



FACULTAD DE FARMACIA

Programa de Doctorado en Farmacia

TESIS DOCTORAL

Monitorización y optimización de fármacos biológicos en el asma alérgica eosinofílica refractaria grave desde la Consulta de Atención Farmacéutica

Olalla Montero Pérez

Sevilla, 2023

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
FACULTAD DE FARMACIA

Dra. María Concepción Pérez Guerrero, Profesora Titular de Universidad, como directora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Sevilla.

INFORMA: Que la presente Tesis titulada: Monitorización y optimización de fármacos biológicos en el asma alérgica eosinofílica refractaria grave desde la Consulta de Atención Farmacéutica, ha sido realizada por Olalla Montero Pérez, bajo mi dirección y del Dr. Ernesto Sánchez Gómez, del Programa de Doctorado de Farmacia, cumpliendo la Normativa de Estudios del Doctorado de la Universidad de Sevilla (Acuerdo 6.1/CG 23-7-19).

En Sevilla a 10 de Marzo de 2023

PEREZ
GUERRERO
MARIA
CONCEPCION -
28561565G

Firmado digitalmente
por PEREZ GUERRERO
MARIA CONCEPCION
- 28561565G
Fecha: 2023.03.13
12:55:01 +01'00'

Fdo: María Concepción Pérez Guerrero

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
FACULTAD DE FARMACIA

La Dra. María Concepción Pérez Guerrero, Profesora Titular de la Universidad de Sevilla y el Dr. Ernesto Sánchez Gómez, Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria, Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

INFORMAN: Que la presente Tesis titulada: Monitorización y optimización de fármacos biológicos en el asma alérgica eosinofílica refractaria grave desde la Consulta de Atención Farmacéutica, ha sido realizada por Olalla Montero Pérez, bajo nuestra dirección, para aspirar al grado de Doctora en Farmacia, cumpliendo los requisitos del Programa de Doctorado de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

En Sevilla a 10 de Marzo de 2023

Fdo: M. Concepción Pérez Guerrero

PEREZ GUERRERO
MARIA
CONCEPCION -
28561565G

Firmado digitalmente
por PEREZ GUERRERO
MARIA CONCEPCION
- 28561565G
Fecha: 2023.03.13
12:54:10 +01'00'

Fdo: Ernesto Sánchez Gómez

SANCHEZ
GOMEZ
ERNESTO -
78964250Y

Firmado digitalmente
por SANCHEZ GOMEZ
ERNESTO -
78964250Y
Fecha: 2023.03.14
09:51:34 +01'00'

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



Todo está muchas veces, catorce veces, pero dos cosas
hay en el mundo que parecen estar una sola vez:
arriba, el intrincado sol; abajo, Asterión.

JOSE LUIS BORGES. *El Aleph*

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de este camino muchas veces he pensado qué es lo que escribiría en este apartado cuando finalmente hubiese terminado. En parte, porque tengo mucho que agradecer. En parte, porque finalmente habría acabado, todos los obstáculos que he encontrado en el camino estarían superados y por fin el fruto del trabajo y el esfuerzo de tantos años vería la luz.

Como digo, tengo mucho que agradecer, y muchos a quien agradecer, pues el mérito está lejos de ser solo mío.

En primer lugar, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mis directores, los doctores Ernesto Sánchez y Concepción Pérez, que confiaron en mi cuando esto no era más que una idea en mi cabeza, y no dejaron de animarme ni en las peores rachas.

También quiero agradecer a todos los profesionales del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. De todos he aprendido, y os llevo siempre conmigo en mi camino. A la jefa del servicio, la Dra. M^a Dolores Santos, que me dio las alas para iniciar este proyecto. A mi tutora, la Dra. M^a Teresa Garrido, que me guio durante los 4 años de mi residencia y me garantizó la mejor formación que pude pedir. A Raquel Sánchez, en su momento mi adjunta y ahora mi amiga, por todo lo que aprendí de ella, especialmente aquellas cosas que poco tienen que ver con la Farmacia Hospitalaria. Gracias también a mis compañeras del Hospital Infanta Elena, que también me hicieron sentir en casa.

Mucha gente no lo sabe, pero en Huelva hay un tesoro.

Gracias a todos los profesionales de la Unidad de Asma del Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, en especial al Dr. Antonio Pereira, que me ayudó a desarrollar el proyecto desde el inicio, confió en mí y siempre tuvo buenas palabras sobre mi trabajo, hacia los demás profesionales y hacia nuestros pacientes.

A los profesionales de la Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud, especialmente a Antonio Asencio y a Alina Rigabert, por la ayuda prestada ante todas las adversidades (que no fueron pocas), el apoyo continuo y el tiempo dedicado.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



También me gustaría agradecer a otros compañeros de profesión, los del Institut Català d'Oncologia. En especial a la jefa de servicio, la Dra. Ana Clopés, por tenderme la mano y ofrecerme apoyo y comprensión en momentos en los que pensaba que no acabaría. También a Marta Fontanet, por su ayuda, su creatividad y su tiempo.

Un gracias muy grande a mi familia, por darme todas las facilidades para poder llegar hoy hasta aquí, realmente soy afortunada. Por tener siempre un lugar al que volver a descansar, recuperar las fuerzas y continuar. Este trabajo se lo dedico a mis padres, a mis hermanas, y en especial a mis sobrinos, Hugo, Mario y Lucas.

Especialmente gracias a mi pareja, por enseñarme el significado de la palabra resiliencia. Gracias por la paciencia, por el tiempo, por la comprensión, por los ánimos, por creer en mí siempre, incluso cuando yo no creía. Has estado en los momentos buenos y en todos y cada uno de los malos, dándome fuerza para seguir y superar cada piedra del camino. Prometo que recuperaré todo el tiempo que le he robado a mi vida personal.

Hay muchas más personas que me han acompañado durante el proceso, o han vivido algunas etapas conmigo. Me gustaría agradecer a Ana, a Ignacio, a María, a Pilar y a Diego, a Javi y a Belén, a Ángela, a Agüi, a mis Lauras y mis Martas, a Jessica y a Raquel, a Clara, a Antía y a Beatriz, a Sara, a Rosiña, a Salomé y a Chelo, a Lola, a Gema, a Virginia y a todos los que han tenido palabras de aliento cuando las necesitaba, que han compartido conmigo días de biblioteca o que han sido mi apoyo cuando no sabía por dónde continuar. Este párrafo es probablemente mi preferido, porque podría ser interminable. A todos, gracias.

En muchas ocasiones me han dicho que la tesis doctoral es un camino solitario. Que suerte he tenido.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS

Los resultados derivados de la presente **Tesis doctoral** fueron recogidos en los siguientes artículos:

1. **Montero-Pérez O**, Contreras-Rey MB, Sánchez-Gómez E. *Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice*. *Drugs Context*. 2019. 27;8:212584.
2. **Montero Pérez O**, Villalba Moreno AM, Sánchez Gómez E, Pérez Guerrero C. Reflexión sobre pacientes con asma grave en tratamiento biológico desde la Farmacia Hospitalaria. *OFIL-ILAPHAR*. 2022. 32;3:312.
3. **Montero Pérez O**, Sánchez Gómez E, Romero Alonso MM, Pereira Vega A, Rigabert Sánchez-Junco A, Pérez Guerrero C. *Quality of life matters: Impact of an outpatient consultation of severe asthma led by clinical pharmacists. A quasi-experimental study*. *Eur J Clin Pharm*. 2022. 24;1:24-30.
4. **Montero Pérez O**, Salazar González F, Sánchez Gómez E, Pérez Guerrero C. *Pharmaceutical care and asthma: Protocol of an umbrella review of systematic reviews*. *Farm Hosp*. 2023. 47;4:175-9.

Se presentaron las siguientes **comunicaciones a congresos**:

1. Ignacio Barrios VM, Morón Ortiz MA, **Montero Pérez O**, Muñoz Zara P, Marín Barrera L, Hilares Vera J, Cadenas de Llano Conde MJ, Puchas Manchón C, Asschert Agüero I, Padron Fraysse L, Lancha Domínguez J, González García MT, Carpio Muñoz V, Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A. Comorbilidades en pacientes con asma grave de control difícil (AGDC) en tratamiento con biológicos. 52º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Santiago de Compostela, 13 al 16 de junio de 2019.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

2. **Montero Pérez O**, Sánchez Gómez E, Rodríguez Molins ME, Peláez Bejarano A, García Giménez I. *Are adherence tests in asthma still reliable when the patients know what we want to hear?*. 25th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. 23-28 March 2021.

Se realizó la siguiente **comunicación oral**:

1. **Montero Pérez O**, Contreras Rey MB, Sánchez Gómez E. Análisis de la seguridad de mepolizumab: datos en la práctica clínica. XVI Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria. Huelva, 24 al 26 de abril de 2019.

Se han realizado las siguientes **ponencias**:

1. “Novedades en asma y modelo de consulta atención farmacéutica” en el curso “Actualización Farmacoterapéutica 2020”. Organizado por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Huelva. Celebrado en Huelva, el 1 de diciembre de 2020. Actividad acreditada por la Dirección General de Calidad, Investigación.
2. “Paciente con enfermedad pulmonar” en el curso “2º Jornada sobre Adherencia. Casos clínicos”. Organizado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Celebrada online, el 11 de noviembre de 2020.

Este trabajo ha sido beneficiario de las siguientes **becas**:

1. Convocatoria 2020 de Ayudas y Formación e Investigación de la Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÍNDICE

ABREVIATURAS

RESUMEN

I. INTRODUCCIÓN

24

1. Asma	26
1.1. Conceptos. Prevalencia	26
1.2 Gravedad del asma	27
1.3 Control del asma	28
1.3.1 Herramientas de evaluación del control del asma	29
1.4 Fenotipos, endotipos y biomarcadores	30
1.4.1 Endotipo T2 alto	32
1.4.1.1 Asma alérgica	33
1.4.1.2 Asma eosinofílica de inicio tardío	35
1.4.1.3 Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico	36
1.4.2 Endotipo T2 bajo	37
1.4.2.1 Asma asociada a la obesidad	39
1.4.2.2 Asma asociada al tabaco	40
1.4.2.3 Asma de inicio tardío	41
2. Tratamiento	41
2.1 Objetivo	41
2.2 Fármacos	42
2.2.1 Agonistas β_2 adrenérgicos	42
2.2.2 Glucocorticoides	45
2.2.3 Anticolinérgicos	46
2.2.4 Antagonistas de los receptores de leucotrienos	47



2.2.5 Teofilina	47
2.2.6 Azitromicina	48
2.2.7 Anticuerpos monoclonales	49
2.3 Termoplastia bronquial	55
2.4 Algoritmo de tratamiento según la GEMA	56
2.5 Adherencia terapéutica	59
2.6 Comorbilidades	62
3. Unidad de asma	63
4. Atención farmacéutica al paciente con asma grave	66
II. JUSTIFICACIÓN	70
III. OBJETIVOS	76
1. Objetivo general	78
2. Objetivos específicos	78
IV. METODOLOGÍA	80
1. Marco general del estudio	82
2. Etapas del estudio y cronograma	82
3. Fase I. Identificación y análisis de la evidencia disponible	83
3.1. Revisión de la bibliografía	84
3.2. Análisis de la calidad de las revisiones sistemáticas	87
3.3. Análisis de los resultados de la revisión sistemática	88
4. Fase II. Diseño y redacción del proyecto de investigación. Comité de ética y autorización en los centros	89
5. Fase III. Desarrollo de una consulta monográfica de asma grave y análisis del impacto en resultados en salud	89
5.1 Diseño del estudio	89
5.2 Ámbito de aplicación	90



5.3 Población del estudio	90
5.4 Descripción de la intervención	91
5.5 Variables	95
5.6 Instrumentos de medida	96
5.6.1 miniAQLQ	96
5.6.2 Test de Adhesión a los Inhaladores	97
5.6.3 Test de Adherencia de Morisky-Green	98
5.7 Tamaño muestral	98
5.8 Análisis estadístico	99
5.9 Aspectos éticos	99
V. RESULTADOS	100
1. Resultados de la Fase I. Identificación y análisis de la evidencia disponible	102
1.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	102
1.2 Análisis de la calidad de las revisiones sistemáticas y meta-análisis	104
1.3 Estudios incluidos	108
1.4 Impacto en resultados en salud	110
1.4.1 Calidad de vida	114
1.4.2 Control del asma	115
1.4.3 Capacidad pulmonar	116
1.4.4 Adherencia Terapéutica	117
1.4.5 Técnica inhalatoria	118
2. Resultados de la Fase III. Desarrollo de una consulta monográfica de asma grave y análisis del impacto en resultados en salud	118
2.1 Caracterización de la muestra	118
2.2 Impacto en resultados en salud	120
2.2.1 Calidad de vida	121



2.2.2 Adherencia terapéutica	123
2.2.3 Corticosteroides orales	125
2.2.4 Acontecimientos adversos por medicamentos	125
2.2.5 Efectos adversos de los anticuerpos monoclonales	127
2.2.6 Exacerbaciones	127
2.2.7 Función pulmonar	128
VI. DISCUSIÓN	130
VII. CONCLUSIONES	142
VIII. BIBLIOGRAFIA	146
IX. ANEXOS	164
Anexo 1. ACT (Test de control del asma)	166
Anexo 2. ACQ (Cuestionario de control de asma)	167
Anexo 3. Checklist PRISMA (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i>)	168
Anexo 4. AMSTAR 2 (<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2</i>)	169
Anexo 5. Test miniAQLQ (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)	172
Anexo 6. TAI (Test de Adhesión a los Inhaladores)	174
Anexo 7. Dictamen del Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía	176
Anexo 8. Consentimiento Informado	178
Anexo 9. Hoja de Información al Paciente	179
ÍNDICE DE TABLAS	
Tabla 1. Fármacos indicados en el manejo del asma	43
Tabla 2. Anticuerpos monoclonales indicados en asma con orden cronológico	50
Tabla 3. Bases de datos y estrategias de búsqueda	85
Tabla 4. Publicaciones excluidas tras la revisión del texto completo y el motivo de su exclusión	103



Tabla 5. Análisis de la calidad de las revisiones sistemáticas con/sin metaanálisis incluidas según la herramienta AMSTAR 2	105
Tabla 6. Características de las revisiones sistemáticas seleccionadas	111
Tabla 7. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes	119
Tabla 8. Principales resultados de la intervención	121
Tabla 9. Puntuaciones del cuestionario miniAQLQ antes y después de la intervención	122
Tabla 10. Adherencia media medida mediante el registro de dispensación de receta electrónica antes y después de la intervención	123
Tabla 11. Clasificación de los acontecimientos adversos por medicamentos detectados	126
Tabla 12. Efectos adversos presentados por > 1 paciente	127

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Escalones terapéuticos según guía GEMA 5.2	56
Figura 2. Comorbilidades del asma grave y su conexión	63
Figura 3. Etapas del estudio y cronograma	83
Figura 4. Pregunta de investigación en formato PICOS	85
Figura 5. Relación entre errores de medicación, acontecimientos adversos de medicamentos y reacciones adversas a medicamentos	93
Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA, sobre la búsqueda estructurada y la selección de estudios	104
Figura 7. Puntuaciones del cuestionario miniAQLQ antes y después de la intervención	122
Figura 8. Adherencia medida mediante el registro de dispensación de receta electrónica antes y después de la intervención	124



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

ABREVIATURAS

5-LO: 5-lipooxigenasa
AA: Ácido araquidónico
AAM: Acontecimientos adversos por medicamentos
ACT: Test de Control del Asma
ACQ: Cuestionario de Control del Asma
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AERG: Asma Eosinofílica Refractaria Grave
AGNC: Asma Grave No Controlada
AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
AMPc: Adenosín monofosfato cíclico
AMSTAR 2: *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*
AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*
ARLT: Antagonistas de los receptores de leucotrienos
ATP: Adenosín trifosfato.
AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad
CCEIBA: Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía
CD: Células dendríticas
Cis-LT: Cisteinil leucotrienos
CLI2: Células linfoides innatas tipo 2
COX: Enzima ciclooxigenasa
CSI: Corticosteroides inhalados
CSO: Corticosteroides orales
CVF: Capacidad vital forzada
DE: Desviación estándar
DM: Diferencia de medias
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado
ENT: Enfermedad no transmisible
EP₂: Receptor prostanoide E2
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico
FeNO: Fracción espirada de Óxido Nítrico
FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
GCI: Glucocorticoides inhalados
GEMA: Guía Española del Manejo del Asma
GINA: *Global Initiative for Asthma*
IC: Intervalo de confianza
IFN- γ : Interferón γ
IgE: Inmunoglobulina E
IgG: Inmunoglobulina G



IL-13: Interleucina 13
IL-17: Interleucina 17
IL-22: Interleucina 22
IL-25: Interleucina 25
IL-33: Interleucina 33
IL-4: Interleucina 4
IL-5: Interleucina 5
IL-6: Interleucina 6
IL-8: Interleucina 8
IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico
LABA: Agonista β_2 adrenérgico de acción larga
LAMA: Antimuscarínicos de vida media larga
LTE4: Leucotrieno E4
MA: Meta-análisis
mAb: Anticuerpo monoclonal
NKT: Células *natural killer* T
OMS: Organización Mundial de la Salud
PEF: Flujo espiratorio máximo
PGE₂: Prostaglandina E2
PICOS: *Population, intervention, comparison, outcome and study design*
PKA: Proteína cinasa A
PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PRM: Problema Relacionado con la Medicación
PROM: *Patient Reported Outcome Measure*
PROSPERO: *International prospective register of systematic reviews*
RAM: Reacciones adversas a medicamentos
RDRE: Registro de Dispensación de la Receta Electrónica
rho: Coeficiente de correlación de Spearman
RIQ: Rango intercuartílico
RNM: Resultado Negativo asociado al uso de Medicamentos
RR: Riesgo relativo
SABA: Agonista β_2 adrenérgico de acción corta
SARP: *Severe Asthma Research Program*
SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SNS: Sistema Nacional de Salud
TAI: Test de Adherencia a los Inhaladores
Th1: Linfocitos T-helper 1
Th2: Linfocitos T-helper 2
Th17: Linfocitos T-helper 17
TSLP: Linfopoyetina estromal tímica
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos



RESUMEN

El asma es una de las principales enfermedades no transmisibles o enfermedades crónicas. Cursa con inflamación y constricción de las vías aéreas, lo que provoca los síntomas característicos de tos, sibilancias, disnea y opresión torácica. Actualmente se define como un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. La inflamación que acompaña a esta patología está presente en toda la vía respiratoria y de manera continua, aun cuando los síntomas puedan ser esporádicos.

Dada la naturaleza heterogénea del asma, durante muchos años se ha intentado clasificar en diferentes subtipos, pero no fue hasta hace dos décadas que comenzó a cobrar relevancia el término fenotipo, que se define como aquellas características o rasgos observables de un organismo. La identificación de fenotipos es un medio para la identificación de endotipos, los cuales se entienden como las vías biológicas específicas que explican las propiedades observables de un fenotipo y son el medio para un objetivo final, la medicina personalizada.

Actualmente en el asma se reconoce la identificación de dos fenotipos en función de la dominancia de la respuesta inmune tipo 2. Estos son el endotipo T2 alto y el endotipo T2 bajo, que a su vez engloban diferentes fenotipos, como son por ejemplo el asma eosinofílica o el asma alérgica. En este momento, se dispone de diferentes marcadores biológicos medibles de manera sencilla y sin procedimientos invasivos para los pacientes que sirven de ayuda para identificar los diferentes fenotipos.

El tratamiento del asma actualmente no tiene un fin curativo, sino de control de la enfermedad. Éste será individualizado y óptimo para cada paciente, siendo diferente entre un paciente y otro e incluso en un mismo paciente en diferentes momentos de su vida, por lo que lejos de ser estático, el tratamiento del asma debe ser flexible y debe reevaluarse continuamente.

La farmacoterapia del asma es muy diversa y engloba varios tipos de fármacos. En la última década se han comercializado diferentes anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes moléculas con un papel clave en el proceso de inflamación.



La Guía Española para el Manejo del Asma clasifica el tratamiento del asma en seis escalones de tratamiento, y resalta la necesidad de valorar la adherencia terapéutica antes de intensificar la farmacoterapia. La adherencia es un factor crítico para alcanzar y mantener el control del asma y, como es habitual en las enfermedades crónicas, la tasa de adherencia en asma se sitúa aproximadamente en un 50 %.

Dada la complejidad de la patología, especialmente en el caso de aquellos pacientes con asma grave no controlada, en la última década se habla cada vez más de unidades especializadas de asma, formadas por equipos multidisciplinares, para el manejo de estos pacientes. Estos equipos están formados por especialistas de diferentes áreas, no obstante, en España actualmente, no es frecuente la participación de los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, como es habitual es en otros países.

La Atención farmacéutica al paciente asmático presenta muchos beneficios, entre los cuales se encuentran la mejora de la adherencia terapéutica, aumento del control del asma o disminución de las visitas al servicio de urgencias, entre otras. Sin embargo, la Atención farmacéutica al paciente asmático está descrita principalmente en la literatura en el ámbito de la atención primaria y en el paciente con asma ambulante en general.

Desde la financiación del primer anticuerpo monoclonal con indicación para el asma en 2006 y especialmente en la última década, el paciente asmático ha cobrado protagonismo en las consultas de pacientes externos de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. El papel del farmacéutico especialista en el manejo de los pacientes con asma grave se da en diferentes etapas y abarca muchos escenarios, pero actualmente no existe evidencia publicada sobre los potenciales beneficios de la Atención farmacéutica en esta nueva situación que integra al farmacéutico especialista en el manejo multidisciplinar del paciente asmático con asma grave y en tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Por todo ello, el objetivo general del presente estudio es analizar el impacto en resultados en salud de una consulta monográfica de Atención farmacéutica para pacientes con asma grave liderada por farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria.



Este estudio se desarrolló en tres fases y se llevó a cabo en las Consultas de Atención Farmacéutica de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de 3 hospitales de Huelva; el Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, el Hospital Comarcal Infanta Elena y el Hospital Comarcal de Riotinto, con la participación de los profesionales farmacéuticos, así como con diferentes profesionales de la Unidad de Asma del Hospital Juan Ramón Jiménez.

En una primera fase se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada para la identificación y posterior análisis de la evidencia publicada sobre el impacto en resultados en salud de otros programas de la Atención farmacéutica en pacientes con asma. Se identificaron 9 revisiones sistemáticas y se analizó su calidad según la herramienta AMSTAR 2, obteniendo una de ellas un nivel de calidad alto, dos de ellas bajo y seis de ellas críticamente bajo. Únicamente 4 revisiones incluían estudios primarios en el entorno hospitalario, siendo estos un total de 4.

Del análisis de las revisiones es posible concluir que, existe evidencia sólida que sustenta que la Atención farmacéutica proporciona resultados en salud, especialmente en la calidad de vida, control del asma, capacidad pulmonar, adherencia terapéutica y técnica inhalatoria de los pacientes. La cuantificación de la magnitud del efecto es compleja debido a la alta heterogeneidad de los estudios primarios incluidos en las revisiones.

En la segunda fase se diseñó y se redactó el proyecto de investigación, se solicitó la evaluación ética y autorización al Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, obteniéndose dictamen favorable en enero de 2020, y se presentó el proyecto a los equipos directivos de los centros implicados, obteniéndose las tres autorizaciones en el primer trimestre de 2020.

Por último, en la tercera fase se desarrolló la Consulta de Atención Farmacéutica Monográfica de Asma Grave. Para evaluar los resultados de la intervención se diseñó un estudio cuasiexperimental de tipo antes-después. El periodo de intervención se desarrolló desde enero 2020 hasta mayo de 2021.

Se incluyeron 36 pacientes con asma grave en tratamiento con un anticuerpo monoclonal, pero 2 de ellos presentaron criterios de exclusión durante la intervención, por lo que fueron excluidos para los objetivos de efectividad.



En la evaluación del impacto de esta consulta de Atención farmacéutica liderada por farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria se observó una mejora estadística y clínicamente significativa en la calidad de vida de los pacientes de 1,08 puntos en el test miniAQLQ ($p < 0,001$), así como en la adherencia a la medicación inhalada medida mediante el registro de dispensación de receta electrónica del 33 % ($p < 0,001$), un aumento del porcentaje de pacientes con adecuada adherencia al tratamiento inhalado del 35 % ($p = 0,002$) y una disminución estadísticamente significativa del número de pacientes que presentaron exacerbaciones en los dos meses previos ($p = 0,039$). También se observaron disminuciones en el número de pacientes en tratamiento con corticoides orales basales, y de la dosis media de corticoide oral medida como mg de prednisona o equivalente.

Se detectaron un total de 35 acontecimientos adversos por medicamentos en 25 de los pacientes incluidos, los cuales fueron resueltos *in-situ* por el farmacéutico o requirieron una derivación temprana al especialista o una discusión en la Unidad de Asma.

En este trabajo se presenta la primera revisión de revisiones sistemáticas que aborda específicamente el impacto de la Atención farmacéutica, ya sea independiente o incluida en un equipo multidisciplinar, en resultados en salud en pacientes asmáticos y, entre otras conclusiones se constata la necesidad de llevar a cabo estudios que permitan posicionar el papel de los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria en el manejo de los pacientes con asma grave no controlada en tratamiento con anticuerpos monoclonales. La implantación de una Consulta de Atención Farmacéutica Monográfica de Asma Grave desarrollada por el equipo investigador y liderada por farmacéuticos especialistas ha conseguido mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como la adherencia a la medicación inhalada y una reducción del porcentaje de pacientes que sufren exacerbaciones. Los hallazgos de este estudio pueden fomentar la incorporación de esta práctica a otros Servicios de Farmacia, así como la incorporación del farmacéutico especialista a los equipos multidisciplinarios de las Unidades de Asma.



I. INTRODUCCIÓN

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

1. ASMA

1.1 CONCEPTOS. PREVALENCIA.

El asma es una de las principales enfermedades no transmisibles (ENT) o enfermedades crónicas. Estas enfermedades son el resultado de una combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales. Los principales tipos de ENT son las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas, entre las que se encuentra el asma, y la diabetes¹.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a niños y adultos. Esta enfermedad cursa con inflamación y constricción de las vías aéreas, lo que provoca los síntomas característicos de tos, sibilancias, disnea y opresión torácica². Esta es la definición más clásica de la enfermedad, que actualmente se define también como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes³.

Se estima que en 2019 había 262 millones de personas afectadas por asma, y que fue la causa de la muerte de 461.000 pacientes durante ese mismo año. El asma fue responsable de 21,6 millones (IC [intervalo de confianza] 95% 17,1 - 27) años de vida vividos ajustados por discapacidad (AVAD) en 2019, lo que implica un 20,8 % (IC95% 17,5 – 24,7) del total de los AVAD atribuibles a las enfermedades respiratorias crónicas¹.

La inflamación que acompaña a la patología está presente en toda la vía respiratoria, y de manera continua, aun cuando los síntomas puedan ser esporádicos. Las células epiteliales de la vía respiratoria inician la respuesta a sustancias inhaladas produciendo una gran cantidad de alarminas, tales como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), interleucina 33 (IL-33) e interleucina-25 (IL-25), cruciales para la activación de las células dendríticas (CD). Estas alarminas también activan las células linfoides innatas tipo 2 (CLI2). Las CD favorecen la generación de linfocitos T-*helper* 2 (Th2), que, junto a las CLI2 producen grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, entre ellas la interleucina 4 (IL-4), la interleucina 5 (IL-5) y la interleucina 13 (IL-13), que asumen el rol de iniciar y mantener la respuesta inflamatoria⁴.



Sin embargo, estudios recientes muestran que no en todos los pacientes asmáticos se observan los mecanismos celulares y moleculares característicos de la inflamación mediada por células Th2, sino que también hay otras moléculas implicadas. En estos pacientes, poblaciones de linfocitos T-helper 1 (Th1) y células *natural killer* T (NKT) producen grandes cantidades de interferón γ (IFN- γ), lo que contribuye a la apoptosis de las células epiteliales bronquiales⁵. También se observa un incremento significativo de la producción de interleucina 17 (IL-17), que en combinación con las células NKT inducen la producción de interleucina 8 (IL-8), favoreciendo así la infiltración de neutrófilos en las vías respiratorias⁶.

Los pacientes que sufren asma, en muchas ocasiones presentan un fenómeno llamado remodelación de las vías respiratorias⁷. La vía aérea de un paciente asmático puede sufrir diversos cambios estructurales que la diferenciarán de un individuo sano, presentando alteraciones a nivel epitelial (engrosamiento, pérdida de cilios, compromiso de la función de barrera), incremento del músculo liso, fibrosis subepitelial, alteraciones en la composición de la matriz extracelular, metaplasia de células calciformes e hipersecreción de la mucosa, alteraciones en la pequeña vía distal y cambios vasculares principalmente a nivel de la vía aérea central⁸.

Conjuntamente, este cúmulo de cambios fisiopatológicos finalmente conduce a cambios anatómicos que ocasionan disminución del diámetro de la vía aérea, aumento de la resistencia al flujo aéreo y tapones mucosos en la luz bronquial, siendo el origen de la mayoría de los síntomas.

1.2 GRAVEDAD DEL ASMA

La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la propia enfermedad, que refleja la intensidad de los trastornos fisiopatológicos que subyacen en ella y que la hace más o menos agresiva en su expresividad clínica. No es una característica necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo, por lo tanto, es necesario reevaluarla periódicamente.

Para poder definir el concepto de gravedad en el asma, es necesario tener en cuenta que abarca tanto la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento, que



definirá el control de la enfermedad. Cuando se habla de control del asma, se entiende como el grado en el cual las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento. Cuando se habla de respuesta al tratamiento, se entiende como la facilidad con la que se alcanza este control de la enfermedad con dicho tratamiento⁹.

La gravedad, por lo tanto, debería determinarse en el paciente tratado cuando se logra mantener el control de la enfermedad, en base al tipo de tratamiento que precise para ello. Tradicionalmente, tanto la Guía Española del Manejo del Asma (GEMA)¹⁰ como la *Global Initiative for Asthma* (GINA)¹¹ clasifican el asma que se controla únicamente con tratamiento sintomático y a demanda como *asma intermitente*, y el asma que requiere tratamiento continuo para su control se clasifica como *asma persistente*, pudiendo ser leve, moderada o grave dependiendo del número de fármacos y dosis necesario para su control.

La gravedad del asma también viene determinada por el riesgo de padecer exacerbaciones graves y/o efectos adversos al tratamiento y/o morbilidad crónica. Esto es lo que se denomina *riesgo futuro*. Debido a esto, aunque un asma grave se encuentre bien controlada con tratamiento intensivo, debemos seguir considerándola grave por el riesgo que se podría derivar de la ineffectividad de dicho tratamiento¹².

Por lo tanto, el asma grave es aquella que requiere un tratamiento intensivo para lograr y mantener el control. La mayoría de los pacientes que padecen de asma sufren asma intermitente o persistente leve, siendo aquellos que padecen de asma persistente moderada o grave una minoría.

1.3 CONTROL DEL ASMA

Como se ha introducido previamente, el control del asma es el grado en el que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento.

En función del grado de control alcanzado, el asma se puede dividir en asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma mal controlada. Cuando se habla de



control como minimización de la expresión clínica del asma, es importante valorar por un lado los síntomas presentes en el día a día del paciente, así como las exacerbaciones o posibles consecuencias del tratamiento (riesgo futuro)¹³.

Para el control diario del asma, se deberán tener en cuenta la sintomatología presentada en el día a día, la frecuencia de administración de la medicación de alivio, la limitación de la actividad y la función pulmonar. Además, para valorar el riesgo futuro, se deberá tener en cuenta si la función pulmonar basal se encuentra reducida, si se presenta un declive exagerado en la misma, si se dan exacerbaciones o si se detectan efectos adversos relacionados con el tratamiento¹³.

El asma que cumple los criterios anteriormente expuestos de gravedad y que no se consigue controlar, a pesar del tratamiento, es lo que se conoce como asma grave no controlada (AGNC). En España, se estima que aproximadamente un 3,9 % de la población asmática presenta AGNC¹⁴.

1.3.1 HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA

Para poder evaluar el control alcanzado disponemos de diferentes herramientas entre las que se encuentran algunos cuestionarios validados y adaptados como el Test de Control del Asma (ACT)^{15,16} o el Cuestionario de Control del Asma (ACQ)^{17,18}.

Estas herramientas aportan la posibilidad de cuantificar el control del asma y poder medir la mejoría o el empeoramiento de los pacientes de manera numérica. Dado que son cuestionarios subjetivos, en ambos test los pacientes deben contestar las preguntas por sí mismos sin ser influenciados por el personal sanitario. Esto puede ser en ocasiones un beneficio y también una limitación.

La fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar el asma mal controlada no es óptima¹⁹, por lo que no deben ser utilizadas como únicas herramientas de valoración de control, si no como un elemento más en el seguimiento clínico de los pacientes.



Test de Control del Asma (ACT)

El cuestionario ACT, que se encuentra recogido en el Anexo 1, consta de 5 preguntas con 5 respuestas cada una. Cada respuesta tiene una puntuación, entre 1 punto y 5 puntos, y la puntuación total se obtiene con el sumatorio de todas las puntuaciones obtenidas en cada una de las preguntas que lo conforman.

El ACT tiene puntos de corte definidos, de forma que una puntuación de 25 puntos implica un control total del asma, una puntuación entre 20 y 24 puntos implica un buen control del asma, una puntuación entre 16 y 19 puntos implica un control parcial del asma y, por último, una puntuación de 15 puntos o inferior implica un asma no controlada.

En el uso de este cuestionario en la práctica clínica, la diferencia mínima considerada clínicamente relevante es de 3 puntos²⁰.

Cuestionario de Control del Asma (ACQ)

El cuestionario ACQ, que se encuentra recogido en el Anexo 2, consta de 5 preguntas con 7 respuestas cada una. Cada respuesta tiene una puntuación entre 0 puntos y 6 puntos, y la puntuación total se obtiene con el sumatorio de todas las puntuaciones obtenidas en cada una de las preguntas que lo conforman y posteriormente dividiendo el resultado entre 5.

El ACQ también tiene unos puntos de cortes validados basados en la práctica clínica diaria, que son < 0,5 puntos para un asma bien controlada, entre 0,5 y 0,99 para un asma parcialmente controlada y ≥ 1 punto para asma mal controlada¹⁷.

1.4 FENOTIPOS, ENDOTIPOS Y BIOMARCADORES

Dada la naturaleza heterogénea del asma, durante muchos años se ha intentado clasificar en diferentes subtipos.

Los primeros intentos de clasificar el asma se basaban en una única variable, realizando múltiples estratificaciones en función de la sensibilidad a alérgenos (asma extrínseca



versus asma intrínseca), del inicio de los síntomas (asma de inicio precoz versus asma de inicio tardío), asma inducida por el ejercicio, asma asociada con la obesidad o asma asociada al tabaco. Todas estas clasificaciones estaban pobremente caracterizadas y sin estudios longitudinales que las sustentasen³.

No fue hasta hace dos décadas que comenzó a cobrar relevancia el término “fenotipo”. Se entiende como fenotipo cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología o comportamiento.

La identificación de fenotipos es un medio para la identificación de endotipos, los cuales entendemos como las vías biológicas específicas que explican las propiedades observables de un fenotipo. La identificación de diferentes endotipos es a su vez el medio para un objetivo final, la medicina personalizada.

En este camino se encuentra un punto de inflexión en el año 2007 cuando se publica un estudio llevado a cabo por el *Severe Asthma Research Program* (SARP) financiado por el *National Heart, Lung and Blood Institute*, en el cual se incluyen pacientes con asma y cuyo objetivo es caracterizar a los pacientes con asma severa y compararlos con pacientes con asma no severa para comprender los mecanismos fisiológicos que los diferencian²¹. A raíz de este estudio, el SARP realiza un análisis de *cluster* jerárquico sobre los datos recopilados para identificar diferentes grupos con características compartidas. En este estudio se obtienen 5 grupos de sujetos con asma que difieren en sus características clínicas, fisiológicas y parámetros inflamatorios. De las 11 variables más importantes que se encontraron, 6 fueron pruebas de función pulmonar, 2 relacionadas con la edad, 2 con el uso de medicación y 1 fue el sexo²².

Tras la identificación de los primeros 5 *clusters* o fenotipos, procedieron diferentes estudios en otras cohortes que también encontraron heterogeneidad dentro de los grupos, sin embargo, a pesar de que estos fenotipos clínicos reafirman la heterogeneidad del asma y pueden ser fácilmente aplicados en la clínica, no distinguen endotipos bien perfilados ni precisos como para guiar una terapia específica. En este momento se pone el foco en la búsqueda de marcadores biológicos específicos que reflejen la heterogeneidad biológica subyacente.



Acorde a la definición establecida en 1998 por el *National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group*, se entiende por marcador biológico “aquella característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patológico o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica”²³.

Actualmente se dispone de diferentes marcadores biológicos medibles de manera sencilla y sin procedimientos invasivos para los pacientes que sirven de ayuda para identificar diferentes fenotipos en asma. Algunos de estos son: eosinofilia, presencia de Inmunoglobulina E (IgE) en sangre o neutrofilia en sangre y/o esputo. Sin embargo, ninguno de estos biomarcadores es patognomónico y algunos están presentes en diferentes fenotipos, pero son una herramienta de ayuda y un paso más en la clasificación de fenotipos y endotipos^{24,25}.

En esta línea ha habido múltiples estudios que han aportado luz en el proceso de la búsqueda de fenotipos y endotipos en el asma²⁶⁻²⁸ y, aunque con mucho camino aún por recorrer, existe consenso en la existencia de 2 endotipos en función de la dominancia de la respuesta inmune tipo 2, que a su vez engloban diferentes fenotipos.

1.4.1 ENDOTIPO T2 ALTO

El endotipo T2 alto es el mejor conocido y descrito. Este tipo de asma se caracteriza por la predominancia de una respuesta inmune liderada por células Th2 que se inicia tras la liberación de alarminas (principalmente TSLP, IL-25 e IL-33) por las células epiteliales de las vías respiratorias. Las células Th2 secretan grandes cantidades de citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13 que propician inflamación de las vías aéreas.

La IL-5 tiene un papel protagonista en la diferenciación y maduración de los progenitores de eosinófilos y otras células envueltas en la respuesta T2, como los mastocitos y los basófilos, así como en su movilización y supervivencia. Los eosinófilos, que a su vez tienen efectos pleiotrópicos sobre diversas células inflamatorias, son atraídos al lugar de la inflamación mediante quimiocinas, y albergan en gránulos intracelulares múltiples proteínas citotóxicas. Bajo estimulación, liberan mediadores inflamatorios como IL-3, IL-



5, quimiocinas o leucotrienos. También se relacionan con el remodelado de las vías aéreas, concretamente, con el engrosamiento de las membranas²⁹.

Estudios recientes demuestran que la liberación de alarminas activa también las CLI2, que producen 10 veces más cantidad de IL-5 e IL-13 que los linfocitos Th2 activados, por lo que tienen un papel crítico en el aumento de la respuesta T2³⁰. Además, también existe evidencia reciente sobre el papel de las CLI2 en la remodelación de las vías aéreas en pacientes asmáticos³¹.

Hasta hace pocos años se entendía que la producción de estas citoquinas inflamatorias era exclusiva de los linfocitos Th2 activados, por lo que se usaba la terminología “asma Th2” para identificar este endotipo. Sin embargo, el descubrimiento del papel de las CLI2 derivó en un cambio en la nomenclatura, que actualmente se conoce como “endotipo T2 alto”.

Actualmente se reconoce que la inmunidad innata tiene un importante papel en la patología del asma, con caminos que se entrecruzan con la inmunidad adaptativa.

Dentro del endotipo T2 alto se pueden encontrar englobados diferentes fenotipos, que en muchas ocasiones presentan cierto grado de superposición y pueden ser difíciles de diferenciar.

1.4.1.1 ASMA ALÉRGICA

El asma alérgica es el fenotipo más común y mejor conocido, representando un 40-50 % de los casos de asma grave. Se define como aquel asma que se acompaña de sensibilización a alérgenos del ambiente, y aunque la definición no contempla necesariamente la correlación de esta sensibilización con los síntomas, sí facilita el diagnóstico³².

Habitualmente se presenta en edades tempranas y en muchas ocasiones desaparece al llegar a la edad adulta, sin embargo, aproximadamente en un 30 % de los casos persiste³³. Se presenta frecuentemente con comorbilidades asociadas, como pueden ser la rinitis alérgica o la dermatitis atópica.



En el asma alérgica, la cascada inflamatoria T2 se inicia por la exposición del individuo sensibilizado a un aeroalérgeno. La IL-4 liberada y, en menor medida, la IL-13, activan linfocitos B propiciando la conmutación de isotipos y dando lugar a la producción de IgE específicas en respuesta a la estimulación por el alérgeno.

Tras su activación, las CL12 producen IL-5 e IL-13, pero no IL-4, que es la principal responsable del cambio de isotipo a IgE. La respuesta inflamatoria iniciada por las CL12, por lo tanto, no está asociada con la producción de IgE en el asma alérgica, sino con el reclutamiento y activación de eosinófilos, que es clave en el asma eosinofílica pero también puede estar presente en el asma alérgica³⁴.

Los biomarcadores que se encuentran frecuentemente presentes en este fenotipo son³⁵:

- **IgE totales y específicas.** Los niveles de IgE y la sensibilización a alérgenos del ambiente, ya sea medido en suero o mediante test en la piel, son usados para la identificación de pacientes con asma alérgica. Únicamente la presencia de estos niveles elevados de IgE no implica un diagnóstico de asma alérgica, pues no permite diferenciar la sensibilización asintomática de la clínicamente relevante.
- **Fracción espirada de Óxido Nítrico (FeNO).** La IL-13 estimula la óxido-sintasa en las células epiteliales bronquiales, lo que conlleva a un aumento de los niveles de FeNO. La GINA¹¹ recomienda utilizar el FeNO como biomarcador de inflamación T2 cuando sus niveles se encuentran por encima de 50 ppb o incluso más bajos si los pacientes están actualmente en tratamiento con corticoides. La guía GEMA¹⁰, sin embargo, estima un umbral de 40 ppb. Los niveles de FeNO deben interpretarse con cautela, pues pueden estar influenciados por otros factores intrínsecos como la presencia de poliposis nasal, bronquitis eosinofílica o atopia, y por factores externos, como puede ser el tabaquismo o la administración de corticoides³⁶.
- **Eosinófilos.** Los eosinófilos son el biomarcador característico del asma eosinofílica de inicio tardío, como se expondrá más adelante. Sin embargo, en ocasiones también se encuentran elevados en el asma alérgica.
- **Periostina.** Es una proteína de la matriz extracelular, secretada por las células del epitelio de las vías respiratorias, los fibroblastos y los eosinófilos cuando son



estimuladas por la IL-4 e IL-13. Por lo tanto, los niveles de periostina en sangre pueden ser usados como biomarcador de inflamación T2.

1.4.1.2 ASMA EOSINOFÍLICA DE INICIO TARDÍO

El asma eosinofílica se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en esputo, así como en sangre, a pesar de un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides³⁷. En algunos casos también se pueden encontrar neutrófilos en esputo³⁸.

Representa más del 25 % del asma grave y suele iniciarse en la edad adulta, a diferencia del asma alérgica. Se caracteriza también por presentar agudizaciones graves que en muchas ocasiones no responden al tratamiento con glucocorticoides inhalados y requieren tratamiento oral. En la respuesta inmune implicada no hay evidencia de atopia, sino que se caracteriza por una intensa producción de IL-5 e IL-13 por las CL12. La mayoría de los pacientes con asma eosinofílica presentan también rinosinusitis crónica y pólipos nasales, generalmente precediendo el desarrollo del asma²⁹.

Los biomarcadores que se encuentran elevados más frecuentemente en este fenotipo son:

- **Eosinófilos.** El asma eosinofílica se caracteriza por presentar eosinófilos en una cantidad mayor del 3 % en las biopsias bronquiales y esputo inducido³⁹. A pesar de ser considerado el biomarcador “*gold standard*” en la inflamación T2 alta, no está altamente implantado en la práctica clínica diaria. La eosinofilia en sangre es también un buen biomarcador debido a su sencillez para medirlo en un hemograma común, sin embargo, los valores de corte no están todavía estandarizados y su relación con la presencia de eosinófilos en esputo ha sido inconsistente en los estudios realizados.
- **FeNO.** De la misma manera que ocurre en el asma alérgica, el FeNO también suele estar elevado en el asma eosinofílica.



1.4.1.3 ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

La enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA) es un subtipo de asma eosinofílica de inicio tardío, más común en mujeres que en hombres, responsable de aproximadamente el 7 % de los casos de asma severa.

En este subtipo de asma la inflamación se caracteriza por reacciones derivadas de alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico (AA) y la producción de cisteinil leucotrienos (cis-LT). Los pacientes habitualmente presentan rinosinusitis crónica y pólipos nasales, además de experimentar reacciones severas o incluso fatales tras la toma de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La presencia de estas 3 características se conoce como *tríada de Samter* y facilita el diagnóstico⁴⁰.

Los mecanismos subyacentes de esta enfermedad todavía no han sido enteramente descritos y en la actualidad todavía existen muchas incógnitas. Sin embargo, en la última década se han producido avances que nos han permitido conocer ciertas moléculas con un papel protagonista⁴¹.

La prostaglandina E2 (PGE₂) es un mediador celular con actividad variable antiinflamatoria y proinflamatoria, sin embargo, en las vías respiratorias se comporta principalmente como antiinflamatoria, inhibiendo eosinófilos, mastocitos y CLI2. La PGE₂ realiza esta función uniéndose principalmente al receptor prostanoide E2 (EP₂) de dichas células inflamatorias que se encuentran en la vía respiratoria, sin embargo, en los pacientes con EREA, la expresión de este receptor se encuentra disminuida, por lo tanto, las células inflamatorias son menos sensibles a los efectos regulatorios de la PGE₂.

La PGE₂ es sintetizada a través de precursores producidos mediante la vía de las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2. En los pacientes con EREA, la producción de PGE₂ mediante la vía de la COX-2 está muy disminuida, por lo que depende casi exclusivamente de la COX-1.

La PGE₂ presenta también efecto inhibitor sobre la encima 5-lipooxigenasa (5-LO) que es responsable de transformar ácidos grasos como el AA en productos como los cis-LT,



moléculas con gran poder broncoconstrictor. También se cree que los cis-LT juegan un papel en el aumento de expresión de IL-33, CL12 y la activación de eosinófilos⁴².

Cuando se administra ácido acetilsalicílico se inhiben de forma irreversible las enzimas de la COX, por lo tanto, disminuye la producción de PGE₂, y, por consiguiente, en pacientes con EREA donde el mecanismo regulatorio de la PGE₂ ya de por si se encuentra disminuido, se inhibe aún más la regulación de las células inflamatorias y se aumenta la producción de cis-LT.

Los biomarcadores que se encuentran elevados más frecuentemente en este fenotipo son:

- **Eosinófilos.**
- **FeNO.**
- **Leucotrieno E4 (LTE4).** Los niveles de LTE4 se pueden determinar en orina de 24h y es un biomarcador que permite diferenciar el asma eosinofílica sensible a ácido acetilsalicílico.

1.4.2 ENDOTIPO T2 BAJO

Del asma de tipo T2 bajo se conoce mucho menos que del asma T2 alto. Los mecanismos que definen este endotipo todavía se consideran un enigma y se suele definir como aquel asma que se presenta en ausencia de marcadores de enfermedad T2, como por ejemplo la eosinofilia.

En ocasiones, la ausencia de marcadores de enfermedad T2 no necesariamente implica un endotipo T2 bajo, y este suele ser el caso de pacientes con altas dosis de corticosteroides inhalados (CSI). En estos pacientes es necesario tener en cuenta que los biomarcadores de inflamación tipo 2 se suprimen habitualmente bajo el efecto de los corticoides, por lo que es necesario considerar la posibilidad de una inflamación tipo 2 refractaria.

Para estos pacientes, tanto la guía GINA¹¹ como la guía GEMA¹⁰ recomiendan repetir hasta 3 veces la eosinofilia en sangre y el FeNO, específicamente en los momentos en los que el asma empeora, antes del inicio de un ciclo de corticosteroides orales (CSO), o



al menos una o dos semanas tras la finalización del ciclo de CSO o bajo la menor dosis posible.

En estos casos, si se detecta alguna de las siguientes características o biomarcadores, podríamos considerar el asma como endotipo T2:

- Eosinofilia en sangre ≥ 150 / μ L
- FeNO ≥ 20 ppb
- Eosinófilos en esputo ≥ 2 %
- Asma clínicamente inducida por alérgenos

El asma de endotipo T2 bajo generalmente se presenta con esputos neutrofílicos (> 40 - 60 % de neutrófilos) o pauci-granulocíticos (niveles de eosinófilos y neutrófilos normales) y una falta de respuesta a la terapia con corticoides⁴³. Este endotipo se ha relacionado con la activación de linfocitos T *helper* 17 (Th17) y células Th1.

Las células Th17 secretan diferentes citoquinas y quimiocinas, entre las que se encuentra la IL-17, que actúa sobre las células epiteliales de las vías aéreas provocando la secreción de quimiocinas que promueven el reclutamiento de neutrófilos, como por ejemplo la IL-8 o la interleucina 6 (IL-6)⁴⁴.

La IL-8 es la quimiocina más potente presente en los pulmones, y se han observado niveles aumentados de esta interleucina en pacientes con asma no eosinofílica en comparación con pacientes con asma eosinofílica o pacientes sin asma, así como una correlación con un porcentaje de neutrófilos en esputo aumentado⁴⁵.

La IL-6 estimula la inflamación neutrofílica promoviendo la diferenciación de linfocitos T-*helper naïve* a células Th17. Existe consenso en la implicación de la IL-6 en el asma neutrofílica tras documentarse en el estudio U-BIOPRED, que identificó un grupo de pacientes con asma grave y niveles elevados tanto de IL-6 como de neutrófilos en esputo⁴⁶, sin embargo, una publicación posterior del estudio SARP reportó relación entre los niveles de IL-6 en sangre y la gravedad del asma, pero únicamente mostró correlación con niveles elevados de neutrófilos en sangre, no en esputo⁴⁷. Es debido a esto que se asume que la IL-6 puede ser importante también a través de otros mecanismos además de la inflamación neutrofílica.



Las células Th1 también parecen tener un papel importante en la inflamación neutrofílica. La activación de las células Th1 conlleva la producción de IFN- γ , y altos niveles de esta misma molécula se han correlacionado con resistencia de las vías aéreas y refractariedad a corticoides en modelos animales de asma severa⁴⁸.

Dentro del endotipo T2 bajo, también se pueden encontrar englobados diferentes fenotipos, que se clasifican en función de características clínicas que incluyen obesidad, tabaco o edad.

En cuanto a los biomarcadores en el asma T2 bajo, queda todavía mucho camino por recorrer. La inflamación neutrofílica no puede ser detectada por los biomarcadores que tenemos disponibles actualmente. La detección de neutrófilos en sangre o esputo no es adecuada por el momento puesto que se desconoce si esta misma es la causa o la consecuencia de la respuesta inflamatoria y podría ser debida a muchas otras razones.

La detección de citoquinas como la IL-6 podría considerarse como un potencial biomarcador desde que se asoció con la severidad del asma en pacientes obesos, antes y después de corregir la variable por el índice de masa corporal de los pacientes⁴⁹, sin embargo esta citoquina puede estar aumentada también por muchas otras razones.

1.4.2.1 ASMA ASOCIADA A LA OBESIDAD

Durante muchos años se ha considerado la obesidad únicamente como un factor de riesgo en pacientes asmáticos que afectaba a su severidad, control y respuesta a los medicamentos. Sin embargo, en la última década ha aumentado la investigación que corrobora que diferentes factores (genéticos, mecánicos o inflamatorios) contribuyen en un fenotipo de asma, que se da en el contexto de obesidad⁵⁰.

En 2016 se publicaba un estudio cuyo objetivo era comparar los metabolitos presentes en el aire exhalado de pacientes asmáticos obesos con pacientes asmáticos no obesos y pacientes obesos no asmáticos. Este estudio concluyó la existencia de un fenotipo metabólico completamente diferente, que se encontraba en pacientes asmáticos obesos, caracterizado por elevados niveles de metabolitos como glioxilato, dicarboxilato, piruvato o metano⁵¹.



A pesar de que la asociación obesidad-asma es compleja y todavía desconocida, la mayoría de la evidencia publicada apunta hacia mecanismos de inflamación no eosinofílicos. La obesidad se asocia con un aumento del ratio de células Th1 y Th17 en comparación con las Th2⁵². En cuanto a las citoquinas envueltas en este proceso, la asociación obesidad-asma se ha relacionado con la presencia de las IL-17, interleucina 22 (IL-22) y la IL-6^{37,53}.

El paciente prototipo de asma asociada a la obesidad es la mujer de mediana edad, no atópica, con síntomas severos de pobre respuesta al tratamiento y la función pulmonar moderadamente preservada²⁹.

1.4.2.2 ASMA ASOCIADA AL TABACO

Los mecanismos responsables del asma asociada al tabaco todavía no se encuentran bien descritos, en parte, porque estos pacientes suelen quedar excluidos en los ensayos clínicos. Sin embargo, se ha asociado a un fenotipo T2 bajo, neutrofílico y resistente a corticosteroides⁵⁴.

La exposición al tabaco en pacientes asmáticos puede alterar el número de eosinófilos y neutrófilos. Además, también ha sido asociado al reclutamiento, activación y/o función alterada de macrófagos, células dendríticas, mastocitos, células NK y linfocitos T y B, aunque en algunos casos la bibliografía es contradictoria⁵⁵.

Por otro lado, la exposición al tabaco también produce estrés oxidativo y una mayor sensibilidad a alérgenos acompañada por un nivel aumentado de IgE⁵⁶, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En ocasiones, estos pacientes pueden tener características de asma y EPOC, siendo difícil realizar un diagnóstico, por lo que recientemente se ha descrito el término “síndrome de solapamiento asma/EPOC”, que enmarca aquellos pacientes con una historia de consumo de tabaco elevado y su consecuente obstrucción de las vías aéreas, pero que también presentan características de asma.



En el año 2015, la GINA y la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* unían fuerzas en la publicación de un documento de consenso de asma, EPOC y síndrome de solapamiento asma/EPOC⁵⁷.

1.4.2.3 ASMA DE INICIO TARDÍO

La edad a partir de la cual se presenta el asma de inicio tardío no está completamente consensuada y se encuentran diferentes puntos de corte en la literatura, sin embargo, en la mayoría se refiere al asma que aparece en adultos de 65 años o más.

Durante el envejecimiento se producen diferentes cambios en la fisiología y la morfología de las vías aéreas que tienen impacto en el asma. Algunos de estos cambios son una marcada disminución del retroceso elástico de los pulmones, una mayor rigidez de la pared torácica o una disminución de la fuerza de los músculos que intervienen en la respiración⁵⁸.

Además, el envejecimiento también se relaciona con la presencia de una inflamación sistémica crónica basal de bajo grado que se conoce con el término “*inflammaging*”⁵⁹.

Habitualmente este tipo de asma se presenta con un aumento de neutrófilos en esputo, sin embargo, su impacto en el asma no está del todo esclarecido. El número de neutrófilos en las vías aéreas se encuentra aumentado en los pacientes envejecidos al margen la presencia de enfermedades respiratorias. Además, estudios recientes sugieren que los neutrófilos en esputo podrían estar aumentados en los pacientes mayores en comparación con pacientes más jóvenes⁵⁸.

2. TRATAMIENTO

2.1 OBJETIVO

Puesto que el asma es una enfermedad crónica, su tratamiento actual no tiene un fin curativo sino de control. El tratamiento del asma tendrá como objetivo tanto controlar los síntomas diarios, que se ha descrito previamente como control de la enfermedad



actual, así como también controlar el riesgo de exacerbaciones y de pérdida de función pulmonar, descrito previamente como riesgo futuro.

El tratamiento del asma será el óptimo para cada paciente con el fin de controlar la enfermedad, y la necesidad de tratamiento será distinta entre un paciente y otro e incluso en un mismo paciente en momentos distintos de su vida, por lo tanto, el tratamiento farmacológico, lejos de ser estático, será flexible y deberá reevaluarse continuamente^{10,11}.

2.2 FÁRMACOS

La farmacoterapia del asma es muy diversa y engloba varios tipos de fármacos (Tabla 1) que se pueden clasificar de diferentes maneras, como, por ejemplo, inhalados y orales o de mantenimiento y de alivio. A continuación, se exponen las diferentes familias de fármacos y sus características.

2.2.1 AGONISTAS β_2 ADRENÉRGICOS

Los agonistas β_2 adrenérgicos actúan como ligandos de receptores adrenérgicos con una gran selección por los receptores de tipo β_2 . Estos receptores se encuentran en muchos lugares del cuerpo, además de las vías inhalatorias, y son fisiológicamente estimulados por sustancias como la adrenalina, noradrenalina y dopamina, produciendo diferentes respuestas en cada uno de los órganos donde se encuentran.

La activación de estos receptores inicia una señal transmembrana en cascada que provoca la hidrólisis de moléculas de adenosíntrifosfato (ATP), incrementando la concentración intracelular de adenosínmonofosfato cíclico (AMPC). A su vez, la elevada concentración de AMPC produce la activación de proteínacinas A (PKA), responsable de la fosforilación de diversos sustratos intracelulares que modulan diferentes efectos dentro de las células⁶⁰.



Tabla 1. Fármacos indicados en el manejo del asma.

Fármacos	
Agonistas β_2 adrenérgicos Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta Salbutamol Terbutalina Agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga Salmeterol Formoterol Agonistas β_2 adrenérgicos de acción ultra-larga Indacaterol Vilanterol	Antagonistas de los receptores de leucotrienos Montelukast
	Xantinas Teofilina
	Macrólidos Azitromicina
	Glucocorticoides Inhalados Budesonida Beclometasona Ciclesonida Fluticasona Mometasona Sistémicos* Prednisona Deflazacort Intramusculares Triamcinolona
Anticolinérgicos Antimuscarínicos de vida media larga Tiotropio Antimuscarínicos de vida media corta Ipratropio	

*Los más habituales. IgE = Inmunoglobulina E, IL-4 = Interleucina 4, IL-5 = Interleucina 5, IL-5R = Receptor de interleucina 5, TSLP = Linfopoyetina estromal tímica

En el tratamiento del asma, los agonistas β_2 adrenérgicos se administran por vía inhalada para obtener un efecto local. En las células de la vía respiratoria, la activación de las PKA produce una cascada de señales intracelulares que aparentemente reducen la concentración intracelular de calcio iónico, o al menos disminuye su sensibilidad⁶¹. Estos



cambios en el calcio iónico se traducen en una inhibición de la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, y, por lo tanto, inhiben la contracción del músculo liso de las vías aéreas.

Existen diversos principios activos con efecto agonista β_2 adrenérgico. Habitualmente, se describen clasificados en función de su tiempo de inicio de acción y vida media, de manera que se dispone de los siguientes principios activos con indicación en asma:

➤ **Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA)**

Dentro de este grupo se encuentran el salbutamol y la terbutalina. El SABA más usado en la práctica clínica es salbutamol, con un tiempo de inicio de acción inferior a 5 minutos y una duración del efecto entre 3 y 6 horas. Estos fármacos, debido a su rápida y corta acción, se utilizan como fármacos de alivio y se utilizan a demanda cuando aparecen los síntomas.

➤ **Agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga (LABA)**

Dentro de este grupo se encuentran el salmeterol y el formoterol. El tiempo de inicio de acción es tan rápido como el de los SABA en el caso de formoterol y de 15 minutos para salmeterol, sin embargo, la duración del efecto de ambos es superior a 12 horas. Debido a su larga vida media, estos fármacos se usan como mantenimiento o controladores de la inflamación. Sin embargo, recientemente y debido a su rápido inicio de acción, formoterol también se usa en la actualidad como fármaco de alivio pautado a demanda.

➤ **Agonistas β_2 adrenérgicos de acción ultra larga (Ultra-LABA)**

Dentro de este grupo se encuentran el indacaterol y el vilanterol. Estos fármacos tienen una duración de acción de hasta 24 horas, lo que permite su administración una única vez al día. Debido a su larga duración de acción, estos fármacos se usan en la práctica clínica diaria como mantenimiento o controladores de la inflamación.



2.2.2 GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides o corticosteroides inhalados son el pilar del tratamiento del asma, puesto que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica y estos fármacos inhiben directamente dicha inflamación. Su administración de manera local permite obtener resultados con dosis menores a las que se tendrían que administrar por vía sistémica y, por lo tanto, se reducen los efectos secundarios.

El mecanismo de acción es amplio y complejo. Tras la administración de CSI, estos difunden a través de la membrana plasmática de las células del epitelio de las vías respiratorias, uniéndose a receptores de glucocorticoides que se encuentran en el citoplasma de estas células.

Los receptores de glucocorticoides, una vez activados tras la unión de los CSI, se translocan al núcleo de las células, donde inhiben o activan la transcripción de genes envueltos en el proceso de la inflamación. La activación y transcripción de ciertos genes da lugar al aumento de moléculas como receptores β_2 adrenérgicos o citoquinas antiinflamatorias o inhibitorias. La inhibición de otros, da lugar a la disminución de ciertas moléculas como citoquinas inflamatorias, enzimas inflamatorios o quimiocinas⁶².

Estos cambios a nivel molecular son responsables de los cambios que se producen a nivel celular, donde se aprecia un menor reclutamiento de células inflamatorias en el espacio aéreo, como, por ejemplo, eosinófilos, linfocitos T, mastocitos, macrófagos o células dendríticas, así como una disminución de la supervivencia de estas mismas.

Existen comercializados diferentes principios activos con indicación en asma: budesonida, beclometasona, ciclesonida, fluticasona y mometasona. A su vez, estos pueden estar formulados en diferentes sales y a diferentes dosis. Atendiendo al principio activo, formulación y dosis, podemos clasificar los CSI en potencia baja, potencia media y potencia alta.

Debido a su mecanismo de acción, los CSI se usan como tratamiento de mantenimiento en el asma, acompañados por LABA en la mayoría de las ocasiones. Recientemente, la combinación de budesonida con formoterol se ha incorporado al manejo de los síntomas del asma como tratamiento a demanda.



En ocasiones, también son usados en asma los corticosteroides sistémicos ya sean por vía oral o intramuscular. El uso de una vía sistémica implica que el mecanismo de acción antes descrito tendrá lugar en muchos otros órganos, produciendo efectos no requeridos en el tratamiento del asma.

Los CSO presentan un alto efecto de primer paso hepático, por lo que serán necesarias dosis más altas que las usadas en los CSI. Estos pueden ser usados como tratamiento de mantenimiento o como tratamiento de las exacerbaciones en forma de pautas cortas con una desescalada de dosis posterior.

En algunos casos también se utilizan corticosteroides por vía intramuscular, como puede ser la triamcinolona, cuyo efecto puede durar varias semanas, por lo que se utiliza como tratamiento de mantenimiento del asma^{63,64}.

2.2.3 ANTICOLINÉRGICOS

Los fármacos anticolinérgicos actúan como antagonistas competitivos reversibles de los receptores muscarínicos. Estos receptores se encuentran dispersos en múltiples órganos y fisiológicamente son activados por la acetilcolina.

Al administrar estos fármacos por vía inhalatoria, se produce un efecto local. Existen cinco tipos de receptores muscarínicos, 3 (M_1 , M_2 y M_3) han demostrado tener un papel en las vías respiratorias. La activación de estos receptores muscarínicos por la acetilcolina produce contracción del músculo liso y secreción de mucosidad. Además, estudios *in-vitro* han mostrado que la acetilcolina también tiene un papel en la inflamación de las vías aéreas mediante la producción de quimiocinas que atraen eosinófilos y células Th2⁶⁵.

Los fármacos antimuscarínicos antagonizan los efectos de la acetilcolina mediante la unión a los receptores muscarínicos, y su vida media está condicionada por el tiempo que tardan en disociarse de los receptores. Teniendo en cuenta estas características, los antimuscarínicos usados en asma se clasifican habitualmente en función de su vida media.



➤ **Antimuscarínicos de vida media larga (LAMA)**

De los anticolinérgicos de vida media larga que existen, únicamente el tiotropio tiene indicación en asma. Este principio activo tiene afinidad por los 5 subtipos de receptores muscarínicos, especialmente por el receptor M₃, siendo su vida media superior a 24h. Es debido a estas características farmacocinéticas que tiotropio se administra como tratamiento de mantenimiento, independientemente de los síntomas.

➤ **Antimuscarínicos de vida media corta**

En este subgrupo se clasifica el ipratropio, que también tiene afinidad por los 5 subtipos de receptores muscarínicos, pero sin embargo una vida media mucho menor, inferior a 0,5 horas. Este fármaco tiene indicación en asma como tratamiento de alivio de los síntomas a demanda.

2.2.4 ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) son moléculas que se unen con gran selectividad a los receptores de leucotrienos cisteínicos de tipo 1. Estos receptores se encuentran en el músculo liso de las vías respiratorias y en algunas células proinflamatorias como los eosinófilos o los macrófagos⁶⁶.

De manera fisiológica, estos receptores son activados por los leucotrienos, moléculas derivadas del ácido araquidónico. La unión de los leucotrienos a dichos receptores produce una potente respuesta quimiotáctica, que deriva en broncoconstricción, permeabilidad vascular y reclutamiento eosinofílico.

Actualmente solo existe una molécula comercializada en España con indicación en asma, el montelukast, que se utiliza como tratamiento oral de mantenimiento.

2.2.5 TEOFILINA

La teofilina es un principio activo derivado de las xantinas que produce relajación del músculo liso localizado en las vías aéreas, así como de los vasos sanguíneos pulmonares. Su mecanismo de acción no está completamente esclarecido y, aunque es posible que



actúe en otros niveles, sus efectos a nivel pulmonar se atribuyen principalmente una vía de inhibición.

El principal mecanismo de acción por el cual se regula la inflamación en las vías respiratorias tiene lugar debido a que la teofilina actúa como inhibidor competitivo no selectivo de las fosfodiesterasas tipo III y IV, incrementando la concentración intracelular de AMPc, activando la PKA, inhibiendo la síntesis de leucotrienos y otras moléculas inflamatorias, disminuyendo de esta manera la inflamación y la inmunidad innata⁶⁷.

La teofilina se usa en asma como tratamiento de mantenimiento en su forma farmacéutica oral y como tratamiento de las crisis asmáticas en su formulación intravenosa.

2.2.6 AZITROMICINA

Azitromicina es un antibiótico de la clase de los macrólidos que actúa bloqueando la síntesis proteica, mediante su unión al componente 23S del ácido ribonucleico ribosómico en la subunidad 50S del ribosoma y consecuentemente inhibiendo la etapa de transpeptidación/translocación de la síntesis proteica.

Además, la azitromicina ha mostrado tener actividad inmunomoduladora sobre ciertas células de la inmunidad, como son los macrófagos, neutrófilos y células Th2. Este mecanismo no está bien esclarecido y son necesarios futuros ensayos clínicos para comprenderlo mejor.

A pesar de no tener indicación en ficha técnica, tanto la guía GINA¹¹ como la GEMA¹⁰ recomiendan el uso de azitromicina 3 días a la semana durante un número limitado de meses como tratamiento de mantenimiento en asma. El beneficio de azitromicina en pacientes asmáticos se ha medido en diferentes estudios, con resultados poco concluyentes sobre la disminución de exacerbaciones, control del asma o función pulmonar, pero con una aparente mejora en calidad de vida^{68,69}. También se ha realizado recientemente un estudio sobre el beneficio de azitromicina en el remodelado



aéreo, donde no se demostró disminución del grosor de la pared de las vías respiratorias, pero si un aumento del radio y del área de la luz de las vías aéreas⁶⁹.

Existe también una revisión sistemática y meta-análisis sobre el uso de azitromicina en asma, donde se concluye que existe un beneficio en la función pulmonar, la inflamación de las vías aéreas y la calidad de vida, pero sin diferencias estadísticamente significativas⁷⁰.

Son necesarios más estudios para conocer el posible beneficio de la azitromicina en asma, y es posible que una de las razones de la inconsistencia en los resultados sea la gran heterogeneidad del asma, pudiendo ser beneficioso en unos fenotipos y no en otros.

2.2.7 ANTICUERPOS MONOCLONALES

En la última década se han comercializado diferentes anticuerpos monoclonales (Tabla 2) para el tratamiento de mantenimiento del asma dirigidos a diferentes moléculas con un papel clave en el proceso de inflamación.

➤ OMALIZUMAB

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE, impidiendo que ésta, a su vez, se una a sus receptores específicos en la superficie de mastocitos y basófilos. Es obtenido mediante tecnología ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, a partir de una línea celular mamífera de ovario de hámster chino. Es el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del asma que se comercializó en 2005 y obtuvo financiación y precio en el Sistema Nacional de Salud (SNS) español en 2006.



Tabla 2. Anticuerpos monoclonales indicados en asma con orden cronológico.

	Indicación autorizada	Año	Restricción en la financiación	Año
Omalizumab	Tratamiento adicional de pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo + o reactividad <i>in-vitro</i> a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV1 <80%) así como síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones graves, a pesar de utilizar CSI a dosis altas + LABA.	2005	Sin restricción a la indicación autorizada.	2006
Mepolizumab	Tratamiento adicional de pacientes a partir de los 6 años con AERG.	2015	Pacientes con eosinófilos elevados ($\geq 500/\mu\text{L}$). En pacientes con eosinófilos $< 500/\mu\text{L}$, pero con > 2 exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso de ≥ 2 ciclos de CSO o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante ≥ 3 días, o ≥ 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI o ventilación mecánica, valorar individualmente su uso si se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles.	2016
Reslizumab	Tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica mal controlada con CSI a dosis altas más otro medicamento de mantenimiento	2016	Pacientes con eosinófilos $\geq 500/\mu\text{L}$, o entre 400-500/ μL , pero ≥ 2 exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso de ≥ 2 ciclos de CSO o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante ≥ 3 días, o ≥ 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI, o ventilación mecánica, si tras valorar individualmente su uso se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles.	2017
Benralizumab	Tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de CSI en dosis altas y LABA	2018	Pacientes con eosinófilos elevados $\geq 500/\mu\text{L}$, o $< 500/\mu\text{L}$, pero con ≥ 2 exacerbaciones en el último año que requieran el uso de ≥ 2 ciclos de CSO o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante ≥ 3 días, o ≥ 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI, o ventilación mecánica, si tras valorar individualmente su uso se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles.	2019
Dupilumab	Tratamiento de mantenimiento adicional para pacientes a partir de los 6 años con asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están controlados con CSI en dosis altas más otro medicamento de mantenimiento.	2019	Adultos y adolescentes con ≥ 12 años con niveles de eosinófilos $\geq 300/\mu\text{L}$ o FeNO ≥ 50 ppb, o con niveles de eosinófilos $\geq 150/\mu\text{L}$ y $< 300/\mu\text{L}$, pero ≥ 2 exacerbaciones graves en el último año o ≥ 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, o con uso crónico de CSO.	2022
Tezepelumab	Tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes con ≥ 12 años con asma grave mal controlada a pesar de la administración de CSI a dosis altas más otro medicamento de mantenimiento.	2022	En estudio	-

AERG = Asma eosinofílica refractaria grave, CSI = Corticosteroides inhalados, CSO = Corticosteroides orales, FeNO = Fracción espirada de Óxido Nítrico, FEV1 = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, LABA = Antagonista $\beta 2$ adrenérgico de acción larga, ppb = partes por billón, UCI = Unidad de cuidados intensivos



Está indicado como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] < 80 %) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar CSI inhalados a dosis altas, más un LABA⁷¹.

Este anticuerpo se administra por vía subcutánea y su posología se determina en función del peso corporal y nivel de IgE basal del paciente, permitiéndose un rango desde una dosis mínima de 75 mg cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 600 mg cada 2 semanas.

La eficacia y la seguridad de omalizumab en asma se ha medido en diferentes ensayos clínicos, demostrando beneficio en la reducción de exacerbaciones, visitas a urgencias y hospitalizaciones, reducción de los síntomas, mejora de la capacidad pulmonar, mayor control del asma, mejora de la calidad de vida de los pacientes y disminución de la dosis necesaria de CSI y CSO para mantener el control del asma⁷²⁻⁷⁸.

➤ **MEPOLIZUMAB**

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado inmunoglobulina G (IgG) 1 kappa que actúa sobre la IL-5 humana con alta afinidad y especificidad. Es producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología ADN recombinante⁷⁹.

Mepolizumab se autorizó en España en 2015 para el tratamiento adicional de pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave. Años después se ampliaría la indicación a niños a partir de 6 años. En 2016 obtuvo precio y financiación en el SNS y se publicó un Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)⁸⁰ con una restricción en su indicación a pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (AERG) que presenten recuentos de eosinófilos elevados (≥ 500 células/ μ L). En pacientes con AERG con niveles de eosinófilos < 500 células/ μ L, pero con más de 2 exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso de ≥ 2 ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o



ventilación mecánica, podría valorarse individualmente su uso si se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles.

Este anticuerpo monoclonal se administra por vía subcutánea a una dosis fija de 100 mg cada 4 semanas para adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, y a una dosis fija de 40 mg cada 4 semanas para niños de entre 6 y 11 años.

La eficacia y seguridad del mepolizumab en asma se ha medido en diferentes ensayos clínicos, demostrando beneficio en la reducción de exacerbaciones, reducción de los síntomas, mayor control del asma, mejora de la calidad de vida de los pacientes y disminución de la dosis necesaria de CSI y CSO para mantener el control del asma⁸¹⁻⁸⁴.

➤ **RESLIZUMAB**

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG₄ kappa que actúa mediante su unión específica a la IL-5. Es producido en células de mieloma de ratón mediante tecnología ADN recombinante⁸⁵.

Reslizumab se autorizó en España en 2016 como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica insuficientemente controlada con el tratamiento con CSI a dosis altas más otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. En 2017 obtuvo precio y financiación en el SNS y en 2018 se publicó un IPT⁸⁶ con una restricción en su indicación a pacientes con AERG que presenten recuentos de eosinófilos ≥ 500 células/ μ L, o pacientes con AERG con recuentos de eosinófilos entre 400-500 células/ μ L, pero con más de 2 exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso ≥ 2 ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de una exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI, o ventilación mecánica, si tras valorar individualmente su uso se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles.

Este anticuerpo monoclonal se administra por vía intravenosa a una dosis de 3 mg/kg de peso cada 4 semanas.



La eficacia y seguridad de reslizumab se ha medido en diferentes ensayos clínicos, demostrando beneficio en la reducción de exacerbaciones, mejora de la capacidad pulmonar, mayor control del asma y mejora de la calidad de vida⁸⁷⁻⁹⁰.

➤ **BENRALIZUMAB**

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado y afucosilado IgG₁ kappa que actúa mediante su unión con gran afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de IL-5, que se expresa específicamente en la superficie de basófilos y eosinófilos. Es producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología ADN recombinante⁹¹.

Benralizumab se autorizó en España en 2018 como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de CSI en dosis altas y LABA. En 2019 obtuvo precio y financiación en el SNS y se publicó un IPT⁹² con una restricción de su indicación a pacientes que presenten AERG con un recuento de eosinófilos ≥ 500 células/ μ L, o pacientes con AERG con recuento de eosinófilos < 500 células/ μ L, pero con más de 2 exacerbaciones en el último año que requieran el uso de ≥ 2 ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de una exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI, o ventilación mecánica, si tras valorar individualmente su uso se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles.

Este anticuerpo monoclonal se administra por vía subcutánea a una dosis de 30 mg cada 4 semanas las tres primeras dosis y posteriormente cada 8 semanas.

La eficacia y seguridad de benralizumab se ha medido en diferentes ensayos clínicos, demostrando beneficio en la reducción de exacerbaciones, la calidad de vida, la función pulmonar y la disminución de dosis necesaria de CSO para mantener el control del asma⁹³⁻⁹⁷.



➤ DUPILUMAB

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG₄ que inhibe la señalización de la IL-4 e IL-13 mediante su unión a la cadena alfa de los receptores de IL-4. Es producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología ADN recombinante⁹⁸.

Dupilumab se autorizó en España en 2019 como tratamiento de mantenimiento adicional para adultos, adolescentes y niños de 6 a 11 años con asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con CSI en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. La indicación de dupilumab en asma se excluyó de la financiación por el SNS hasta 2022, cuando se publica un IPT⁹⁹, en el cual se restringe la financiación a adultos y adolescentes a partir de 12 años con niveles de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L o FeNO ≥ 50 ppb, o con niveles de eosinófilos ≥ 150 células/ μ L y < 300 células/ μ L pero con más de 2 exacerbaciones graves en el último año o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, o con uso crónico de CSO.

Este anticuerpo monoclonal se administra por vía subcutánea con una dosis inicial de 400 mg seguida de 200 mg cada 2 semanas. En el caso de pacientes con asma grave que están en tratamiento con CSO o asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave, se recomienda una dosis inicial de 600 mg seguida de 300 mg cada 2 semanas.

La eficacia y seguridad de dupilumab se ha medido en diferentes ensayos clínicos, demostrando beneficio en la reducción de exacerbaciones, reducción de síntomas, calidad de vida, control del asma, resultados reportados por el paciente (PROM, por sus siglas en inglés), función pulmonar y disminución de la dosis de CSO basal necesaria para mantener el control del asma¹⁰⁰⁻¹⁰⁵.



➤ TEZEPelumAB

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG₂ lambda que actúa uniéndose a la TSLP impidiendo su interacción con su receptor heterodimérico. Es producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante¹⁰⁶.

Tezepelumab se autorizó en España en 2022 como tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de 12 años con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de CSI a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. Actualmente no está comercializado en España y su solicitud de precio y financiación al SNS se encuentra en estudio.

Este anticuerpo monoclonal se administra por vía subcutánea a una dosis de 210 mg cada 4 semanas.

La eficacia y seguridad de tezepelumab se ha medido en diferentes ensayos clínicos, demostrando beneficio en la disminución de exacerbaciones, función pulmonar, control del asma, calidad de vida y PROM¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

2.3 TERMOPLASTIA BRONQUIAL

La termoplastia bronquial es una opción de tratamiento no farmacológico para pacientes con asma grave refractaria.

Este procedimiento broncoscópico se lleva a cabo mediante la aplicación controlada de calor por radiofrecuencia en la mucosa de las vías aéreas. El mecanismo de acción por el cual esta técnica produce beneficios en el asma es complejo y no está del todo esclarecido. Principalmente, sus beneficios se atribuyen a una reducción en el músculo liso de las vías aéreas, pero no parece que puedan ser explicados únicamente por esta razón¹¹⁰. Algunos estudios recientes sugieren que la termoplastia bronquial también reduce el recuento de células neuroendocrinas en el epitelio de las vías respiratorias, el grosor de la base de la membrana reticular, y las terminaciones nerviosas bronquiales, reduciendo, de esta manera, la estenosis de las vías aéreas y la hiperrespuesta bronquial¹¹¹.



2.4 ALGORITMO DE TRATAMIENTO SEGÚN LA GEMA

La guía GEMA¹⁰ propone un algoritmo de tratamiento basado en 6 escalones (Figura 1). El tratamiento se debe valorar de forma continua, ajustándose a las necesidades del paciente y subiendo o bajando escalones terapéuticos según sea necesario.

Figura 1. Escalones terapéuticos según guía GEMA 5.2.

	Escalón 2		Escalón 3		Escalón 4		Escalón 5		Escalón 6	
De elección	GCI a dosis bajas		GCI a dosis bajas + LABA		GCI a dosis medias + LABA		GCI a dosis altas + LABA		Tratamiento del escalón anterior + biológico según fenotipos: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab	
Otras opciones	ARLT		GCI a dosis medias		GCI a dosis medias + ARLT		<i>Si mal control, añadir uno o más:</i> - LAMA** - ARLT y/o - Teofilina y/o - Azitromicina		<i>Si fracaso opciones previas:</i> Termoplastia endobronquial <i>Si persiste mal control, considerar:</i> - Glucocorticoide VO - Triamcinolona IM	
A demanda	Escalón 1 SABA o GCI + formoterol o GCI + salbutamol		SABA o GCI + formoterol		SABA o GCI + formoterol		SABA o GCI + formoterol		SABA o GCI + formoterol	

ARLT: Antagonista de los receptores de leucotrienos. GCI: Glucocorticoide inhalado. IM: Intramuscular. LABA: Agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada. LAMA: Antimuscarínicos de vida media larga. SABA: Agonista β_2 adrenérgico de acción corta. VO: Vía oral

ESCALÓN 1

En el primer escalón de tratamiento no se considera necesario tratamiento de mantenimiento. Únicamente se utilizará tratamiento a demanda cuando el paciente lo necesite, o para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

El tratamiento de elección es un SABA, como el salbutamol o la terbutalina. En esta guía también se recomienda como tratamiento de inicio a demanda la combinación de formoterol + CSI o de salbutamol + CSI, sin embargo, esta indicación no se contempla en la ficha técnica de estos fármacos.



ESCALÓN 2

El tratamiento de elección en este escalón es un CSI a dosis bajas administrado a diario independientemente de la presencia de síntomas, junto con un SABA de alivio a demanda.

Otra posible opción es el tratamiento únicamente de alivio con CSI + formoterol o CSI + salbutamol a demanda, pero tal y como se indica anteriormente, el uso de estos fármacos en monoterapia y a demanda para el tratamiento del asma no se encuentra indicado en ficha técnica.

Existe una alternativa apropiada para pacientes que no puedan/quieran recibir CSI, que presenten efectos adversos con los mismos, que tienen dificultades con la técnica inhalatoria o que presentan rinitis alérgica concomitante. Esta alternativa es el uso de ARLT.

ESCALÓN 3

El tratamiento de elección en este escalón es el uso de CSI a dosis bajas y un LABA administrado a diario independientemente de la presencia de síntomas, junto con un SABA o CSI + formoterol de alivio a demanda.

Dado que el formoterol es un LABA de inicio rápido, si se utiliza de mantenimiento la combinación de formoterol + budesónida o formoterol + beclometasona, se puede utilizar un mismo dispositivo de mantenimiento y rescate, lo que disminuye el número de dispositivos y facilita el tratamiento.

Una alternativa a la adición de un LABA al tratamiento es el aumento de dosis de CSI a dosis medias.

ESCALÓN 4

El tratamiento de elección en este escalón es el uso de CSI a dosis medias y un LABA administrado a diario independientemente de la presencia de síntomas, junto con un SABA o CSI + formoterol de alivio a demanda.



Como alternativa, puede usarse la combinación de un CSI a dosis medias junto con un ARLT, aunque es una combinación inferior en eficacia. Si no es suficiente para el control del asma, se puede añadir un LAMA. Actualmente, la triple terapia en un solo dispositivo se encuentra financiada por el SNS para su indicación en asma únicamente en algunas presentaciones, como puede ser el caso de la combinación de glicopirronio + indacaterol + mometasona, o una de las tres presentaciones comercializadas de la combinación de glicopirronio + formoterol + beclometasona.

ESCALÓN 5

El tratamiento de elección en este escalón es el uso de CSI a dosis altas y un LABA administrado a diario independientemente de la presencia de síntomas, junto con un SABA o CSI + formoterol de alivio a demanda.

Si no se alcanza un buen control del asma con este tratamiento, algunos pacientes pueden beneficiarse de la adición de LAMA, ARLT, teofilina y/o azitromicina.

ESCALÓN 6

En aquellos casos que se mantengan fuera de control, se debe considerar la adición de anticuerpos monoclonales según el fenotipo.

- **AGNC alérgica:** Omalizumab.
- **AGNC eosinofílica:** Mepolizumab, reslizumab o benralizumab.
- **AGNC con eosinofilia y/o FeNO elevado:** Dupilumab.

En ocasiones los pacientes presentan biomarcadores y características clínicas de diferentes fenotipos y es complejo determinar cuál es el anticuerpo monoclonal indicado. Esto ocurre en muchas ocasiones con el asma eosinofílica asociado a alergia (IgE elevada).

En estos casos los pacientes pueden cumplir los requisitos para la prescripción de varios de los anticuerpos monoclonales disponibles, o incluso de todos, y debido a que no



existen comparaciones directas entre ellos, lo más lógico parece tratar el rasgo predominante, y en caso de no establecerse claramente, utilizar criterios de eficiencia.

Si la administración de fármacos biológicos está contraindicada o fracasa se puede considerar la termoplastia endobronquial. Como última opción terapéutica y ante el fracaso de las opciones previas se considerará el uso de glucocorticoides sistémicos a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible.

2.5 ADHERENCIA TERAPÉUTICA

La OMS define la adherencia como “la medida en la cual el comportamiento de una persona – tomar medicamentos, seguir una dieta y/o ejecutar cambios en el estilo de vida – se corresponde con las recomendaciones acordadas con un profesional de la salud”¹¹². La adherencia del paciente a su tratamiento es un factor crítico para alcanzar y mantener el control del asma. La mala adherencia al tratamiento es un problema generalizado que socaba los posibles beneficios del tratamiento farmacológico, asociándose a un aumento de la morbimortalidad, así como a un mayor uso de los servicios sanitarios^{113,114}.

Las tasas de adherencia tienden a ser más altas entre pacientes que reciben tratamiento para un proceso agudo y bajan en aquellos pacientes que requieren farmacoterapia a largo plazo para condiciones crónicas, cayendo considerablemente tras los primeros 6 meses de tratamiento¹¹⁵.

A pesar de que los métodos para medir la adherencia son múltiples y varían considerablemente entre los estudios disponibles, todos son consistentes en la conclusión de que la adherencia a la terapia farmacológica en las enfermedades crónicas es baja, encontrándose aproximadamente alrededor del 50 %. Concretamente, en el asma la tasa de adherencia se sitúa en un 55 % (rango 37 % - 92 %)^{115,116}. Aunque las causas de la no-adherencia suelen ser multifactoriales y complejas, podría ser explicado puesto que en las condiciones crónicas que no causan síntomas diarios, como puede ser el asma bien controlada, los pacientes pueden perder la visión del beneficio del tratamiento, disminuyendo su adherencia con el tiempo.



La guía GEMA¹⁰, de acuerdo con la OMS¹¹², clasifica la falta de adherencia en tres tipos: la *intencionada* o *deliberada*, que se da cuando los pacientes dejan de tomar el tratamiento o toman menos dosis de las prescritas conscientemente y de manera voluntaria, la *errática*, que es comúnmente la más reconocida por los pacientes y aparece cuando éstos comprenden el esquema terapéutico y tienen intención de cumplirlo pero presentan olvidos en algunas tomas, y por último, la *no intencionada* o involuntaria, que se da cuando el paciente no realiza un tratamiento o no lo realiza adecuadamente por desconocimiento, sin ser ésta su voluntad.

La falta de adherencia deliberada se puede dar por varias razones, entre las más frecuentes están:

- Percepción de que el tratamiento no es necesario
- Negación o enfado hacia el asma o su tratamiento
- Expectativas inapropiadas
- Preocupación sobre los efectos secundarios (ya sean reales o autopercebidos)
- Insatisfacción con los profesionales sanitarios
- Estigmatización
- Razones culturales o religiosas
- Coste

En cuanto a la falta de adherencia no intencionada, éstas son algunas de las razones más frecuentes:

- Dificultades en el uso de los dispositivos inhalatorios
- No comprensión de las instrucciones dadas por los profesionales sanitarios
- Falta de una rutina diaria

Debido a la alta prevalencia de la falta de adherencia, ésta se debe medir en cada una de las visitas médicas, y especialmente antes de escalar la medicación y añadir fármacos o aumentar dosis en el esquema terapéutico.

Se dispone de muchos métodos para medir la adherencia terapéutica y se pueden clasificar generalmente entre métodos directos y métodos indirectos¹¹⁷.



Los **métodos directos** incluyen la medida directa de la concentración en sangre u orina del medicamento, sus metabolitos o biomarcadores relacionados con la administración de los fármacos, así como la observación de la autoadministración de la medicación por parte de un profesional sanitario. Estos métodos aportan resultados con un gran nivel de precisión y son objetivos, pero implican habitualmente medidas invasivas para los pacientes, así como un aumento de la carga asistencial y un alto coste, puesto que deben ser medidos frecuentemente para evitar el efecto llamado “adherencia de la bata blanca”, que consiste en que el paciente toma únicamente las dosis previas a la medición.

Los **métodos indirectos**, en cambio, son más sencillos de usar y más fáciles de aplicar a la práctica clínica diaria. Existen métodos objetivos, como el registro de dispensación de la receta electrónica, que permiten medir la adherencia de manera sencilla, pero presentan la desventaja de sobreestimarla en algunos casos, pues únicamente informa de que el paciente es poseedor de la medicación, pero no informa de si es administrada y de manera correcta.

Dentro de los métodos indirectos, también se dispone de métodos subjetivos, como son los cuestionarios de adherencia o la entrevista con el paciente, que también son fácilmente aplicables a la práctica clínica, pero los datos pueden ser fácilmente manipulados por los pacientes y también depende de que los pacientes comprendan las preguntas.

Para prevenir la falta de adherencia o remediarla una vez que se ha identificado, existen muchos tipos de intervenciones que han demostrado ser efectivas. Para las enfermedades respiratorias principalmente son¹¹⁸:

- Recordatorios
- Intervenciones educativas
- Estrategias motivacionales
- Comentar el uso realizado de la medicación con el paciente
- Decisiones compartidas entre profesional sanitario y paciente
- Esquemas terapéuticos simplificados
- Intervenciones multicomponentes como la Atención farmacéutica



2.6 COMORBILIDADES

Existen diversas patologías que se presentan con mayor frecuencia en la población asmática y se denominan habitualmente en la literatura como comorbilidades del asma. Cuando alguna de estas comorbilidades se da en un paciente asmático, puede contribuir a una mayor presencia de síntomas y a un peor control del asma¹¹⁹.

En la literatura se estima que aproximadamente el 90 % de los pacientes con AGNC padece al menos una de las llamadas comorbilidades del asma¹²⁰. En la evaluación del control y la severidad del asma de un paciente es necesario descartar la presencia de comorbilidades, y en el caso de identificar alguna, es preciso también iniciar un abordaje terapéutico de estas patologías antes de considerar un asma como mal controlada y avanzar en los escalones de tratamiento^{10,11}.

Habitualmente las comorbilidades se clasifican en dos subgrupos: las pulmonares y las extrapulmonares¹²¹. Las distintas comorbilidades se representan en la Figura 2.

➤ Comorbilidades pulmonares

Entre las comorbilidades pulmonares es posible encontrar la disfunción de las cuerdas vocales, la apnea obstructiva del sueño, la rinitis, la rinosinusitis crónica acompañado o no por pólipos nasales, la EPOC, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las bronquiectasias o la respiración disfuncional.

➤ Comorbilidades extrapulmonares

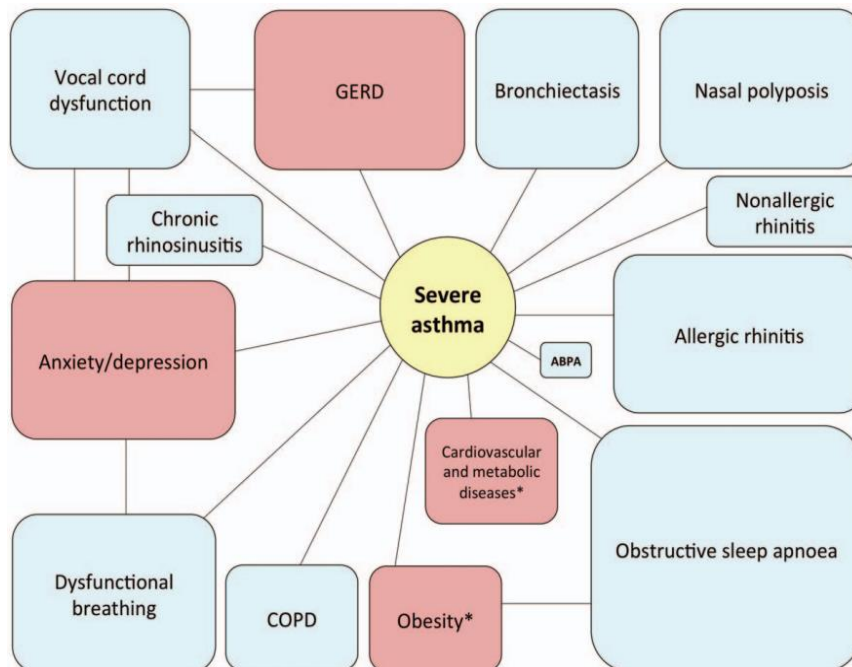
Entre las comorbilidades extrapulmonares es posible encontrar la depresión y la ansiedad, el reflujo gastroesofágico, la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes o la osteoporosis.

Actualmente los mecanismos fisiopatológicos mediante los que se asocian el asma grave y las comorbilidades extrapulmonares no han sido determinados¹²². En algunos casos, la asociación parece tan estrecha que se han considerado incluso fenotipos, como sucede con la obesidad, o se han descrito como síndromes con un particular manejo, como es el caso del solapamiento asma/EPOC.



En otros casos, es difícil establecer si las propias comorbilidades son fruto del tratamiento del asma, como puede ser la osteoporosis o la diabetes a consecuencia del uso crónico de CSO.

Figura 2. Comorbilidades del asma grave y su conexión.



ABPA = Aspergilosis broncopulmonar alérgica, COPD = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, GERD = Reflujo gastroesofágico. Color gris: Comorbilidades pulmonares. Color rojo: Comorbilidades extrapulmonares. El tamaño de los recuadros representa la prevalencia de cada una de las comorbilidades en los pacientes con asma grave. *Las estimaciones de prevalencia son muy variables en la literatura.

Obtenido de: Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(1):47-55.

La presencia de comorbilidades hace absolutamente imprescindible el manejo multidimensional de la patología para poder realizar un correcto abordaje terapéutico.

3. UNIDAD DE ASMA

Tal y como se ha expuesto anteriormente, el asma es una enfermedad heterogénea y compleja. Los avances en el conocimiento y la investigación en esta patología nos han



llevado a un mejor entendimiento de sus causas fisiológicas y su tratamiento, pero también nos han mostrado muchas incógnitas todavía por resolver.

Dada la complejidad de la patología, especialmente en aquellos pacientes con AGNC, en la última década se habla cada vez más de las Unidades Especializadas de Asma, formadas por equipos multidisciplinares, para el manejo de estos pacientes.

En estas unidades se coordinan las estrategias para el uso de técnicas diagnósticas, el seguimiento de los pacientes con asma, especialmente aquellos con asma grave, y se optimiza el tratamiento, incluyendo las terapias más complejas que requieren un conocimiento riguroso. Todo esto coordinando también la transición entre niveles (hospitalario y atención primaria) y entre especialistas. Estos equipos multidisciplinares están formados habitualmente por las siguientes especialidades: neumología, alergología, otorrinolaringología, gastroenterología, endocrinología, pediatría, psicología, farmacia y enfermería¹²³.

Los primeros resultados sobre el establecimiento de una red de trabajo multidisciplinar para el manejo de pacientes asmáticos fueron publicados en 2006 y trataban sobre los beneficios de la implantación del Programa Nacional de Asma en Finlandia. En este trabajo se muestran los beneficios de la integración de diferentes niveles de atención (neumólogo, médico de atención primaria y farmacéutico de atención primaria) en el control de la enfermedad y en la reducción de la morbilidad¹²⁴.

Uno de los países con mayor experiencia en el manejo de pacientes asmáticos en unidades especializadas de asma es el Reino Unido y en 2015 publicaba un estudio de seguimiento prospectivo cuyo objetivo era valorar el beneficio del manejo de pacientes con asma grave en las unidades de asma del país sobre la calidad de vida y otras variables de salud. Este estudio, en el que se incluyeron 346 pacientes con asma grave, mostró un beneficio en términos de reducción de visitas en atención primaria y en los servicios de urgencias, en los ingresos hospitalarios, en la dosis basal de CSO de los pacientes, en el número de exacerbaciones que requirieron ciclos cortos de CSO, en la calidad de vida y en el control del asma de los pacientes¹²⁵.



Hay autores que incluso citan los beneficios de una única visita en un centro especializado de asma sin un seguimiento posterior en el control del asma, la calidad de vida, el número de exacerbaciones y las visitas a urgencias u hospitalizaciones¹²⁶.

En 2015, el área de asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) elaboró unos criterios para la estandarización y la acreditación de las Unidades de Asma en España, que fueron publicados en 2017¹²⁷.

Se establecieron tres niveles de acreditación, con o sin distintivo de excelencia, en base a los criterios establecidos. Los niveles de acreditación y el número de Unidades de Asma acreditadas en España actualmente son los siguientes:

- **Unidades especializadas de alta complejidad**
 - Con distintivo de excelencia: 9 Unidades.
 - Sin distintivo de excelencia: 12 Unidades.
- **Unidades especializadas**
 - Con distintivo de excelencia: 13 Unidades.
 - Sin distintivo de excelencia: 11 Unidades.
- **Unidades básicas**
 - Con distintivo de excelencia: 12 Unidades.
 - Sin distintivo de excelencia: 16 Unidades.

Entre los criterios establecidos para la acreditación, se encuentran los integrantes del equipo multidisciplinar. En el caso de las unidades de alta complejidad, se especifica la necesidad de un líder del área de neumología y de integrantes del área de alergología, otorrinolaringología, pediatría, enfermería, becarios y opcionalmente del área de psicología. En el caso de las unidades especializadas y unidades básicas, los requisitos en cuanto a recursos humanos son menos exigentes.

Resulta especialmente llamativo el hecho de que no se especifique la necesidad de un especialista del área de farmacia hospitalaria tal y como sí hacen otros países, dada la carga de tratamiento que reciben los pacientes atendidos en estas unidades y la complejidad añadida con la comercialización de anticuerpos monoclonales que requieren un conocimiento específico¹²⁸.



4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON ASMA GRAVE

Los beneficios de la Atención farmacéutica al paciente asmático están especialmente descritos en el ámbito de la Atención primaria y en la farmacia comunitaria, que incluye pacientes con asma leve, moderada o grave en conjunto^{129,130}.

Las intervenciones realizadas por farmacéuticos de atención primaria sobre pacientes asmáticos han demostrado beneficios en la educación al paciente asmático en su patología y medicación^{131,132}, mejoras en la adherencia^{130,132-135}, la técnica inhalatoria^{135,136}, en el control del asma^{130-135,137,138}, la calidad de vida^{130,136,137}, la función pulmonar¹³⁶, así como disminución de las visitas a urgencias^{135,136,139}, de los costes asociados al asma¹³⁸, y detección y solución de acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), ya sean con causa de daño o potenciales^{131,140}.

En cuanto al entorno hospitalario, se pueden encontrar cuatro estudios¹⁴¹⁻¹⁴⁴ publicados en la literatura. En 2009, Abdelhamid *et al*¹⁴¹. publicaban un estudio evaluando la Atención farmacéutica en hospitales en pacientes asmáticos en Sudán, incluyendo un total de 78 pacientes, de los cuales no se indicaba la gravedad del asma. La intervención consistió en educar a los pacientes en la enfermedad, en las medidas no farmacológicas, en la farmacoterapia, en el automanejo y en la técnica inhalatoria, obteniendo mejoras estadísticamente significativas en la disminución de exacerbaciones, de los síntomas nocturnos, la mejora de la adherencia, de la técnica inhalatoria y del conocimiento del asma. No se especifica expresamente que tipo de formación tienen los farmacéuticos ni el tipo de papel que desempeñan en el hospital.

En 2010, Wang *et al*¹⁴². publicaban un estudio evaluando la atención a pacientes asmáticos por personal de enfermería frente a la atención por el mismo personal de enfermería y también por farmacéuticos clínicos, y ambos grupos frente a un grupo control en 91 pacientes en Taiwán, de los cuales el 50 % presentaban asma moderada o severa. Ninguna de las intervenciones mostró mejoría en la adherencia terapéutica o en la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, la intervención dirigida por personal de enfermería y farmacéuticos clínicos sí obtuvo mejorías estadísticamente significativas en la reducción de los síntomas clínicos y ambas intervenciones obtuvieron mejoría estadísticamente significativa en el conocimiento de la enfermedad.



En 2016, Olivera *et al*¹⁴³. publicaban un estudio evaluando los beneficios de un programa de automanejo del asma liderado por farmacéuticos sobre 119 pacientes, de los cuales el 80 % presentaban asma severa, y llevado a cabo en un hospital de Brasil. La intervención mostró beneficios estadísticamente significativos en el conocimiento del asma de los pacientes, la técnica inhalatoria y la adherencia.

Por último, en 2017, Wong *et al*¹⁴⁴. publicaban un estudio evaluando los beneficios de un servicio de atención farmacéutica ambulatoria implementado en algunos hospitales de Malasia, que se centra en la promoción de la adherencia, la correcta técnica inhalatoria y la educación en la patología. Este estudio incluyó 150 pacientes, de los cuales un 30 % presentaban un mal control del asma, y mostró beneficios estadísticamente significativos en el control del asma, la técnica inhalatoria, la adherencia y el conocimiento en la patología. El estudio indica expresamente que los pacientes eran reclutados en hospitales o clínicas, pero no indica exactamente donde se lleva a cabo la atención farmacéutica ni la formación de los farmacéuticos implicados.

Dentro de los hospitales, antes de la comercialización de los anticuerpos monoclonales indicados para el tratamiento del asma, los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria únicamente tenían contacto con los pacientes asmáticos en el caso de que se produjera un ingreso hospitalario. En este ámbito, en la literatura se destaca el papel del farmacéutico especialista en el entrenamiento de los pacientes ingresados en una correcta técnica inhalatoria¹⁴⁵.

Desde la financiación del omalizumab a través del SNS en 2006 y especialmente en la última década, el paciente asmático ha cobrado protagonismo en las consultas de pacientes externos de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. El paciente que acude al Servicio de Farmacia tiene prescrito un anticuerpo monoclonal, se encuentra en el Escalón 6 de tratamiento de la guía GEMA¹⁰ y, por lo tanto, es un paciente con asma grave.

El papel del farmacéutico especialista en el manejo de los pacientes con asma grave se da en diferentes etapas y abarca muchos escenarios. Algunos autores establecen que el papel del farmacéutico hospitalario en el manejo del asma implica su participación en la redacción de un histórico de medicación del paciente, conciliación de la medicación,



educación en la patología, los diferentes tratamientos y la técnica inhalatoria, detección de acontecimientos adversos por medicamentos y nexo de comunicación entre el hospital y la Atención primaria¹⁴⁶. Otros autores destacan también el conocimiento de los farmacéuticos de hospital sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los tratamientos y su enfoque global del tratamiento completo del paciente, no únicamente del asma, como herramienta para aportar valor al manejo de estos pacientes¹²⁸, y otros destacan adicionalmente el papel del farmacéutico para detectar pacientes a riesgo de sufrir exacerbaciones y derivar a los pacientes a médicos especialistas para instaurar medicación o seguimiento necesario¹⁴⁷.

En la práctica habitual, el primer contacto del farmacéutico especialista con el paciente asmático comienza en la selección consensuada del anticuerpo monoclonal adecuado. Posteriormente, en el seguimiento realizado desde el Servicio de Farmacia, el farmacéutico contribuye en la educación al paciente en su patología, revisión del tratamiento completo (del asma y otras patologías), promoción de la adherencia terapéutica, educación en la técnica inhalatoria y detección de acontecimientos adversos por medicamentos y manejo de los mismos.

No existe literatura disponible sobre los potenciales beneficios de la Atención farmacéutica en esta nueva situación que integra al farmacéutico especialista en el manejo multidisciplinar del paciente asmático con asma grave y en tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Para poder homogeneizar la Atención farmacéutica desde las consultas de los Servicios de Farmacia y evidenciar su beneficio en resultados en salud, sería conveniente la redacción de un plan estratégico de Atención farmacéutica al paciente con enfermedades respiratorias y la realización de estudios para medir sus resultados.



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

II. JUSTIFICACIÓN

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

El asma es una de las principales enfermedades no transmisibles o enfermedades crónicas que afectan a la población en todo el mundo. Es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas crónica, común y heterogénea, que cursa con inflamación y constricción de las vías aéreas. El asma incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero etiologías probablemente diferentes. Su prevalencia varía en cada país, oscilando entre el 2 % y el 11,9 % de la población, afectando aproximadamente a 300 millones de personas en todo el mundo¹⁰.

La severidad de la patología puede ser muy variable. Solo un 5 % de los pacientes están afectados con la forma severa de la enfermedad, pero ésta misma es responsable de un gran componente de la carga total de la enfermedad¹⁴⁸. La carga que implica el asma se puede medir de maneras diferentes, como puede ser la carga económica, que se ha medido en varios países entre los que se encuentra España¹⁴⁹, o como la frecuencia de exacerbaciones. Sin embargo, en ocasiones también ha sido medida como la experiencia psicológica de los pacientes que conviven con los síntomas del asma, que habitualmente desembocan en ansiedad o desórdenes depresivos, y estos mismos, a su vez, pueden influenciar en la intensidad y la frecuencia de los síntomas físicos^{150,151}.

Por otro lado, la carga del asma también se puede medir como el gran impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico de asma y los síntomas respiratorios son factores muy importantes en la reducción de la calidad de vida¹⁵², especialmente en aquellos pacientes con asma no controlada¹⁵³.

Durante los últimos 10 años, el manejo del asma ha cambiado profundamente. Se evidenció la naturaleza heterogénea de la patología y se reconocieron grupos de características similares que se identifican como fenotipos²⁹. Se desarrollaron anticuerpos monoclonales dirigidos hacia distintas moléculas de los diferentes fenotipos y esto implicó un paso hacia la medicina de precisión^{71,79,85,91,98,106}. La mayoría de los ensayos pivotaes de estos anticuerpos fueron diseñados para detectar una mejora en las tasas de exacerbación^{81,94}, en la disminución del uso de corticosteroides orales^{83,95}, y muy pocos tenían potencia estadística como para detectar mejoras en la calidad de vida de los pacientes⁸².



El uso de estos nuevos medicamentos biológicos ha otorgado un importante papel a los farmacéuticos especialistas en las Unidades de Asma de muchos países, sin embargo, en España, la participación de los farmacéuticos hospitalarios en estos equipos multidisciplinares es inusual¹²⁸.

Los anticuerpos monoclonales también han aproximado a los pacientes con AGNC a las Consultas Externas y a los farmacéuticos especialistas de hospital. Como pacientes crónicos, habitualmente son pacientes polimedicados cuyo esquema terapéutico puede llegar a ser especialmente dificultoso incluyendo diversos dispositivos de inhalación con diferentes mecanismos de uso y cada uno de ellos con sus propias ventajas e inconvenientes. El avance hacia la medicina de precisión en esta enfermedad, así como sucede en muchas otras, hace que el manejo de los pacientes sea cada vez más individual y complejo, por lo que requiere también una especialización por parte de los profesionales de salud que están involucrados en la atención de estos pacientes.

La Atención farmacéutica ha demostrado ser beneficiosa en el manejo de los pacientes asmáticos^{129,130}, especialmente en la promoción de la adherencia y el control del asma, sin embargo, la literatura disponible se centra en el escenario de la Atención primaria e incluye todo tipo de pacientes asmáticos, sin distinguir aquellos con un asma especialmente grave o bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos para esta patología.

En esta situación se pone de manifiesto la necesidad de desarrollar un programa multidisciplinar, que incluya la Atención farmacéutica desarrollada por farmacéuticos hospitalarios, especialmente diseñado para pacientes con asma particularmente grave en tratamiento con fármacos biológicos. Cuantificar el impacto de esta intervención será crucial para colaborar en el desarrollo de evidencia de calidad que conlleve la inclusión definitiva de farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria en las Unidades de Asma.

Según la hipótesis de este trabajo, una revisión sistemática de la bibliografía disponible sobre el impacto en salud de la Atención farmacéutica al paciente asmático resumirá la situación de la evidencia e iluminará las áreas de incertidumbre.



En segundo lugar, la implantación de una Consulta de Atención Farmacéutica Monográfica de Asma Grave donde los pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales puedan recibir seguimiento por un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria y en el contexto de un manejo multidisciplinar, debería tener un efecto positivo en variables relacionadas con la salud de los pacientes y el consumo de recursos sanitarios.

De esta forma, se plantean los siguientes objetivos.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

III. OBJETIVOS

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



1. OBJETIVO GENERAL

Mejorar la calidad de vida del paciente con asma grave mediante una intervención farmacéutica que permita la optimización de la farmacoterapia.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer el estado actual de la evidencia científica sobre la Atención farmacéutica en el paciente con asma grave.
2. Evaluar la necesidad, seguridad y efectividad de los fármacos prescritos.
3. Evaluar la adherencia al tratamiento.
4. Evaluar el conocimiento del paciente asmático grave sobre el asma y su tratamiento.
5. Evaluar el uso de corticosteroides orales.
6. Analizar la relación entre la calidad de vida y la adherencia al tratamiento.
7. Evaluar el uso de recursos sanitarios.



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

IV. METODOLOGÍA

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

1. MARCO GENERAL DEL ESTUDIO

Este estudio ha sido fruto del trabajo conjunto en el que han participado farmacéuticos especialistas de la Unidad de Atención al Paciente Externo de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de los 3 hospitales de la provincia de Huelva; el Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, el Hospital Comarcal Infanta Elena y el Hospital Comarcal de Riotinto, así como diferentes profesionales de la Unidad de Asma del Hospital Juan Ramón Jiménez (acreditada como unidad especializada con distintivo de excelencia en 2019 por la SEPAR).

Este trabajo fue llevado a cabo entre noviembre de 2018 y diciembre de 2022.

2. ETAPAS DEL ESTUDIO Y CRONOGRAMA

Se diseñó un estudio dividido en 3 etapas cuyo contenido y cronograma se expone a continuación (Figura 3):

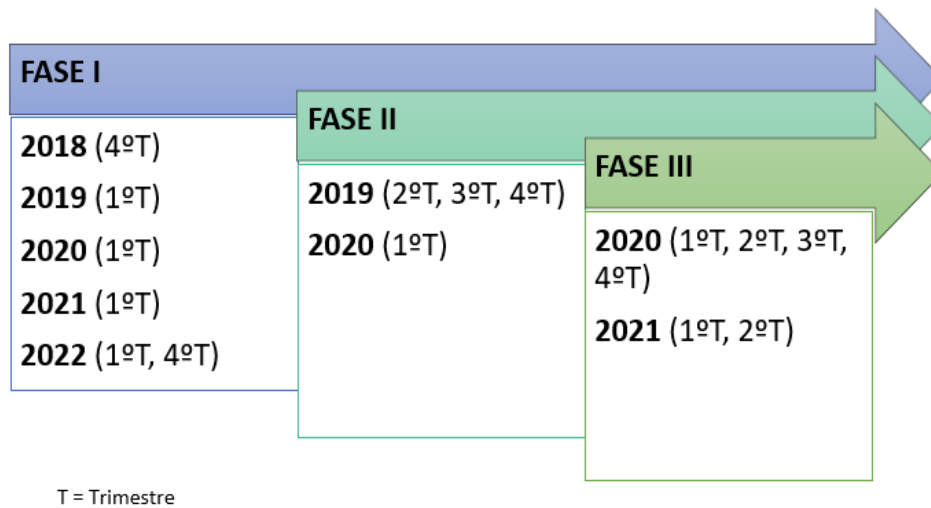
Fase I: Identificación y análisis de la evidencia disponible sobre el impacto en resultados en salud de otros programas de Atención farmacéutica en pacientes con asma.

Fase II: Diseño y redacción del proyecto de investigación, solicitud de evaluación por el comité de ética correspondiente y presentación y solicitud de autorización para llevar el proyecto a cabo al equipo directivo de los diferentes centros implicados en el estudio.

Fase III: Desarrollo de una Consulta Monográfica de Asma Grave dirigida por farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria y análisis del impacto en resultados en salud.



Figura 3. Etapas del estudio y cronograma.



3. FASE I. IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

La primera fase consistió en la identificación y el posterior análisis de la evidencia publicada sobre el impacto en resultados en salud de otros programas de Atención farmacéutica a pacientes con asma.

La exploración de la literatura mediante una búsqueda bibliográfica estructurada constituye el primer paso y un requisito indispensable antes de realizar cualquier investigación, pues resulta fundamental para conocer la situación de la evidencia, las áreas de incertidumbre y definir el marco de la investigación a realizar.

Tras una primera aproximación inicial, se comprobó que se habían publicado numerosos estudios primarios y algunas revisiones sistemáticas sobre el impacto de la Atención farmacéutica en pacientes asmáticos. Sin embargo, muchas de las publicaciones se centran únicamente en el entorno de la Atención primaria, en pacientes con asma leve o moderada, y principalmente en intervenciones para mejorar el control del asma o la adherencia.

Debido a estos motivos se decidió hacer una búsqueda amplia sobre el impacto en resultados en salud de la Atención farmacéutica a pacientes con asma, hacer un análisis del subgrupo de datos correspondiente a farmacéuticos de hospital, pacientes con asma grave y revisiones sistemáticas de calidad moderada y alta, y recopilar los resultados en



una revisión de revisiones (*umbrella review*). Esta revisión sistemática se registró en PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) con el código CRD42022372100.

3.1 REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

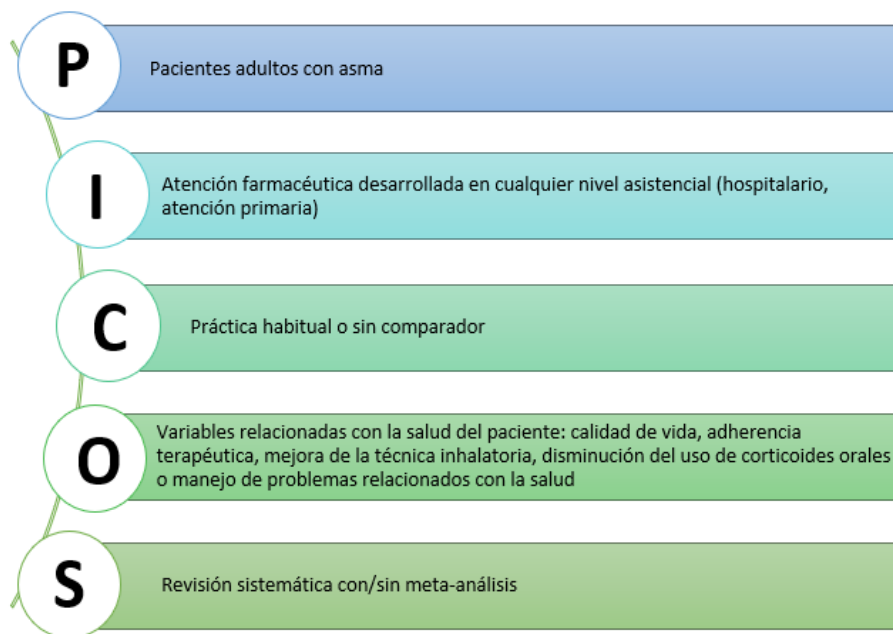
Se llevó a cabo una detenida revisión de la bibliografía. La primera búsqueda se realizó entre los meses de noviembre de 2018 y febrero de 2019, con las siguientes revisiones para mantenerla actualizada en enero de 2020, enero de 2021 y enero de 2022. Finalmente se actualizó en diciembre de 2022 para su publicación.

Se consultaron cuatro bases de datos relacionadas con la salud: PubMed, EMBASE, Cochrane library y SCOPUS. Para poder llevar a cabo la búsqueda bibliográfica de manera exhaustiva y captar el máximo número de trabajos posible, se amplió la búsqueda en literatura gris, se consultó la bibliografía de los estudios incluidos y se consultó el registro PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) para detectar protocolos de revisiones sistemáticas en proceso.

Para la búsqueda bibliográfica se planteó la pregunta de investigación en formato PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study design*) Figura 4.



Figura 4. Pregunta de investigación en formato PICOS.



En base a los elementos de la pregunta PICOS y mediante el empleo de términos MeSH y texto libre (palabras clave, sinónimos y variaciones de palabras) combinados mediante operadores *booleanos*, y de la manera más abierta posible con tal de abarcar la mayor cantidad de artículos, se diseñaron las siguientes estrategias de búsqueda para cada una de las bases de datos (Tabla 3):

Tabla 3. Bases de datos y estrategias de búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de Búsqueda
PubMed	("asthma"[Title/Abstract] AND ("pharmaceutical care"[Title/Abstract] OR "pharmacy"[Title/Abstract] OR "pharmacist"[Title/Abstract]) AND "systematic review"[Filter])
EMBASE	("asthma"/exp OR "asthma") AND ("pharmaceutical" AND "care") AND [systematic review]/lim
Cochrane library	(asthma):ti,ab,kw AND ((pharmaceutical care) OR pharmacy OR pharmacist):ti,ab,kw Limits: Cochrane Reviews
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY (asthma) AND TITLE-ABS-KEY (pharmacist OR pharmacy OR (pharmaceutical AND care))) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "re"))



Para la selección de las revisiones sistemáticas se establecieron también los siguientes criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas que no incluyan pacientes con asma.
- Revisiones sistemáticas que únicamente reporten el impacto de fármacos.
- Revisiones sistemáticas que únicamente reporten resultados de intervenciones en las cuales no participan farmacéuticos.

Esta *umbrella review* se realizó siguiendo la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*¹⁵⁴, cuyo *checklist* se encuentra en este documento como Anexo 3.

Tras la extracción de los resultados obtenidos en las búsquedas realizadas en las bases de datos, en una primera fase se eliminaron los duplicados. Posteriormente, dos investigadores independientes seleccionaron, a través de la lectura del título y los resúmenes, las revisiones sistemáticas que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión, revisando el texto completo si resultaba necesario. Las discrepancias fueron resueltas por consenso o por un tercer investigador.

De los trabajos seleccionados se recogieron las variables que se muestran a continuación. En el caso de que alguno de los datos requeridos no hubiese sido incluido en la publicación, se registró debidamente.

Variables generales

- Autores y año de publicación
- Objetivo de la revisión sistemática
- Numero de estudios primarios incluidos en la revisión
- Diseño de los estudios primarios incluidos en la revisión
 - Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
 - Ensayos controlados
 - Estudios cuasiexperimentales de tipo antes-después
 - Estudios de cohortes
 - Estudios de casos y controles



- Estudios observacionales
- Estudios transversales
- Número de participantes
- Tipo de participantes
 - Pacientes adultos y/o pediátricos
- Severidad del asma
 - Pacientes con asma leve, moderada o severa
- Ámbito de aplicación del estudio
 - Hospital, incluyendo farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria
 - Atención primaria, incluyendo farmacéuticos en oficinas de farmacia
- Financiación del trabajo
- Declaración de intereses de los autores

Variables específicas

- Calidad de vida:
 - Cuestionarios generales: *European Quality of Life-5 Dimensions, The short form-36 health surveys*, entre otros
 - Cuestionarios específicos: AQLQ, MiniAQLQ, entre otros
- Control del asma
 - ACQ, ACT, entre otros
- Capacidad pulmonar
 - FEV1, FEV1/Capacidad vital forzada, Flujo espiratorio máximo, entre otros
- Adherencia terapéutica
- Técnica inhalatoria

3.2 ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

El análisis de la calidad de las revisiones sistemáticas seleccionadas se realizó mediante el empleo de la herramienta AMSTAR 2¹⁵⁵ (*A Measurement Tool to Assess systematic*



Reviews 2). Esta herramienta está compuesta por 16 dominios cuyas posibles respuestas son “sí”, “no” o “sí parcial”. De estos 16 dominios, siete son considerados dominios críticos (estos son los dominios 2, 4, 7, 9, 11, 13 y 15), el resto, son considerados dominios no críticos. Esta herramienta se encuentra en este documento como Anexo 4.

El cuestionario AMSTAR-2 no proporciona una calificación global numérica, sino que en función de las debilidades en los dominios críticos (y en muy menor medida, los dominios no críticos) permite estimar la calidad global de las revisiones sistemáticas y metaanálisis, pudiendo establecer cuatro niveles de confianza que se clasifican de la siguiente manera:

- Alta: No presenta ninguna debilidad crítica y ≤ 1 respuesta negativa en un dominio no crítico.
- Moderada: No presenta ninguna debilidad crítica y > 1 respuesta negativa en dominios no críticos.
- Baja: Presenta 1 debilidad crítica, presentando o no, respuestas desfavorables en los dominios no críticos.
- Muy baja: Presenta > 1 debilidad crítica, presentando o no, respuestas desfavorables en los dominios no críticos.

Este análisis de calidad fue llevado a cabo por dos investigadores independientes. Las discrepancias fueron resueltas por consenso o por un tercer investigador.

3.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis se sintetizaron y expresaron de forma narrativa. Las medidas de asociación entre la intervención farmacéutica y los resultados en salud se expresaron como riesgo relativo (RR) y diferencia de medias (DM), con medidas de consistencia (I^2) en los metaanálisis.



4. FASE II. DISEÑO Y REDACCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. COMITÉ DE ÉTICA Y AUTORIZACIÓN EN LOS CENTROS

En primer lugar, se realizó el diseño y redacción del proyecto de investigación, a continuación, se solicitó la evaluación ética y autorización al Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA).

El dictamen favorable de dicho Comité se obtuvo en enero de 2020 (Anexo 5).

En segundo lugar, se presentó el proyecto al equipo directivo de los centros implicados para poder llevar a cabo el estudio. Las autorizaciones en los diferentes hospitales se obtuvieron durante el primer trimestre de 2020, en primer lugar, en el Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, en segundo lugar, en el Hospital Comarcal de Riotinto y en tercer lugar en el Hospital Comarcal Infanta Elena.

5. FASE III. DESARROLLO DE UNA CONSULTA MONOGRÁFICA DE ASMA GRAVE Y ANÁLISIS DEL IMPACTO EN RESULTADOS EN SALUD.

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Tal y como se muestra en la sección Introducción, los programas de Atención farmacéutica a los pacientes asmáticos, especialmente aquellos de carácter multidisciplinar, han demostrado un impacto beneficioso en diferentes aspectos. Es debido a esto, que el equipo multidisciplinar descartó por cuestiones éticas el diseño de un ECA.

El tipo de estudio seleccionado fue un diseño cuasiexperimental de tipo antes-después. La situación pre-intervención fue evaluada tras incluir a los pacientes en el estudio mediante revisión de su historia clínica y una visita de inicio. A continuación, el periodo de intervención se desarrolló de forma prospectiva desde la inclusión del primer paciente en enero de 2020 hasta la última visita del último paciente en mayo de 2021.



5.2 ÁMBITO DE APLICACIÓN

La intervención se desarrolló en la Unidad de Atención al Paciente Externo de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de los 3 Hospitales de Huelva; el Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, el Hospital Comarcal Infanta Elena y el Hospital Comarcal de Riotinto.

Durante el periodo pre-intervención, la atención al paciente externo en los Servicios de Farmacia se realizó según la práctica clínica habitual, siendo atendidos estos pacientes por personal de enfermería y/o técnicos de farmacia. Únicamente eran atendidos por un farmacéutico si se detectaba algún problema por parte de estos profesionales de la salud, sin que este procedimiento estuviera estandarizado.

5.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Para identificar una población con asma grave no controlada se decidió incluir a todos los pacientes que acudieran al Servicio de Farmacia Hospitalaria por la prescripción de un anticuerpo monoclonal con indicación para el asma, dado que esto implica que los pacientes se encuentran en el último escalón de tratamiento tanto de la guía GEMA¹⁰ como la GINA¹¹ y por lo tanto son pacientes con AGNC.

Tras una primera revisión, se decidió excluir a los pacientes en tratamiento con omalizumab puesto que se detectaron varios pacientes con asma moderado en tratamiento con el anticuerpo monoclonal debido a la coexistencia de urticaria crónica espontánea (indicación aprobada para el uso de omalizumab), por lo que podría implicar un sesgo de selección a la hora de formar una cohorte de pacientes con AGNC.

En segundo lugar, no se disponía de pacientes en tratamiento con dupilumab en los hospitales incluidos en el diseño multidisciplinar puesto que durante el periodo de la intervención dicho fármaco tenía resolución negativa de financiación por el SNS para su indicación en asma.

Por lo tanto, únicamente podrían ser incluidos pacientes con anticuerpos monoclonales prescritos para el asma eosinofílica refractaria grave. Se incluyeron en el estudio todos



los pacientes con AERG que cumplieran los siguientes criterios y que aceptasen la participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado:

- Estar en tratamiento con un anticuerpo monoclonal para el AERG (mepolizumab/benralizumab/reslizumab).
- Llevar al menos 4 meses en tratamiento con el anticuerpo monoclonal.
- La prescripción del anticuerpo monoclonal debía ser acorde a su Ficha Técnica, siendo la inclusión en el estudio independiente y posterior a la prescripción del anticuerpo.

Además, los pacientes incluidos no podían cumplir ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que requieran que la dispensación del anticuerpo monoclonal se realice en el Servicio de Farmacia de un hospital no adherido al estudio ya sea durante todo el estudio o durante un periodo.
- Condiciones o eventos recientes que pudieran tener un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes (muerte de una persona con gran apego, diagnóstico de una enfermedad terminal).

5.4 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

La intervención en este estudio se dio en forma de Atención farmacéutica especializada y continuada durante 10 meses. Los pacientes incluidos en el estudio acudieron a la consulta cada 2 meses si el anticuerpo monoclonal (mAb) prescrito era bien tolerado y los pacientes eran adherentes. Cuando alguna de estas dos condiciones no se cumplía, los pacientes acudían de manera mensual durante todo el estudio o un periodo determinado. En cada visita el farmacéutico especialista proporcionaba atención farmacéutica en los siguientes campos:

- Adherencia: En todas las visitas se fomentaba, se medía y se registraba en la historia clínica, la adherencia terapéutica a todos los fármacos prescritos,



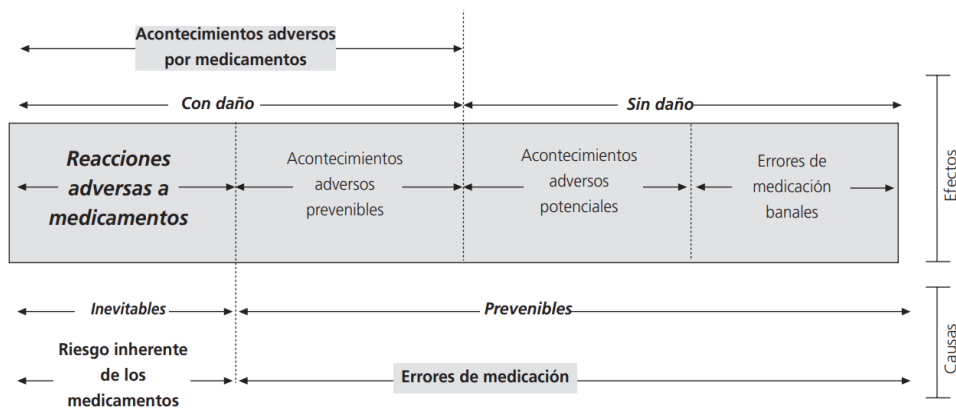
incluyendo el anticuerpo monoclonal, estuviesen estos fármacos indicados para el asma grave o para cualquier otra patología del paciente.

- Acontecimientos Adversos por Medicamentos: Se definen como cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento. En esta definición se incluyen tanto aquellos acontecimientos que finalmente llegan al paciente como los acontecimientos potenciales¹⁵⁶.

Se ha elegido la nomenclatura de AAM por ser más conocida en el ámbito hospitalario y conceptualmente mejor entendida que el término de “Problema Relacionado con el Medicamento”, más generalizado en el ámbito de la Atención farmacéutica en la Farmacia Comunitaria y cuyas diferencias o similitudes entre ambos términos no están claramente delimitadas en la literatura científica. En la figura 5, se resumen las diferencias entre los términos; AAM, errores de medicación (EM) y Reacciones Adversas al Medicamento (RAM). No obstante, el Problema Relacionado con el Medicamento (PRM) conceptualmente englobaría tanto los EM como las RAM, y al igual que los AAM pueden ser posibles y prevenibles o no prevenibles, sin embargo, no se refiere a “daño” sino que por definición son “aquellas situaciones que causan o pueden causar la aparición de un Resultado Negativo asociado al uso de Medicamentos (RNM)”. Los PRM son elementos del proceso que suponen al usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir un RNM que, a su vez, son los resultados negativos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociados o que pueden estar asociados a la utilización de medicamentos¹⁵⁷.



Figura 5. Relación entre errores de medicación (ER), acontecimientos adversos de medicamentos (AAM) y reacciones adversas a medicamentos (RAM).



Obtenido de¹⁵⁶: Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación Resultados de la Beca Ruiz-Jarabo 2000. Farm Hosp. 2003;27(3):137-49.

Los AAM, atendiendo a sus posibilidades de prevención se pueden clasificar en dos tipos:

- **Prevenibles:** Son aquellos AAM causados por errores de medicación, y suponen por lo tanto daño y error.
- **No prevenibles:** Son aquellos AAM que se producen a pesar del uso apropiado de medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las reacciones adversas a medicamentos.

En cada una de las visitas se revisaba el plan terapéutico del paciente y se le interrogaba en una búsqueda activa de AAM. Los AAM detectados se clasificaban de la siguiente manera:

- **Necesidad del medicamento**
 1. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.
 2. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de no recibir un medicamento que necesita.



- Efectividad del medicamento
 - 3. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de que el fármaco prescrito para tratar una indicación no es el adecuado.
 - 4. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de que el fármaco está prescrito a una dosis menor de la necesaria.
- Seguridad del medicamento
 - 5. El paciente sufre un problema de salud debido a que el fármaco está prescrito a una dosis mayor de la indicada.
 - 6. El paciente sufre un problema de salud debido a un efecto adverso a un fármaco correctamente prescrito.
 - 7. El paciente sufre un problema de salud debido a una interacción medicamentosa entre fármacos prescritos.
- Técnica inhalatoria
 - 8. El paciente sufre un problema de salud debido a una técnica inhalatoria incorrecta.

En el caso de encontrarse algún AAM, se solventaba *in-situ* por el farmacéutico especialista si era posible, o se contactaba con el neumólogo/alergólogo de referencia del paciente para poder solventarlo mediante la redacción de un curso clínico en la historia del paciente, correo electrónico o llamada telefónica dependiendo de la gravedad y la urgencia del problema.

Todas las RAM detectadas fueron reportadas al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

- Conocimiento sobre la patología y su farmacología: En la primera visita se interrogaba al paciente sobre su conocimiento en 8 conceptos establecidos en la guía GEMA¹⁰ sobre el asma y su farmacología. En todas las visitas se hacía educación terapéutica en estos conceptos:



- Conocer que el asma es una enfermedad crónica y necesita tratamiento continuo, aunque no tenga sintomatología.
 - Saber las diferencias que existen entre inflamación y broncoconstricción.
 - Diferenciar los fármacos “controladores” de la inflamación, de los “aliviadores” de la obstrucción.
 - Reconocer los síntomas de la enfermedad.
 - Usar correctamente los inhaladores.
 - Identificar y evitar en lo posible los desencadenantes.
 - Reconocer los signos y síntomas de agravamiento de la enfermedad (pérdida de control).
 - Actuar ante un deterioro de su enfermedad para prevenir la crisis o exacerbación.
- Educación en la autoadministración de fármacos: Tanto de los dispositivos de inhalación como de las jeringas autoinyectables de los fármacos biológicos.
 - Manejo de las comorbilidades: Colaborando en el manejo de las comorbilidades habituales en el asma y su impacto sobre la sintomatología asmática.

5.5 VARIABLES

Variables independientes:

- Edad: Expresada en años
- Sexo: Hombre o mujer
- Comorbilidades: Poliposis nasal, reflujo gastroesofágico, sobrepeso, osteoporosis, ansiedad, depresión, fibromialgia, otras
- Anticuerpo monoclonal prescrito: mepolizumab, benralizumab, reslizumab
- Uso previo de Omalizumab: Si/No
- Conocimiento de la patología y farmacología: De 0 a 8 puntos



Variables dependientes:

- Calidad de vida: De 1 a 7 puntos en el test mini *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ)
- Adherencia
 - Inhaladores
 - Test de Adherencia a los Inhaladores (TAI): De 10 a 50 puntos
 - Registro de dispensación en receta electrónica: De 0 % a 100 %
 - Adherencia adecuada (≥ 90 %): Si / No
 - Test de Morisky-Green: Si / No
 - Anticuerpo monoclonal: De 0 % a 100 %. Registro de dispensación del programa de prescripción y dispensación hospitalaria
- Dosis de CSO basal: Expresado en mg de prednisona
- Exacerbaciones
 - Ciclo de CSO oral
 - Visitas a urgencias hospitalarias/atención primaria
 - Ingresos hospitalarios
- Acontecimientos adversos por medicamentos
- Función pulmonar
 - FEV1

5.6 INSTRUMENTOS DE MEDIDA

A continuación, se detallan las características más importantes de los instrumentos de medida utilizados para la recogida de datos.

5.6.1 miniAQLQ

El test miniAQLQ es la versión reducida del test AQLQ, diseñado y validado para medir la calidad de vida en pacientes asmáticos. El propio paciente debe contestar las preguntas sin ser influenciado por el profesional sanitario.



Este test (Anexo 6) consta de 15 preguntas con conceptos relacionados con la calidad de vida de los pacientes, con 7 opciones de respuesta en función de la frecuencia en la que se presenten los síntomas o situaciones que se cuestionan.

Estas preguntas se pueden agrupar en dominios en función de la temática, siendo estos los síntomas (5 preguntas), la limitación de la actividad (4 preguntas), la función emocional (3 preguntas) y los estímulos ambientales (3 preguntas).

Cada pregunta otorgará una puntuación en función de la respuesta obtenida, siendo ésta entre 1 y 7 puntos. Una menor puntuación implica una menor calidad de vida y una mayor puntuación implica una mayor calidad de vida.

Para el cálculo de la puntuación final, se calculará la media de las puntuaciones obtenidas en las 15 preguntas, siendo el resultado del test 1 punto para la peor calidad de vida medible y 7 puntos para la mejor calidad de vida medible.

Para valorar el cambio en la calidad de vida de los pacientes tras la intervención, se considera que una mejora de 0,5 puntos es la mínima diferencia clínicamente relevante¹⁵⁸. Una diferencia de 1 punto implica un cambio moderado en la calidad de vida, y una diferencia $\geq 1,5$ puntos implican un gran cambio en la calidad de vida.

5.6.2 Test de Adhesión a los Inhaladores

El test TAI es un test diseñado y validado para valorar las dificultades en la adherencia al tratamiento con inhaladores de las personas con asma o EPOC. El propio paciente debe contestar las preguntas sin ser influenciado por el profesional sanitario.

Este test (Anexo 7) consta de 10 preguntas orientadas al paciente con 5 opciones de respuesta en función de la frecuencia en las que se den las situaciones formuladas en la pregunta.

Cada pregunta otorgará una puntuación en función de la respuesta obtenida, siendo esta entre 1 y 5 puntos. Una menor puntuación implica una menor adherencia y una mayor puntuación implica una mayor adherencia al tratamiento inhalado.

Para el cálculo de la puntuación final, se calculará el sumatorio de las puntuaciones obtenidas en las 10 preguntas, siendo el resultado del test 10 puntos para la peor adherencia medible y 50 puntos para la mejor adherencia medible.



Además, el test también consta de 2 preguntas adicionales orientadas al profesional sanitario sobre el conocimiento del paciente de su farmacoterapia y su técnica inhalatoria.

En función de las respuestas obtenidas en el test, además de un dato numérico con el que valorar la adherencia terapéutica, en pacientes no adherentes permite la identificación de la falta de adherencia, siendo esta clasificable como errática, deliberada o inconsciente. Es posible obtener una puntuación de máxima adherencia en el test y sin embargo una falta de adherencia inconsciente, esto se medirá con las 2 preguntas orientadas al profesional sanitario.

5.6.3 Test de adherencia de Morisky-Green

Este test fue desarrollado por Morisky, Green y Levine para valorar la adherencia de los pacientes con hipertensión arterial. Desde entonces, ha sido validado para diversas enfermedades crónicas¹⁵⁹.

Es un test inespecífico que consta de 4 preguntas con respuesta dicotómica (si/no) y que pretende valorar si el paciente está siguiendo su plan farmacoterapéutico de forma óptima.

Si el paciente responde las 4 preguntas de manera correcta, se considera adherente a la medicación. Si alguna de las preguntas es contestada de manera incorrecta, entonces el paciente se considera no adherente.

5.7 TAMAÑO MUESTRAL

La estimación del tamaño de muestra se realizó con el objetivo de poder detectar diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la variable principal, la calidad de vida.

Para su cálculo se utilizó el Software epidemiológico EPIDAT® 4.2¹⁶⁰. Se consideró un test de hipótesis bilateral, con riesgo α de 0,05 y β de 0,02. La diferencia mínima a detectar se estableció en 1 punto en el cuestionario miniAQLQ, esperando detectar al menos un cambio moderado en la calidad de vida. Se tuvo en cuenta la varianza de otros estudios de calidad de vida en pacientes asmáticos, a pesar de que en ninguno se representaba



concretamente la población estudiada y, estimando un 10 % de pérdidas, el número mínimo de pacientes requeridos para llevar a cabo el estudio fue de 28.

5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados descriptivos de los pacientes incluidos en el estudio se presentaron como media y desviación estándar (DE) para las variables con distribución normal y mediana y rango intercuartílico (RIQ) para las que no seguían una distribución normal. Las variables cualitativas se presentaron con frecuencias y porcentajes. Para comprobar la hipótesis de normalidad se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizó un análisis bivalente para establecer posibles diferencias entre los grupos de análisis usando el test de Wilcoxon rank para los grupos apareados y la correlación de Spearman (ρ) para estudiar la asociación entre las variables cuantitativas.

Se estableció como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el CCEIBA. Durante todo el estudio se siguieron los Principios Éticos para las Investigaciones médicas en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki, actualizada en la 64ª asamblea general de Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013, de la Asociación Médica Mundial. Además, en todo momento se garantizó la protección de datos personales según la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Todos los pacientes del estudio dieron su consentimiento informado por escrito tras leer la hoja de información al paciente. Estos dos documentos se presentan en los Anexos 8 y 9.



V. RESULTADOS

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

1. RESULTADOS DE LA FASE I. IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

1.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica identificó un total de 257 publicaciones en las bases de datos consultadas y, además, se identificaron 3 publicaciones en la búsqueda de literatura gris. De las 260 publicaciones identificadas, 43 se eliminaron por tratarse de duplicados. De las 217 publicaciones restantes, 199 fueron excluidas tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión sobre el título y el resumen. En general, las publicaciones excluidas cumplían más de uno de los criterios de exclusión, pero se registró, al menos, uno de los criterios para cada publicación:

- Texto completo no disponible (n = 1)
- No trata sobre asma (n = 70)
- No es revisión sistemática (n = 22)
- No hay intervenciones por parte de personal sanitario (n = 99)
- No participan farmacéuticos en la intervención (n = 7)

De los 18 trabajos restantes, se analizó el artículo completo y se excluyeron 9 de ellos por los siguientes motivos:

- No es revisión sistemática (n=2)
- No expresa resultados en salud (n=2)
- No se centra en asma (n=5)

En la siguiente tabla (Tabla 4) se recogen las publicaciones excluidas junto al motivo de su exclusión.



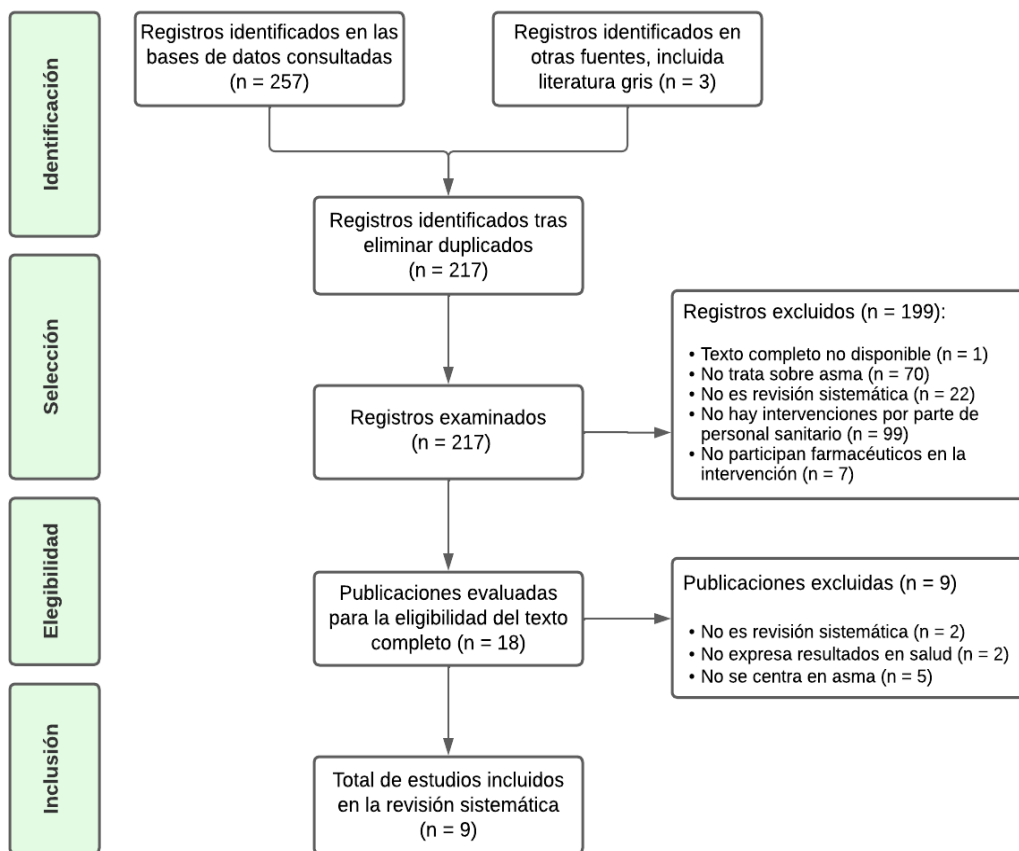
Tabla 4. Publicaciones excluidas tras la revisión del texto completo y el motivo de su exclusión.

Publicación	Motivo de exclusión
Santos PM, Noblat L, Cruz ÁA. A policy of free access to asthma medicines in Brazil: an opportunity for pharmacists to optimize asthma treatment. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2013;35(4):510-2. doi: 10.1007/s11096-013-9807-7.	No es revisión sistemática
Crespo-Gonzalez C, Fernandez-Llimos F, Rotta I, et al. Characterization of pharmacists' interventions in asthma management: A systematic review. <i>J Am Pharm Assoc (2003).</i> 2018;58(2):210-9. doi: 10.1016/j.japh.2017.12.009.	No expresa resultados en salud
Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. <i>Int J Pharm Pract.</i> 2018;26(5):387-97. doi: 10.1111/ijpp.12462	No se centra en asma
Maricoto T, Monteiro L, Gama JMR, et al. Inhaler Technique Education and Exacerbation Risk in Older Adults with Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2019;67(1):57-66. doi: 10.1111/jgs.15602.	No se centra en asma
Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014;2014(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.	No se centra en asma
Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. <i>JAMA.</i> 2018;320(23):2461-73. doi: 10.1001/jama.2018.19271.	No se centra en asma
Benavides S, Rodriguez JC, Maniscalco-Feichtl M. Pharmacist involvement in improving asthma outcomes in various healthcare settings: 1997 to present. <i>Ann Pharmacother.</i> 2009;43(1):85-97. doi: 10.1345/aph.1K612.	No es revisión sistemática
Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;(2):CD010398. doi: 10.1002/14651858.CD010398.	No se centra en asma
Adunlin G, Mahdavian S. The Effectiveness of Pharmacist Interventions on Asthma Management: A Systematic Review. <i>Journal of Asthma & Allergy Educators.</i> 2012;3(6):264-73. doi:10.1177/2150129712464775	No expresa resultados en salud

Finalmente, 9 revisiones sistemáticas fueron incluidas para su análisis^{129,130,161-167} (Figura 6).



Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA, sobre la búsqueda estructurada y la selección de estudios.



1.2 ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

De manera general, la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas fue baja acorde a los criterios de la herramienta AMSTAR 2. Únicamente una de las revisiones incluidas presentó un nivel de confianza alto¹⁶¹, dos de las revisiones incluidas presentaron un nivel de confianza bajo^{163,166} y las otras seis revisiones incluidas presentaron un nivel de confianza críticamente bajo^{129,130,162,164,165,167}. En la Tabla 5 se recogen los resultados de cada uno de los dominios de la herramienta AMSTAR 2 para el análisis de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis incluidos.



Tabla 5. Análisis de la calidad de las revisiones sistemáticas con/sin metaanálisis incluidas según la herramienta AMSTAR 2.

Dominios AMSTAR 2	Steed <i>et al.</i> 2019	Dokbua <i>et al.</i> 2018	Mubarak <i>et al.</i> 2019	Mes <i>et al.</i> 2018	Mahdavi <i>et al.</i> 2021
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	SI	SI	SI	SI	SI
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	SI	NO	SI	SI	Si parcial
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños a incluir en la revisión?	SI	NO	SI	SI	NO
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda exhaustiva?	SI	SI parcial	SI	Si parcial	Si parcial
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	NO	NO	SI	SI	SI
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	SI	SI	SI	NO	SI
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	SI	SI	NO	NO	NO
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	SI parcial	NO	SI	SI	Si parcial
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el RS de los estudios individuales incluidos en la revisión?	SI	SI	SI	SI	SI
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	SI	NO	NO	NO	NO
11. Si se realizó un MA ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	SI	SI	SI	SI	NO
12. Si se realizó un MA ¿Los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del RS en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?	SI	NO	NO	SI	NO
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el RS de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la	SI	SI	SI	SI	NO



revisión?					
14. ¿Los autores de la revisión proporcionan una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	SI	SI	SI	SI	NO
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	SI	NO	SI	SI	NO
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	SI	SI	SI	SI	SI
Nivel de confianza	Alta	Críticamente baja	Baja	Baja	Críticamente baja

MA: Metaanálisis, PICO: Población – Intervención – Comparación - Resultados, RS: Riesgo de Sesgo

Tabla 5. Análisis de la calidad de las revisiones sistemáticas con/sin metaanálisis incluidas según la herramienta AMSTAR 2 (continuación).

Dominios AMSTAR 2	Fathima <i>et al.</i> 2013	Mohammed, <i>et al.</i> 2016	García - Cárdenas <i>et al.</i> 2015	Jia <i>et al.</i> 2020
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	SI	SI	SI	SI
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	NO	NO	SI	SI
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños a incluir en la revisión?	NO	SI	SI	SI
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda exhaustiva?	SI parcial	SI	SI	SI parcial
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	NO	SI	SI	SI
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	SI	NO	NO	SI
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una	NO	NO	NO	NO



lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?				
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Si parcial	SI	SI	SI
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el RS de los estudios individuales incluidos en la revisión?	NO	SI	NO	SI
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	NO	NO	SI	NO
11. Si se realizó un MA ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	SI	No MA	SI
12. Si se realizó un MA ¿Los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del RS en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?	No MA	SI	No MA	SI
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el RS de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	NO	SI	SI	SI
14. ¿Los autores de la revisión proporcionan una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	NO	SI	SI	SI
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	SI	No MA	NO
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	SI	SI	SI	SI
Nivel de confianza	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja

MA: Metaanálisis, PICO: Población – Intervención – Comparación - Resultados, RS: Riesgo de Sesgo

En cuanto a los dominios críticos, ninguno de los autores proporcionó una lista de estudios excluidos justificando el motivo de su exclusión (dominio 7), con la excepción de Steed *et al.*¹⁶¹ y Dokbua *et al.*¹⁶². Por otro lado, Dokbua *et al.*¹⁶², Fathima *et al.*¹⁶⁵ y Mohammed *et al.*¹⁶⁴. no declaran explícitamente que los métodos de la revisión fueran



establecidos previamente a su realización, ni justifican posibles desviaciones en el protocolo (dominio 2).

En los trabajos de Fathima *et al*¹⁶⁵. y García-Cárdenas *et al*¹²⁹. no se usa una técnica satisfactoria para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en las revisiones (dominio 9). Además, Fathima *et al*¹⁶⁵. tampoco consideran el riesgo de sesgo de los estudios individuales al discutir los resultados en la revisión (dominio 13), al igual que Mahdavi *et al*¹³⁰. Este último trabajo tampoco utiliza un método apropiado para la combinación estadística de los resultados (dominio 11), ni llevan a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación ni se discute su posible impacto en los resultados de la revisión (dominio 15). En este último dominio también presentan una respuesta negativa las revisiones de Dokbua *et al*¹⁶². y Jia *et al*¹⁶⁷.

En cuanto a los dominios no críticos, todas las revisiones realizaron sus preguntas de investigación y sus criterios de inclusión incluyendo todos los componentes PICO (dominio 1) y todos los autores informaron de fuentes potenciales de conflicto de interés, incluyendo fuentes de financiación (dominio 16). Todas las revisiones describieron los estudios incluidos con suficiente detalle, o al menos parcialmente (dominio 8), con la excepción de Dokbua *et al*¹⁶²., y también proporcionaron explicaciones de manera satisfactoria para la heterogeneidad observada y la discutieron en los resultados (dominio 14), con la excepción de Dokbua *et al*¹⁶². y Fathima *et al*¹⁶⁵. Únicamente las revisiones de Steed *et al*¹⁶¹. y García-Cárdenas *et al*¹²⁹. reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión (dominio 10).

1.3 ESTUDIOS INCLUIDOS

Todas las revisiones incluidas tenían como objetivo identificar intervenciones realizadas por farmacéuticos, individualmente o en conjunto con otros profesionales de la salud, centradas en el paciente asmático y analizar su asociación con la obtención de resultados clínicos favorables.

En el caso de la revisión sistemática de Steed *et al*¹⁶¹., la intervención se realizaba sobre los farmacéuticos, y a su vez éstos mismos sobre los pacientes, y se medían los resultados de las intervenciones en los dos colectivos, farmacéuticos y pacientes. Por otro lado, en las revisiones de Fathima *et al*¹⁶⁵., Mohammed *et al*¹⁶⁴., Jia *et al*¹⁶⁷., y Steed *et al*¹⁶¹. las intervenciones fueron realizadas en pacientes con otras patologías además



de asma, principalmente EPOC, aunque también otras como diabetes, hipertensión, epilepsia, osteoporosis, depresión, dislipemia, insuficiencia cardíaca, cáncer, migraña, artritis, rinitis alérgica, e insomnio. Para estas revisiones sistemáticas se tuvieron en cuenta únicamente los resultados relativos al asma.

En cuanto a la financiación, Mubarak *et al*¹⁶³., García-Cárdenas *et al*¹²⁹. y Jia *et al*¹⁶⁷. no incluyen declaración de financiación en los artículos publicados, Mohammed *et al*¹⁶⁴., Mahdavi *et al*¹³⁰. y Jia *et al*¹⁶⁷. declaran no haber recibido financiación y Dokbua *et al*¹⁶²., Mes *et al*¹⁶⁶. y Steed *et al*¹⁶¹. declararon haber recibido financiación por una universidad y dos institutos de investigación respectivamente. En lo que respecta al conflicto de interés, 2 de los autores de la revisión de Dokbua *et al*¹⁶². declararon ser autores de algunos de los estudios primarios incluidos, y varios de los autores de la revisión de Mes *et al*¹⁶⁶. declararon conflictos de interés relacionados con el cobro de becas educativas, honorarios por parte de empresas personales, de consultoría y por participación en ponencias. Los autores de las demás revisiones^{129,130,161,163-165,167} no declararon conflictos de interés.

Con este objetivo, todas las revisiones incluyeron un número variable de estudios primarios con pacientes asmáticos: Fathima *et al*¹⁶⁵. 9 estudios, Mubarak *et al*¹⁶³. 23 estudios, Dokbua *et al*¹⁶². 12 estudios, García-Cárdenas *et al*¹²⁹. 21 estudios, Mahdavi *et al*¹³⁰. 21 estudios, Mohammed *et al*¹⁶⁴. 4 estudios, Jia *et al*¹⁶⁷. 7 estudios, Mes *et al*¹⁶⁶. 11 estudios y Steed *et al*¹⁶¹. 13 estudios. Sin embargo, y debido a que muchos de los estudios primarios fueron incluidos en más de una revisión sistemática, el número total de estudios originales fue 51: 22 ECA, 6 ECA *cluster*, 1 ensayo aleatorizado *cluster*, 6 ensayos controlados, 11 estudios de tipo antes-después, 4 estudios de casos y controles y 1 estudio de cohortes. Esto incluyó un total de 12.796 pacientes asmáticos adultos y pediátricos. La severidad del asma de los pacientes incluidos en los estudios no fue indicada en la mayoría de las revisiones sistemáticas, con la excepción de Mubarak *et al*¹⁶³., que incluyó pacientes con asma moderada o severa, y Dokbua *et al*¹⁶²., que incluyó pacientes con asma leve, moderada y severa y realizó un subgrupo compuesto por los pacientes con asma moderada y severa.

Las intervenciones fueron realizadas por farmacéuticos en todas las revisiones, y en la revisión de Mubarak *et al*¹⁶³., fue en colaboración con médicos de Atención primaria. La mayoría fueron realizadas por farmacéuticos comunitarios, pero en las revisiones de



García-Cárdenas *et al*¹²⁹, Mohammed *et al*¹⁶⁴, Jia *et al*¹⁶⁷. y Mes *et al*¹⁶⁶. se incluyeron estudios donde las intervenciones fueron realizadas en entorno hospitalario¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

Las intervenciones consistieron en su mayoría en programas de educación al paciente en su patología^{129,130,161,163,165-167}, apoyo a la autogestión del asma^{129,162,165}, mejorar la técnica inhalatoria^{161,165-167}, revisión de la farmacoterapia^{129,164,166}, detección y solución de problemas relacionados con la medicación¹²⁹ y derivación temprana al médico de atención primaria o especialista^{129,165}.

Las 9 revisiones incluyeron un total de 51 estudios primarios que reportaron resultados referentes al impacto del papel del farmacéutico sobre diferentes variables relacionadas con la salud: calidad de vida^{130,161-164}, control del asma^{129,130,161-163,165}, capacidad pulmonar^{129,130,163}, adherencia terapéutica^{162,166,167} o técnica inhalatoria^{130,161,163,167}. Otras de las variables recogidas fueron el conocimiento de la patología¹⁶³, severidad del asma^{129,130,162,163}, síntomas del asma^{129,163}, uso de SABA^{130,163}, deshabitación tabáquica¹⁶², número de visitas a profesionales de la salud^{161,163}, adherencia a la intervención¹⁶¹, efectos adversos de la intervención¹⁶², y coste-beneficio de la intervención^{161,163}.

En la Tabla 6 se presenta un resumen detallado de las características de las revisiones sistemáticas seleccionadas.

1.4 IMPACTO EN RESULTADOS EN SALUD

Cada día cobran más importancia los resultados finales en salud. Como objetivos finales de la asistencia sanitaria podemos encontrar el mejorar la calidad de vida de las personas, ayudarles a vivir más y hacerlo a un coste razonable. Estos y solo estos son los verdaderos resultados finales: estado de salud, supervivencia y coste.

En asma, además de resultados en salud finales, es posible medir otros intermedios que mantienen relación con los dichos, como puede ser el control del asma o la adherencia terapéutica entre otros.

El impacto de las intervenciones realizadas por farmacéuticos en la calidad de vida, control del asma, capacidad pulmonar, adherencia terapéutica y técnica inhalatoria de los pacientes asmáticos se detalla en los siguientes apartados.



Tabla 6. Características de las revisiones sistemáticas seleccionadas

Autor / año	Objetivo	Estudios primarios (n y diseño)	Participantes (n y tipo)	Severidad del asma	Profesional que interviene	Intervención	Entorno	Resultados	Otros resultados
Fathima et al. 2013	Evaluar el papel de los farmacéuticos comunitarios en la prestación de servicios de detección con/sin tratamiento posterior de la EPOC no diagnosticada y el asma no controlada	3 ECA, 1 ECA cluster, 2 caso-control, 1 antes-después, 2 controlados	5.200 / Adultos y pediátricos	No indicado	Farmacéutico	Educación al paciente, técnica inhalatoria, autogestión, derivación al médico	Atención primaria	Control del asma	
Mubarak et al. 2019	Investigar el impacto de la colaboración entre el farmacéutico comunitario y el médico de atención primaria en el manejo del asma	6 ECA, 4 ECA cluster, 3 controlados, 7 antes-después, 3 caso-control	8.749 / Adultos y pediátricos	Moderada / severa	Farmacéutico / Médico	Educación al paciente y atención farmacéutica	Atención primaria	Calidad de vida, control del asma, capacidad pulmonar, técnica inhalatoria	Correcto uso de fármacos, conocimiento del asma, severidad y síntomas del asma, visitas al hospital o urgencias, uso de SABA, coste-beneficio de la intervención
Dokbua et al. 2018	Evaluar los efectos de un servicio proporcionado por farmacéuticos comunitarios que contiene apoyo para el autocuidado de pacientes asmáticos comparado con la atención habitual	6 ECA, 1 antes-después, 5 controlados	2.121 / Adultos y pediátricos	Leve, moderada y severa (subgrupo moderada y severa)	Farmacéutico	Apoyo a la autogestión	Atención primaria	Calidad de vida, control del asma, adherencia terapéutica	Efectos adversos del servicio de salud, manejo de problemas relacionados con la farmacoterapia, deshabitación tabáquica, optimización de la farmacoterapia, severidad del asma

ECA = Ensayo clínico aleatorizado, EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SABA = Agonista β_2 adrenérgico de acción corta



Tabla 6. Características de las revisiones sistemáticas seleccionadas (continuación)

Objetivo	Estudios primarios (n y diseño)	Participantes (n y tipo)	Severidad del asma	Profesional que interviene	Intervención	Entorno	Resultados	Otros resultados
García-Cárdenas et al. 2015	7 ECA, 2 ECA cluster, 2 aleatorizado cluster, 8 antes-después	3.143 / Adultos	No indicado	Farmacéutico	Educación al paciente, derivación al médico, revisión de la medicación, plan de manejo del asma, detección y solución de problemas relacionados con la medicación	Atención primaria y hospital (1)	Control del asma, capacidad pulmonar	Severidad y síntomas del asma
Mahdavi et al. 2021	9 ECA, 2 ECA cluster, 1 cohortes, 5 controlados, 1 caso-control, 3 antes-después	4.677 / Adultos y pediátricos	No indicado	Farmacéutico	Educación al paciente	Atención primaria	Calidad de vida, control del asma, capacidad pulmonar, técnica inhalatoria	Uso de SABA, severidad del asma
Mohammed et al. 2016	2 ECA, 1 antes-después, 1 prospectivo controlado	1.324 / Adultos y pediátricos	No indicado	Farmacéutico	Revisión de la medicación y manejo de la farmacoterapia	Atención primaria y hospital (1)	Calidad de vida	

ECA = Ensayo clínico aleatorizado, SABA = Agonista β_2 adrenérgico de acción corta



Tabla 6. Características de las revisiones sistemáticas seleccionadas (continuación)

	Objetivo	Estudios primarios (n y diseño)	Participantes (n y tipo)	Severidad del asma	Profesional que interviene	Intervención	Entorno	Resultados	Otros resultados
Jia et al. 2020	Evaluar el efecto de las intervenciones dirigidas por farmacéuticos en el tratamiento del asma y EPOC	7 ECA	886 / Adultos	No indicado	Farmacéutico	Educación al paciente, técnica inhalatoria	Atención primaria y hospital (2)	Adherencia terapéutica, técnica inhalatoria	
Mes et al. 2018	Evaluar cuán efectivas son las intervenciones dirigidas por farmacéuticos para mejorar la adherencia a la medicación en adultos con asma	11 ECA	2.308 / Adultos	No indicado	Farmacéutico	Educación al paciente, atención a las percepciones de los pacientes y aspectos prácticos del tratamiento (técnica inhalatoria).	Atención primaria y hospital (3)	Adherencia terapéutica	
Steed et al. 2019	Evaluar la efectividad y la seguridad de las intervenciones de promoción de la salud para cambiar la práctica profesional de los trabajadores de las farmacias comunitarias y mejorar los resultados para sus usuarios	5 ECA, 8 ECA cluster	4.537 / Adultos y pediátricos	No indicado	Farmacéutico	Educación al paciente y técnica inhalatoria	Atención primaria	Calidad de vida, control del asma, técnica inhalatoria	Comportamiento del farmacéutico, adherencia a la intervención, visitas a profesionales de la salud, coste-eficacia de la intervención

ECA = Ensayo clínico aleatorizado, EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica



No fue posible realizar los análisis de subgrupos planeados debido al bajo número de estudios incluidos en el entorno hospitalario y con pacientes con asma grave. Tampoco fue posible realizar el análisis de subgrupos de revisiones sistemáticas con calidad moderada o alta puesto que solo se incluyó una.

1.4.1 CALIDAD DE VIDA

Cinco revisiones^{130,161-164} comunicaron resultados sobre el impacto de la Atención farmacéutica en la calidad de vida de los pacientes asmáticos, medida mediante diferentes cuestionarios como el AQLQ y variantes, el *Living With Asthma Questionnaire*, *Nottingham Health Profile*, *asthma assesment form*, *asthma related quality of life questionnaire* y otros. Las revisiones de Mubarak *et al*¹⁶³, Mahdavi *et al*¹³⁰, y Steed *et al*¹⁶¹ reportaron resultados mostrando beneficio pero con una alta heterogeneidad.

Mubarak *et al*¹⁶³ incluyeron 15 estudios que reportaban datos de calidad de vida, de los cuales 13 mostraban una mejora estadísticamente significativa y 3 no mostraban diferencias. De estos 15, solo 6 pudieron ser incluidos en el MA, mostrando una DM -0,2 (IC95% -0,64 – 0,2) a favor de la colaboración de farmacéuticos comunitarios y médicos de atención primaria frente al control, aunque no estadísticamente significativa (p = 0,3), con evidencia de heterogeneidad elevada entre estudios (I² = 95 %, p < 0,00001).

Steed *et al*¹⁶¹ agruparon en su MA 5 estudios que reportaban datos de calidad de vida en población asmática, mostrando beneficio estadísticamente significativo con una DM 0,38 (IC95% 0,08 – 0,67) también con elevada hetrogeneidad (I² = 80,6 %, p < 0,0001). Por último, Mahdavi *et al*¹³⁰ también reportaron datos de calidad de vida en su MA que incluyó 6 estudios, mostrando una DM -0,241 (IC95% -0,36 - -0,12) a favor de las intervenciones farmacéuticas estadísticamente significativa, con elevada heterogeneidad (I² = 66,3 %, p = 0,011).

Por otro lado, una de las revisiones incluidas, Dokbua *et al*¹⁶², incluyó 7 estudios en su MA mostrando beneficios a favor de las intervenciones farmacéuticas con una DM 0,23 (IC95% 0,12 – 0,34) sin evidencia de heterogeneidad entre estudios (I² = 0 %, p = 0,725). Se realizó un análisis de subgrupos comparando los resultados en pacientes con asma no controlada frente a aquellos con cualquier nivel de asma mostrando un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con cualquier nivel de asma con una DM 0,35 (IC95% 0,13 – 0,58).



En último lugar, la revisión de Mohammed *et al*¹⁶⁴., incluyó 4 estudios, de los cuales 3 mostraban resultados positivos sobre las intervenciones farmacéuticas y la calidad de vida. De estos, únicamente 2 pudieron incluirse en su MA, obteniendo resultados no significativos ($p = 0,09$) con una MD 0,17 (IC95% -0,03 – 0,36), sin evidencia de heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 0 \%$, $p = 0,85$).

1.4.2 CONTROL DEL ASMA

En relación al impacto de la Atención farmacéutica en el control del asma, se encontraron 6 revisiones^{129,130,161–163,165} que comunicaron resultados medidos mediante diferentes cuestionarios como el ACT, el ACQ, el *Perceived Control of Asthma Questionnaire*, el *North of England Asthma Symptoms Scale*, el *asthma morbidity index* o el *asthma severity score*, o con otro tipo de variables, como por ejemplo, el porcentaje de pacientes con asma controlada.

Dos de las revisiones incluidas^{129,165} reportaban los resultados de manera únicamente narrativa, incluyendo en el caso de García-Cárdenas *et al*¹²⁹., diez estudios con resultados positivos en 9 de ellos, y resultados neutrales en el estudio restante, y en el caso de Fathima *et al*¹⁶⁵., se incluyeron 9 estudios con resultados positivos en todos ellos.

De las cuatro revisiones^{130,161–163} que expresaron sus resultados mediante MA, todas presentaron resultados que mostraron beneficio estadísticamente significativo. El trabajo de Mubarak *et al*¹⁶³., incluyó 10 estudios, de los cuales 8 mostraban beneficios estadísticamente significativos y los otros 8 sin significación estadística. De estos estudios, únicamente 8 pudieron incluirse en el MA, que mostró una DM 0,32 (IC95% 0,13 – 0,51) con evidencia de alta heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 81\%$, $p = 0,00001$). Por otro lado, el trabajo de Steed *et al*¹⁶¹., incluyó 8 estudios en su MA, obteniéndose una MD -0,2 (IC95% -0,4 – 0) a favor de la colaboración entre farmacéuticos comunitarios y médicos de atención primaria, también con gran heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 75\%$, $p < 0,0001$).

La revisión de Dokbua *et al*¹⁶². incluyó 6 estudios en su MA, cuyos resultados mostraron beneficio estadísticamente significativo con una DM 0,46 (IC95% 0,09 – 0,82) con una alta heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 82,6 \%$, $p < 0,0001$). En el análisis de subgrupos realizado entre pacientes con asma no controlada y pacientes con cualquier nivel de



asma, se obtuvo un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con asma no controlada, con una DM 0,71 (IC95% 0,13 – 1,29).

Por último, la revisión de Mahdavi *et al*¹³⁰, incluyó 3 estudios en su MA, que mostró beneficio estadísticamente significativo a favor de la atención farmacéutica con una DM -0,15 (IC95% -0,28 - -0,01), sin evidencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 0 \%$, $p = 0,765$).

1.4.3 CAPACIDAD PULMONAR

Sobre el impacto de la Atención farmacéutica en la capacidad pulmonar, se encontraron 3 revisiones^{129,130,163} que comunicaron resultados medidos mediante diferentes parámetros como el flujo espiratorio máximo (PEF), el FEV₁, la capacidad vital o el ratio FEV₁ / Capacidad vital forzada (CVF).

Dos de las revisiones^{130,163} reportaron sus resultados mediante MA. Mahdavi *et al*¹³⁰, incluyeron 5 estudios en los que se medía la capacidad pulmonar como la tasa de PEF, y su análisis mostró un pequeño beneficio estadísticamente significativo a favor de la Atención farmacéutica con una DM 0,13 (IC95% 0,01 – 0,26) y sin evidencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 0 \%$, $p = 0,907$). La revisión de Mubarak *et al*¹⁶³, incluyó 8 estudios que median la capacidad pulmonar como la tasa de PEF, de los cuales 4 no mostraban diferencias, 5 estudios que median la capacidad pulmonar como FEV₁, de los cuales otros 4 tampoco mostraban diferencias, y, por último, 2 estudios que median la capacidad pulmonar como el ratio FEV₁ / CVF, de los cuales ninguno mostró diferencias. De los estudios cuyo resultado fue la tasa de PEF, únicamente 4 pudieron ser incluidos en el MA, obteniéndose un pequeño beneficio estadísticamente significativo a favor de la colaboración entre farmacéuticos comunitarios y médicos de atención primaria con una DM 0,2 (95%IC 0,05 – 0,34) con una baja heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 22,5 \%$, $p = 0,28$). De los estudios cuyo resultado fue el FEV₁, únicamente 2 pudieron ser incluidos en el MA, obteniéndose un beneficio mínimo no significativo ($p = 0,55$) con una DM 0,06 (IC95% -0,13 – 0,25), sin evidencia de heterogeneidad entre ambos estudios ($I^2 = 0 \%$, $p = 0,6$).

El trabajo realizado por García-Cárdenas *et al*¹²⁹, expresa su revisión de manera únicamente narrativa, e incluye 11 estudios en los que se mide la capacidad pulmonar con diferentes variables, y en algunos casos medidas en la farmacia comunitaria, en



otros casos por el propio paciente y en otros casos por el médico. Cinco de los estudios incluidos utilizan el PEF como medida, de los cuales únicamente tres reportaron beneficios (y solo dos de ellos de manera estadísticamente significativa), tres estudios midieron sus resultados mediante FEV₁ y los tres mostraron beneficio estadísticamente significativo, un estudio midió sus resultados mediante la ratio FEV₁ / CVF sin presentar beneficios, y, por último, dos estudios midieron la CV, FEV₁ y FVC sin mostrar beneficios atribuibles a la atención farmacéutica.

1.4.4 ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Sobre el impacto de la Atención farmacéutica en la adherencia terapéutica, 3 revisiones^{162,166,167} comunicaron resultados en forma de MA, cuyos resultados fueron medidos principalmente mediante cuestionarios subjetivos como el *Brief Medication Questionnaire*, el *Medication adherence report scale*, el *Morisky Medication Adherence Scale*, el *Malasian Medication Adherence Scale* o directamente la adherencia reportada por el paciente con preguntas directas como el número de olvidos de medicación. En algunos estudios también se midió la adherencia de manera objetiva mediante el registro de dispensación de recetas (3 estudios).

Dos de las revisiones^{162,166} reportaron resultados beneficiosos estadísticamente significativos a favor de las intervenciones farmacéuticas. El MA reportado en la revisión de Dokbua *et al*¹⁶², incluyó 3 estudios, obteniendo una DM 0,44 (IC95% 0,27 – 0,61) sin evidencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos (I² 0 %, p = 0,44). La revisión de Mes *et al*¹⁶⁶, incluyó 11 estudios de los cuales 6 reportaban intervenciones con efectos estadísticamente significativos en la adherencia terapéutica. El MA realizado mostró una DM 0,49 (IC95% 0,35 – 0,64) y con baja heterogeneidad entre los estudios incluidos (I² = 16,42 %, p = 0,28).

Por último, el trabajo publicado por Jia *et al*¹⁶⁷, mostró beneficios a favor de la atención farmacéutica en la adherencia terapéutica no significativos (p = 0,34). Incluyó 7 estudios, pero únicamente 2 pudieron ser incluidos en el MA, obteniendo un RR 1,16 (IC95% 0,86 – 1,55) con una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos (I² = 61 %, p = 0,11).



1.4.5 TÉCNICA INHALATORIA

Cuatro revisiones^{130,161,163,167} reportaron resultados en forma de MA sobre el impacto de la Atención farmacéutica en la técnica inhalatoria de los pacientes asmáticos.

Tres trabajos^{130,161,167} mostraron beneficios estadísticamente significativos. El MA realizado en la revisión de Jia *et al*¹⁶⁷, incluyó 4 estudios, de los cuales 3 incluyeron pacientes asmáticos y 1 incluyó pacientes con EPOC, teniendo estos últimos un peso del 42 % del total. Se obtuvo un RR 1,85 (IC95% 1,57 – 2,17) a favor de la Atención farmacéutica, con evidencia de una heterogeneidad media entre los estudios incluidos ($I^2 = 33 \%$, $p = 0,21$). La revisión de Steed *et al*¹⁶¹, incluyó 7 estudios, de los cuales únicamente 4 pudieron ser incluidos en el MA, obteniendo una DM 0,92 (IC95% 0,35 – 1,48) a favor de la intervención farmacéutica, con una elevada heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 82 \%$, $p < 0,0001$). Por último, la revisión publicada por Mahdavi *et al*¹³⁰, incluyó 4 estudios en su MA, mostrando una DM 0,79 (IC95% 0,05 – 1,54) con una muy elevada heterogeneidad ($I^2 = 93,4 \%$, $p < 0,0001$).

La revisión de Mubarak *et al*¹⁶³, reportó resultados beneficiosos con respecto al impacto de la colaboración del farmacéutico comunitario con el médico de atención primaria, pero a diferencia de los anteriores, no fueron estadísticamente significativos ($p = 0,26$). Incluyó 11 estudios, los cuales todos mostraban beneficio, pero únicamente 4 pudieron ser incluidos en el MA, obteniéndose una DM 0,52 (IC95% -0,39 – 1,44) con evidencia de elevada heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 98 \%$, $p < 0,00001$).

2. RESULTADOS FASE III. DESARROLLO DE UNA CONSULTA MONOGRÁFICA DE ASMA GRAVE Y ANÁLISIS DEL IMPACTO EN RESULTADOS EN SALUD.

2.1 CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

Los pacientes incluidos en la Consulta de Atención farmacéutica fueron un total de 36, todos ellos con diagnóstico de AERG en seguimiento en los hospitales adheridos al estudio. Los pacientes incluidos llevaban una mediana de 12 (RIQ 9,25) meses en tratamiento con un anticuerpo monoclonal para el asma en el momento de inclusión en el estudio, el 52,8 % con benralizumab y el 47,2 % con mepolizumab. Ninguno de los pacientes incluidos estaba en tratamiento con reslizumab, puesto que, a pesar de tener indicación y financiación por el SNS, solo estaba incluido en la guía farmacoterapéutica



de uno de los hospitales adheridos durante el estudio y ninguno de los pacientes en tratamiento con reslizumab cumplió todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Más de la mitad de los pacientes incluidos habían fracasado a un tratamiento biológico previo con omalizumab.

El 89 % de los pacientes presentaban alguna comorbilidad, siendo la más frecuente la poliposis nasal. El conjunto de los pacientes tenía un conocimiento medio de su patología y farmacología al inicio de la consulta de grado medio, con una mediana de 6 (RIQ 1) puntos.

Sus características demográficas y clínicas se muestran detalladamente en la Tabla 7.

Tabla 7. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes.

Características	Grupo intervención (n=36)
Edad - media ± DE	56 ± 12
Sexo - n (%)	
Hombre	8 (22.2 %)
Mujer	28 (77.8 %)
Anti IL-5 – n (%)	
Mepolizumab	17 (47.2 %)
Benralizumab	19 (52.8 %)
Omalizumab previo – n (%)	20 (55,6 %)
Comorbilidades – n (%)	
Poliposis nasal	15 (41,7 %)
Reflujo gastroesofágico	11 (30,6 %)
Osteoporosis	6 (18,6 %)
Sobrepeso	5 (13,9 %)
Fibromialgia	2 (5,6 %)
Ansiedad	2 (5,6 %)
Depresión	1 (2,8 %)
Otros	19 (52,8 %)
Conocimiento de la patología y farmacología – mediana (RIQ)	6 (1)
Alto – n (%)	13 (36,1 %)
Medio – n (%)	22 (61,1 %)
Bajo – n (%)	1 (2,7 %)

DE = desviación estándar, IL-5 = interleucina 5, RIQ = rango intercuartílico



De los 36 pacientes que accedieron a participar en el estudio, dos de ellos presentaron criterios de exclusión durante la intervención, por lo que fueron considerados pérdidas para los objetivos de efectividad.

- Uno de los pacientes cambió de diagnóstico durante la intervención y el anticuerpo monoclonal se mantuvo con una indicación fuera de ficha técnica para el síndrome de *Churg-Strauss*, por lo que el paciente salió del estudio.
- Uno de los pacientes discontinuó el tratamiento con el anticuerpo monoclonal durante la intervención por falta de eficacia, por lo que salió del estudio.

Sin embargo, los datos recogidos hasta el momento de exclusión de estos dos pacientes fueron utilizados para el descriptivo de acontecimientos adversos por medicamentos.

2.2 IMPACTO EN RESULTADOS EN SALUD

Un total de 34 pacientes fueron analizados para los objetivos de eficacia. A continuación, se exponen los resultados en salud obtenidos tras la intervención, estando algunos de ellos resumidos en la tabla 8.



Tabla 8. Principales resultados de la intervención.

Variable	Pre-intervención	Post-intervención	Diferencia	Valor p
MiniAQLQ – mediana (RIQ)	4,66 (1,6)	5,74 (1,39)	1,08	< 0,001
Adherencia a la MI medida como RDRE – % (RIQ)	63 (65)	96 (31)	33	< 0,001
Adherencia a la MI medida mediante TAI – mediana (RIQ)	50 (2)	50 (0)	0	-
Adherencia al anticuerpo monoclonal – mediana (RIQ)	98 (6)	98 (4)	0	-
CSO basal				
Dosis diaria – mg (RIQ)	7,5 (6)	6 (0,3)	1,5	-
Nº de pacientes	9	6	3	-
Pacientes con exacerbaciones - n				
Total de exacerbaciones	12	5	7	0,039
Ciclos CSO - n	28	6	22	-
Urgencias Atención primaria - n	11	5	6	-
Urgencias hospital - n	7	1	6	-
	2	0	2	-
FEV1 – mediana (RIQ)	82 (24)	81 (40)	1	-

AQLQ = *Asthma quality of life questionnaire*, CSO = corticosteroides orales, FEV1 = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, MI = Medicación Inhalada, TAI = Test de Adhesión a los Inhaladores, RDRE = Registro de dispensación de receta electrónica, RIQ = Rango intercuartílico.

2.2.1 CALIDAD DE VIDA

En la primera visita se midió la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario miniAQLQ y se obtuvo una mediana de 4,66 (RIQ 1,6) puntos. Tras 10 meses de atención farmacéutica, se volvió a medir la calidad de vida de los pacientes obteniendo una mediana de 5,74 (RIQ 1,39) puntos. La diferencia obtenida medida mediante el cuestionario miniAQLQ fue de 1,08 puntos ($p < 0,001$). La puntuación en el cuestionario MiniAQLQ de los pacientes incluidos antes y después de la intervención se resume en la Tabla 9 y se representa en la Figura 7.

La mejora fue significativa en los 4 dominios que constituyen el test. La mejora más relevante se obtuvo en el dominio de limitación de la actividad, con una mejoría de 0,75 (RIQ 1,75) puntos, seguida del dominio de los síntomas, con una mejoría de 0,4 (RIQ 2)



puntos. Los dominios con una menor mejoría fueron la función emocional con 0,33 (RIQ 1,66) puntos y los estímulos ambientales con 0,33 (RIQ) puntos.

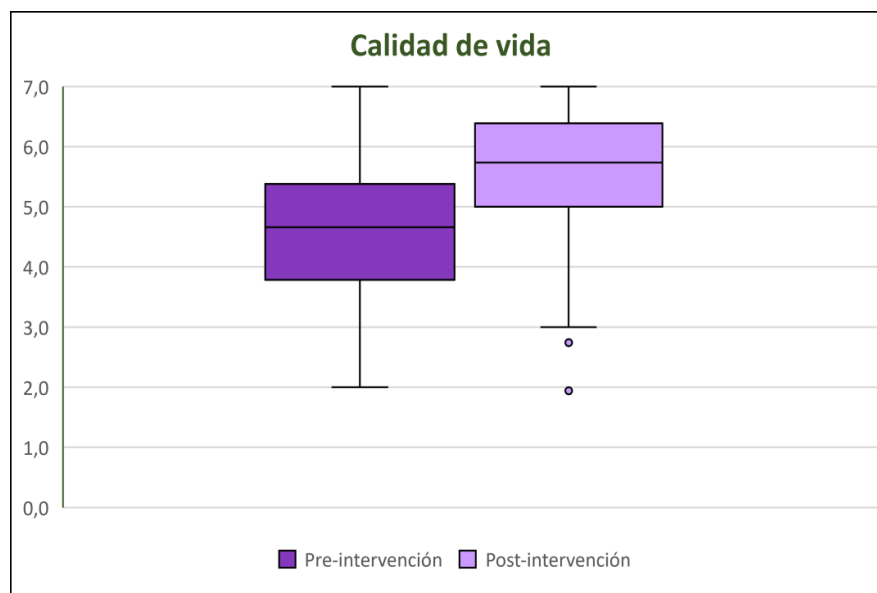
Los resultados de calidad de vida en la visita inicial no estaban correlacionados con el conocimiento sobre la patología y el tratamiento ($\rho = 0,242$ $p = 0,168$).

Tabla 9. Puntuaciones del cuestionario miniAQLQ antes y después de la intervención.

Rango de puntuación miniAQLQ	Pacientes pre-intervención - n (%)	Pacientes post-intervención - n (%)
Puntuación 0 - 1	0	0
Puntuación 1,1 - 2	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)
Puntuación 2,1 - 3	4 (11,8 %)	2 (5,9 %)
Puntuación 3,1 - 4	8 (23,5 %)	3 (8,8 %)
Puntuación 4,1 - 5	9 (26,5 %)	3 (8,8 %)
Puntuación 5,1 - 6	7 (20,6 %)	11 (32,4 %)
Puntuación 6,1 - 7	5 (14,7 %)	14 (41,2 %)
Mediana - n (RIQ)	4,66 (1,6)	5,74 (1,39)

miniAQLQ: mini Asthma Quality of Life Questionnaire, RIQ = Rango Intercuartílico

Figura 7. Puntuaciones del cuestionario miniAQLQ antes y después de la intervención.



2.2.2 ADHERENCIA TERAPÉUTICA

MEDICACIÓN INHALADA

En la primera visita, la adherencia terapéutica medida mediante el registro de dispensación de receta electrónica fue del 63 % (RIQ 65). Tras la intervención, la adherencia medida mediante ese mismo método fue del 96 % (RIQ 31), lo que implica una diferencia del 33 % estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Antes de la intervención un total de 9 (26,5 %) pacientes presentaban una adherencia a la terapia inhalada adecuada (≥ 90 %), y tras la intervención el número de pacientes ascendía a un total de 21 (61,8 %), lo que implica una diferencia del 35,3 % estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

Los porcentajes de adherencia de los pacientes incluidos antes y después de la intervención se resumen en la Tabla 9 y se representan en la figura 8.

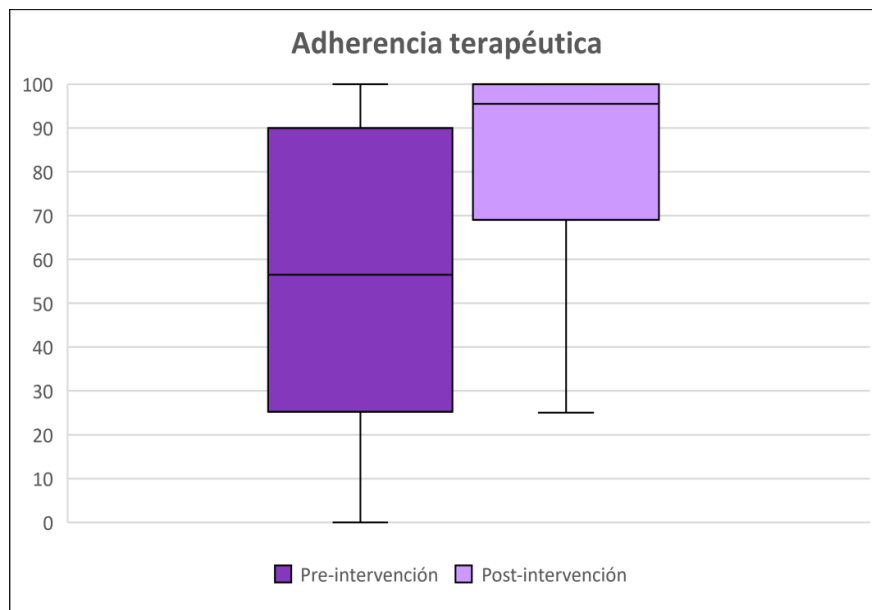
Tabla 10. Adherencia medida mediante el registro de dispensación de receta electrónica antes y después de la intervención.

Rango de puntuación de adherencia medida mediante RDRE	Pacientes pre-intervención - n (%)	Pacientes post-intervención - n (%)
0 – 10 %	4 (11,8 %)	0
10,1 – 20 %	4 (11,8 %)	0
20,1 – 30 %	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)
30,1 – 40 %	2 (5,9 %)	1 (2,9 %)
40,1 – 50 %	6 (17,6 %)	2 (5,9 %)
50,1 – 60%	0	0
60,1 – 70%	2 (5,9 %)	5 (14,7 %)
70,1 – 80 %	6 (17,6 %)	1 (2,9 %)
80,1 – 90 %	2 (5,9 %)	5 (14,7 %)
90,1 – 100 %	7 (20,6 %)	19 (55,9 %)
Mediana - % (RIQ)	63 % (65)	96 % (31)

RDRE: Registro de Dispensación de la Receta Electrónica, RIQ = Rango Intercuartílico



Figura 8. Adherencia medida mediante el registro de dispensación de receta electrónica antes y después de la intervención.



La adherencia terapéutica también fue medida mediante el cuestionario TAI, obteniéndose 50 (RIQ 2) puntos antes y 50 (RIQ 0) puntos tras la intervención. No hubo diferencias en esta medida.

Por último, con relación al test de Morisky-Green, en la primera visita un total de 32 (94 %) pacientes refirieron ser adherentes a la medicación. En la última visita, el total de los 34 (100 %) pacientes incluidos en el estudio refirieron ser adherentes.

Ambos métodos con resultados numéricos, el RDRE y el TAI obtuvieron resultados estadísticamente diferentes en los pacientes ($p = 0,012$).

El conocimiento de los pacientes sobre la patología y la farmacología no resultó relacionado con la adherencia medida en la visita inicial, ni con los resultados del registro de dispensación de receta electrónica ($\rho = -0,126$ $p = 0,472$) ni con los resultados del TAI ($\rho = -0,098$ $p = 0,574$).

La mejoría en la adherencia terapéutica medida mediante el registro de dispensación de receta electrónica no estuvo correlacionada con la mejoría en la calidad de vida ($\rho = 0,242$ $p = 0,168$).



ANTICUERPO MONOCLONAL

La adherencia al anticuerpo monoclonal prescrito fue del 98 % (RIQ 6) en la primera visita y también del 98 % (RIQ 4) tras la intervención.

2.2.3 CORTICOSTEROIDES ORALES

De los pacientes incluidos en el estudio, únicamente 9 (26,5 %) pacientes tenían prescritos CSO orales basales, con una dosis mediana de 7,5 mg (RIQ 6) de prednisona o equivalente. Tras la intervención, 3 pacientes habían podido retirar completamente la pauta de CSO basal, quedando únicamente 6 (17,6 %) pacientes en tratamiento, con una dosis mediana de CSO que se había reducido a 6 mg (RIQ 0,3). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,203$).

2.2.4 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS

De los 36 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 25 (69,4 %) tuvieron uno o más AAM, con una mediana de 1,56 (RIQ 3) por paciente. Se detectaron y clasificaron un total de 35 AAM (Tabla 10), de los cuales 9 (25,7 %) fueron relacionados con la necesidad del medicamento, 12 (34,3 %) relacionados con la eficacia del medicamento, 5 (14,3 %) relacionados con la seguridad del medicamento y 9 (25,7 %) relacionados con la técnica inhalatoria.



Tabla 11. Clasificación de los acontecimientos adversos por medicamentos detectados.

Tipo de AAM	Total AAM (35)
Necesidad del medicamento, n (%)	9 (25,7 %)
Medicamento prescrito NO necesario, n (%)	5 (14,3 %)
Medicamento necesario NO prescrito, n (%)	4 (11,4 %)
Eficacia del medicamento, n (%)	12 (34,3 %)
Medicamento prescrito NO adecuado, n (%)	3 (8,6 %)
Dosis prescrita menor de la necesaria, n (%)	9 (25,7 %)
Seguridad del medicamento, n (%)	5 (14,3 %)
Dosis prescrita mayor de la indicada, n (%)	2 (5,7 %)
Efecto adverso a un fármaco correctamente prescrito, n (%)	3 (8,6 %)
Interacción medicamentosa entre fármacos prescritos, n (%)	0 (0 %)
Técnica inhalatoria, n (%)	9 (25,7 %)

AAM: Acontecimiento adverso por medicamento.

Además, se identificaron otros 4 problemas de salud que no estaban relacionados con la medicación de los pacientes, pero también fueron detectados desde la consulta de Atención farmacéutica por el farmacéutico clínico. Estos problemas de salud fueron los siguientes:

- Pérdida de peso relevante e involuntaria (10 % de la masa corporal en 4 meses). Se puso en conocimiento de su médico y se derivó a la paciente a la Unidad de Nutrición Clínica.
- Parámetros de desnutrición en una analítica rutinaria. Se puso en conocimiento de su médico y se derivó a la paciente a la unidad de Nutrición Clínica.
- Paciente anciana con cistitis de repetición y parámetros de deshidratación en analítica. Se realiza educación terapéutica desde la consulta sobre la necesidad de beber agua abundante y realizar higiene diaria, además de contactar con su médico de atención primaria.
- Se detecta hipercalemia grave en analítica rutinaria. Se contacta con el médico responsable del paciente y se solicita desde la Consulta de Atención



Farmacéutica una segunda analítica para confirmar el valor de potasio en sangre.

2.2.5 EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

De los 36 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 19 (52,8 %) pacientes presentaron efectos adversos relacionados con el mAb prescrito. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron cansancio (19,4 %), cefalea (16,7 %), artralgia (13,9 %) y mareo (11,1 %) (Tabla 11).

Tabla 11. Efectos adversos presentados por > 1 paciente.

Efectos adversos	Total de pacientes (n = 36)
Cansancio	7 (19,4 %)
Cefalea	6 (16,7 %)
Artralgia	5 (13,9 %)
Mareo	4 (11,1 %)
Dolor en el lugar de la inyección	3 (8,3 %)
Rinitis	3 (8,3 %)
Eccema	2 (5,5 %)
Prurito	2 (5,5 %)

2.2.6 EXACERBACIONES

Al inicio del estudio, un total de 12 (35,3 %) pacientes habían presentado exacerbaciones en los dos meses previos a la consulta. De ellos, 11 (32,4 %) pacientes realizaron ciclos de CSO, con una media de 1,5 ciclos por paciente, y 5 (14,7 %) de ellos acudieron al servicio de urgencias en un total de 9 ocasiones, con una media de 1,8 visitas por paciente. Las visitas a los Servicios de Urgencias fueron en Atención primaria en 7 ocasiones y en el hospital en 2 ocasiones.

Ninguno de los pacientes requirió ingreso hospitalario en los 2 meses previos a la intervención.



Tras la intervención, únicamente 5 (14,7 %) pacientes presentaron exacerbaciones en los dos meses previos a la última consulta. Los 5 pacientes realizaron un único ciclo de CSO, y uno de ellos acudió al Servicio de Urgencias en Atención primaria.

Ninguno de los pacientes requirió ingreso hospitalario en los 2 meses previos a la última visita.

La disminución del número de pacientes que presentaron exacerbaciones en los 2 meses previos a la última visita fue estadísticamente significativa, con una diferencia de proporciones 0,206 (IC95% 0,009 – 0,236) $p = 0,039$.

2.2.7 FUNCIÓN PULMONAR

Solo 29 pacientes fueron evaluables para el apartado de la función pulmonar. Al inicio del estudio, la mediana de FEV1 era de 82 % (RIQ 24). Tras la intervención, la mediana de FEV1 fue del 81 % (RIQ 40). La FEV1 de los pacientes se redujo en un 1 % tras la intervención, sin presentar significación estadística.



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



VI. DISCUSIÓN

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

En este trabajo se presenta la primera revisión de revisiones sistemáticas que aborda específicamente el impacto de la Atención farmacéutica, ya sea independiente o incluida en un equipo multidisciplinar, en resultados en salud en pacientes asmáticos. Dos investigadores revisaron sistemáticamente la literatura de forma independiente con las mínimas restricciones posibles, incluyendo cualquier revisión que consistiera en una intervención realizada por farmacéuticos o en colaboración con farmacéuticos en pacientes asmáticos, independientemente del entorno, la gravedad del asma, la edad de los pacientes, el idioma de redacción, la variable de salud medida o el tipo de estudio primario incluido. Asimismo, el objetivo fue recopilar el mayor número de revisiones posible para poder agrupar la evidencia disponible hasta el momento del impacto de la Atención farmacéutica en la calidad de vida, el control del asma, la capacidad pulmonar, la adherencia terapéutica y la técnica inhalatoria de los pacientes asmáticos.

La calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis incluidos fue baja^{163,166} o críticamente baja^{129,130,162,164,165,167}, con la excepción de la revisión de Steed *et al*¹⁶¹, que es de calidad alta según los criterios de la herramienta AMSTAR 2. Cada una de las revisiones presentaba deficiencias en diferentes ítems de la herramienta, pero 2 de los ítems incluidos fueron los más frecuentes.

Únicamente Steed *et al*¹⁶¹. y Dokbua *et al*¹⁶². proporcionaron una lista de estudios excluidos justificando el motivo de su exclusión (ítem 7). Es muy poco habitual que en las revisiones sistemáticas se proporcione una lista de los artículos seleccionados mediante revisión del título y/o resumen y descartados posteriormente tras leer el texto completo, aportándose únicamente el número de estudios descartados en el diagrama de flujo de la selección de estudios y, en el mejor de los casos, las razones por las cuales se descartaron. No obstante, la exclusión injustificada podría sesgar los hallazgos de la revisión, por lo tanto, es importante conocer las publicaciones y los motivos de su exclusión para evaluar el riesgo de sesgo.

En segundo lugar, únicamente Steed *et al*¹⁶¹. y García Cárdenas *et al*¹²⁹. reportaron las fuentes de financiación de los estudios primarios incluidos en las revisiones (ítem 10). Reportar las fuentes de financiación es indispensable para garantizar la transparencia de los trabajos publicados, y en ocasiones puede ser relevante para realizar comparaciones por subgrupos cuando la financiación pueda estar relacionada con la



intervención, como, por ejemplo, el uso de un fármaco determinado y el laboratorio farmacéutico que lo comercializa.

Los resultados de la revisión sistemática nos indican que la Atención farmacéutica desarrollada en las farmacias comunitarias es la más frecuentemente analizada, incluyendo todo tipo de pacientes asmáticos sin estratificar habitualmente por severidad o control del asma. A pesar de que las revisiones sistemáticas incluidas en este trabajo estaban muy actualizadas, siendo 8 de las 9 publicadas entre 2016 y 2021, la falta de estudios publicados referentes a la Atención farmacéutica en el entorno hospitalario era esperable, puesto que hasta la comercialización de omalizumab en 2005 ninguno de los medicamentos utilizados para el tratamiento del asma eran de dispensación hospitalaria y, por lo tanto, la Atención farmacéutica especializada hacia estos pacientes no tenía lugar en una consulta externa, si no únicamente en el caso de que se produjera un ingreso.

En lo que respecta a la severidad o control del asma de los pacientes incluidos, no fue posible realizar una valoración realista puesto que únicamente se reportaba en dos de las revisiones incluidas^{162,163}. También puede ser explicable dado que todos los pacientes asmáticos deben acudir a las farmacias comunitarias para la dispensación de la medicación prescrita, independientemente de la severidad o el control de la patología, y por lo tanto todos pueden ser incluidos en los estudios, sin embargo, la gravedad del asma conlleva una mayor afectación de las variables de salud^{148,153} y por lo tanto es relevante la estratificación de los resultados en estos subgrupos.

En cuanto a las variables medidas, la más reportada fue el control del asma, que se evaluó en 6 de las revisiones sistemáticas incluidas^{129,130,161-163,165}, mostrando beneficios estadísticamente significativos en 5 de ellas^{129,130,162,163,165}. En segundo lugar se encuentra la calidad de vida, que fue reportada en 5 de las revisiones sistemáticas incluidas^{130,161-164}, mostrando beneficios estadísticamente significativos únicamente en 3 de ellas^{130,161,162}. La calidad de vida es una variable especialmente importante, puesto que de todas las variables medidas es la única que reporta un resultado final de salud centrado en el paciente.



La mayor limitación de esta revisión de revisiones es la baja calidad de las revisiones sistemáticas incluidas. Únicamente una de las revisiones incluidas presentó una calidad alta¹⁶¹, y ninguna moderada, por lo que no fue viable el realizar el análisis de subgrupos con aquellas revisiones con calidad moderada y alta planteado inicialmente. Otra limitación importante es la elevada heterogeneidad de los estudios primarios incluidos en las revisiones sistemáticas, lo que resultó en unos valores de I² superiores al 50 % en la mayoría de los análisis realizados mediante metaanálisis. Esto puede explicarse principalmente por la gran variedad de cuestionarios y formas de medir las distintas variables dentro de los estudios incluidos en cada una de las revisiones sistemáticas, como por ejemplo el control del asma, que fue medido mediante 9 cuestionarios diferentes. Estas limitaciones dificultan la extracción de conclusiones definitivas.

Teniendo en cuenta la evidencia recopilada en esta revisión de revisiones, y especialmente la falta de evidencia publicada en relación con los farmacéuticos especialistas y los pacientes con asma grave, se propuso la implantación de una Consulta de Atención Farmacéutica Monográfica de Asma Grave, liderada por farmacéuticos especialistas de forma complementaria al trabajo del grupo multidisciplinar que conforma la Unidad de Asma local, con el objetivo principal de analizar los beneficios de la Atención farmacéutica especializada en la calidad de vida de los pacientes con asma grave.

Este trabajo representa el primer estudio diseñado para objetivar los beneficios de la Atención farmacéutica especializada en pacientes con asma grave mediante una consulta monográfica liderada por farmacéuticos especialistas en colaboración con el equipo multidisciplinar que constituye la Unidad de Asma.

La hipótesis de este estudio se basa en que la Atención farmacéutica especializada puede producir una mejora en la calidad de vida de los pacientes, expresada como un punto en el test miniAQLQ. El objetivo principal del estudio se ha cumplido, alcanzando significación clínica y estadística¹⁵⁸, incluso habiendo incluido casi un 15 % de pacientes que presentaban una puntuación basal en el miniAQLQ superior a 6 puntos, y por lo tanto no disponían de un margen de mejora de 1 punto completo ya que la puntuación máxima del cuestionario son 7 puntos.



Aunque el estudio no tenía poder estadístico para detectar cambios en cada uno de los dominios del test, es posible interpretar que los principales beneficios se obtuvieron en los dominios de “limitación de la actividad” y “síntomas”. Estos dos dominios están profundamente relacionados, dado que habitualmente los síntomas del asma son la razón para la limitación en la actividad física.

No se mostró correlación entre la mejora en el test miniAQLQ y la adherencia a la medicación inhalada medida mediante el registro de dispensación de receta electrónica. No obstante, eso podría ser debido a las diferencias en el rango de los resultados de ambas variables (1 a 7 para el miniAQLQ y 0 % - 100 % para la adherencia), así como sus propias distribuciones, que podrían estar afectando a los análisis. Además, otras variables que también presentaron beneficio podrían estar influenciando positivamente los resultados en la calidad de vida, tal y como la resolución de los AAM, la disminución en el número de exacerbaciones o incluso los beneficios a nivel psicológico de aprender y comprender la patología.

La adherencia a la medicación inhalada al inicio del estudio era de un 63 % medida mediante el registro de dispensación de la receta electrónica, lo cual es ligeramente mayor que la media estimada para los pacientes asmáticos^{10,11} y para los pacientes crónicos en general¹¹⁵, que se encuentra habitualmente sobre el 50 %, aunque este porcentaje es altamente variable en la literatura. Sin embargo, la adherencia también fue medida mediante el test TAI y los resultados fueron mucho más optimistas, con una mediana de 50 puntos, que es la puntuación máxima del test.

El cuestionario TAI presenta algunas ventajas sobre otras medidas de adherencia más generales. Es un cuestionario validado específicamente para la valoración de la adherencia a la medicación inhalada y permite a los profesionales sanitarios el diferenciar entre el tipo de falta de adherencia (errática, deliberada o involuntaria). Los resultados de las medidas de la adherencia a los inhaladores obtenidos mediante el registro de dispensación de la receta electrónica y el cuestionario TAI presentaron diferencias estadísticamente significativas, siendo esta adherencia altamente sobreestimada cuando se reportó en el cuestionario por los propios pacientes, pudiendo ser de manera consciente o inconsciente.



El hecho de que sean los propios pacientes quienes respondan las preguntas del test presenta el beneficio de permitir al profesional sanitario el conocer la percepción del paciente sobre el tratamiento, sin embargo, también presenta la desventaja de poder recibir un resultado sesgado al ser una valoración de la adherencia totalmente subjetiva.

La disociación entre los resultados de los métodos empleados apoya la hipótesis de que la adherencia debe ser medida mediante una combinación de al menos 2 métodos diferentes¹¹⁷. Por un lado, se dispone de métodos directos, que, a pesar de su precisión y objetividad, habitualmente no son apropiados en la práctica clínica, pues son inconvenientes para los pacientes e implican una mayor carga asistencial para los profesionales sanitarios. En segundo lugar, existen también múltiples métodos indirectos que habitualmente presentan mayores facilidades para su incorporación a la práctica clínica diaria. La combinación de métodos indirectos subjetivos y objetivos, como un cuestionario que nos permita medir PROM junto con el registro de dispensación de la receta electrónica podrían ser complementarios y aportar una visión más realista de la adherencia presentada por los pacientes¹⁶⁸.

La adherencia medida en relación al anticuerpo monoclonal prescrito fue óptima durante toda la duración del periodo de intervención. Esto podría ser explicable posiblemente por la rápida respuesta experimentada por los pacientes desde el inicio del agente biológico, lo que puede hacerles relacionar el bienestar únicamente al anticuerpo monoclonal en lugar del esquema terapéutico completo. A pesar de que puedan seguir experimentando síntomas, o presentando un control del asma subóptimo, en algunas ocasiones los pacientes pueden pensar que tras la respuesta obtenida con el fármaco biológico realmente no necesitan la medicación inhalada¹⁶⁹.

Tras la intervención de este estudio, la adherencia a la medicación inhalada presentada por los pacientes medida como porcentaje mediante el registro de dispensación de la receta electrónica (registro objetivo, a diferencia del TAI) había mejorado de manera clínica y estadísticamente significativa. Además, el porcentaje de pacientes que presentaban una adherencia correcta (≥ 90 %) había aumentado en más de un 35 %, también de manera estadísticamente significativa. Este resultado es más relevante que la mejora del porcentaje de adherencia en general, pues un paciente puede mejorar su adherencia a los inhaladores y ésta misma seguir siendo subóptima.



La adherencia terapéutica puede mejorarse mediante la educación de los pacientes en su patología, reforzando la información sobre su esquema terapéutico, de manera oral y escrita, en cada una de las visitas a la consulta.

A pesar de que únicamente una cuarta parte de los pacientes incluidos estuvieran en tratamiento con CSO basales, y, por lo tanto, el estudio no disponía de poder estadístico o tamaño muestral suficiente para detectar cambios en la dosis basal de CSO, sí se pudo observar que la mejora en la adherencia a la medicación inhalada permitió reducir hasta en 1,5 mg de prednisona o equivalente la dosis total de CSO basal, y en 3 de los 9 pacientes que inicialmente tenían una prescripción de CSO basal se pudo retirar por completo, lo cual es un objetivo muy importante en el manejo del asma. El uso de CSO basal como tratamiento de mantenimiento en pacientes asmáticos se considera un último recurso cuando el resto de las opciones terapéuticas han fallado, establecido dentro del último escalón de manejo terapéutico tanto en la guía GEMA¹⁰ como en la guía GINA¹¹. Los CSO deben ser usados en la menor dosis posible y durante el mínimo tiempo necesario debido a sus efectos adversos a largo plazo y su impacto en la calidad de vida de los pacientes^{170,171}.

Es en este grupo de pacientes, aquellos que necesitan de tratamiento continuo con corticosteroides sistémicos, es en los que la promoción de la adherencia a la medicación inhalada cobra más importancia. En cambio, existen algunos pacientes en los cuales, tras la introducción de los fármacos biológicos y debido a que éstos presentan una mayor potencia que los fármacos inhalados, desaparecen los síntomas diarios y se ha observado que la adherencia a la terapia inhalada tiende a disminuir. El beneficio clínico de mejorar la adherencia a la terapia inhalada en estos pacientes, que presentan un idóneo control del asma y sus síntomas tras el inicio del anticuerpo monoclonal podría ser cuestionable, dado que se encuentran con un buen control del asma sin hacer un correcto uso de los inhaladores. Son necesarios estudios específicos en esta línea para establecer la mejor práctica clínica en estos pacientes.

Como es habitual en los pacientes crónicos y/o polimedicados, casi un 75 % de los pacientes incluidos en el estudio presentaron AAM que fueron detectados por los farmacéuticos especialistas y resueltos *in-situ* siempre que fue posible. Algunos de ellos requirieron una consulta urgente con otros especialistas, y otros necesitaron ser



discutidos en las reuniones periódicas de la Unidad de Asma. Los farmacéuticos son los profesionales más cualificados para la evaluación de los AAM y refuerza la importancia de ser incluidos en los equipos multidisciplinares.

En lo que respecta a las medidas de función pulmonar, no se detectaron mejoras relacionadas con la intervención. No todos los pacientes se realizaron espirometrías ni la realización de las mismas fue constante en el tiempo y acorde a los protocolos establecidos en los centros. Esto se explica debido a que el 11 de marzo de 2020, dos meses después del inicio del estudio, la OMS reconocía la pandemia de COVID-19, producida por el virus SARS-CoV-2¹⁷², que propició medidas extraordinarias en los hospitales para evitar su propagación. Acorde a la situación del momento, en los hospitales en los que se desarrollaba el estudio se suspendió la realización de múltiples pruebas no urgentes, entre las que se encontraban las espirometrías en los pacientes asmáticos.

La comparación de estos resultados es compleja, dado que tal y como se muestra en los resultados de la revisión de revisiones sistemáticas, la evidencia disponible sobre los beneficios de la Atención farmacéutica especializada sobre los pacientes con asma grave, específicamente aquellos que además presentan un esquema terapéutico excepcionalmente complejo debido a la incorporación de los anticuerpos monoclonales, es extremadamente limitada. La revisión llevada a cabo en este trabajo identificó cuatro revisiones sistemáticas^{129,164,166,167} que incluyeron un total de cuatro estudios primarios¹⁴¹⁻¹⁴⁴ que se desarrollaron en un entorno hospitalario.

En los estudios de Abdelhamid *et al*¹⁴¹. y Wong *et al*¹⁴⁴. se indica que el reclutamiento de los pacientes se produce en el ámbito hospitalario, pero no especifica claramente que la Atención farmacéutica se realice en ese mismo ámbito, ni tampoco la formación de los farmacéuticos que realizan la intervención, por lo que realmente es difícil descartar que no se realice en el entorno de la farmacia comunitaria.

Los estudios de Olivera *et al*¹⁴³. y Wang *et al*¹⁴². incluyeron pacientes con asma severa, aunque solo conocemos el porcentaje exacto del primer estudio, que fue del 80 %. En los otros estudios no se reportaba este dato, únicamente Wong *et al*¹⁴⁴. indicaban incluir un 30 % de pacientes con mal control del asma.



El beneficio de la Atención farmacéutica reportado en nuestro estudio también se puede ver reflejado en los estudios de Wong *et al*¹⁴⁴., Olivera *et al*¹⁴³. y Abdelhamid *et al*¹⁴¹., que mostraron beneficio en todas las variables de salud medidas, siendo estas el control del asma, la técnica inhalatoria, la adherencia terapéutica, el conocimiento de la patología, la disminución de síntomas nocturnos y la disminución de exacerbaciones.

Sin embargo, estos beneficios no se dieron en el caso de Wang *et al*¹⁴²., que únicamente mostraron un beneficio estadísticamente significativo en el conocimiento del asma, sin reflejarse en la calidad de vida ni en la adherencia terapéutica.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas en su interpretación. La más importante es que el estudio no se realizó siguiendo un diseño de ECA, cuya metodología produce la mejor calidad de evidencia y son el mejor método para el contraste de hipótesis.

Este estudio reclutó suficientes pacientes para cumplir el tamaño de muestra calculado, sin embargo, para el diseño de un ECA habría sido necesario un tamaño de muestra mayor, lo cual podría haberse resuelto incluyendo más hospitales en el diseño multicéntrico, disminuyendo de esta manera esta limitación mientras se incrementa la validez externa de los resultados obtenidos. Por otro lado, el diseño de un ECA habría implicado considerar un grupo control sin Atención farmacéutica, lo que implica privar a los pacientes de beneficios en otros ámbitos.

Otra limitación inherente a este diseño es la ausencia de control sobre los elementos que pueden estar cambiando al mismo tiempo que se implementa la intervención¹⁷³. Uno de estos elementos podría ser el cambio estacional en los síntomas del asma, que podría implicar cambios en los resultados del test miniAQLQ. El principal grupo de pacientes asmáticos que podrían verse afectados por este sesgo son los pacientes con asma alérgica, y dado que este estudio ha incluido pacientes con asma eosinofílica, el impacto de esta limitación estará minimizado. Sin embargo, dado que en muchas ocasiones los fenotipos no están estrictamente determinados y algunos pacientes presentan características de varios fenotipos, para minimizar este posible sesgo al máximo, la intervención fue diseñada con una duración de 10 meses con un periodo de



reclutamiento de 6 meses. No obstante, periodos de duración de más de 1 año podrían ser más apropiados para evitar la influencia de los cambios estacionales en el miniAQLQ. Para finalizar, otra situación que podría producir cambios en el test miniAQLQ son los eventos o circunstancias no relacionadas con el asma que puedan tener un alto impacto emocional sobre los pacientes y que puedan ocurrir durante la intervención. Para minimizar este tipo de sesgo, los pacientes con situaciones recientes de alto impacto emocional como un diagnóstico de una enfermedad terminal o la pérdida de un familiar cercano o un ser querido fueron excluidos del estudio.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



VII. CONCLUSIONES

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

Fruto del trabajo de investigación llevado a cabo en la presente tesis doctoral, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Este trabajo representa la primera revisión de revisiones sistemáticas que aborda específicamente el impacto de la Atención farmacéutica, ya sea independiente o incluida en un equipo multidisciplinar, en resultados en salud en pacientes con asma.
2. El análisis de las nueve revisiones sistemáticas seleccionadas mediante la búsqueda bibliográfica estructurada puso de manifiesto que existe evidencia sólida que apoya que la Atención farmacéutica facilitada en el contexto de la Atención primaria a pacientes con asma, supone una mejora en la calidad de vida de los pacientes, el control del asma, la capacidad pulmonar, la adherencia terapéutica y la técnica inhalatoria. Sin embargo, es complejo cuantificar la magnitud del efecto dada la alta heterogeneidad de los estudios y la baja calidad que presentan las revisiones sistemáticas incluidas.
3. No existe evidencia previa a este trabajo sobre el papel de los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria en los equipos multidisciplinarios ni en el subgrupo específico de pacientes con asma grave no controlada, específicamente aquellos con farmacología especialmente compleja por la prescripción de fármacos biológicos.
4. Este trabajo representa el primer estudio diseñado para objetivar los beneficios de la Atención farmacéutica especializada en pacientes con asma grave mediante una consulta monográfica liderada por farmacéuticos especialistas en línea con el trabajo del equipo multidisciplinar que constituye la Unidad del Asma.
5. La implantación de una Consulta Monográfica de Asma Grave dirigida por farmacéuticos especialistas en el seno de la atención multidisciplinar supone una mejora clínica y estadísticamente significativa de la calidad de vida de los pacientes, así como de la adherencia terapéutica y una reducción en el porcentaje de pacientes que sufren exacerbaciones.
6. La falta de adherencia continua siendo un problema en la medicación inhalada prescrita, acorde a lo descrito en otros estudios en pacientes asmáticos. Sin embargo, esta falta de adherencia no fue detectada por el Test de Adhesión a los Inhaladores, lo que corrobora la hipótesis de que la adherencia no debe ser medida por un único



método, sino que se deben usar al menos dos, pudiendo ser ambos indirectos y preferentemente uno subjetivo y otro objetivo.

7. El farmacéutico clínico, en este tipo de consulta, puede detectar un alto porcentaje de AAM y solventarlos *in situ*, realizar una derivación temprana al especialista o generar su estudio y discusión en las reuniones de la Unidad de Asma cuando se precise la colaboración.

8. Este trabajo de investigación aporta evidencia sobre el impacto en resultados en salud de una Consulta Monográfica de Atención Farmacéutica especializada al paciente con asma grave en el contexto del manejo multidisciplinar del paciente en las unidades de asma. Sus hallazgos pueden fomentar la incorporación de esta práctica a otros Servicios de Farmacia, así como la incorporación del farmacéutico especialista a los equipos multidisciplinarios de otras unidades de asma.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



VIII. BIBLIOGRAFIA

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 17 de octubre de 2020;396(10258):1204-22.
2. Organización Mundial de la Salud. Asma [Internet]. 2022 [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. mayo de 2012;18(5):716-25.
4. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity*. 21 de julio de 2015;43(1):29-40.
5. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 2015;135(3):626-35.
6. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med*. enero de 2014;20(1):54-61.
7. Grigoraş A, Grigoraş CC, Giuşcă SE, Căruntu ID, Amălinei C. Remodeling of basement membrane in patients with asthma. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2016;57(1):115-9.
8. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med*. 2020;7:191.
9. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 2006;117(3):544-8.
10. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. 2022 [citado 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
11. 2022 GINA Main Report [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
12. Chen W, FitzGerald JM, Lynd LD, Sin DD, Sadatsafavi M. Long-Term Trajectories of Mild Asthma in Adulthood and Risk Factors of Progression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. diciembre de 2018;6(6):2024-2032.e5.
13. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. septiembre de 2008;32(3):545-54.
14. Prevalence of Uncontrolled Severe Persistent Asthma in Pneumology and Allergy Hospital Units in Spain. Issue 6, Vol 21, 2011. *JIACI - Journal of Investigational*



Allergology and Clinical Immunology. [citado 12 de octubre de 2022]; Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue6/vol21issue06-5.htm>

15. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 2004;113(1):59-65.
16. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* diciembre de 2007;44(10):867-72.
17. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* octubre de 1999;14(4):902-7.
18. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguíbel JM, López Viña A, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther.* octubre de 2008;30(10):1918-31.
19. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* marzo de 2013;131(3):695-703.
20. Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* octubre de 2009;124(4):719-723.e1.
21. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 1 de febrero de 2007;119(2):405-13.
22. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de febrero de 2010;181(4):315-23.
23. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
24. Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 de octubre de 2018;121(4):414-20.
25. Popović-Grič S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes.* junio de 2021;12(6):801.



26. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 1 de noviembre de 2015;46(5):1308-21.
27. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res*. 15 de diciembre de 2016;17(1):165.
28. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. febrero de 2014;133(2):388-94.
29. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. abril de 2019;56(2):219-33.
30. Chen R, Smith SG, Salter B, El-Gammal A, Oliveria JP, Obminski C, et al. Allergen-induced Increases in Sputum Levels of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Subjects with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de septiembre de 2017;196(6):700-12.
31. Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev*. julio de 2017;278(1):145-61.
32. Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 de noviembre de 2014;2(6):645-8.
33. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 9 de octubre de 2003;349(15):1414-22.
34. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. febrero de 2020;8(2):429-40.
35. Papapostolou N, Makris M. Allergic Asthma in the Era of Personalized Medicine. *J Pers Med*. julio de 2022;12(7):1162.
36. Rupani H, Kent BD. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest*. 1 de abril de 2022;161(4):906-17.
37. Peters MC, Kerr S, Dunican EM, Woodruff PG, Fajt ML, Levy BD, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2019;143(1):104-113.e14.
38. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 2010;125(5):1028-1036.e13.



39. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. Clin Respir J. 2009;3(4):198-206.
40. Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, Fouka E, Papakosta D, et al. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. J Pers Med. julio de 2022;12(7):1093.
41. Wangberg H, White AA. Aspirin-exacerbated respiratory disease. Curr Opin Immunol. 1 de octubre de 2020;66:9-13.
42. Laidlaw TM, Boyce JA. Updates on immune mechanisms in aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. febrero de 2023;151(2):301-9.
43. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. Curr Opin Immunol. octubre de 2020;66:123-8.
44. Newcomb DC, Peebles RS. Th17-mediated inflammation in asthma. Curr Opin Immunol. diciembre de 2013;25(6):10.1016/j.coi.2013.08.002.
45. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of Airway Inflammation in Persistent Asthma: Evidence of Neutrophilic Inflammation and Increased Sputum Interleukin-8. CHEST. 1 de mayo de 2001;119(5):1329-36.
46. Turan N, Edwards MJ, Bates S, Shaw D, Chung KF, Loza MJ, et al. IL-6 pathway upregulation in subgroup of severe asthma is associated with neutrophilia and poor lung function. Clin Exp Allergy. 2018;48(4):475-8.
47. Li X, Hastie AT, Peters MC, Hawkins GA, Phipatanakul W, Li H, et al. Investigation of the relationship between IL-6 and type 2 biomarkers in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 1 de enero de 2020;145(1):430-3.
48. Raundhal M, Morse C, Khare A, Oriss TB, Milosevic J, Trudeau J, et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. J Clin Invest. 3 de agosto de 2015;125(8):3037-50.
49. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. Lancet Respir Med. julio de 2016;4(7):574-84.
50. Miethel S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol. 1 de octubre de 2020;146(4):685-93.
51. Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, D'Amato M, Zedda A, Sofia M, et al. Coexistence of obesity and asthma determines a distinct respiratory metabolic phenotype. J Allergy Clin Immunol. 1 de mayo de 2017;139(5):1536-1547.e5.
52. McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, Shen L, Morton J, Rivas H, et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol. diciembre de 2014;34(12):2637-43.



53. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de abril de 2018;141(4):1169-79.
54. Takahashi K, Pavlidis S, Ng Kee Kwong F, Hoda U, Rossios C, Sun K, et al. Sputum proteomics and airway cell transcripts of current and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis. *Eur Respir J*. mayo de 2018;51(5):1702173.
55. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 de noviembre de 2022;10(11):2783-97.
56. Ahmed NJ, Husen AZ, Khoshnaw N, Getta HA, Hussein ZS, Yassin AK, et al. The Effects of Smoking on IgE, Oxidative Stress and Haemoglobin Concentration. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. abril de 2020;21(4):1069-72.
57. Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome/>
58. Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy*. 2018;73(2):284-94.
59. Soma T, Nagata M. Immunosenescence, Inflammaging, and Lung Senescence in Asthma in the Elderly. *Biomolecules*. 11 de octubre de 2022;12(10):1456.
60. Hsu E, Bajaj T. Beta 2 Agonists. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 2 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/>
61. Billington CK, Ojo OO, Penn RB, Ito S. cAMP Regulation of Airway Smooth Muscle Function. *Pulm Pharmacol Ther*. febrero de 2013;26(1):112-20.
62. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals*. 8 de marzo de 2010;3(3):514-40.
63. Ogirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, Sinnett MJ, Enden JB, Williams MH. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. *N Engl J Med*. 28 de febrero de 1991;324(9):585-9.
64. Panickar JR, Kenia P, Silverman M, Grigg J. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(5):421-5.
65. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J*. 4 de octubre de 2018;52(4):1701247.
66. Choi J, Azmat CE. Leukotriene Receptor Antagonists. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 11 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554445/>



67. Jilani TN, Preuss CV, Sharma S. Theophylline. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519024/>
68. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 1 de abril de 2013;68(4):322-9.
69. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 12 de agosto de 2017;390(10095):659-68.
70. Tian BP, Xuan N, Wang Y, Zhang G, Cui W. The efficacy and safety of azithromycin in asthma: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2019;23(3):1638-46.
71. European Medicines Agency. Xolair. European Public Assessment Report [Internet]. 2018 [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>
72. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2003;111(1):87-90.
73. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. julio de 2004;59(7):701-8.
74. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. abril de 2004;34(4):632-8.
75. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. marzo de 2005;60(3):309-16.
76. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. *Ann Intern Med*. 3 de mayo de 2011;154(9):573-82.
77. Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. noviembre de 2011;27(11):2223-8.



78. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 2003;111(2):278-84.
79. European Medicines Agency. Nucala. European Public Assessment Report. [Internet]. 2018 [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>
80. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [citado 16 de enero 2022] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf
81. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 18 de agosto de 2012;380(9842):651-9.
82. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* mayo de 2017;5(5):390-400.
83. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 25 de septiembre de 2014;371(13):1189-97.
84. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clin Ther.* octubre de 2019;41(10):2041-2056.e5.
85. European Medicines Agency. Cinquaero. European Public Assessment Report [Internet]. 2018 [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinquaero>
86. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de reslizumab (Cinquaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018. [citado 16 de enero de 2022] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-reslizumab-Cinquaero-asma_EPOC.pdf



87. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de noviembre de 2011;184(10):1125-32.
88. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 1 de mayo de 2015;3(5):355-66.
89. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest.* octubre de 2016;150(4):789-98.
90. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 de noviembre de 2017;5(6):1572-1581.e3.
91. European Medicines Agency. Fasenra. European Public Assessment Report [Internet]. 2018 [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
92. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2019 [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenra-asma_EPOC.pdf
93. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 29 de octubre de 2016;388(10056):2128-41.
94. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 29 de octubre de 2016;388(10056):2115-27.
95. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 22 de junio de 2017;376(25):2448-58.
96. Busse WW, Bleeker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe,



- uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.* enero de 2019;7(1):46-59.
97. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* marzo de 2021;9(3):260-74.
 98. European Medicines Agency. Dupixent [Internet]. European Public Assessment Report. 2018 [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
 99. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en asma grave no controlada [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2022 [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_04-2022-dupilumab.pdf?x25508
 100. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 28 de junio de 2018;378(26):2486-96.
 101. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* mayo de 2018;35(5):737-48.
 102. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 28 de junio de 2018;378(26):2475-85.
 103. Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* enero de 2019;122(1):41-49.e2.
 104. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, Maspero JF, Daizadeh N, Mao X, et al. Dupilumab Reduces Oral Corticosteroid Use in Patients With Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: An Analysis of the Phase 3, Open-Label Extension TRAVERSE Trial. *Chest.* julio de 2022;162(1):46-55.
 105. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* enero de 2022;10(1):11-25.



106. European Medicines Agency. Tezspire. European Public Assessment Report [Internet]. 2022 [citado 8 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tezspire-epar-public-assessment-report_en.pdf
107. Corren J, Chen S, Callan L, Gil EG. The effect of tezepelumab on hospitalizations and emergency department visits in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 de agosto de 2020;125(2):211-4.
108. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israle E, Wechsler M, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 13 de mayo de 2021 [citado 3 de diciembre de 2022];384(19). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33979488/>
109. Corren J, Garcia Gil E, Griffiths JM, Parnes JR, van der Merwe R, Salapa K, et al. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. febrero de 2021;126(2):187-93.
110. Daniyal Hashmi M, Khan A, Shafiq M. Bronchial thermoplasty: State of the art. *Respirol Carlton Vic*. septiembre de 2022;27(9):720-9.
111. Wu S, Li S, Zhang P, Fang N, Qiu C. Recent advances in bronchial thermoplasty for severe asthma: a narrative review. *Ann Transl Med*. marzo de 2022;10(6):370.
112. Sabaté E, World Health Organization, editores. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
113. Gillisen A. Patient's adherence in asthma. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. noviembre de 2007;58 Suppl 5(Pt 1):205-22.
114. Weinstein AG. Asthma adherence management for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract*. marzo de 2013;1(2):123-8.
115. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication Adherence in Chronic Disease: Issues in Posttransplant Immunosuppression. *Transplant Proc*. 1 de junio de 2007;39(5):1287-300.
116. Al-Noumani H, Al-Harrasi M, Jose J, Al-Naamani Z, Panchatcharam SM. Medication Adherence and Patients' Characteristics in Chronic Diseases: A National Multi-Center Study. *Clin Nurs Res*. 1 de marzo de 2022;31(3):426-34.
117. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 4 de agosto de 2005;353(5):487-97.
118. Hei SJ van de, Dierick BJH, Aarts JEP, Kocks JWH, Boven JFM van. Personalized Medication Adherence Management in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review of Effective Interventions and Development of a



- Practical Adherence Toolkit. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 de noviembre de 2021;9(11):3979-94.
119. 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.* 1 de febrero de 2022;10(2):397-408.
 120. Hekking PP, Amelink M, Wener RR, Bouvy ML, Bel EH. Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 de enero de 2018;6(1):108-13.
 121. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med.* enero de 2020;26(1):47-55.
 122. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 28 de abril de 2022;132(4):16250.
 123. Mcdonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology.* 2011;16(6):900-11.
 124. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax.* agosto de 2006;61(8):663-70.
 125. Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, Mansur AH, Chaudhuri R, et al. Dedicated Severe Asthma Services Improve Health-care Use and Quality of Life. *CHEST.* 1 de octubre de 2015;148(4):870-6.
 126. Meer AN van der, Pasma H, Kempenaar-Okkema W, Pelinck JA, Schutten M, Storm H, et al. A 1-day visit in a severe asthma centre: effect on asthma control, quality of life and healthcare use. *Eur Respir J.* 1 de septiembre de 2016;48(3):726-33.
 127. Cisneros C, Díaz-Campos RM, Marina N, Melero C, Padilla A, Pascual S, et al. Accreditation of specialized asthma units for adults in Spain: an applicable experience for the management of difficult-to-control asthma. *J Asthma Allergy.* 9 de mayo de 2017;10:163-9.
 128. Villamañán E, Herrero A, Álvarez-Sala R, Quirce S. Multidisciplinary Severe Asthma Management: The Role of Hospital Pharmacists in Accredited Specialized Adult Asthma Units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 28 de julio de 2020;30(4):305-6.
 129. Garcia-Cardenas V, Armour C, Benrimoj SI, Martinez-Martinez F, Rotta I, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review. *Eur Respir J.* abril de 2016;47(4):1134-43.
 130. Mahdavi H, Esmaily H. Impact of educational intervention by community pharmacists on asthma clinical outcomes, quality of life and medication adherence: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* octubre de 2021;46(5):1254-62.



131. Apikoglu-Rabus S, Yesilyaprak G, Izzettin FV. Drug-related problems and pharmacist interventions in a cohort of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* noviembre de 2016;120:109-15.
132. Amorha KC, Okonta MJ, Ukwé CV. Impact of pharmacist-led educational interventions on asthma control and adherence: single-blind, randomised clinical trial. *Int J Clin Pharm.* junio de 2021;43(3):689-97.
133. Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. *Int J Pharm Pract.* octubre de 2018;26(5):387-97.
134. Putman B, Coucke L, Vanoverschelde A, Mehuys E, Lahousse L. Community pharmacist counseling improves adherence and asthma control: a nationwide study. *BMC Health Serv Res.* 26 de enero de 2022;22(1):112.
135. Khmour MR, Elyan SO, Hallak HO, Jarab AS, Mukattash TL, Astal A. Pharmaceutical care for adult asthma patients: A controlled intervention one-year follow-up study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* abril de 2020;126(4):332-40.
136. Petkova VB. Pharmaceutical care for asthma patients: a community pharmacy-based pilot project. *Allergy Asthma Proc.* febrero de 2008;29(1):55-61.
137. Almomani BA, Mayyas RK, Ekteish FA, Ayoub AM, Ababneh MA, Alzoubi SA. The effectiveness of clinical pharmacist's intervention in improving asthma care in children and adolescents: Randomized controlled study in Jordan. *Patient Educ Couns.* abril de 2017;100(4):728-35.
138. Tinelli M, White J, Manfrin A. Novel pharmacist-led intervention secures the minimally important difference (MID) in Asthma Control Test (ACT) score: better outcomes for patients and the healthcare provider. *BMJ Open Respir Res.* 2018;5(1):e000322.
139. Pauley TR, Magee MJ, Cury JD. Pharmacist-managed, physician-directed asthma management program reduces emergency department visits. *Ann Pharmacother.* enero de 1995;29(1):5-9.
140. Emmerton L, Shaw J, Kheir N. Asthma management by New Zealand pharmacists: a pharmaceutical care demonstration project. *J Clin Pharm Ther.* octubre de 2003;28(5):395-402.
141. Abdelhamid E, Awad A, Gismallah A. Evaluation of a hospital pharmacy-based pharmaceutical care services for asthma patients. *Pharm Pract Granada.* marzo de 2008;6(1):25-32.
142. Wang KY, Chian CF, Lai HR, Tarn YH, Wu CP. Clinical pharmacist counseling improves outcomes for Taiwanese asthma patients. *Pharm World Sci PWS.* diciembre de 2010;32(6):721-9.



143. Olivera CMX, Vianna EO, Bonizio RC, de Menezes MB, Ferraz E, Cetlin AA, et al. Asthma self-management model: randomized controlled trial. *Health Educ Res.* octubre de 2016;31(5):639-52.
144. Wong LY, Chua SS, Husin AR, Arshad H. A pharmacy management service for adults with asthma: a cluster randomised controlled trial. *Fam Pract.* 1 de septiembre de 2017;34(5):564-73.
145. Basheti IA, Obeidat NM, Reddel HK. Inhaler technique education and asthma control among patients hospitalized for asthma in Jordan. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc.* diciembre de 2018;26(8):1127-36.
146. Sembol I, Macešková B. The role of a hospital pharmacist in the management of asthma in Great Britain. *Ceska Slov Farm Cas Ceske Farm Spolecnosti Slov Farm Spolecnosti.* Summer de 2017;66(3):112-6.
147. Bridgeman MB, Wilken LA. Essential Role of Pharmacists in Asthma Care and Management. *J Pharm Pract.* febrero de 2021;34(1):149-62.
148. Côté A, Godbout K, Boulet LP. The management of severe asthma in 2020. *Biochem Pharmacol.* 1 de septiembre de 2020;179:114112.
149. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. [Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study]. *Arch Bronconeumol.* octubre de 2009;45(10):481-6.
150. Rolland-Debord C, Goriounov I, Pitron V. Le fardeau psychologique de l'asthme. *Rev Mal Respir.* septiembre de 2021;38(7):721-32.
151. Dafaue L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C, et al. Psychodemographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol.* 6 de enero de 2021;9(1):3.
152. Voll-Aanerud M, Eagan TML, Plana E, Omenaas ER, Bakke PS, Svanes C, et al. Respiratory symptoms in adults are related to impaired quality of life, regardless of asthma and COPD: results from the European community respiratory health survey. *Health Qual Life Outcomes.* 27 de septiembre de 2010;8:107.
153. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med.* 22 de marzo de 2013;13:15.
154. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg Lond Engl.* 2010;8(5):336-41.
155. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-



- randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de septiembre de 2017;358:j4008.
156. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación Resultados de la Beca Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp*. 1 de mayo de 2003;27(3):137-49.
 157. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía Práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Medea, Medical Education Agency; 2019.
 158. Juniper E. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol*. enero de 1994;47(1):81-7.
 159. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. enero de 1986;24(1):67-74.
 160. Universidad CES C. Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la salud (OPS-OMS); 2016.
 161. Steed L, Sohanpal R, Todd A, Madurasinghe VW, Rivas C, Edwards EA, et al. Community pharmacy interventions for health promotion: effects on professional practice and health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 de diciembre de 2019;12(12):CD011207.
 162. Dokbua S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Saini B, Krass I, Dhippayom T. Effects of an Asthma Self-Management Support Service Provided by Community Pharmacists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. noviembre de 2018;24(11):1184-96.
 163. Mubarak N, Hatah E, Khan TM, Zin CS. A systematic review and meta-analysis of the impact of collaborative practice between community pharmacist and general practitioner on asthma management. *J Asthma Allergy*. 2019;12:109-53.
 164. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Impact of Pharmaceutical Care Interventions on Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. octubre de 2016;50(10):862-81.
 165. Fathima M, Naik-Panvelkar P, Saini B, Armour CL. The role of community pharmacists in screening and subsequent management of chronic respiratory diseases: a systematic review. *Pharm Pract*. octubre de 2013;11(4):228-45.
 166. Mes MA, Katzer CB, Chan AHY, Wileman V, Taylor SJC, Horne R. Pharmacists and medication adherence in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. agosto de 2018;52(2):1800485.



167. Jia X, Zhou S, Luo D, Zhao X, Zhou Y, Cui YM. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* octubre de 2020;45(5):904-17.
168. Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso-Ortiz MB, Orue MI, Vega JM, et al. Assessing Adherence by Combining the Test of Adherence to Inhalers With Pharmacy Refill Records. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 17 de febrero de 2021;31(1):58-64.
169. Reflexión sobre pacientes con asma grave en tratamiento biológico desde la Farmacia Hospitalaria. *ILAPHAR Rev OFIL.* 14 de abril de 2021;32(3):312.
170. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax.* abril de 2016;71(4):339-46.
171. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy 2021 - Executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J [Internet].* 1 de enero de 2021 [citado 20 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/10/14/13993003.02730-2021>
172. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
173. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Medica.* 15 de junio de 2014;24(2):199-210.



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

IX. ANEXOS

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

ANEXO 1: ACT (Test de Control de Asma)

Obtenido de: Alcázar Navarrete Bernardino, Álvarez Gutiérrez FJ, Caruana Careaga T, et al. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. 1ª Edición. Respira-fundación española del pulmón-SEPAR,2017.

1.- En las últimas 4 semanas, ¿durante cuánto tiempo le ha impedido el asma completar sus actividades habituales en el trabajo, la escuela o el hogar?

- 1: Siempre
- 2: Casi siempre
- 3: A veces
- 4: Pocas veces
- 5: Nunca

2.- Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?

- 1: Más de una vez al día
- 2: Una vez al día
- 3: De 3 a 6 veces por semana
- 4: Una o dos veces por semana
- 5: Nunca

3.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de asma (sibilancias/pitos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?

- 1: 4 noches o más por semana
- 2: De 2 a 3 noches por semana
- 3: Una vez por semana
- 4: Una o dos veces
- 5: Nunca

4.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate?

- 1: 3 veces o más al día
- 2: 1 o 2 veces al día
- 3: 2 o 3 veces por semana
- 4: Una vez por semana o menos
- 5: Nunca

5.- ¿En qué medida diría que su asma ha estado controlada durante las últimas 4 semanas?

- 1: Nada controlada
- 2: Mal controlada
- 3: Algo controlada
- 4: Bien controlada
- 5: Totalmente controlada



ANEXO 2: ACQ (Cuestionario de Control del Asma)

Obtenido de: Obtenido de: Alcázar Navarrete Bernardino, Álvarez Gutiérrez FJ, Caruana Careaga T, et al. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. 1ª Edición. Respira-fundación española del pulmón-SEPAR;2017.

1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?	
Nunca	0 <input type="checkbox"/>
Varias veces	1 <input type="checkbox"/>
Unas pocas veces	2 <input type="checkbox"/>
Casi nunca	3 <input type="checkbox"/>
Incapaz de dormir, debido al asma	4 <input type="checkbox"/>
Muchísimas veces	5 <input type="checkbox"/>
Muchas veces	6 <input type="checkbox"/>
2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana?	
No tuvo síntomas	0 <input type="checkbox"/>
Síntomas moderados	1 <input type="checkbox"/>
Síntomas ligeros	2 <input type="checkbox"/>
Síntomas muy ligeros	3 <input type="checkbox"/>
Síntomas muy graves	4 <input type="checkbox"/>
Síntomas graves	5 <input type="checkbox"/>
Síntomas bastante graves	6 <input type="checkbox"/>
3. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?	
Nada limitado	0 <input type="checkbox"/>
Moderadamente limitado	1 <input type="checkbox"/>
Poco limitado	2 <input type="checkbox"/>
Muy poco limitado	3 <input type="checkbox"/>
Totalmente limitado	4 <input type="checkbox"/>
Extremadamente limitado	5 <input type="checkbox"/>
Muy limitado	6 <input type="checkbox"/>
4. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?	
Nada en absoluto	0 <input type="checkbox"/>
Muy poco	1 <input type="checkbox"/>
Un poco	2 <input type="checkbox"/>
Moderadamente	3 <input type="checkbox"/>
Bastante	4 <input type="checkbox"/>
Mucho	5 <input type="checkbox"/>
Muchísimo	6 <input type="checkbox"/>



ANEXO 3: Checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis)

Obtenido de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

Table 1. Checklist of items to include when reporting a systematic review or meta-analysis.

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

doi:10.1371/journal.pmed.1000097.t001



ANEXO 4: AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2)

Obtenido de: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Comparator group		
<input type="checkbox"/> Outcome		

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:	
<input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI	

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists/bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (eg, language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24	

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:	
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer	<input type="checkbox"/> No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:	
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract	<input type="checkbox"/> Yes



<input type="checkbox"/> from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer	<input type="checkbox"/> No
--	-----------------------------

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes: <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review	For Yes, must also have: <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
--	---	---

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following): <input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs	For Yes, should also have ALL the following: <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention and comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
--	--	---

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)	For Yes, must also have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB: <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias	For Yes, must also have assessed RoB: <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
--	---

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs For Yes: <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis
--	--



<input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	conducted
For NRSI	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?

For Yes:	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input type="checkbox"/> No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:	
<input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input type="checkbox"/> No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:	
<input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No



ANEXO 5: Test miniAQLQ (mini Asthma Quality of Life Questionnaire)

Elaboración propia a partir de: Sanjuás C, Alonso J, Ferrer M, et al. Adaptation of the Asthma Quality of Life Questionnaire to a second language preserves its critical properties: the Spanish version. J Clin Epidemiol. 2001;54(2):182-9. doi: 10.1016/s0895-4356(00)00297-3

EN GENERAL, ¿CON QUE FRECUENCIA DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS:

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
1. ¿NOTÓ QUE LE FALTABA EL AIRE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
2. ¿Sintió que le molestaba el POLVO, o tuvo que evitar un lugar debido al POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
3. ¿Se sintió FRUSTRADO O IRRITADO debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
4. ¿Sintió molestias debido a la TOS?	1	2	3	4	5	6	7
5. ¿TUVO MIEDO DE NO TENER A MANO SU MEDICACIÓN PARA EL ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
6. ¿Notó una sensación de AHOGO U OPRESIÓN EN EL PECHO?	1	2	3	4	5	6	7
7. ¿Sintió que le molestaba el HUMO DEL TABACO, o tuvo que evitar un lugar debido al HUMO DEL TABACO?	1	2	3	4	5	6	7
8. ¿Tuve DIFICULTADES PARA DORMIR BIEN POR LA NOCHE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, ¿CON QUE FRECUENCIA DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
9. Se sintió preocupado por tener ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
10. Sintió SILBIDOS o PITOS en el pecho?	1	2	3	4	5	6	7
11. Sintió que le molestaba o tuvo que evitar salir de casa debido a la contaminación atmosférica?	1	2	3	4	5	6	7



¿HASTA QUÉ PUNTO EL ASMA LE HA LIMITADO PARA HACER ESTAS ACTIVIDADES DURANTES LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
12. Esfuerzos intensos (como darse prisa, hacer ejercicio, subir escaleras corriendo, hacer deporte)	1	2	3	4	5	6	7
13. Esfuerzos moderados (como caminar, hacer las tareas del hogar, trabajar en el jardín o en el huerto, hacer la compra, subir escaleras sin correr).	1	2	3	4	5	6	7

¿HASTA QUÉ PUNTO EL ASMA LE HA LIMITADO PARA HACER ESTAS ACTIVIDADES DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
14. ACTIVIDADES SOCIALES (como hablar, jugar con niños/animales domésticos, visitar a amigos/familiares)	1	2	3	4	5	6	7
15. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON SU TRABAJO (tareas que tiene que hacer en su trabajo*)	1	2	3	4	5	6	7

* Si no está trabajando, responda esta pregunta pensando en las tareas que tiene que hacer la mayoría de los días.

CLAVE DE LAS DIMENSIONES	
Síntomas	1, 4, 6, 8, 10
Limitación de actividades	12, 13, 14, 15
Función emocional	3, 5, 9
Estímulos ambientales	2, 7, 11



ANEXO 6: Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI)

Elaboración propia a partir de: Plaza V, López-Viña A, Cosío BG; en representación del Comité Científico del Proyecto TAI. Test of Adherence to Inhalers. Arch Bronconeumol. 2017;53(7):360-361. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2016.08.006.

TAI 10 ítems. Medición de la adhesión y su intensidad

1. En los últimos 7 días ¿cuántas veces olvidó tomar sus inhaladores habituales? <input type="checkbox"/> 1. Todas <input type="checkbox"/> 2. Más de la mitad <input type="checkbox"/> 3. Aprox. la mitad <input type="checkbox"/> 4. Menos de la mitad <input type="checkbox"/> 5. Ninguna	<input type="checkbox"/>
2. Se olvida de tomar los inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
3. Cuando se encuentra bien de su enfermedad, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
4. Cuando está de vacaciones o de fin de semana, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
5. Cuando está nervioso/a o triste, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
6. Deja de tomar sus inhaladores por miedo o posibles efectos secundarios: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
7. Deja de tomar sus inhaladores por considerar que son de poca ayuda para tratar su enfermedad: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
8. Toma menos inhaladores de las que su médico le prescribió: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
8. Toma menos inhaladores de las que su médico le prescribió: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
9. Deja de tomar sus inhaladores porque considera que interfieren con su vida cotidiana o laboral: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
10. Deja de tomar sus inhaladores porque tiene dificultad para pagarlos: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="checkbox"/>
Puntuación 1-10 ítems	<input type="checkbox"/>



TAI 12 ítems. Orientación del patrón de incumplimiento

Las dos siguientes preguntas las deberá responder el profesional sanitario responsable del paciente según los datos que figuran en su historia clínica (pregunta 11) y tras comprobar su Técnica de inhalación (pregunta 12)

11. ¿Conoce o recuerda el paciente la pauta (dosis y frecuencia) que se le prescribió?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1. No <input type="checkbox"/> 2. Sí	<input type="checkbox"/>
12. La técnica de inhalación del dispositivo* del paciente es**:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1. Con errores críticos <input type="checkbox"/> 2. Sin errores críticos o correcta	<input type="checkbox"/>
Puntuación 11-12 ítems	<input type="checkbox"/>

Valoración del tipo de incumplimiento

ERRÁTICO Puntuación total 1-5 ítems	DELIBERADO Puntuación total 6-10 ítems	INCONSCIENTE Puntuación total 11-12 ítems
---	--	---

* Considerando como dispositivo objeto de la evaluación aquel que corresponda al tratamiento de mantenimiento y que usted considere más importante en términos de eficacia.

** Relación de errores críticos de la técnica de inhalación de los dispositivos.

Dispositivo	Error crítico
Cartucho presurizado-inhalador de dosis medida (MDI)	No retira la tapa
	No sostiene el inhalador en posición vertical
	Efectúa la pulsación antes de la inhalación
	Interrumpe la inhalación (efecto freón-frío)
	La inhalación es demasiado rápida o enérgica
	Inserta incorrectamente el MDI en la cámara
	Efectúa varias pulsaciones del MDI en una sola inhalación
	Ausencia de apnea
Inhalador de polvo seco (DPI)	Tos durante la inhalación
	No destapa el inhalador
	No carga adecuadamente la dosis de fármaco
	Coloca el dispositivo hacia abajo tras la preparación de la dosis (antes de la inhalación)
	Sopla en el dispositivo antes de la inhalación
	La inhalación no es enérgica
Ausencia de apnea	

Una técnica de inhalación deficiente, identificada por los errores críticos listados, condiciona la apropiada llegada del fármaco a la vía aérea inferior y disminuye críticamente su depósito intrapulmonar



ANEXO 7: Dictamen del Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS
Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA

JOAQUÍN ALANÍS LÓPEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA (CCEIBA m)

CERTIFICA

Que este Comité, acreditado para evaluar medicamentos, ha evaluado la propuesta del promotor FUNDACIÓN ANDALUZA BETURIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD, código de protocolo FAB-MEP-2019-02, para realizar el estudio posautorización observacional de seguimiento prospectivo titulado:

“Monitorización y optimización de fármacos biológicos como estrategia de mejora en la calidad de vida de pacientes con asma eosinofílica refractaria grave desde la consulta de atención farmacéutica”

Protocolo versión 2.0 de fecha 16 de diciembre de 2019
HIP/CI versión 2.0 de fecha 16 de diciembre de 2019

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados..

La capacidad del equipo investigador, instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio

Por tanto, el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA m), tras la evaluación del citado estudio emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y considera que puede ser realizado en el/los Centro/s que se relacionan en el protocolo:

- * Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez / Dr. Ernesto Sánchez Gómez
- * Hospital Infanta Elena / Dra. María de las Mercedes Romero Alonso
- * Hospital de Riotinto / Dra. Angela Villalba Moreno

Para lo cual, y una vez obtenida la correspondiente autorización administrativa, corresponde a la Dirección del Centro determinar la pertinencia de llevar a cabo el estudio.

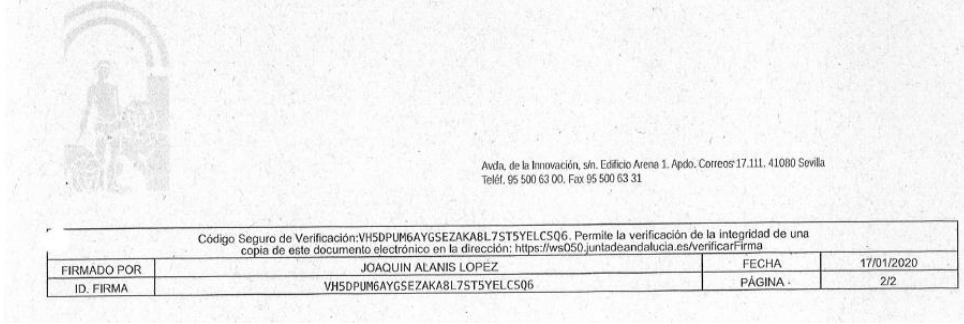
Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 19 de diciembre de 2019 (Acta 11/19), y a propuesta del Promotor FUNDACIÓN ANDALUZA BETURIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD, código de protocolo FAB-MEP-2019-02, para realizar el estudio posautorización observacional de seguimiento prospectivo titulado:

“Monitorización y optimización de fármacos biológicos como estrategia de mejora en la calidad de vida de pacientes con asma eosinofílica refractaria grave desde la consulta de atención farmacéutica”

Protocolo versión 2.0 de fecha 16 de diciembre de 2019
HIP/CI versión 2.0 de fecha 16 de diciembre de 2019

Que dicho Comité, acreditado para evaluar medicamentos, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.





ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular



ANEXO 8: Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

MONITORIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS COMO ESTRATEGIA DE MEJORA EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON ASMA EOSINOFÍLICA REFRACTARIA GRAVE DESDE LA CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Yo (Nombre y Apellidos): _____

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento.
- He podido hacer todas las preguntas que me ha parecido sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con el profesional sanitario informador: _____
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personal y garantía de los derechos digitales.
- Se me ha informado de que toda la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

Deseo ser informado/a de mis datos de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio:

Nombre y Firma **PACIENTE**

(o Representante Legal)

DNI: _____

Fdo: _____

Fecha: _____

Nombre y Firma **INVESTIGADOR**

DNI: _____

Fdo: _____

Fecha: _____



ANEXO 9: Hoja de Información al Paciente

HOJA INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Título del estudio:

MONITORIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS COMO ESTRATEGIA DE MEJORA EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON ASMA EOSINOFÍLICA REFRACTARIA GRAVE DESDE LA CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Investigador Principal

Dr. Ernesto Sánchez Gómez.

Servicio de Farmacia

Hospital Juan Ramón Jiménez.

Ronda Norte s/n.

21005, Huelva.

Teléfono: +34 [REDACTED]

Correo: ernesto.sanchez.sspa@juntadeandalucia.es

Promotor

Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud

4ª Planta Hospital Juan Ramón Jiménez

Hospital Juan Ramón Jiménez

Ronda Norte s/n.

21005, Huelva.

Teléfono: +34 959016805; correo: gerencia@fabis.org

web: <http://www.fabis.org>

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los estudios con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio consiste en un seguimiento de los pacientes diagnosticados con asma eosinofílica refractaria grave desde la consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia, en paralelo con el Servicio de Neumología/Alergología.



El objetivo que se persigue es evaluar la contribución del seguimiento mediante entrevistas motivacionales estructuradas donde se realiza una atención farmacéutica al paciente que puede repercutir en una mejora en su calidad de vida, optimización de su tratamiento y solución de problemas relacionados con la medicación.

El estudio se llevará a cabo durante un año y se hará de manera prospectiva, evaluando la situación de los pacientes con diversos ítems en cada una de las entrevistas. Este estudio no supone ninguna intervención más allá de las establecidas en la práctica habitual en la consulta de Pacientes Externos.

No existen riesgos o inconvenientes derivados del estudio puesto que el número de visitas será el habitual y no se necesitarán pruebas complementarias por su participación en el estudio.

Será responsabilidad del paciente el notificar al farmacéutico cualquier problema relacionado con la medicación o efectos adversos, así como necesidad de medicación de rescate o visitas a urgencias/centro de salud.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El seguimiento de pacientes por un farmacéutico hospitalario en consultas monográficas está ampliamente descrito para ciertas patologías, especialmente oncología y hematología, y hay diversa literatura sobre los beneficios que esto supone.

El objetivo de este estudio es la evaluación de los resultados de una consulta monográfica de asma donde se haga un seguimiento de los pacientes en paralelo con el Servicio de Neumología/Alergología, que podrá aportar al paciente un mejor entendimiento de su patología y el manejo de esta misma, solución de problemas relacionados con la medicación, promoción de la adherencia, una disminución de uso de recursos sanitarios y, además, una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

No existen riesgos derivados de la participación en el estudio puesto que la participación en el estudio no supone cambios en la farmacología o pruebas complementarias.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Los fármacos a estudio son los únicos comercializados con la indicación de asma eosinofílica refractaria grave. La participación en el estudio no implica la prescripción de estos fármacos, y la decisión de no participación no implica la retirada de los mismos.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. En todo momento se garantizarán los derechos de los pacientes (declaración de Helsinki actualizada, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su farmacéutico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al farmacéutico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de



Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá la mejor atención farmacéutica disponible, pero es posible que no se pueda mantener una consulta monográfica de asma grave. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicha atención fuera de este estudio.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE23e00058977569

CSV

GEISER-ed9a-b57d-2d04-4c22-943d-f905-d1e6-c57c

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

04/09/2023 20:13:31 Horario peninsular

