

RESUMEN

El asma severa incluye un pequeño porcentaje de pacientes que varía de acuerdo a los diferentes países, aun así, los pacientes con asma grave no controlada tienen una morbilidad desproporcionadamente alta junto a una utilización de la asistencia sanitaria.

Objetivos: Evaluar la respuesta al tratamiento con biológicos en pacientes asmáticos severos y la importancia de realizar la clasificación de fenotipo y endotipo, en una muestra de pacientes asmáticos severos entre 18 y 60 años de ambos sexos que concurren al servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nuevo San Roque, Córdoba, Argentina en el periodo marzo 2016 y marzo 2019.

Material y métodos: Se realizó análisis de historia clínica, determinación de IgE, eosinófilos, clasificación de asma según GINA, espirometría, pruebas cutáneas, Test de control de Asma (Asthma control Test) (ACT) y respuesta según Evaluación Global Efectividad Tratamiento por el médico (Global evaluation of treatment effectiveness) (GETE).

Resultados: Un total de 12 pacientes asmáticos severos, con test cutáneos positivos (Prick test), valores de IgE y eosinófilos elevados. En los valores espirométrico de pos BD, se observaron diferencias en las tres etapas de seguimiento, los valores iniciales fueron de $50,1 \pm 4,4$, aumentando a $83,5 \pm 4,4$ a los 6 meses, y con resultados medios de $88,5 \pm 4,15$ a los 12 meses. Los valores de ACT fueron al inicio $10,17 \pm 1,44$, a los 6 meses $22,33 \pm 0,68$ y al año de $24,67 \pm 0,14$. Puntaje GETE a los 6 meses, la mayoría de los pacientes refirió tener GETE control completo del asma (42%) o mejor control del asma (33%), mientras que el profesional que los asistió no refirió

haber observado ningún paciente con nivel excelente mientras que el 75% fueron clasificados como mejor control del asma.

Conclusión: La evaluación inicial correcta del paciente asmático y el tratamiento de precisión adecuado son las herramientas que deben aplicarse para obtener no solamente la remisión de las manifestaciones clínicas si no también una amplia mejoría en su calidad de vida.

Palabras claves: asma severa, clasificación de asma, fenotipo, endotipo, tratamiento personalizado.

ABSTRACT BACKGROUND

Severe asthma includes a small percentage of patients that varies across different countries, yet patients with uncontrolled severe asthma have disproportionately high morbidity and healthcare utilization.

Objectives: To assess the response to treatment with biologics in severe asthmatic patients and the importance of performing the phenotype and endotype classification in a sample of severe asthmatic patients between 18 and 60 years of age of both sexes who attended the Allergy and Immunology service of the Nuevo Hospital San Roque, Córdoba, Argentina from March 2016 to March 2019.

Material and methods: Analysis of: medical history, measurement of laboratory parameters: IgE, eosinophils, asthma classification according to GINA, spirometry, skin tests, Asthma control Test (ACT) and response according to Global evaluation of treatment effectiveness (Global Evaluation Effectiveness Treatment by the doctor).

Results: A total of 12 severe asthmatic patients, with positive Prick tests, elevated

IgE and eosinophil values. Regarding spirometry: in the post BD values, differences were observed in the three stages of follow-up: the initial spirometry values were 50.1 ± 4.4 , increasing to 83.5 ± 4.4 at 6 months, and with mean results of 88.5 ± 4.15 at 12 months. The ACT values were at baseline 10.17 ± 1.44 , at 6 months 22.33 ± 0.68 and at one year: 24.67 ± 0.14 . GETE score At 6 months, most of the GETE patients reported having complete asthma control (42%) or better asthma control (33%), while the professional who assisted them did not report having observed any patient with an excellent level; and 75% were classified as better asthma control.

Conclusion: The correct initial evaluation of the asthmatic patient and the appropriate precision treatment are the tools that must be applied to obtain not only the remission of the clinical manifestations but also a broad improvement in their quality of life.

Key words: severe asthma, asthma classification, phenotype, endotype, personalized treatment.

INTRODUCCIÓN

El asma afecta a más de 334 millones de personas en todo el mundo (1). Constituye un gran problema de salud a escala mundial que afecta a todos los grupos de edad, con una prevalencia creciente en todos los países en desarrollo, costos de tratamiento en aumento con una carga creciente para los pacientes y la comunidad, para los sistemas de salud y para la sociedad como consecuencia de la pérdida de la productividad laboral, absentismo escolar y laboral alteración de la vida familiar, generando muchas muertes en el mundo entero incluyendo personas jóvenes (2).

El asma, una de las enfermedades inflamatoria crónicas no trans-

misibles más comunes en niños y adultos, se caracteriza por síntomas respiratorios variables y limitación variable del flujo aéreo, siendo una consecuencia de interacciones complejas gen-ambiente, con heterogeneidad en la presentación clínica y el tipo e intensidad de inflamación y remodelación de las vías respiratorias. El objetivo del tratamiento del asma es lograr un buen control del mismo, es decir, minimizar la carga de síntomas y el riesgo de exacerbaciones. Los tratamientos con antiinflamatorios y broncodilatadores son la base de la terapia para el asma y se utilizan de forma gradual. El tratamiento farmacológico se basa en un ciclo de evaluación y reevaluación del control de los síntomas, los factores de riesgo, las comorbilidades, los efectos secundarios y la satisfacción del paciente mediante decisiones compartidas. El asma se clasifica como grave cuando se requiere un tratamiento de alta intensidad para mantenerlo bajo control, o si permanece sin control a pesar del tratamiento. Las nuevas terapias biológicas para el tratamiento del asma grave, junto con los avances en biomarcadores, presentan oportunidades para intervenciones específicas de fenotipo y la realización de un tratamiento más personalizado (3).

Fisiopatogenia

El modelo de asma como entidad única se ha dejado de lado debido a una mayor comprensión de su heterogeneidad subyacente. El dogma tradicional del asma es el de las respuestas excesivas de células T helper tipo 2 (Th2) y la hiperreactividad específica de las vías respiratorias que conduce a la producción de IgE, si bien esto transmite con precisión los mecanismos dominantes del asma alérgico, el término "asma" ahora se considera un diagnóstico general para una colección de varias entidades distintas (endotipos) y fenotipos variables (atópicos jóvenes,

obesos de mediana edad y ancianos), los que se manifiestan con síntomas de sibilancias, disnea, tos y opresión en el pecho, y se acompañan de una obstrucción variable del flujo de aire. Por lo tanto, disecionar esta heterogeneidad está contribuyendo a nuestra comprensión de la patogénesis de la enfermedad y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, especialmente en la enfermedad grave (4).

El enfoque se ha desplazado a la delimitación precisa de las vías moleculares (endotipos) que impulsan la enfermedad. La base teórica del endotipo se corresponde con el interés actual en la medicina personalizada. Con el advenimiento de un repertorio de agentes biológicos en constante expansión, se necesita un sistema de clasificación apropiado, con biomarcadores significativos, para aprovechar los datos moleculares y adaptar las decisiones de tratamiento.

Actualmente, podemos dividir el asma en 2 entidades: en T2-alto (eosinofílico) y T2- bajo, que consiste principalmente en inflamación neutrófila, y menos comúnmente, mixto (eosinofílico y neutrófilo) o inflamación paucigranulocítica (5).

La inflamación eosinofílica alta de las vías aéreas tipo 2 está presente en alrededor del 50% de los adultos con asma, pero los estudios de abstinencia de corticosteroides a menudo revelan eosinofilia en las vías respiratorias, lo que sugiere que su prevalencia podría ser subestimado (6).

La atopía está presente en 50 a 60% de los adultos y niños con asma (7) pero es más común en asma severa en niños y adultos con enfermedad de inicio en la infancia que en la enfermedad de inicio tardío (8).

La inflamación T2 alta es provocada por alérgenos (asma alérgica eosinofílica) o factores no alérgicos (asma eosinofílica no alérgica) producida por agentes

infecciosos e irritantes. Se caracteriza por la producción de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 mediante la expresión del factor de transcripción GATA 3 en células tipo Th2 y en células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) (9,10).

Recientemente, se ha demostrado que en el asma eosinofílica no alérgica las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) también juegan un papel igualmente crítico en las respuestas inmunes tipo 2. Las ILC constituyen una familia de linfocitos innatos negativos al linaje que son distintos de las células T y B y no participan en la activación clásica específica de alérgenos. Sin embargo, las ILC son potentes productores de citocinas prototípicas tipo 2. Si bien tienen una distribución tisular generalizada, las ILC2 son particularmente altas en los tejidos de las vías respiratorias y producen grandes cantidades de IL-5 e IL-13 en respuesta a los mediadores liberados de las células epiteliales en respuesta a factores estresantes como la infección o la inflamación (4, 11,12).

Algunos pacientes tienen enfermedad predominante de neutrófilos con liberación de citoquinas de células T helper 1, células T helper 17, 21 o células linfoides innatas tipo 3, con activación de macrófagos y liberación de quimiocinas de neutrófilos como el motivo C-X-C ligando de quimiocina 8 (13). Sin embargo, la bronquiectasia es una comorbilidad común del asma severa en adultos, una respuesta neutrófila podría reflejar colonización bacteriana (14) o efectos de los corticosteroides en la supervivencia de neutrófilos y supresión de la inmunidad tipo 2, lo que lleva a regulación positiva de la inmunidad tipo 1 o tipo 17.

La hiperreactividad de las vías respiratorias es una característica presente en fenotipos de asma con o sin inflamación granulocítica en niños y adultos. En el asma, el músculo liso de las vías respiratorias es hipercontractil, la remodelación

de las vías respiratorias puede presentarse temprano en la infancia, lo que sugiere que no es simplemente una consecuencia de la inflamación (15). La remodelación se caracteriza por daño epitelial y disfunción ciliar, hiperplasia de células caliciformes, aumento del grosor de la lámina reticular y de la membrana basal (16), vascularidad aumentada, y aumento de miofibroblastos subepiteliales, fibrocitos y masa del músculo liso de la vía aérea, este último es el predictor más fuerte de la limitación del flujo aéreo (17).

Estas características de remodelación conducen al engrosamiento de la pared de la vía aérea, estrechamiento luminal y taponamiento de moco, con pequeña obliteración de las vías respiratorias (18).

Fenotipos y Endotipos

Fenotipo se define como las características visibles de un organismo, resultante de la interacción entre sus composición genética y medio ambiente (19). El endotipo es un concepto más ambicioso, que va más allá del fenotipo, y hace referencia al proceso biológico que explica las propiedades observables de un fenotipo. El endotipo implica la identificación clara del mecanismo subyacente, lo que permite identificar objetivos terapéuticos concretos (20). En relación a los fenotipos, se han propuesto múltiples clasificaciones, todas ellas "sesgadas", así calificadas porque tienen en cuenta sólo un pequeño número de variables asociadas a la enfermedad. Dentro de estas aproximaciones estaría la clasificación de los fenotipos en función de el origen del asma- extrínseca (alérgica)/ intrínseca (no alérgica); la edad de inicio, asma de inicio precoz/ asma de inicio tardío; los desencadenantes, asma relacionada con el ejercicio, con el tabaquismo u otros irritantes, aspirina, entre otros y, finalmente, según el patrón inflamatorio los fenotipos clásicos- eosinofílico, neutrofilico, mixto y paucigranulo-

cítico, o los más recientemente descritos fenotipos moleculares T2 alto y T2 bajo (21,22).

El asma ha evolucionado con el tiempo de una enfermedad singular a un complejo de varios fenotipos, con variadas historias naturales, fisiologías y respuestas al tratamiento. Las primeras terapias trataron a la mayoría de los pacientes con asma de manera similar, con broncodilatadores y corticosteroides, pero estas terapias tuvieron diversos grados de éxito. Utilizando biomarcadores para seleccionar pacientes con inflamación tipo 2, los ensayos repetidos de productos biológicos dirigidos hacia las vías de citocinas tipo 2 tuvieron un nuevo éxito, lo que confirma la importancia de los endotipos en el asma (23).

Asma bronquial de difícil control

Aunque la mayoría de los pacientes con asma pueden lograr el control de la enfermedad con la terapia de control estándar, aproximadamente el 5% tiene asma grave que sigue siendo controlada de manera inadecuada a pesar del cumplimiento del tratamiento estándar con corticosteroides inhalados (ICS) en dosis alta más broncodilatadores de acción prolongada (24).

Los pacientes con asma grave no controlada o de difícil control tienen una morbilidad desproporcionadamente alta y una utilización de la asistencia sanitaria en comparación con sus pares con una enfermedad bien controlada. Aunque las opciones de tratamiento para estos pacientes eran previamente limitadas, con efectos secundarios inaceptables, la aparición de terapias biológicas para el tratamiento del asma ha proporcionado una terapia dirigida prometedor para estos pacientes. Las terapias biológicas se dirigen a vías inflamatorias específicas involucradas en la patogénesis del asma, particularmente en pacientes con un endotipo impulsado por inflamación tipo 2 (T2). Se ha demos-

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ASMA SEVERA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS EN EL MARCO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Defanti R, de Barayzarra S, Corelli S, Zanachi A.

trado que estas terapias dirigidas reducen las exacerbaciones del asma, mejoran la función pulmonar, reducen el uso de corticosteroides orales y mejoran la calidad de vida en pacientes seleccionados adecuadamente (25).

Los productos biológicos disponibles actualmente, que incluyen anti-IgE, anti-IL-5 / IL-5R y anti-IL-4R, se dirigen principalmente a pacientes asmáticos con endotipo caracterizado por inflamación T2-alta.

Actualmente, el asma afecta a 1-18% de la población en varios países (2). En nuestro país la prevalencia de asma alcanza cerca del 6% de la población. No obstante, si se toma una definición más amplia como el Asma diagnosticada por el médico, el porcentaje se ubica en 9,5%, es decir 1.383.621 habitantes, según la primera Encuesta Nacional de Prevalencia de Asma (2015) (31).

El asma grave se caracteriza por la dificultad para lograr el control de la enfermedad a pesar del tratamiento de alta intensidad. Sin embargo, faltan cifras de prevalencia de asma grave, mientras que las estimaciones antiguas varían entre 5% y 10% de todos los pacientes asmáticos (32). Sin embargo, esta pequeña proporción de pacientes es responsable de un uso sustancialmente mayor de los recursos de asistencia sanitaria más que otros pacientes asmáticos (33). Una encuesta mundial sobre la gravedad y el control del asma en niños y adultos revelaron que la prevalencia del asma severa variaba de un país a otro y entre regiones (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos, 11% en Asia-Pacífico, 15% en Japón y 32% en Europa central) (34). A pesar de estas variaciones entre países, se observó un impacto sustancial en vidas de los pacientes, uso frecuente de servicios de emergencia, repetidos ingresos hospitalarios, alto uso de corticosteroides sistémicos, limitaciones marcadas en la vida cotidiana y los depor-

tes, pérdida significativa de días escolares y laborales y riesgo elevado de muerte (35-36).

En la práctica clínica, distinguimos 3 niveles de gravedad del asma (leve, moderada y grave) y 5 pasos de tratamiento de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) (2) El asma leve se compone de los pasos 1 y 2 de GINA. El asma moderada, caracterizada por síntomas más severos y exacerbaciones más frecuentes, es el paso 3. El asma grave son los pasos 4 y 5 de GINA. Los pacientes más gravemente enfermos, es decir, aquellos que no logran el control del asma a pesar de usar altas dosis de esteroides inhalados, están calificados para el paso 5 tratamiento biológico con anticuerpos monoclonales contra mediadores clave del asma. El objetivo clínico general en el asma es el control de la enfermedad con una terapia que proporciona una reducción óptima de los síntomas. Los medicamentos y sus dosis se modifican según los síntomas, la gravedad de la enfermedad y la frecuencia de exacerbación. El tratamiento puede intensificarse en ausencia de control o reducirse si se logra un control óptimo de la enfermedad a largo plazo.

Por lo expuesto anteriormente y entendiendo los riesgos que conlleva el paciente con asma persistente grave se realizará una evaluación del estado previo al inicio del tratamiento específico de 12 pacientes asmáticos graves, luego de ser clasificados correctamente según el endotipo y fenotipo de asma bronquial, así como también una evaluación a los 6 y 12 meses desde el comienzo del tratamiento con biológicos, valorando en todos ellos las modificaciones en calidad de vida desde la percepción del paciente y también del médico especialista.

Objetivos generales

Evaluar la calidad de vida de los pacientes con asma bronquial persistente grave previa y posteriormente al inicio del tratamiento específico. Se trabajará con una muestra de pacientes asmáticos severos de 18 a 60 años de ambos sexos que concurren al servicio de Alergia e Inmunología del Nuevo Hospital San Roque, Córdoba, Argentina, entre los años 2016 y 2019, a los cuales se inició tratamiento específico con biológicos.

Objetivos específicos

Clasificar los pacientes asmáticos según GINA, valores de espirometría, niveles de IgE sérica total, recuento de eosinófilos y neutrófilos.

Valorar calidad de vida de los pacientes asmáticos previo y posterior al inicio del tratamiento específico con biológicos mediante ACT (Asthma Control Test). Valorar la respuesta al tratamiento según Evaluación Global Efectividad Tratamiento por el médico (GETE).

Material y métodos

El asma bronquial es una enfermedad que afecta a gran parte de la población, el grupo de pacientes con asma de difícil control son un grupo reducido de ellos, que a pesar del cumplimiento de todas las pautas de tratamiento indicadas mantiene una muy baja calidad de vida, por ello la importancia de clasificarlos según su fenotipo y endotipo en las primeras instancias de la visita con el especialista, esto permitirá disminuir el tiempo que estos pacientes se encuentran sintomáticos y por lo tanto, mejorar ampliamente su calidad de vida.

Se le realizó historia clínica con todos los datos personales, investigando enfermedad de asma, rinitis alérgica,

etiología de la enfermedad, antecedentes familiares, antecedentes de tabaquismo y examen físico.

Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con asma según criterios GINA.

- Criterios de exclusión: pacientes con enfermedades crónicas, tales como cardíacas, renales o gastrointestinales. Enfermedad aguda inflamatoria. Patología oncológica.

-Pruebas de función respiratoria: Espirometría

Se realizó con aparato portátil Spirobank II New. Se midió la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el 1er segundo (VEF1), y relación entre el VEF1 / CVF utilizando criterios de la American Thoracic Society (ATS) (26).

Se realizó la espirometría en estado basal y luego pos broncodilatador (Pos BD) a los 15 minutos, utilizando Salbutamol 400 µg. Estas fueron realizadas dentro de un horario regular de 7 a 8 AM, para todos los pacientes. Se define a la CVF como cantidad de aire que se moviliza en una inspiración o espiración máxima forzada. Se expresa en litros (L) y como un tanto por ciento frente a una tabla de cifras teóricas para los datos antropométricos del paciente (en relación a su edad, altura, sexo y raza). Su valor normal es de 3 a 5 L y debe ser mayor del 80% del valor teórico.

Se define al VEF1 como la cantidad de aire que se moviliza en el primer segundo de una espiración forzada. Es un flujo, no un volumen (mililitros / 1 segundo), de modo que puede expresarse como ml/s o como un tanto por ciento frente a sus cifras teóricas. Su valor normal es mayor del 80% de lo predicho según las tablas de ATS según altura y peso de los pacientes o controles.

- Estudios de Laboratorio

Se trabajó con sangre, obtenida por punción endovenosa, se realizaron estudios de citológico completo, por hemocitometría, con especial enfoque a los eosinófilos y neutrófilos.

Determinación de Inmunoglobulina E total se realizó por la técnica de ELISA, utilizando un ensayo inmunométrico quimio luminiscente en fase sólida (ECLIA).

Para obtener un funcionamiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos según lo definido en el manual del operador Cobas e 411 (Roche Diagnostics®).

Los niveles de IgE fueron determinados usando la curva con los calibradores provistos por el laboratorio productor del equipo de estudio e interpolando los valores obtenidos con los puntos de dicha curva. Rango de detección mínimo de 0,5 kU/L de IgE a 2000 kU/L, para concentraciones del primer estudio. En caso de mantener valores de ≥ 2000 kU/L al final de la determinación, se puede extender el rango de detección, usando diluyente para niveles altos y en el caso de ser menor a 0,5 kU/L se usa el ajustador para niveles bajos. Todos provistos por el laboratorio productor del kit. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado, con un cv 2% entre la primera y segunda determinación y 3,5% entre la primera y tercera determinación.

-Test cutáneos

La prueba de punción cutánea, Prick test, es un procedimiento esencial para confirmar la sensibilización en la enfermedad alérgica mediada por IgE en sujetos con rinoconjuntivitis, asma, urticaria, eccema atópico y alergia a los alimentos y medicamentos (27). El método recomendado incluye el uso apropiado de extractos alérgicos específicos; en este caso

se utilizó del laboratorio Q Alergia (Argentina).

y los alérgenos utilizados fueron Dermatofagoides mezcla (Dermatofagoides Pteronissimus y Dermatofagoides Farinae), Mezcla de hongos aerógenos (Alteraria, Aspergillus, Hormodendrum, Mucor, Penicillium, Rizhopus), Mezcla de gramíneas (Cynodon, Dactylis, Lolium, Phleum), y Mezcla de Compuestas (Amarantus, Ambrosia, Kochia, Salsola, Chenopodium). Celtis Tala fue provisto por Laboratorio Diater. Como control positivo se usó histamina y para control negativo se usó solución salina. Todos ellos suspendidos en solución glicerinada al 50%. La interpretación de las pruebas se midió después de 15 a 20 minutos de aplicación, con un resultado positivo definido como una pápula de ≥ 3 mm de diámetro.

-Test de calidad de vida (ACT)

Es una herramienta auto administrada por el paciente para identificar a las personas con asma mal controlada, presenta 5 ítems, con 4 semanas de recuerdo (sobre síntomas y actividad diaria), evalúa la frecuencia de la falta de aire y los síntomas generales del asma, el uso de medicamentos de rescate, el efecto del asma en la actividad diaria y la autoevaluación general del control del asma. Presenta una escala de 5 puntos (para síntomas y actividades 1 = todo el tiempo a 5 = nada; para la calificación de control del asma 1 = no controlado en absoluto a 5 = completamente controlado). Los puntajes se definen de 5 (control deficiente del asma) a 25 (control completo del asma), con puntajes más altos que reflejan un mayor control del asma. Un puntaje ACT > 19 indica asma bien controlada (28).

Es un test validado, correlacionándose con la calificación del especialista del control del asma determinada en base a la historia, el examen físico y el VEF1. Fue diseñada en inglés, aunque actualmente

se encuentra traducida y validada en otros 34 idiomas. El ACT es confiable, válido y responde a los cambios en el control del asma a lo largo del tiempo en pacientes nuevos en el cuidado de especialistas en asma. En un entorno clínico, el ACT debe ser una herramienta útil para ayudar a los médicos a identificar pacientes con asma no controlada y facilitar su capacidad de seguir el progreso de los pacientes con el tratamiento (29).

Se realizó a todos los pacientes que participaron del estudio en tres oportunidades, antes del inicio del tratamiento, 6 y 12 meses luego del comienzo del mismo.

Valoración de la respuesta al tratamiento según Evaluación Global Efectividad Tratamiento por el médico (GETE). Es una modalidad simple utilizada para medir la efectividad del tratamiento en pacientes con asma alérgica moderada a grave (mediada por IgE). Hay dos versiones disponibles la versión del médico y la versión del paciente. Es la efectividad percibida del tratamiento que refleja los resultados clínicos y la calidad de vida relacionada con la salud, y no es una carga para los pacientes o los médicos (30).

Consiste en cinco escalas categóricas:

Versión del paciente: "¿Qué tan efectivo ha sido su tratamiento para controlar su asma?"

Versión del médico: "¿Qué tan efectivo ha sido el tratamiento para controlar el asma del paciente?"

- Posibles respuestas (lo mismo para ambas versiones):

- Control completo del asma
- Marcada mejoría del asma
- Mejora perceptible pero limitada en el asma

- Sin cambios apreciables en el asma
- Empeoramiento del asma.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo las variables cualitativas se trabajaron con frecuencias absolutas (número de casos) y con frecuencias relativas (porcentajes). Para las variables cuantitativas se utilizaron el promedio y el error estándar, y los valores máximos y mínimos para mostrar los rangos de dispersión.

Para la asociación entre variables se utilizó el Test de Chi cuadrado para variables categóricas y para las variables numéricas se utilizó en primer lugar, test de normalidad de Shapiro Wilks y de Kolmogorov Smirnov para evaluar su naturaleza. Una vez definido eso, se utilizaron test de Friedman o de Wilcoxon para muestras apareadas, dependiendo de las hipótesis estadísticas planteadas.

Se utilizó el programa Infostat Profesional versión 2018 y SPSS versión demo para la realización de los gráficos y las pruebas estadísticas. Para todos los análisis estadísticos, p-valor <0,05 se consideró significativo.

Resultados

Se analizaron los datos de 12 pacientes, todos con asma severa según clasificación de GINA y con Prick test positivos, tratados con Omalizumab (n=11) y Mepolizumab (n=1), la dosis utilizada fue acorde el peso y el valor de IgE de cada uno de los pacientes, el intervalo de colocación del mismo fue entre 15 y 30 días para la primera y cada 30 días para la segunda. El 92% de los pacientes fue de sexo femenino, 9 pacientes (76%) eran no fumadores; 1 paciente (8%) era fumador pasivo, 1 paciente (8%) ex tabaquista y 1 paciente (8%) si fumaba activamente.

Con respecto a las asociaciones con otras patologías alérgicas tuvieron asociación con Rinosinusitis alérgica (RNS) (n=6, 50%), con urticaria crónica espontánea (UCE) (n=2, 17%), con RNS+UCE (n=1, 8%) y con poliposis nasal (n=1, 8%). solo 2

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ASMA SEVERA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS EN EL MARCO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Defanti R, de Barayzarra S, Corelli S, Zanachi A.

pacientes no tuvieron ninguna otra asociación (17%). **Tabla 1.**

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variables	n	%
<i>Clasificación de asma: Severa</i>	12	100%
<i>Prick test positivo</i>	12	100%
<i>Sexo (Femenino)</i>	11	92%
<i>Asociación con</i>		
RNS	6	50%
UCE	2	17%
RNS - UCE	1	8%
RNS - dermatitis atópica	1	8%
Poliposis nasal	1	8%
No	2	15%
<i>Medicación</i>		
Omalizumab	11	92%
Mepolizumab	1	9%
<i>Tabaquistas</i>		
No	9	75%
Activo	1	8%
Ex tabaquista	1	8%
Tabaquista Pasivo	1	8%

RNS rinosinusitis, UCE urticaria crónica espontánea.

El promedio de edad fue de 55 ± 14 años; y hubo pacientes que tuvieron un promedio de 31 ± 17 años de evolución del asma (con mínimos de 5 y máximos de 54 años de evolución). En la **tabla 2** se pueden observar los valores de laboratorio que se realizaron previo al inicio del tratamiento con biológicos de los pacientes asmáticos severos que participaron en el estudio.

Variable	Media	E.E	Mín	Máx
Edad	55,42	3,95	36	74
Años de evolución	30,83	4,91	5	54
IMC	28,47	1,18	22,49	36,85
Neutrófilos	59,92	2,43	46	71
Eosinófilos	534,02	105,81	66	1080
IgE	724	142,34	135	1935

IMC Índice de masa corporal.

Tabla 2. Características generales y valores de laboratorio de los pacientes en estudio

Se analizó cual fue la evolución de los pacientes con relación a los valores de ACT (figura 1). Al inicio del tratamiento, los pacientes tuvieron puntajes medios de ACT de $10,17 \pm 1,44$ (con valores mínimos de 5 y máximos de 20). A los 6 meses de empezar el tratamiento, este valor aumentó a un promedio de $22,33 \pm 0,68$ (valor mínimo de 19 y máximo de 25); y a los 12 meses de tratamiento los pacientes presentaron valores medios de $24,67 \pm 0,14$ (con valores mínimos de 24 y máximos de 25). Las diferencias observadas en el tiempo fueron estadísticamente significativas (p-valor $<0,0001$).

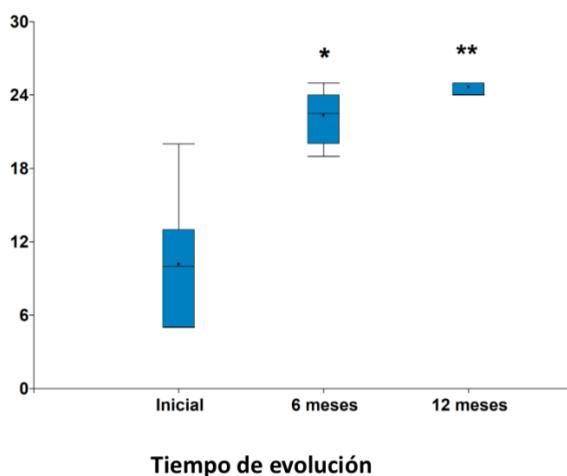


Figura 1. * Evolución en el tiempo del puntaje de ACT de los pacientes.

** Resultados estadísticamente significativos entre grupos (p-valor $<0,05$).

También se analizó como fue la evolución de los pacientes en sus valores de espirometría, pre y pos broncodilatores. En las mediciones iniciales, no se observaron diferencias en las medias de los valores de espirometría pre y pos BD (p-valor: 0,4368). En el sexto mes, y en el

mes 12 se observaron diferencias entre las medias de los valores de espirometría pre y pos BD. Tanto para las mediciones realizadas a los 6 meses, como a los 12, las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas (p-valor: 0,0024 y p-valor: 0,0004; respectivamente).

Con relación al tiempo de evolución de los pacientes (resultados expresados en letras en la figura 2; donde se compara la evolución en el tiempo en el grupo de Pre BD y la evolución en el tiempo en el grupo de Pos BD se observó que en pre BD hubo diferencias entre los resultados al inicio ($48,6 \pm 3,25$) y a los 6 meses de evolución ($79,1 \pm 3,9$). A los 12 meses los resultados no presentaron diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos a los 6 meses ($82,2 \pm 3,8$) (p-valor $<0,0001$).

En los valores de pos BD, se observaron diferencias en las tres etapas de seguimiento: los valores iniciales de espirometría los cuales fueron de $50,1 \pm 4,4$, aumentando a $83,5 \pm 4,4$ a los 6 meses, y con resultados medios de $88,5 \pm 4,15$ a los 12 meses (p-valor $<0,0001$).

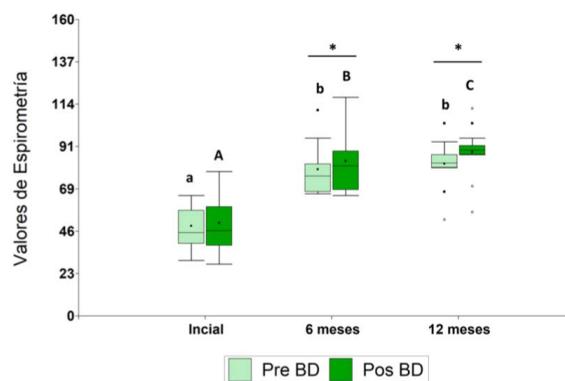


Figura 2. Evolución en el tiempo de los valores de espirometría Pre y Pos BD de los pacientes asmáticos severos. *: Resultados estadísticamente significativos entre pre y pos BD (p-valor $<0,05$). Letras

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ASMA SEVERA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS EN EL MARCO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Defanti R, de Barayzarra S, Corelli S, Zanachi A.

distintas implican resultados estadísticamente significativos entre meses (p -valor $<0,05$) minúsculas marcan la diferencia en el tiempo en Pre BD y mayúsculas marcan las diferencias en el tiempo en Pos BD.

Por último, se analizó cuáles fueron los valores de GETE observados por el paciente y por el médico, y como fueron evolucionando en el tiempo (figura 3). En este caso, se observó una diferencia entre lo observado por el paciente y lo observado por el médico en los dos períodos de tiempo analizados (p -valor: 0,0237). Los valores de GETE reportados por los pacientes siempre fueron mejores que los reportados por el médico. Sin embargo, en ambos casos se observaron mejoras en el tiempo (p -valor: 0,0207). A los 6 meses, la mayoría de los pacientes refirió tener GETE excelente (control completo del asma) (42%) o bien (mejor control del asma) (33%), mientras que el profesional que los asistió no refirió haber observado ningún paciente con nivel excelente; y el 75% fueron clasificados como bien (mejor control del asma).

El médico también detectó algunos pacientes con grado pobre (sin mejoría) (17%), que no fueron referidos por los pacientes.

A los 12 meses, el 67% de los pacientes refirió tener GETE excelente (un 25% más de lo observado a los 6 meses), y los porcentajes en categorías bien y control de asma moderado disminuyeron (de 33% a 25% para el primero y de 25% a 8% para control de asma moderado).

En la evolución observada por el médico, solo un paciente empeoró (8%); pero el resto mostraron mejoría. Sin embargo, ese paciente fue diagnosticado con Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) y por lo cual se observó esa evolución negativa. El resto de los pacientes fueron clasificados como excelente o bien. Del 75% que se habían categorizado como bien inicialmente, se observó una

disminución a los 12 meses hasta un 50%; mientras que hubo un 42% que fueron re-clasificados como excelente en este período.

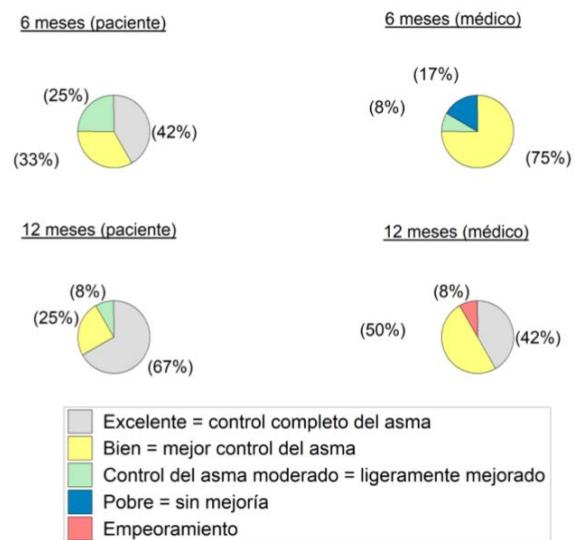


Figura 3. Valores de GETE según pacientes y médico; a los 6 y 12 meses de tratamiento.

Discusión

El presente trabajo científico aborda el estudio de diversos parámetros clínicos, bioquímicos e inmunológicos asociados a pacientes asmáticos clasificados posteriormente y de acuerdo a GINA en pacientes con asma grave de difícil control, permitiendo de esta forma lograr una mejor compresión de la enfermedad en este escalón.

La media de edad de los pacientes asmáticos participantes fue de 55 ± 14 años, siendo el 92 % de ellos sexo femenino.

Al comparar nuestra población de estudio con trabajos publicados previamente, encontramos amplia variabilidad, en general hay publicaciones con diferente cantidad de pacientes integrantes,

desde 14, 15 (31, 32) hasta incluso trabajos multicéntricos o multivariados (37, 39) así mismo en el primer caso, la existencia de esta cantidad de pacientes hace referencia a estudios en un mismo centro, prevaleciendo la misma cantidad de pacientes con asma persistente severa, al igual que en este trabajo.

Pelaia C. describe en un estudio observacional en Italia, con un total de 15 pacientes asmáticos severos, un 66.6% de mujeres y 33.3% de hombres, con una media de edad de $46,6 \pm 13,21$ años (31). Otro estudio realizado por Cabrejos S. presenta un porcentaje de mujeres asmáticas severas de 67%, sobre un total de 240 pacientes que formaron parte de un estudio multicéntrico con una edad de $45,4 \pm 15$ años (39). Por último un trabajo de Tajiri T y col con 30 pacientes, 14 de ellos con terapia con biológicos (Omalizumab) y 16 con terapia convencional, presentaron un porcentaje aún mayor al anterior, 78,57% de mujeres y 21, 42% de hombres con una media de edad de 59,2 años (33).

Comparando estas publicaciones, si bien los porcentajes varían según cada trabajo, en general se mantiene un amplio predominio por el sexo femenino, con similitudes también en el rango etario que presenta cada uno de ellos. Por lo tanto nuestros hallazgos concuerdan con la idea universal que en adultos afectados de asma el sexo es predominantemente femenino, en más del 70 % (40, 41).

Analizamos el índice de masa corporal (IMC), según la clasificación de la OMS, el grupo de pacientes asmáticos que participaron de este estudio presentaron en su mayoría valores que los situaban dentro de la clasificación de sobrepeso (media 28,47). En la actualidad, Argentina es un país que tiene el 61,6 % de la población con aumento de peso y 38,4 % peso normal según datos previamente publicados (42). Los individuos estudiados en el presente trabajo, asmáticos graves,

claramente presentaron sobrepeso, pero en un valor intermedio entre en obesidad grado 2 y normopeso. La ganancia de peso probablemente representa una asociación a características globales de la población de Argentina, aunque se debe tener en cuenta los efectos colaterales en pacientes asmáticos graves que usan cortico-esteroides sistémicos.

Schreiber J, y col publicaron sobre un total de 153 pacientes asmáticos graves, un índice de masa corporal medio para esta población de 28,7 (sobrepeso) (35). Del mismo modo, Tajiri T.y col presentaron un valor de IMC para los pacientes asmáticos graves de $25 \pm 5,3$, encuadrando este grupo en sobrepeso y obesidad grado 1. Esta es una diferencia importante con nuestros hallazgos, puesto que observamos más asmáticos con aumento de peso que con peso normal.

Con respecto a los niveles de IgE en nuestro grupo de pacientes, encontramos un valor promedio de 724 KU/L (Min: 135 UI/L- Max: 1935 KU/L), este mismo dato se repite en diferentes series de estudios, lo que denota la importancia del aumento de los valores de IgE como precursora de la respuesta inflamatoria T2 alta. Entre estos trabajos podemos nombrar al realizado por Pelaia C y col , donde pesenta un valor de IgE de $359 \pm 222, 6$ kUI/ml (31,32) Hoshino M,(33) publica un trabajo donde participaron 14 pacientes asmáticos graves tratados con Omalizumab, encontrando un valor de IgE de 248k kUI/ml, en un estudio multicéntrico realizado en con un total de 240 pacientes asmáticos severos se encontró un valor de IgE de 302,5 kUI/mL (154 kUI/mL – $553,5$ kUI/mL) (33). Observando estos valores podemos decir que si bien en todos encontramos valores aumentados de IgE, en nuestro trabajo esos valores superaron ampliamente a los hallados por otros investigadores.

Todos los pacientes asmáticos graves que formaron parte de este trabajo de

investigación presentaron test cutáneos positivos para aeroalergenos, encontrando también una alta prevalencia en las publicaciones estudiadas (33,36,34).

Con respecto a los niveles de eosinófilos en sangre, encontramos previo al inicio de tratamiento valores de 534,02 células/mm³ (Min: 66- Max: 1080). La eosinofilia puede ser considerada una herramienta para el diagnóstico de asma alérgica asociado con la obstrucción bronquial reversible, debido a que el asma puede presentar niveles de eosinófilos aumentados, correspondiendo a su característica en relación al perfil de respuesta Th2 (43, 44). Pelaia C.y col , informa un valor de eosinófilos mayor que el nuestro 647,1 ± 274,7 células/mm³ previo al inicio del tratamiento con Mepolizumab, en un grupo de 14 pacientes con diagnóstico de asma alérgica eosinofílica grave , valores similares a los reportados por la misma autora en otra serie de 15 pacientes con asma grave que fueron tratados con Omalizumab (31).

Haciendo referencia a los valores de espirometría, en las mediciones iniciales, no se observaron diferencias en las medias de los valores de pre y pos BD. En el sexto mes, y en el mes 12 si se observaron diferencias entre las medias de los valores pre y pos BD. Tanto para las mediciones realizadas a los 6 meses, como a los 12, las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas.

Con relación al tiempo de evolución de los pacientes se observó que en pre BD hubo diferencias entre los resultados al inicio (48,6 ± 3,25) y a los 6 meses de evolución (79,1 ± 3,9). A los 12 meses los resultados no presentaron diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos a los 6 meses (82,2 ± 3,8). En los valores de pos BD, se observaron diferencias en las tres etapas de seguimiento, los valores iniciales de espirometría fueron de 50,1% ± 4,4, aumentando a 83,5% ± 4,4

a los 6 meses, y con resultados medios de 88,5% ± 4,15 a los 12 meses. Todo esto indicando la efectividad del tratamiento instaurado, no solamente permitiendo obtener valores más elevados, sino que también la persistencia en el tiempo de los mismos.

Pelaia C. y col, también informa este aumento, haciendo hincapié en que los valores obtenidos se mantienen estables en sus dos series de trabajos, tanto con Omalizumab, como con Mepolizumab (31,32). Hoshino M.y col, muestra valores de VEF1 en sus pacientes asmáticos graves de 63,5 ± 13, 9% previo al inicio del tratamiento con biológicos (Omalizumab) y 16 semanas posteriores informa un aumento del mismo valor 73,5 ± 11,5% (33).

Un dato importante a analizar son los años promedio de evolución de la enfermedad asmática en los pacientes que formaron parte de este estudio, encontrando en la mayor parte de ellos una enfermedad de larga data, no controlada o mal controlada. En el Estudio FENOMA, publicado por Cabrejos S.y col refirieron una evolución de 16,3 años (9,8 – 26,3) para los 240 pacientes de diferentes centros, Tajiri T,y col(33) describen 16,2 ± 13,9 años de evolución, Holgates S y col. publica un total de 22, 6 años de duración de la enfermedad hasta el momento del inicio de tratamiento y similares datos aporta el trabajo realizado por Kirchenerová Ruzicková O.(34).

En nuestro trabajo, en comparación a todos los datos expuestos anteriormente, encontramos una prevalencia de mayor cantidad de años de evolución de asma en algunos pacientes, alcanzando hasta 54 años de evolución, el resto en similitud con otros reportes, obteniendo una media de 30,83 años (5 a 54 años).

La prevalencia de otras enfermedades alérgicas en los pacientes con asma grave, que observamos en este trabajo, fue el alto porcentaje de asociaciones,

lo que implica peor calidad de vida para estos pacientes, entre las comorbilidades que encontramos se encuentran rinosinusitis alérgica (RNS) (n=6, 50%), con urticaria crónica espontánea (UCE) (n=2, 17%), con RNS+UCE (n=1, 8%) RNS+ Dermatitis Atópica (DA) (n=1, 8%) y con poliposis nasal (n=1, 8%). Solo 2 pacientes (17%) no presentaron asociación con otra enfermedad alérgica.

Otras comorbilidades atópicas se describen en diversos trabajos de investigación con pacientes asmáticos graves, incluso con mayor porcentaje de aparición, como en el estudio publicado por Holgates S. y col, en donde se informa una asociación igual a 51,6%

con rinitis alérgica estacional, 65,9% con rinitis alérgica perenne y 13, 5% con dermatitis atópica. De esta misma manera en el estudio multicéntrico publicado por Cabrejos S., se informa que de los 240 pacientes asmáticos graves el 77, 1% (n= 185) padecían rinitis, 18,7 % (n= 45) poliposis nasal, 11,2% (n= 27) sinusitis crónica y 11,2% (n= 27) dermatitis atópica.

Existen numerosas pruebas para medir calidad de vida en los pacientes asmáticos, el ACT es una herramienta confiable, fácilmente comprensible y fácil de completar.

Este cuestionario reveló un buen control del asma en todos los pacientes de nuestro trabajo, al inicio del tratamiento, los pacientes tuvieron puntajes medios de ACT de $10,17 \pm 1,44$ (con valores mínimos de 5 y máximos de 20). A los 6 meses de empezar el tratamiento, este valor aumentó a un promedio de $22,33 \pm 0,68$ (valor mínimo de 19 y máximo de 25); y a los 12 meses de tratamiento los pacientes presentaron valores medios de $24,67 \pm 0,14$ (con valores mínimos de 24 y máximos de 25).

Pelaia C., y col en sus dos presentaciones y también Cabrejos S., utilizaron este mismo cuestionario de calidad de vida en sus pacientes asmáticos graves,

obteniendo mejoras tal como describimos con nuestro estudio. El ACT inicial previo a tratamiento con Omalizumab: $14,6 \pm 2,97$, al año, ACT: $19,20 \pm 2,98$ y a los 5 años de inicio de tratamiento se obtuvo un ACT: $21,67 \pm 2,38$.

En el estudio realizado por Pelaia C y col con pacientes asmáticos graves en tratamiento con Mepolizumab, se encontró un ACT inicial: $13,64 \pm 3$, ACT al mes de inicio de tratamiento específico: $18,86 \pm 3,15$ y al finalizar el estudio a los 24 meses se obtuvo una puntuación de ACT: $20,7 \pm 1,94$.

Por último, en el estudio multicéntrico se obtuvieron los siguientes resultados para el cuestionario ACT, al inicio del tratamiento un valor 14 (11- 16) y al año de comenzado el tratamiento específico con Omalizumab se obtuvo una puntuación de 22 (20- 24).

GETE, es otra herramienta muy utilizada en la evaluación de la respuesta a tratamientos con biológicos, no solo cuenta con la opinión del paciente, sino también la percepción del médico en el mismo momento, es sabido que los pacientes asmáticos con mal control de sus síntomas o con asma severa, tienden a tener una visión errónea de sí mismos y de su enfermedad, de aquí la importancia de la comparación entre la respuesta dada por el paciente y la opinión del profesional. Kirchenerová Ruzicková O. y col, utiliza este cuestionario en su evaluación, obteniendo un alto porcentaje de pacientes respondedores de acuerdo a GETE. Evaluaron un total de 90 pacientes asmáticos graves, en la semana 16 luego de haber iniciado tratamiento con Omalizumab 81,1% (n= 73) tuvieron con respuesta excelente, 7,8% (n= 7) con buena respuesta y un 11,1% (n= 10) de pacientes no respondedores.

Schreiber J y col incluyó a un total de 153 pacientes asmáticos graves, con una duración de tratamiento de 3 años, reportaron que GETE fue excelente 84,69%

o muy bueno 67,46 % para la mayoría de los pacientes. Los análisis revelaron una diferencia en la proporción de personas con GETE excelente, bueno o moderado al final del estudio entre pacientes que tuvieron exposición previa a la terapia durante al menos 4 meses antes del inicio del estudio (sin tratamiento previo n = 106) y aquellos quienes no lo tuvieron, (n = 18), respectivamente. Al final de este estudio, GETE informó excelente para el 27,36% (n = 29) de 106 pacientes y 33,33% (n = 6) de 18 pacientes. GETE Bueno (es decir, mejora significativa en asma) se informó en 43,40% (n = 46 de 106) y 11,11% (n = 2) de 18 pacientes de tratamiento experimentado y pacientes sin tratamiento previo, respectivamente.

En nuestro trabajo analizamos cuáles fueron los valores de GETE observados por el paciente y por el médico, y como fueron evolucionando en el tiempo. En este caso, se observó una diferencia entre lo observado por el paciente y lo observado por el médico en los dos periodos de tiempo analizados, 6 y 12 meses posteriores al inicio de tratamiento con biológicos (Omalizumab- Mepolizumab), tal como se describió al comienzo del enunciado. Los valores de GETE reportados por los pacientes siempre fueron mejores que los reportados por el médico. Sin embargo, en ambos casos se observaron mejorías en el tiempo. A los 6 meses, la mayoría de los pacientes refirió tener GETE excelente (control completo del asma) (42%) o bueno (mejor control del asma) (33%), y el 75% fueron clasificados como bueno (mejor control del asma).

El médico también detectó algunos pacientes con grado pobre (sin mejoría) (17%), que no fueron referidos por los pacientes. A los 12 meses, el 67% de los pacientes refirió tener GETE excelente (un 25% más de lo observado a los 6 meses), y los porcentajes en categorías bueno y control de asma moderado disminuye-

ron (de 33% a 25% para bien y de 25% a 8% para control de asma moderado). Del 75% que se habían categorizado como bien inicialmente, se observó una disminución a los 12 meses hasta un 50%; mientras que hubo un 42% que fueron re-clasificados como excelente en este periodo.

Conclusión

Se incluyeron a los pacientes con asma grave que recibieron tratamiento específico con biológicos, Omalizumab o Mepolizumab, luego de un exhaustivo examen de parámetros clínicos, bioquímicos, espirométrico e inmunológicos.

Encontramos un amplio predominio del sexo femenino, siendo la edad promedio de 55,42 años, todos los pacientes presentaron prick test positivos. En referencia al IMC se encontró en promedio una prevalencia de pacientes con sobrepeso. El 83 % de los pacientes que participaron de este estudio presentaron asociación con otras enfermedades alérgicas, como RNS, UCE, Poliposis nasal, Dermatitis atópica, incluso hasta más de dos asociaciones en algunos casos. Se encontró que los pacientes tenían 31 ± 17 años de evolución de la enfermedad, es decir, pacientes que habían presentado síntomas desde la infancia temprana y con muy mal control de los mismos. Los valores de eosinófilos en sangre oscilaron entre 66 y 1.080 células/mm³, el nivel de IgE se encontró por encima del valor promedio para nuestra población con una media de 724 kU/L, los valores de VEF 1 en la espirometría de nuestros pacientes, evaluados previo al tratamiento y a los 6 y 12 meses posteriores del mismo, mostraron aumento y persistencia de esta mejoría en el tiempo.

Las herramientas utilizadas para medir calidad de vida, fueron ACT y GETE en los pacientes asmáticos graves. Los resultados obtenidos fueron favorables,

encontrando pacientes respondedores al tratamiento, que no solo mejoraron en el primer control, sino que también presentaron una mejoría a los 12 meses, manteniendo siempre una buena evolución en la enfermedad.

Por todo lo anterior, podemos decir que es de suma importancia la clasificación de cada uno de nuestros pacientes, no solo según su fenotipo, si no también conocer su endotipo, es decir, los mecanismos por los cuales se está produciendo su enfermedad, esto último nos conduce principalmente a evitar los tratamientos no específicos, la mala evolución y muchas veces el abandono del tratamiento, llegando de esta manera a ofrecer específicamente lo que cada paciente necesita para tratar sus síntomas y mejorar su calidad de vida.

Bibliografía

1- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012. Vol. 380; 2163–2196. 2- Global Initiative for Asthma (GINA). 2019. 3- Papi A, Brightling C. *Asthma*. The *Lancet*. 2017. Vol. 391; 783–800. 4- kuruvilla M, Eun-Hyung Lee F, Lee G. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanism of Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2019. Vol. 56; 219–233. 5- Tan R, Liew F, Lim H, Leung B. Promises and challenges of biologics for severe asthma. 2020. *Biochem Pharmacol*. 6- Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126; 61–99. 7- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999. Vol. 54; 268–72. 8- DelGiaco SR, Bakirtas A, Bel E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017. Vol. 72; 207–220. 9- Stokes J, Casale T. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 117; 121–125. 10- Robinson D, Humbert M, Buhl M, Cruz H, Korom S. Revisiting type 2-high and type 2- low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin. Exp. Allergy*. 2017. Vol. 47; 161–175. 11- Brusselle G, Maes T, Bracke K. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in non-allergic Asthma. *Nat*. 2013. *Med*. Vol. 19; 977–979. 12- Krings J, McGregor M, Bacharier L, and Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2019. Vol. 7; 1379–1392. 13- Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015. Vol. 16; 45–56. 14- Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009. Vol. 136; 1521–28. 15- O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131; 1024–32. 16- Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. 2002. *N Eng J Med*. Vol. 346; 1699–705. 17- Brightling CE, Gupta S, Gonen S, Siddiqui S. Lung damage and airway remodelling in severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012. Vol. 42; 638–49. 18- Hartley RA,

Barker BL, Newby C, et al. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a single-center study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137; 1413–22. 19- Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012. Vol. 18; 716–25. 20- Lötvall J, Akdis C, Bacharier L, Bjerner L, Casale T, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin. Immunol*. 2011. Vol. 127; 355–60. 21- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 180; 388–395. 22- Kraft M. Asthma phenotypes and interleukin-13 – Moving closer to personalized medicine. *N Engl J. Med*. 2011. Vol. 365; 1141–1144. 23- Gauthier M, Ray A, Wenzel S. Asthma evolutionary concepts. *Am J Respir Crit Care*. 24- Moore W, Bleecker E, Curren Everett D, Erzurum S, et al. Characterization of severe asthma phenotype by the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *Allergy and Immunology*. Vol. 119; 405–413. 2007. 25- Mc Gregor M, Krings J, Parameswaran N, Castro M. Role of biological in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 199; 433–445. 26- American Thoracic Society (ATS). Disponible en: www.thoracic.org. 27- Dreborg S, Frew A. Position paper: allergen standardization and skin test. *Allergy*. 1993. Vol. 48; 9–82. 28- Nathan R, Sorhness C, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey to evaluate asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 113; 59–65. 29- Schatz M, Sorhness C, Li J, Murray M, Nathan R, et al. Asthma Control Test: validity, validity and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialist. *J Allergy Clin. Immunol*. 2006. Vol. 117; 549–565. 30- Lloyd, Andrew, Turk, Florian, Leighton, Trevor, Walter, Canonica. Psychometric evaluation of Global Evaluation of Treatment Effectiveness: a tool to assess patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Journal of Medical Economics*. 2007. Vol. 10; 285–296. 31- Pelaia C, Calabrese C, Barbuto S, Busceti T. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: Results of a 5- year single- center observational study. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics*. 2019. Vol. 54; 25–30. 32- Pelaia C, Busceti M, Solinas S, Terraciano R. Real- life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of Mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: results of a single- center observational study. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics*. 2018. 32 *Med*. Vol. 192 (6); 660–668. 33- Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding Omalizumab, an anti- immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Clinical Investigations*. 2012. Vol. 83; 520–528. 34- Ruzickáková Kirchnerová O, Valena T, Novosad J, Terl M. Real- world effectiveness and safety of Omalizumab in patients with uncontrolled severe asthma from Czech Republic. *Dermatitis Allergol*. 2019. Vol. 46; 34–43. 35- Schreiber J, Sauerbeck I, Mailander C. The long term effectiveness and safety of Omalizumab on patient- and physician- reported asthma control: A three- year, real- life observational study. *Adv Ther*. 2020. Vol. 37; 353–363. 36- Holgate S, Chuchalin A, Hebert J, Persson L, Chung K, Bousquet J. Efficacy and safety of a recombinant anti- immunoglobulin IgE antibody (Omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34; 632–638. 37- Lai T, Wong S, Xu Z, Zhang T, Zao Y. Long- term efficacy and safety of Omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta- analysis. *Scientific Report*. 2015. Vol. 5; 1–9. 38- Tomoko Tajiri M, Akio Niimi M, Hisako Matsumoto M, Isao Ito M. Comprehensive efficacy of Omalizumab for severe refractory asthma: a time- series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 113; 470–475. 39- Cabrejos S, Moreira A, Ramirez A, Quirce S. Campos G. FENOMA study: Achieving Full Control in Patients with Severe Allergic Asthma. *Journal of Asthma and Allergy*. 2020. Vol. 13; 159–166. 40- Sears M. *Natural History of asthma Management*, second edition. O' Byrne PM, Thomson NC editors WB Saunders. London. 2001. Pp: 19–26. 41- Devereux G, Matsui E, Burney P. *Epidemiology of Asthma and Allergic Airway Diseases*. Middleton's Allergy Principles and Practice. 8th edition. Edited by Adkinson N, Bochner B, Burjs A, Busse W, Holgate S, Lemanske R, O' Heir R. Elsevier, Saunders. Philadelphia. 2014. 754–789. 42- Peters M, Fahy J. Metabolic consequences of obesity as an "outside in" mechanism of disease severity in asthma. *Eur. Respir J*. 2016. Vol. 48; 291–293. 43- Mathur S, Busse W. Asthma diagnosis and management. *Med Clin N A*. 2019. Vol. 90; 39–60. 33. 44- Diver S, Russel R, Brightling C. Cough and Eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2019. Vol. 7; 1740–1747.