



# Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

**un**  
Universidad  
Internacional  
de Andalucía  
**A**

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>



# **CAPÍTULO XV**

## **Estrategia diagnóstica y tratamiento actual en el asma de control difícil**

**Santiago Quirce Gancedo**

## 1. Introducción

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009) propone como asma de control difícil (ACD) aquella situación clínica en la que persisten los síntomas o las exacerbaciones asmáticas a pesar de un tratamiento correcto. Se han utilizado como sinónimos de ACD: asma refractaria, asma resistente al tratamiento, asma resistente a glucocorticoides, asma corticodependiente y asma difícil. Se acepta que alrededor del 5% de los pacientes asmáticos padece asma grave no controlada, y que esta consume más del 50% de los recursos sanitarios dedicados al asma.

El diagnóstico final de ACD exige tres condicionantes previos: verificar que el tratamiento antiasmático es el adecuado y se cumple correctamente, descartar otras enfermedades que se asemejan al asma y asegurar el control de los factores agravantes de la enfermedad. Sólo un 55% de los enfermos con sospecha inicial de ACD confirman el diagnóstico. En el ACD puede ser necesario el ingreso hospitalario para determinar si un tratamiento convencional, pero supervisado, obtiene mejores resultados. El 10% de los casos de ACD tiene problemas psiquiátricos mayores. Se aconseja que todos los enfermos con ACD sean controlados en consultas de alta especialización. En tanto persista la sospecha clínica de ACD, deberán agotarse las técnicas diagnósticas que se describen en la tabla 1.

**Tabla 1. Técnicas y actitudes diagnósticas recomendadas en el estudio del asma de control difícil (adaptado de GEMA 2009).**

### **1. Confirmar el diagnóstico de asma**

- Prueba de broncodilatación
- Prueba de broncoconstricción (metacolina, histamina, otras)
- Variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo

### **2. Confirmar el buen seguimiento terapéutico**

- Ingreso hospitalario con tratamiento supervisado
- Nivel matutino de cortisol plasmático (si tratamiento con corticosteroides orales)

### **3. Evaluación de otras enfermedades respiratorias**

- Volúmenes pulmonares
- Difusión alveolo-capilar
- TC de senos y vías respiratorias altas
- TC de tórax
- Recuento de células inflamatorias en esputo

- Óxido nítrico exhalado
- Laringoscopia
- Broncoscopia

#### **4. Evaluación de factores agravantes**

- Evaluación alergológica con prick tests /IgE sérica
- pH-metría esofágica
- Evaluación psiquiátrica
- Evaluación de riesgo laboral respiratorio

#### **5. Completar el diagnóstico con el fenotipo de asma**

Recientemente, un grupo de trabajo de asma grave del Comité de Asma de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) ha revisado los conceptos actuales y las novedades terapéuticas en el asma grave y de control difícil (Barranco y cols. J Investig Allergol Immunol Clin 2012, en prensa), que constituye la base del resumen que se presenta a continuación.

En el abordaje diagnóstico y terapéutico del asma grave se recomienda seguir un esquema protocolizado mediante algoritmos de decisión que, de forma secuencial, establezcan los procedimientos y fármacos que se deben emplear de forma racional. Reconocer el fenotipo del asma grave puede aportar ventajas terapéuticas y el tratamiento no tiene que perseguir necesariamente el control absoluto de los síntomas, por lo que recomienda acordar con el paciente un nivel tolerable máximo de síntomas asmáticos y que dispongan un plan de acción por escrito individual. Se debe realizar un seguimiento estrecho con revisiones repetidas hasta conseguir los mejores resultados y posteriormente espaciarlas.

## **2. Concepto y definiciones**

Ante la sospecha de asma grave es recomendable seguir un algoritmo diagnóstico e investigar posibles comorbilidades asociadas, factores desencadenantes de la enfermedad y la adherencia al tratamiento. Por el momento no hay una definición clara de asma grave. El grupo de trabajo de asma grave de la SEAIC ha propuesto las siguientes definiciones, basándose en el objetivo principal del tratamiento del asma: su control actual y el del riesgo futuro.

**Asma persistente grave:** Aquel asma que necesita dosis altas de CI, con o sin GCO, para conseguir y mantener su control (tanto de la clínica actual como del riesgo futuro de exacerbaciones, inestabilidad, o disminución de la función pulmonar o efectos adversos de la medicación). Lleva asociado otros tratamientos farmacológicos aconsejados por las guías [6,8] como el uso de adrenérgicos  $\beta_2$ -de larga duración. En la tabla I se muestran las equivalencias de dosis altas para los diferentes CI para adultos y niños [8].

**Asma persistente grave infratratada:** asma grave que no recibe la dosis adecuada de corticosteroides para su control, ya sea por no prescribirse, por no realizarse un cumplimiento terapéutico adecuado o por no hacer una técnica inhalatoria correcta.

**Asma de control difícil:** Aquella asma en la que no se han controlado las comorbilidades asociadas y/o los desencadenantes, o no se han excluido otras entidades que puedan cursar con asma, lo que dificulta su control diario y la prevención de las exacerbaciones.

**Asma persistente grave controlada:** asma controlada con altas dosis de CI, que no se pueden disminuir para seguir manteniendo el control diario y del riesgo futuro de exacerbaciones.

**Asma persistente grave parcialmente controlada:** asma que está recibiendo altas dosis de CI, pero que no logra mantener un buen control diario o prevenir totalmente el riesgo futuro de exacerbaciones, precisando en estos casos ciclos de GCO o aumentar más la dosis de CI.

**Asma persistente grave no controlada:** asma que precisa GCO para intentar conseguir el control, padeciendo los efectos adversos de la medicación o presentando un alto riesgo de padecerlos. Englobaría todos aquellos pacientes con asma cuya enfermedad se caracteriza por ser particularmente agresiva, que está insuficientemente o mal controlada, a pesar de seguir una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico [8]. Para llegar a este diagnóstico se precisa un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses por parte de un especialista [1,9].

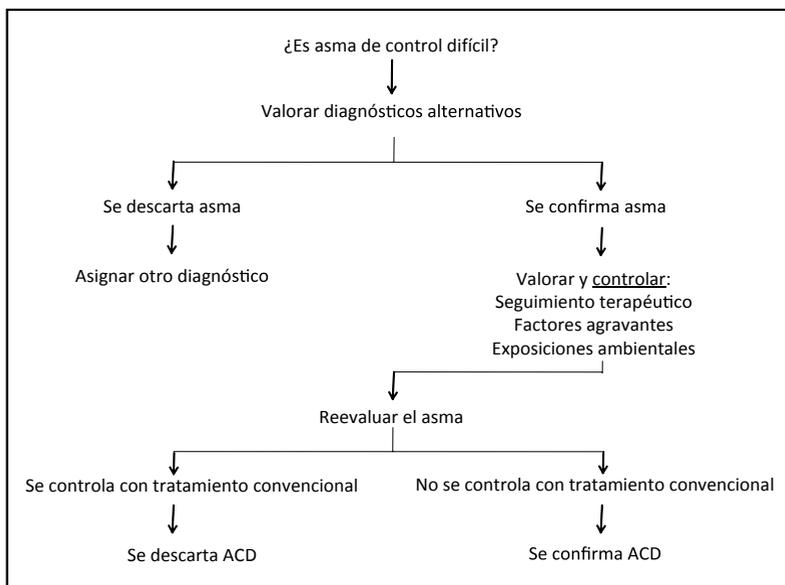
Englobaría:

**Asma persistente grave corticodependiente:** Aquella asma grave no controlada, que precisa GCO diarios para el control diario de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones.

**Asma persistente grave resistente al tratamiento ó córticorresistente:** Aquella asma grave no controlada que, a pesar de recibir altas dosis de GCO, no se consigue el control actual ni prevenir el riesgo de padecer exacerbaciones.

Cuando un paciente tiene asma con mala evolución, los primeros pasos a seguir son:

- 1) Confirmar si ha habido un diagnóstico correcto de asma.
- 2) Revisión del tratamiento que lleva el paciente y su grado de cumplimiento.



### 3. Asma de control difícil

El algoritmo diagnóstico del ACD propuesto en GEMA 2009 se muestra en la figura 1.

#### 3.1 Búsqueda de enfermedades que cursan con asma

En todo paciente con asma grave se debe excluir la existencia de broncopulmonar alérgica (ABPA) y el síndrome de Churg-Strauss.

En el caso de la ABPA, investigando sus criterios específicos de diagnóstico (IgE total, IgE e IgG específica a *Aspergillus fumigatus*, bronquiectasias centrales). Estos pacientes pueden beneficiarse del uso de antifúngicos, como el itraconazol.

Se sospechará la vasculitis granulomatosa eosinofílica de Churg-Strauss en aquellos pacientes con sinusitis y alteraciones en la radiografía (Rx) de senos paranasales, datos de enfermedad multisistémica, eosinofilia periférica mantenida (mayor del 10%), neuropatía, infiltrados pulmonares transitorios, cardiomegalia, microhematuria, elevación de la PCR o VSG en ausencia de infección, y anticuerpos frente al citoplasma del neutrófilo (ANCA).

### 3.2. Búsqueda de comorbilidades

En personas con sospecha de asma grave no controlada, es primordial intentar la identificación de estos factores antes de aumentar el tratamiento, ya que esto puede ayudar a controlar la enfermedad.

*Rinitis:* La prevalencia de rinitis en enfermos asmáticos es muy alta, mucho mayor que en la población general. En España, un estudio reciente muestra una prevalencia de rinitis en asmáticos del 89,9%. La guía ARIA describe la importancia de la vía área superior en el inicio, mantenimiento y exacerbación del asma. Aunque la rinitis alérgica y la no alérgica están asociadas con un peor control del asma, todavía no esta clara su asociación con el asma grave.

*Rinosinusitis crónica:* A diferencia de la rinitis, sí que se ha asociado la presencia de rinosinusitis crónica con el asma grave, sobre todo si lleva asociada poliposis e hipersensibilidad a aspirina.

*Reflujo gastroesofágico (RGE):* Se ha implicado al RGE en el asma no controlada pero la escasa mejoría encontrada al tratarlo sugiere que su contribución al asma grave es variable. Además, fármacos empleados en el asma como corticosteroides y teofilinas pueden contribuir al desarrollo de RGE.

*Factores psicosociales:* el control del asma puede estar influido por varios factores psicosociales. Estos pacientes necesitan ayuda multidisciplinar para mejorar su asma.

*Obesidad:* La obesidad parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de asma pero algunos autores no encuentran dicha asociación. Se ha relacionado la obesidad con el asma grave, sobre todo en mujeres y la pérdida de peso con un mayor control del asma, aunque sin mejoría de la HRB. Por otra parte, se ha observado en los pacientes obesos una mayor resistencia al tratamiento corticoideo.

*Disfunción de las cuerdas vocales* se define como una aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración, la espiración o ambas, lo que produce una obstrucción de la vía respiratoria. Aparece de forma característica en mujeres jóvenes. El síntoma predominante es estridor con disnea, opresión torácica, tos y, a veces, sibilancias, habitualmente son cuadros autolimitados. Estos síntomas pueden confundirse con asma o pueden coexistir con ella. A diferencia del asma, la disfunción de las cuerdas vocales suele causar más dificultades para inspirar que para espirar. La espirometría forzada puede ser normal en la fase asintomática, pero en el momento de la crisis tiene una morfología característica: aplanamiento de la curva inspiratoria de flujo volumen, que evidencia la obstrucción al flujo aéreo extratorácico, con limitación adicional al flujo espiratorio. El diagnóstico definitivo se realizará mediante la laringoscopia.

*Menstruación:* Más del 40% de las mujeres asmáticas padecen un empeoramiento premenstrual de sus síntomas, pero las exacerbaciones graves premenstruales son raras y no mejoran con corticosteroides sistémicos y agonistas  $\beta_2$ .

*Tabaquismo.* El humo del tabaco es uno de los factores de riesgo más importantes para un mal control del asma. El hábito de fumar puede contribuir al desarrollo y manifestaciones de asma grave; fumadores con asma son más sintomáticos y tienen exacerbaciones más graves, más visitas a urgencias, una menor respuesta a los corticoides y un deterioro más rápido de la función pulmonar que los no fumadores. Los niños cuyos padres fuman tienen síntomas más graves.

### 3.3. Búsqueda de desencadenantes

#### 3.3.1. Exposición a alérgenos

Aunque la atopía es más común en el asma leve o moderada, se ha objetivado sensibilización a aeroalérgenos en el 60% de pacientes con asma grave. Recientemente se ha publicado un estudio observacional español sobre el asma persistente grave no controlada. Se analizaron un total de 36.649 pacientes con asma, 1.423 de ellos (3,9%) padecían asma grave persistente no controlada, según criterios clínicos. El 55,8% de ellos presentaban una prueba cutánea positiva a los alérgenos comunes y el 54,2% tenían niveles altos de IgE total.

Además de su papel como inductores de asma bronquial, los aeroalérgenos son factores precipitantes comunes de exacerbaciones asmáticas en personas sensibilizadas y tanto la gravedad de los síntomas asmáticos como las alteraciones funcionales respiratorias se han relacionado con el nivel de exposición alérgica. Se ha encontrado una relación entre exposición alérgica, hospitalización y muertes por asma. Se ha evidenciado un aumento de hospitalizaciones por reagudizaciones asmáticas en los meses de mayor presión alérgica. Esto se ha demostrado durante la polinización de plantas de importancia alergológica y coincidiendo con una mayor presencia de hongos alérgicos, que pueden aumentar el riesgo de muerte por asma hasta 200 veces en sujetos sensibilizados a hongos.

Por otra parte, se ha demostrado la existencia de una interacción sinérgica entre sensibilización, exposición alérgica e infección viral en los sujetos asmáticos durante una exacerbación aguda, tanto en niños como en adultos.

#### 3.3.2. Exposición a agentes ocupacionales

Está bien documentado que el riesgo de sufrir asma de comienzo en la edad adulta aumenta con la exposición a ciertas sustancias laborales con capacidad sensibilizante. En un estudio longitudinal *del European Community Health Survey (ECRHS)*, el riesgo poblacional atribuible a la exposición laboral para el desarrollo de asma del adulto estaba entre el 10% y el 25%, lo que equivale a una incidencia de asma de nuevo comienzo de 250–300 casos por

millón de personas por año. Se ha descrito que la exposición laboral contribuye en aproximadamente una de cada siete exacerbaciones graves del asma entre los trabajadores expuestos, aunque hay muy pocos datos que relacionen la exposición a sustancias laborales y la gravedad o el control del asma. En el estudio EGEA (*French Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy*) se ha evaluado la relación entre la exposición a sustancias causantes de asma ocupacional (AO) y la gravedad de esta enfermedad. En dicho estudio se utilizó una puntuación de gravedad del asma basada en indicadores clínicos y se desarrolló un método para determinar la exposición relevante a sustancias causantes de AO. Los tipos de exposiciones laborales se clasificaron en sustancias conocidas como causantes de la enfermedad (de peso molecular alto o bajo y ambientes con exposición “mixta”) y en sustancias irritantes no causantes de asma. Se observó que los pacientes con asma grave tenían exposición laboral a sustancias causantes de asma con mayor frecuencia que los pacientes con asma leve o los individuos control, mientras que se observó un patrón inverso para la exposición a irritantes (mayor frecuencia de exposición en los sujetos control).

Al considerar agentes concretos causantes de AO, se encontró una asociación significativa entre la gravedad del asma y la exposición a sustancias químicas muy reactivas, productos de limpieza industriales y metales sensibilizantes, el látex y también para ambientes mixtos como los trabajos de producción textil.

En los casos de AO mortal publicados se han identificado varios agentes responsables, tanto de alto como de bajo peso molecular. En la mayoría de los casos de AO mortal no se habían realizado determinaciones de IgE específica ni provocaciones con los agentes sospechosos.

### **3.3.3. Infecciones respiratorias**

Las infecciones respiratorias víricas, y en algunos casos bacterianas, contribuyen a las exacerbaciones graves de asma. Sin embargo, su papel en el desarrollo de asma persistente grave es todavía desconocido. Estudios prospectivos de cohortes han sugerido que las infecciones por rinovirus son un factor de riesgo para el desarrollo de asma, aunque todavía es desconocido cómo influyen

en la gravedad. Las infecciones por el rinovirus son la causa más frecuente de exacerbaciones de asma y uno de los mayores motivos de ingreso. Estas exacerbaciones son más graves y prolongadas y están asociadas a inflamación neutrofílica. También son más refractarias al tratamiento con corticosteroides comparadas con otros tipos de exacerbaciones. Se ha objetivado en un estudio *in vitro* que el epitelio bronquial no puede generar espontáneamente interferón como respuesta a la infección por rinovirus. Estos hallazgos podrían explicar por qué el virus continúa replicándose y causa daño citotóxico, y por qué las infecciones víricas responden mal al tratamiento con corticosteroides. Infecciones por bacterias intracelulares como la *Clamidia* también se han asociado con asma grave crónica.

### 3.3.4. Contaminantes y tóxicos

Los asmáticos son más vulnerables a los contaminantes, pudiendo empeorar su evolución incluso con concentraciones inferiores a las permitidas. Varios estudios han mostrado una asociación entre hospitalizaciones por asma y concentraciones de SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, ozono y partículas. Además, la descompensación clínica de los pacientes asmáticos alérgicos a pólenes durante la estación polínica, se ve incrementada por los niveles altos de contaminantes. Esto se objetiva por un aumento en la sintomatología y del consumo de medicación broncodilatadora de rescate.

### 3.3.5. Fármacos

#### *Aspirina y Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

La prevalencia de la hipersensibilidad a AINEs oscila del 0,6% al 2,5% en la población general, y del 3% al 11% en los pacientes adultos con asma. La ingestión de AAS y otros AINEs precipita ataques agudos de asma grave en las tres primeras horas después de la exposición al fármaco, que pueden ir asociados con rinorrea profusa, inyección conjuntival y ocasionalmente afectación de otros órganos.

Se ha demostrado que el asma inducida por aspirina resulta de inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) en las vías aéreas de los pacientes sensibles. Se han descrito al menos dos isoenzimas denominadas COX-1 (constitutiva) y COX-2 (inducible), cuya producción es determinada por dos genes diferentes. La inhibición

de la COX-1, pero no la de la COX-2, precipita ataques de asma en los individuos sensibles.

El tratamiento del asma inducido por AAS no difiere en sus aspectos generales de las pautas terapéuticas diseñadas para el tratamiento del asma persistente. La mayoría de los pacientes presentan asma persistente moderada a grave, y aproximadamente la mitad requiere tratamiento crónico con corticosteroides orales para el control de la enfermedad. Adicionalmente, en muchos casos se requiere cirugía rinosinusal y en algunos pacientes está indicada la desensibilización. Algunas guías aconsejan que se adiestren a estos pacientes en la autoadministración de adrenalina.

#### *Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (ECAS)*

La tos asociada al uso de IECAS aparece en el 3 a 20% de los pacientes tratados, según las series consultadas. Es más frecuente en mujeres con independencia de la dosis del fármaco y el tiempo de tratamiento con el mismo, puede aparecer a la semana de comenzar el tratamiento pero en contadas ocasiones se puede retrasar la aparición hasta 6 meses.

#### *$\beta$ -bloqueantes*

Los  $\beta$ -bloqueantes pueden provocar una crisis de broncoespasmo tanto en pacientes asmáticos como en sujetos sanos, independientemente de la vía utilizada (oral, intravenosa o incluso conjuntival). Por tanto, debemos ser muy cuidadosos a la hora de prescribir este grupo de fármacos a pacientes asmáticos o con EPOC aunque el agente prescrito sea cardioselectivo o agonista parcial ya que la selectividad de estos agentes no es absoluta.

## **4. Tratamiento y cumplimiento terapéutico**

El tratamiento farmacológico del paciente con asma grave debe ser intenso desde el inicio, incluyendo dosis altas de CI, agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), antileucotrienos, omalizumab e incluso corticosteroides orales (por ejemplo, 40 mg de prednisolona durante 15 días) con el objetivo de conseguir el control o la mejor respuesta posible. Una vez alcanzado un aceptable nivel de control es posible iniciar una estrategia de reducción de fármacos.

A pesar de sus efectos secundarios, los corticosteroides orales siguen siendo el fármaco de elección. Su administración debe ajustarse a la mínima dosis que permita mantener al paciente oligosintomático y con el mínimo de exacerbaciones; el control total de la enfermedad no es siempre la meta final del tratamiento. Por ello, se acepta un uso frecuente de medicación de alivio y conviene acordar con el paciente un compromiso respecto al nivel de síntomas tolerables. El ahorro de corticosteroides orales ha sido el principal objetivo de una serie de medicamentos (inmunomoduladores) utilizados específicamente en el ACD. La reducción de corticosteroides que han mostrado estos fármacos ha sido muy modesta y su papel en el tratamiento del ACD no está del todo establecido. La aproximación más reciente en este sentido ha sido el tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (etanercept, infliximab), que tras datos iniciales prometedores, no han confirmado su eficacia.

Algunos enfermos con ACD pueden beneficiarse del tratamiento con teofilina ajustando sus niveles séricos al rango terapéutico.

Reconocer el fenotipo del enfermo puede aportar ventajas terapéuticas. Así, en el asma asociado a atopia, con altos niveles de IgE, omalizumab disminuyó el número de hospitalizaciones y las visitas a los servicios de urgencias. Por otra parte, en el asma asociada a poliposis nasal e intolerancia a aspirina podrían ser útiles los antileucotrienos. Otro grupo de asmáticos con crisis graves y súbitas beneficiarse de la autoadministración de adrenalina con jeringas precargadas.

En el asmático grave, además de revisar su tratamiento habitual y prescribirle el escalón terapéutico adecuado, se deberá revisar el grado de cumplimiento de dicho tratamiento ya que su incumplimiento es motivo suficiente para una mala evolución. La adherencia al tratamiento no es con frecuencia óptima, habiéndose estimado que entre un 30% a un 50% de asmáticos no realizan su tratamiento adecuadamente. El grado de cumplimiento es difícil de valorar pero podría intentarse mediante recuento de comprimidos o número de envases de inhaladores consumidos, pero a nivel de la práctica diaria las preguntas indirectas sobre el uso de la medicación pueden ayudar.

La adherencia al tratamiento mejora cuando la relación médico-paciente es buena, se emplea la técnica inhalatoria más adecuada para el paciente, se realizan supervisiones periódicas del cumplimiento y se clarifica la información necesaria. Es esencial el seguimiento regular y las recomendaciones escritas de automanejo de su asma (que deben incluir la actitud a seguir en caso de deterioro de su asma).

El tratamiento farmacológico de control para el asmático grave estará constituido por CI a altas dosis [1000-2000 µg de dipropionato de beclometasona (DPB) o equivalente para adultos, y hasta 400 µg de DPB para niños mayores de 5 años] junto con un LABA, generalmente en un único inhalador. Para la mayoría de los CI la frecuencia de inhalación recomendada es de dos veces al día, aunque la administración de budesónida puede ser más eficaz administrada 4 veces al día.

Añadir leucotrienos puede ser útil en algunos pacientes, especialmente en aquellos con hipersensibilidad a la aspirina, pero hay que destacar que su efectividad es menor que la de los LABA. También se puede añadir teofilina de liberación retardada. La *British Thoracic Society* (BTS) valora la posibilidad de añadir al tratamiento  $\beta_2$  agonistas orales de liberación retardada, aunque con gran precaución ya que la mayoría de estos pacientes suelen estar tomando LABA. Si bien gran parte de las guías no recomiendan el uso del bromuro de ipratropio, o ensayos bien controlados recientes sugieren que la adición de bromuro de tiotropio es eficaz en el tratamiento de pacientes asmáticos y mejora la función pulmonar de los pacientes con asma grave mal controlada. Pueden utilizarse los anticolinérgicos para el manejo del episodio agudo (añadidos a los agonistas  $\beta_2$  de corta duración) y como medicación de rescate en aquellos pacientes con mala tolerancia a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta duración, aunque tendrán un comienzo de acción más lento que estos.

A pesar de utilizar todas las terapias adicionales descritas, hay un subgrupo de pacientes que requerirán corticosteroides orales para mejorar su control, aunque esto irá asociado a efectos secundarios. Se recomienda utilizar la prednisolona como corticoide oral de elección, aunque no hay evidencia sobre el horario o la pauta más adecuada. La BTS recomienda en niños subir los CI a dosis

mayores de 800 µg de DPB o equivalente, previo a comenzar con los corticosteroides orales.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE circulante y reduce intensamente los niveles de IgE libre. Está indicado en pacientes con asma alérgica mayores de 6 años, que continúan sintomáticos pese a utilizar el tratamiento referido anteriormente, y sobre todo con frecuentes exacerbaciones. Omalizumab se administra cada 2 ó 4 semanas dependiendo de la dosis (cálculo por niveles de IgE total previo al inicio del tratamiento y peso) por vía subcutánea. Los niveles máximos de IgE con lo que se puede administrar este fármaco son de de 1.500 UI/ml sin sobrepasar la dosis máxima de 600mg cada 2 semanas.

Los ensayos clínicos han demostrado que son necesarias un mínimo de 12-16 semanas para que el tratamiento con omalizumab demuestre efectividad. En general, omalizumab es bien tolerado, siendo el efecto adverso más frecuente las reacciones locales. Debe ser administrado en el medio hospitalario bajo supervisión directa del especialista, al haberse descrito casos aislados de anafilaxia asociada a su administración.

## Bibliografía

- 1) BARRANCO, P., *et al.* (2012), «Consensus document on the diagnosis of severe uncontrolled asthma», *J Investig Allergol Clin Immunol* (en prensa).
- 2) BOUSQUET, J., *et al.* (2010), «Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 926-38.
- 3) GINA Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHBLI/WHO Workshop Report, (2007), Available from <http://www.ginasthma.com>.
- 4) GEMA 2009, (2010), «Guía Española para el manejo del asma», *J Investig Allergol Clin Immunol* 20 (suppl 1), pp. 1-59.
- 5) WARK, PAB., GIBSON, P.G. (2006), «Asthma exacerbations 3: Pathogenesis», *Thorax* 61, pp.909-15.
- 6) TAYLOR DR, *et al.* (2008), «A new perspective on concepts of asthma severity and control», *Eur Respir J* 32, pp. 545-54.

- 7) HOLGATE ST, POLOSA R. (2006), «The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults», *Lancet*. 368, pp.780-93
- 8) LACASSE, Y., et al. (2005), «Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma», *Can Respir J* 12, pp.211-7.
- 9) British Thoracic Society (BTS), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2008), «British guideline on the management of asthma», *Thorax* 63(Suppl 4), pp. 1-121.
- 10) PETERS, S.P., et al. (2010), «Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma», *N Eng J Med* 363, pp. 1715-26.
- 11) RODRIGO, G.J., NEFFEN, H., CASTRO-RODRIGUEZ, J.A. (2011), «Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review», *Chest* 139, pp. 28-35.
- 12) European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. (2003), «The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma», *Eur Respir J* 22, pp. 470-7.
- 13) MOORE, W.C., et al. (2007), «Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program», *J Allergy Clin Immunol* 119, pp.405-13.
- 14) QUIRCE, S., Et al. (2011), «Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain», *J Investig Allergol Clin Immunol* 21, pp.466-71.
- 15) O'HOLLAREN, M.T., et al. (1991), «Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma», *N Engl J Med* 324, pp. 359-63.
- 16) HENNEBERGER, PK, MIRABELLI, MC, Kogevinas M, Antó JM, Plana E, Dahlman-Höglund A, et al. (2010), «The occupational contribution to severe exacerbation of asthma», *Eur Respir J* 36, pp.743-50.
- 17) LE MOUAL, N., ET AL. (2005), «Asthma severity and exposure to occupational asthmogens», *Am J Respir Crit Care Med* 172, pp. 440-5.
- 18) ORTEGA, H.G., et al. (2002), «Fatal asthma from powdering shark cartilage and review of fatal occupational asthma literature», *Am J Ind Med* 42, pp.50-4.
- 19) QUIRCE, S., BOBOLEA, I., BARRANCO, P. (2012), «Emerging drugs for asthma», *Expert Opin Emerg Drugs* 17, pp. 219-37.
- 20) MORJARIA, J.B., POLOSA, R. (2010), «Recommendation for optimal management of severe refractory asthma», *J Asthma Allergy* 3, pp. 43-56.