidad de vida, pues el asma impone una enorme carga de morbilidad en los niños y sus cuidadores. En este sentido, el tratamiento en niños con asma grave debe implicar a los familiares, educándolos en los diferentes aspectos del tratamiento integral, mecanismos de control ambiental y uso adecuado de glucocorticoides inhalados y biológicos.<sup>52-57</sup>

Diversos estudios señalan que la disminución a la exposición de alérgenos ambientales reduce la cantidad (días) de síntomas y exacerbaciones. Desde el punto de vista terapéutico, GINA indica que en los niños con asma grave, el uso de corticoides inhalados diarios asociados con agonistas beta de acción prolongada

y el uso de biológicos debe indicarse según la aprobación de la FDA.<sup>1</sup> Dentro del tratamiento del paciente con asma alérgica, la inmunoterapia específica es efectiva, y en sujetos con asma grave debe indicarse cuando la enfermedad está controlada y se establece con criterio del especialista o alergólogo.<sup>58</sup>

## Nuevos tratamientos

En la actualidad, debido a la complejidad del asma grave y la cantidad de fármacos requeridos para el control de la enfermedad, el tratamiento supone un verdadero reto para el médico especialista. Las guías actuales brindan orientación completa, estructurada y escalonada del tratamiento de pacientes con asma para los distintos grados de severidad, donde en el escalón 5 (GINA) o 6 (GEMA) sugieren la evaluación fenotípica para seleccionar el biológico adecuado, en busca del tratamiento individualizado adecuado.<sup>1,2</sup>

Los biológicos aprobados con evidencia científica de eficacia y seguridad se enlistan en **Cuadro 5**.

### Anti-IgE (Omalizumab)

Omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el asma. Actúa bloqueando la IgE libre, previniendo la interacción con sus receptores de alta y baja afinidad (FcεRI and FcεRII). Los efectos asociados incluyen: reducción de la dosis de corticosteroides sistémicos, necesaria para el control de los síntomas; mejoría en la calidad de vida y disminución de la frecuencia de exacerbaciones. El estudio multicéntrico ICATA demostró estos beneficios, principalmente en niños y adolescentes de 6-20 años con asma alérgica grave, con reducción del 18.5% la tasa de exacerbaciones anuales. La dosis (75 a 600mg) y frecuencia (2-4 semanas) depende de las concentraciones de IgE total y peso del paciente, con mejor apego a la administración por vía subcutánea.<sup>58</sup>

### Anti IL-5

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-5Rα. Reslizumab y Mepolizumab son anticuerpos monoclonales dirigidos a IL-5 circulante.

Benralizumab demuestra una eficacia, seguridad y tolerabilidad aceptables. Los estudios CALIMA y SIROC-

CO mostraron una reducción del 28 y 51%, respectivamente, en la tasa de exacerbaciones anuales, además de disminución en las admisiones hospitalarias y adecuado control de síntomas.<sup>59</sup> Posteriormente, el estudio MELTEMI, con prolongación del tratamiento a 5 años en pacientes con asma grave eosinofílica no controlada, reafirmó que Benralizumab es un tratamiento seguro y con adecuada tolerancia, sin incremento de efectos adversos.<sup>60</sup> Por su parte, el estudio ZEPHYR 1 informó una reducción en las exacerbaciones, menor uso de glucocorticoides orales y disminución de gastos médicos; y el XALOC reportó que los pacientes que recibieron por primera vez Benralizumab tuvieron mayor reducción de las exacerbaciones que quienes ya recibían tratamiento.<sup>61,62</sup>

El estudio ZONDA, evidenció una reducción del 75% de la dosis de glucocorticoides orales.<sup>63-65</sup> Y el estudio ANANKE informó que Benralizumab disminuyó en un 56% la dosis de estos fármacos.<sup>66</sup>

Benralizumab está indicado en pacientes con asma eosinofílica, mayores de 18 años, con concentraciones  $\geq 300$  o  $\geq 150$  de eosinófilos/UL, que reciben glucocorticoides por vía oral como tratamiento de mantenimiento. La dosis inicial es de 30 mg por vía subcutánea, cada cuatro semanas por tres meses, y posteriormente cada ocho semanas. En Perú, este protocolo se encuentra aprobado en pacientes a partir de los 18 años.<sup>67,68</sup>

Mepolizumab, en el ensayo clínico DREAM, disminuyó la concentración de eosinófilos tanto en esputo y sangre, además de reducir del 45 al 60% la tasa de exacerbaciones.<sup>8,9</sup> En los ensayos clínicos MENSA y SIRIUS se comprobó este resultado, incluso demostró un mejor control de los síntomas, reducción de uso de glucocorticoides orales, mejor calidad de vida y mejoría del FEV<sub>1</sub>. La dosis recomendada es 40 mg (> 6 años) o 100 mg (> 12 años), cada 4 semanas por vía subcutánea. Se indicarse en pacientes con concentraciones  $\geq 150$  eosinófilos/UL al inicio del tratamiento, o con antecedente de cifras  $\geq 300$  eosinófilos/UL en sangre. Los mejores resultados se observaron en pacientes con concentraciones  $\geq 500$  eosinófilos/UL.<sup>62,67,68</sup>

Reslizumab, en el ensayo BREATH, se asoció con mejoría del FEV<sub>1</sub>, mejor control del asma y reducción de la tasa de exacerbaciones. Un estudio efectuado en

**Cuadro 5. Fármacos biológicos aprobados en el tratamiento del asma grave no controlada**

<b>Biológico (AGNC)</b>	<b>Aprobación: IPT España</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Evidencias</b>	<b>Efectos adversos (frecuentes)</b>	<b>Dosis</b>
Omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 6 años con asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos perennes con IgE entre 30-1500 UI/mL y con FEV<sub>1</sub>: &lt; 80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une a la IgE circulante impidiendo la unión con el receptor de alta y baja afinidad (FcεR1) para la IgE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones del 34%, pero sin reducción de los síntomas, calidad de vida relacionada con la salud y función pulmonar en ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>Eficacia en poliposis nasal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción en el sitio de inyección</li> <li>Cefalea</li> <li>Dolor en el abdomen superior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>75-600 mg por vía subcutánea cada 2-4 semanas según el peso y concentración de IgE</li> <li>Posible en domicilio</li> </ul>
Mepolizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 6 años con asma eosinofílica resistente, con eosinófilos ≥ 500 o &lt; 500, con exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bloquea la IL-5 impidiendo su unión al receptor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones graves del 53% y mejoría de calidad de vida, control de los síntomas y función pulmonar en ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>Disminución de la dosis de glucocorticoides de mantenimiento por vía oral</li> <li>Eficacia en poliposis nasal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción en el sitio de inyección</li> <li>Reacciones de hipersensibilidad</li> <li>Cefalea</li> <li>Dolor en el abdomen superior</li> <li>Faringítis</li> <li>Eczema</li> <li>Dolor de espalda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes de 6-11 años: 40 mg cada 4 semanas</li> <li>Pacientes mayores de 12 años: 100 mg cada 4 semanas</li> <li>Posible en domicilio</li> </ul>
Reslizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 18 años con asma grave eosinofílica, en tratamiento con glucocorticoides intranasales en dosis altas, además de otro fármaco controlador con eosinófilos ≥ 500 o entre 400-500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une al mismo dominio que el receptor de la IL-5 impidiendo la unión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 400 de eosinófilos y ≥ 1 exacerbación en el año anterior del 54%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de CPK en sangre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas</li> <li>En hospital de día</li> </ul>
Benralizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 18 años con asma grave eosinofílica, en tratamiento con glucocorticoides intranasales a dosis altas y LABA con eosinófilos ≥ 500 o &lt; 500, con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une con Fα del receptor de IL-5 inhibiendo su activación</li> <li>Induce la eliminación directa (citotoxicidad mediada por Ac) de los eosinófilos y basófilos a través de las células NK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 300 eosinófilos y ≥ 3 exacerbaciones en el año anterior del 57%</li> <li>Mejoría de la función pulmonar</li> <li>Disminución de las dosis de glucocorticoides por vía oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción en el sitio de inyección</li> <li>Cefalea</li> <li>Faringítis</li> <li>Reacciones de hipersensibilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 mg por vía subcutánea cada 8 semanas (con las 3 primeras dosis separadas por un mes)</li> <li>Posible en domicilio</li> </ul>
Dupilumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 12 años con asma grave y marcadores T2 (eosinófilos &gt; 300 o FENO ≥ 25 ppb) o corticodependiente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bloquea la subunidad α del receptor de IL-4 (efecto anti-IL4 e IL-13)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones graves del 50% y mejoría de la calidad de vida</li> <li>Control de los síntomas y función pulmonar en ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>Disminución de la dosis de glucocorticoides de mantenimiento por vía oral</li> <li>Eficacia en poliposis nasal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacciones en sitio de inyección</li> <li>Eosinofilia en sangre transitoria (4-13%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis inicial de 400 mg, seguida de 200 mg por vía subcutánea cada 2 semanas (asma grave eosinofílica/T2), 300 mg en corticodependiente o con dermatitis atópica asociada</li> <li>Posible en domicilio</li> </ul>

GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 2022. IPT: informe de posicionamiento terapéutico; SC: subcutánea; IV: intravenosa; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Eos: eosinófilos; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista B2 adrenérgico de acción larga; IgE: inmunoglobulina E; GCO: glucocorticoides orales; CPK: creatinfosfocinasa.

Irlanda encontró que Reslizumab fue bien tolerado y disminuyó en un 79% la tasa de exacerbaciones. Puede indicarse en pacientes mayores de 18 años, con concentraciones  $\geq 400$  eosinófilos/UL, en dosis de 3 mg/kg, por vía intravenosa cada 4 semanas.<sup>69</sup>

### Anti IL-4/IL-13

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-4R $\alpha$ , que bloquea el receptor de IL-4 e IL-13. En el estudio *LIBERTY ASTHMA VENTURE* se observó disminución del 59% de la tasa de exacerbaciones graves y mejoría del FEV<sub>1</sub>. Posteriormente, el estudio *LIBERTY ASTHMA QUEST* confirmó su efecto en la función pulmonar, con adecuado control de los síntomas y disminución de los biomarcadores inflamatorios T2. Está indicado en pacientes mayores de 12 años, con recuentos altos de eosinófilos (150-1500 células/UL) y/o FeNO > 25 ppb. Se aplica una dosis inicial doble y luego 200 o 300 mg por vía subcutánea, cada 2 semanas.<sup>70,71</sup>

### Otros fármacos biológicos

Los biológicos aprobados en diferentes países, o en investigación, incluyen: Lebrikizumab y Tralokinumab (anti IL-13),<sup>10,11</sup> Tezepelumab (anti-TSLP),<sup>1,13</sup> Astegolimumab (anti-ST2) (16) y Fevipiprant (anti-CRTh2).<sup>72-77</sup>

En pacientes con mal control o control insuficiente con el biológico seleccionado puede considerarse el cambio del fármaco (switch).<sup>78</sup> Este protocolo se establece cuando no se alcanza el control esperado luego de 4 meses de tratamiento, además de comorbilidades asociadas, efectos adversos, embarazo-lactancia y/o cobertura del plan de salud.<sup>78</sup>

## CONCLUSIONES

De acuerdo con la complejidad del diagnóstico del asma y tratamiento de los cuadros graves, esta revisión facilita la interpretación de los diferentes estudios publicados y su aplicación en la práctica clínica, para el médico tratante que busca el tratamiento adecuado, seguro e individualizado para los pacientes. De esta forma, se aborda la fisiopatología con un enfoque claro para el entendimiento de los diferentes fenotipos que actualmente son el punto fundamental para indicar los tratamientos individualizados del paciente con asma grave mediante fármacos biológicos direccionados a

moléculas específicas implicadas en el proceso inmune-inflamatorio del asma.

Aunque existen nuevos tratamientos en investigación, es importante adentrarse en esta revisión para el tratamiento en la vida real del paciente con asma grave, siempre priorizando su seguridad y calidad de vida.

### Agradecimientos

A la Universidad Científica del Sur y a Astra Zeneca por el acceso a bases de datos para la búsqueda bibliográfica y apoyo logístico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

### Fuente de financiamiento

Estudio autofinanciado.

## REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2022;
3. Menzies-Gow A, Moore WC, Wechsler ME. Difficult-to-Control Asthma Management in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10 (2): 378-384. doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.007
4. Pizzichini MMM, Cancado JED. *Severe asthma* phenotyping: does the definition of different phenotypes matter? *J Bras Pneumol* 2022; 48 (3): e20220176. doi: 10.36416/1806-3756/e20220176
5. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15 (1): 57-65. doi: 10.1038/nri3786
6. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 5753524. doi: 10.1155/2022/5753524
7. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res* 2022; 8 (3). doi: 10.1183/23120541.00576-2021
8. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy* 2020; 75 (11): 2794-2804. doi: 10.1111/all.14526
9. Werder RB, Zhang V, Lynch JP, et al. Chronic IL-33 expression predisposes to virus-induced asthma exacerbations by increa-

- sing type 2 inflammation and dampening antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (5): 1607-1619 e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.051
10. Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 80-88. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004
  11. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet* 2020; 395 (10221): 371-383. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3
  12. Hassoun D, Moui A, Colas L, Blanc FX, et al. *Rev Med Interne* 2019; 40 (8): 508-516. Actualites physiopathologiques et therapeutiques dans l'asthme severe. doi: 10.1016/j.rev-med.2019.04.007
  13. Klein M, Gagnon PA, Salem M, Chakir J. IL-13 modulates exosome production and miRNAs cargo in bronchial epithelial cells in *severe asthma*. *ERJ Open Research* 2022; 8 (Suppl 8): 39. doi: 10.1183/23120541.LSC-2022.39
  14. Klein M, Dijoux E, Dilasser F, et al. [New protagonists in asthma pathophysiology]. *Presse Med* 2019; 48 (3 Pt 1): 255-261. Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme. doi: 10.1016/j.lpm.2019.01.004
  15. Colombo R, da Silva Rosario S, Nesello PFT, et al. Effect of airway narrowing in asthma: active learning through a simple and didactic model. *Adv Physiol Educ* 2018; 42 (3): 473-476. doi: 10.1152/advan.00053.2018
  16. Lourenco LO, Ribeiro AM, Lopes F, Tiberio I, et al. Different Phenotypes in Asthma: Clinical Findings and Experimental Animal Models. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62 (1): 240-263. doi: 10.1007/s12016-021-08894-x
  17. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity* 2019; 50 (4): 975-991. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018
  18. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2018; 18 (7): 454-466. doi: 10.1038/s41577-018-0006-6
  19. Ayakannu R, Abdullah NA, Radhakrishnan AK, Lechimi Raj V, et al. Relationship between various cytokines implicated in asthma. *Hum Immunol* 2019; 80 (9): 755-763. doi: 10.1016/j.humimm.2019.04.018
  20. Pizaña-Montero JA, Huerta-López JG, Pedroza-Melendez A. Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2020; 29 (3): 99-107.
  21. Popovic-Grle S, Stajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes (Basel)* 2021; 12 (6). doi: 10.3390/genes12060801
  22. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (1): 1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031
  23. Wenzel SE. Severe Adult Asthmas: Integrating Clinical Features, Biology, and Therapeutics to Improve Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203 (7): 809-821. doi: 10.1164/rccm.202009-3631CI
  24. Couillard S, Jackson DJ, Wechsler ME, Pavord ID. Workup of *Severe Asthma*. *Chest* 2021; 160 (6): 2019-2029. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.008
  25. Extremera-Ortega AM, Moreno-Lozano L, Gonzalez-Jimenez OM, et al. Findings in Chest High-Resolution Computed Tomography in *Severe Asthma*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022; 32 (2): 146-147. doi: 10.18176/jiaci.0725
  26. Silva T, Zanon M, Altmayer S, et al. High-resolution CT pulmonary findings in children with *severe asthma*. *J Pediatr (Rio J)* 2021; 97 (1): 37-43. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.10.011
  27. Roach DJ, Ruangnapa K, Fleck RJ, et al. Structural lung abnormalities on computed tomography correlate with asthma inflammation in bronchoscopic alveolar lavage fluid. *J Asthma* 2020; 57 (9): 968-979. doi: 10.1080/02770903.2019.1622714
  28. King GG, Farrow CE, Chapman DG. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging. *Eur Respir Rev* 2019; 28 (152). doi: 10.1183/16000617.0111-2018
  29. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy* 2021; 76 (11): 3390-3407. doi: 10.1111/all.15054
  30. Kunc P, Fabry J, Lucanska M, Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res* 2020; 69 (Suppl 1): S29-S34. doi: 10.33549/physiolres.934398
  31. Arismendi E, Picado Valles C. Current Role of Biomarkers in Severe Uncontrolled Asthma. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020; 56 (6): 347-348. doi: 10.1016/j.arbres.2019.08.001
  32. Svenningsen S, Fowler SJ, Nair P. Clinical biomarkers and noninvasive assessment of *severe asthma*. In: Chung KFIEGPG, ed. *Severe Asthma*. European Respiratory Society; 2019: 359.
  33. Matsumoto-Sasaki M, Suzuki M, Kimura H, et al. Association of longitudinal changes in quality of life with comorbidities and exacerbations in patients with *severe asthma*. *Allergol Int* 2022; 71 (4): 481-489. doi: 10.1016/j.alit.2022.05.009
  34. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on *severe asthma*. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26 (1): 47-55. doi: 10.1097/MCP.0000000000000640
  35. Wang W, Lin J, Zhou X, et al. Associations between comorbidities and annual incidence plus frequency of asthma exacerbation hospitalisation during the past year: data from CARN study. *BMC Pulm Med* 2022; 22 (1): 261. doi: 10.1186/s12890-022-02038-3

36. Gaffin JM, Castro M, Bacharier LB, Fuhlbrigge AL. The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10 (2): 397-408. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.016
37. Chen M, Choo E, Yoo B, et al. No difference in omalizumab efficacy in patients with asthma by number of asthma-related and allergic comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126 (6): 666-673. doi: 10.1016/j.anai.2021.01.015
38. Kack U, van Hage M, Gronlund H, Lilja G, et al. Allergic sensitization to lipocalins reflects asthma morbidity in dog dander sensitized children. *Clin Transl Allergy* 2022; 12 (5): e12149. doi: 10.1002/ctt2.12149
39. Lopez-Couso VP, Tortajada-Girbes M, Rodriguez-Gil D, Martinez-Quesada J, et al. Fungi Sensitization in Spain: Importance of the *Alternaria alternata* Species and Its Major Allergen Alt a 1 in the Allergenicity. *J Fungi (Basel)* 2021; 7 (8). doi: 10.3390/jof7080631
40. Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57 (3): 312-329. doi: 10.1007/s12016-018-8693-0
41. Monteverde-Fernandez N, Diaz-Rubio F, Vasquez-Hoyos P, Rotta AT, et al. Variability in care for children with severe acute asthma in Latin America. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56 (2): 384-391. doi: 10.1002/ppul.25212
42. Griffiths D, Giancola LM, Welsh K, et al. Asthma control and psychological health in pediatric *severe asthma*. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56 (1): 42-48. doi: 10.1002/ppul.25120
43. Pamuk G, Le Bourgeois M, Abou Taam R, et al. The economic burden of allergic comorbidities in pediatric *severe asthma*. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (7): 1559-1565. doi: 10.1111/pai.13532
44. Licari A, Manti S, Chiappini E, Ciprandi G, et al. *Severe asthma* in children: Current goals and unmet needs. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31 (Suppl 24): 40-42. doi: 10.1111/pai.13168
45. Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of *severe asthma* in children. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (10): 1032-1044. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30399-4
46. Fainardi V, Saglani S. An approach to the management of children with problematic *severe asthma*. *Acta Biomed* 2020; 91 (3): e2020055. doi: 10.23750/abm.v91i3.9603
47. Perez AV, Pol AB, Hernandez ER, Lorenzo MG, et al. Characterization of *severe asthma* in the pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2021; 49 (2): 60-65. doi: 10.15586/aei.v49i2.65
48. Ioachimescu OC, Desai NS. Nonallergic Triggers and Comorbidities in Asthma Exacerbations and Disease Severity. *Clin Chest Med* 2019; 40 (1): 71-85. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.005
49. Lezmi G, Lejeune S, Pin I, et al. Factors Associated with Asthma Severity in Children: Data from the French COBRAPed Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (5): 1969-1979. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.027
50. Ren J, Xu J, Zhang P, Bao Y. Prevalence and Risk Factors of Asthma in Preschool Children in Shanghai, China: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr* 2021; 9: 793452. doi: 10.3389/fped.2021.793452
51. McLoughlin RF, Berthon BS, Wood LG. Weight loss in obese children with asthma - is it important? *Paediatr Respir Rev* 2021; 37: 10-14. doi: 10.1016/j.prrv.2020.02.007
52. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev* 2021; 30 (162). doi: 10.1183/16000617.0067-2021
53. Miyasaka T, Dobashi-Okuyama K, Kawakami K, Masuda-Suzuki C, et al. Sex Plays a Multifaceted Role in Asthma Pathogenesis. *Biomolecules* 2022; 12 (5)- doi: 10.3390/biom12050650
54. Munoz FA, Benton LD, Kops SA, Kowalek KA, et al. Greater length of stay and hospital charges for *severe asthma* in children with depression or anxiety. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (11): 2908-2912. doi: 10.1002/ppul.25061
55. Hoch H, Kattan M, Szeffler SJ. Challenges in managing difficult-to-treat asthma in children: Stop, look, and listen. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (3): 791-794. doi: 10.1002/ppul.24554
56. Plaza-Gonzalez S, Zabala-Banos MDC, Astasio-Picado A, Jurado-Palomo J. Psychological and Sociocultural Determinants in Childhood Asthma Disease: Impact on Quality of Life. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 (5). doi: 10.3390/ijerph19052652
57. Alharbi AS, Yousef AA, Alharbi SA, et al. *Severe asthma* in children: An official statement from Saudi Pediatric Pulmonology Association. *Saudi Med J* 2022; 43 (4): 329-340. doi: 10.15537/smj.2022.4.43.20210756
58. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAAI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019; 74 (5): 855-873. doi: 10.1111/all.13749
59. Busse WW, Haselkorn T, Rosén K, Trzaskoma BL, et al. Greater Treatment Benefit with Omalizumab in Children with Increased Asthma Severity: Exploratory Analyses from the Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma (ICATA) Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (2): AB14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.045
60. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7 (1): 46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5
61. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years.

- J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9 (12): 4381-4392 e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.058
62. Chung Y, Katial R, Mu F, et al. Real-world effectiveness of benralizumab: Results from the ZEPHYR 1 Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 128 (6): 669-676 e6. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.017
  63. Pelaia C, Crimi C, Benfante A, et al. Therapeutic Effects of Benralizumab Assessed in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Real-Life Evaluation Correlated with Allergic and Non-Allergic Phenotype Expression. *J Asthma Allergy* 2021; 14: 163-173. doi: 10.2147/JAA.S297273
  64. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 58: 101830. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101830
  65. Pelaia C, Crimi C, Nolasco S, et al. Switch from Omalizumab to Benralizumab in Allergic Patients with Severe Eosinophilic Asthma: A Real-Life Experience from Southern Italy. *Biomedicines* 2021; 9 (12). doi: 10.3390/biomedicines9121822
  66. Menzella F, Bargagli E, Aliani M, 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. doi: 10.1186/s12931-022-01952-8
  67. Jackson D, Dube S, Morris T, Hassan B, et al. Improvement of Clinical Outcomes in Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated with Benralizumab in Real-World Clinical Practice in England: XALOC Study Programme. B32 ASTHMA OUTCOMES. American Thoracic Society; 2020:A3028-A3028. American Thoracic Society International Conference Abstracts.
  68. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6 (1): 51-64. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2
  69. Trudo F, Hirsch I, Gopalan G, Martin U. Impact of Body Mass Index on Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials. A101 MECHANISMS AND CLINICAL FEATURES OF SEVERE ASTHMA. 2018; (308): A2490-A2490. American Thoracic Society International Conference Abstracts. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\_MeetingAbstracts.A249010.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\_MeetingAbstracts.A2490
  70. Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, et al. The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res* 2019; 20 (1): 289. doi: 10.1186/s12931-019-1251-3
  71. Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy* 2022; 77 (3): 778-797. doi: 10.1111/all.15056
  72. Albers FC, Papi A, Taille C, et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res* 2019; 20 (1): 169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7
  73. Casale TB, Burnette A, Bourdin A, et al. Oral corticosteroid-sparing effects of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: evidence from randomized controlled trials and real-world studies. *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 17534666221107313. doi: 10.1177/17534666221107313
  74. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2022; 52 (5): 616-627. doi: 10.1111/cea.14112
  75. Domingo-Ribas C, Maspero J, Castro M, et al. Dupilumab Reduced Oral Corticosteroid Use And Improved Clinical Outcomes Regardless Of Baseline Ocs Dose In Patients With Uncontrolled, Severe Asthma In The Liberty Asthma Venture Study. *Chest* 2021; 160 (4): A1893-A1897. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.1680
  76. Maspero JF, Fitzgerald JM, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy in adolescents with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST. *Allergy* 2021; 76 (8): 2621-2624. doi: 10.1111/all.14872
  77. Szeffler SJ, Roberts G, Rubin AS, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lebrikizumab in adolescent patients with uncontrolled asthma (ACOUSTICS). *Clin Transl Allergy* 2022; 12 (7): e12176. doi: 10.1002/ct2.12176
  78. Papaioannou AI, Fouka E, Papakosta D, Papiris S, Loukides S. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. *Clin Exp Allergy* 2021; 51 (2): 221-227. doi: 10.1111/cea.13809