

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**RESULTADOS CLÍNICOS DEL COMITÉ  
MULTIDISCIPLINAR DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN  
ASMA GRAVE Y COMORBILIDAD EN EL H.U. SAN  
JUAN DE ALICANTE**

Estudio de resultados en salud de terapias dispensadas en la unidad de atención  
farmacéutica a pacientes externos (ufpe).

**Autor:** Ángela Timoner Jiménez

**Tutora:** Regina Ramón Sapena

**Cotutor:** Eusebi Chiner Vives

**Departamento y Área:** Neumología. Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant

**Curso académico 2025 - 2026**

**Convocatoria de Febrero**

## **AGRADECIMIENTOS:**

Son muchas personas a las que puedo agradecer. Me gustaría empezar por mi tutor, Eusebi Chiner Vives, jefe del servicio de Neumología del Hospital Universitario de San Juan. Sin él no habría sido capaz de realizar este trabajo; le doy las gracias por su dedicación, tanto como docente, médico y persona. Cabe mencionar también al resto del servicio y a los pacientes incluidos en mi estudio, ya que todos han aportado a que este pueda llevarse a cabo.

Por otro lado, no puedo dejar de agradecer a mi familia, y en especial a mis padres, que han estado ahí día a día durante todos estos 6 años, levantándose cuando yo misma no podía y creyendo en mí cuando yo dejaba de hacerlo.

Por último, gracias a mi pareja, Javi; y a todas las personas que han formado parte de esta etapa, las que ya estaban y las que han llegado nuevas, sin todos ellos no sería la persona que soy hoy.



*"El aire es, a la vez, lo más tenue y lo más denso; lo más cercano y lo más lejano. Y cuando falta, es la única cosa de la que se tiene sed. Se tiene sed de aire, pero no de un sorbo, sino de llenar los pulmones hasta reventar. Beber aire hasta la asfixia, si fuese posible. Beberlo y que no llegue a ninguna parte, salvo a esa bolsa negra donde se pudre el cuerpo por falta de aire."*

**La tregua (1960). Mario Benedetti (1920-2009).**

## ÍNDICE

1.	<b>RESUMEN</b> .....	3
2.	<b>ABSTRACT</b> .....	4
3.	<b>ABREVIATURAS</b> .....	5
4.	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
5.	<b>HIPÓTESIS</b> .....	9
6.	<b>OBJETIVOS</b> .....	9
7.	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	10
8.	<b>RESULTADOS</b> .....	14
9.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	19
10.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	21
11.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	22
	<b>ANEXO 1</b> .....	25
	<b>ANEXO 2</b> .....	26

## 1. RESUMEN

### Introducción

El comité multidisciplinar de fármacos biológicos (CMFB) es necesario para la evaluación y validación del tratamiento en asma grave (AG), con o sin comorbilidad.

### Método

Se analizan las características clínicas de los pacientes presentados en el CMFB, compuesto por Neumología, Alergia, ORL, Dermatología, Pediatría y Farmacia hospitalaria, a lo largo de 18 meses. Se valoraron las características clínicas, funcionales, fenotipo, procedencia, comorbilidad, pacientes *naïve*, *switch*, ingresos, urgencias, ciclos de corticoides orales (CO), suma de estos 3 como exacerbaciones globales (EG) en el año previo. Se realizaron comparaciones entre grupos.

### Resultados

Se evaluaron 148 pacientes, de  $52 \pm 18$  años, IMC  $27 \pm 7$ , ACT  $18 \pm 3$ , ACQ  $3.2 \pm 1.5$ , SNOT22  $41 \pm 26$ , FEV1%  $83 \pm 23$ , FENO:  $38 \pm 16$ , eosinófilos  $587 \pm 1187$ , IgE  $572 \pm 1304$ , ingresos  $2 \pm 1$ , urgencias  $3 \pm 2$ , ciclos corticoides orales  $3 \pm 2$ , exacerbaciones globales  $5.2 \pm 4.7$ , procedentes de: Neumología 62%, Alergia 13%, ORL 13,5%, Dermatología 9,5%, Pediatría 2%. La indicación principal fue: AG 54%, AG+poliposis 18%, dermatitis atópica severa 11.5%, poliposis 9.5%, ABPA 3%, GEPA 1,4%, rinosinusitis+AG 1,4%, dermatitis atópica severa+AG 1,4%, esofagitis eosinofílica 0,7%. Los biológicos aprobados fueron Dupilumab 40%, Mepolizumab 23%, Benralizumab 14.2%, Tezepelumab 14.2%, Omalizumab 7.4%, Reslizumab 1.4%. Fueron de *switch* 40 pacientes (27%), procedentes en 47.5% de omalizumab, 22.5% de benralizumab, 15% de mepolizumab, 12.5% de dupilumab, y 2.5% de tezepelumab. La distribución de fenotipos fue T2 alérgico 35.4%, T2 eosinofílico 32%, T2 mixto 26%, no T2 7%. Al comparar los pacientes de *switch* frente a *naïve* se observaron diferencias significativas en ACT ( $17 \pm 2$  vs  $18.7 \pm 3$ ,  $p=0.003$ ), ACQ ( $3.8 \pm 1.2$  vs  $3 \pm 1.5$ ,  $p=0.002$ ), eosinofilia ( $423 \pm 618$  vs  $647 \pm 1341$ ,  $p=0.014$ ), ingresos hospitalarios ( $1.6 \pm 0.4$  vs  $0.8 \pm 0.2$ ,  $p=0.04$ ), urgencias ( $2.3 \pm 0.4$  vs  $1.8 \pm 0.2$ ,  $p=0.013$ ), exacerbaciones globales ( $6.8 \pm 5.8$  vs  $4.7 \pm 4.1$ ,  $p=0.015$ ) sin diferencias en el resto de parámetros. Cuando se excluyeron los pacientes pediátricos y exclusivamente dermatológicos, la comparación entre los 38 pacientes *switch* y 79 *naïve* solo mostró diferencias en ACQ ( $p=0.04$ ) y nº de ingresos ( $p=0.03$ ).

### Conclusiones

El CMFB fue útil para la valoración multidisciplinar, tanto de los pacientes *switch* como *naïve*. Los pacientes *switch* en conjunto, presentan características muy similares, aunque comportan mayor gravedad, expresada en falta de control y exacerbaciones.

### Palabras clave

Asma grave, unidad de asma grave, comité multidisciplinar de asma grave, coste-eficiencia.

## 2. ABSTRACT

### Introduction

The multidisciplinary committee of biologic drugs (CMFB) is necessary for the evaluation and validation of treatment in severe asthma (GA), with or without comorbidity.

### Method

The clinical characteristics of patients presented to the CMFB, composed of Pneumology, Allergy, ENT, Dermatology, Pediatrics and Hospital Pharmacy, were analyzed over 18 months. Clinical and functional characteristics, phenotype, origin, comorbidity, naïve patients, switch, admissions, emergencies, oral corticosteroid (OC) cycles, sum of these 3 as global exacerbations (GE) in the previous year were assessed. Comparisons were made between groups.

### Results

We evaluated 148 patients, aged  $52 \pm 18$  years, BMI  $27 \pm 7$ , ACT  $18 \pm 3$ , ACQ  $3.2 \pm 1.5$ , SNOT22  $41 \pm 26$ , FEV1%  $83 \pm 23$ , FENO:  $38 \pm 16$ , eosinophils  $587 \pm 1187$ , IgE  $572 \pm 1304$ , admissions  $2 \pm 1$ , emergencies  $3 \pm 2$ , CO cycles  $3 \pm 2$ , global exacerbations  $5.2 \pm 4.7$ , from: Pneumology 62%, Allergy 13%, ENT 13.5%, Dermatology 9.5%, Pediatrics 2%. The main indication was: GA 54%, GA+polyposis 18%, severe atopic dermatitis 11.5%, polyposis 9.5%, ABPA 3%, GEPA 1.4%, rhinosinusitis+AG 1.4%, severe atopic dermatitis+AG 1.4%, eosinophilic esophagitis 0.7%. Approved biologics were Dupilumab 40%, Mepolizumab 23%, Benralizumab 14.2%, Tezepelumab 14.2%, Omalizumab 7.4%, Reslizumab 1.4%. There were 40 patients (27%), 47.5% from omalizumab, 22.5% from benralizumab, 15% from mepolizumab, 12.5% from dupilumab, and 2.5% from tezepelumab. The distribution of phenotypes was T2 allergic 35.4%, T2 eosinophilic 32%, T2 mixed 26%, non-T2 7%. When comparing switch vs naïve patients significant differences were observed in ACT ( $17 \pm 2$  vs  $18.7 \pm 3$ ,  $p=0.003$ ), ACQ ( $3.8 \pm 1.2$  vs  $3 \pm 1.5$ ,  $p=0.002$ ), eosinophilia ( $423 \pm 618$  vs  $647 \pm 1341$ ,  $p=0.014$ ), hospital admissions ( $1.6 \pm 0.4$  vs  $0.8 \pm 0.2$ ,  $p=0.04$ ), ED ( $2.3 \pm 0.4$  vs  $1.8 \pm 0.2$ ,  $p=0.013$ ), EG ( $6.8 \pm 5.8$  vs  $4.7 \pm 4.1$ ,  $p=0.015$ ) with no differences in the rest of parameters. When pediatric and exclusively dermatological patients were excluded, the comparison between the 38 switch and 79 naïve patients only showed differences in ACQ ( $p=0.04$ ) and no. of admissions ( $p=0.03$ ).

### Conclusions

The CMFB was useful for the multidisciplinary assessment of both switch and naïve patients. The switch patients as a whole present very similar characteristics, although they have greater severity, expressed in lack of control and exacerbations.

### Key words

Severe asthma, severe asthma unit, multidisciplinary severe asthma committee, cost-effectiveness.

### 3. ABREVIATURAS

AG: asma grave.

AGNC: asma grave no controlado.

CMFB: comité multidisciplinar de fármacos biológicos.

ACQ: cuestionario del control del asma.

ACT: asma control test.

EREA: enfermedad respiratoria asociada a antiinflamatorios.

FeNO: fracción de óxido nítrico exhalado.

FEV1%: volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado en %.

FVC%: capacidad vital forzada expresada en %.

GCO: glucocorticoides orales.

GCI/ICS: glucocorticoides inhalados.

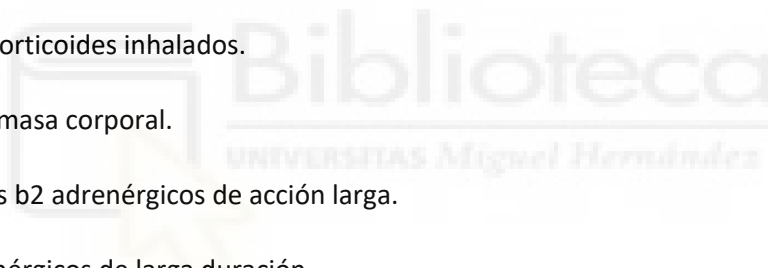
IMC: índice de masa corporal.

LABA: agonistas b2 adrenérgicos de acción larga.

LAMA: anticolinérgicos de larga duración.

RS: rinosinusitis.

VAS: escala analógica visual.



#### 4. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la cual influyen diferentes células y mediadores de la inflamación. Cuenta con un componente genético y cursa con hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, la cual será parcial o totalmente reversible. Esta reversibilidad se puede dar tanto de forma espontánea como a través del uso de medicamentos (1).

Dentro de esta patología se estima que el 5-10% de los pacientes presenta asma grave (AG). Esta se caracteriza por la necesidad de recurrir a los escalones terapéuticos 5 y 6 de la Guía Española para el Manejo de Asma (GEMA) o 5 en el caso de la Global Initiative of Asthma (GINA) (1–3). Puede existir un control de la enfermedad o no, pero para calificar el asma como grave será precisa la utilización de altas dosis de glucocorticoides inhalados (GCI) y un segundo tratamiento controlador; y/o glucocorticoides sistémicos (GCO).

Cuando el asma permanece sin control a pesar de haber empleado en el último año dosis elevadas de GCI junto con  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada (LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o han sido necesarios GCO de mantenimiento, se considerará asma grave no controlada (AGNC) (2).

A pesar de que actualmente en España no encontramos estudios poblacionales que permitan conocer la prevalencia exacta del asma, según un estudio realizado en 2020 se podría estimar que la prevalencia de asma en España es del 5,5% y, de todos estos, el 4,9% se trataría de AGNC (4).

Dentro del AGNC encontramos tres fenotipos de la enfermedad. Estos son la base para decidir un tratamiento más personalizado y ayudan a estimar el pronóstico de cada paciente. Existen dos patrones inflamatorios diferentes: T2 y no T2. El primero alberga dos fenotipos (el asma alérgica y el asma eosinofílica), siendo el asma no T2 el tercer fenotipo (1–3).

El asma alérgica presenta una base atópica y su mecanismo patológico consiste en la activación de linfocitos Th2 y la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. Se suele acompañar de síntomas alérgicos y de sensibilización a algún alérgeno. Observamos un patrón inflamatorio eosinofílico, siendo los biomarcadores más importantes la IgE específica, la periostina y la fracción de óxido nítrico exhalado (FE<sub>No</sub>). Por otro lado, el asma eosinofílica (la más prevalente en el asma grave) puede cursar con rinosinusitis crónica (RS) con o sin pólipos nasal (PN). Se produce principalmente por alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico y una elevada producción de IL-5. Aunque no presenta atopía, la FE<sub>No</sub> y la IgE pueden estar elevadas.

Existen también fenotipos mixtos o solapados dentro del asma T2, en los cuales el componente alérgico es menos importante, y aun teniendo una base atópica, el componente eosinofílico es el más prevalente. Por último, el asma no T2 se presenta con neutrofilia, escasa eosinofilia y niveles bajos de FE<sub>NO</sub>. Su respuesta a los glucocorticoides es muy pobre (1).

Mediante el tratamiento del asma se busca conseguir su control, prevenir las exacerbaciones y evitar la obstrucción crónica al flujo aéreo. Siguiendo los diferentes escalones terapéuticos para el asma (5 según la GINA y 6 según la GEMA), se establece el nivel de gravedad. En el caso del AG, los pacientes se encuentran recibiendo GCI/LABA y si este tratamiento resulta insuficiente, se añade otro controlador como un LAMA, antileucotrieno, teofilina o azitromicina (escalón 5 de la GEMA). Si continua sin control, ya hablamos de AGNC y se debe iniciar una terapia biológica dirigida, haciendo un estudio del fenotipo del paciente para buscar el anticuerpo monoclonal más adecuado (escalón 6 de la GEMA) (2).

Existen actualmente tres clases principales de fármacos biológicos autorizados para el AG: los anti-IgE (omalizumab), los anti-IL-5 (mepolizumab y reslizumab) o antagonistas de los receptores de IL-5 (benralizumab), y los anti-IL-4R $\alpha$ , que bloquean la IL-4 y la IL-13 (dupilumab). Recientemente se ha incluido tezepelumab, dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Todos ellos han demostrado su eficacia en grandes ensayos aleatorizados controlados con criterios de inclusión y exclusión cuidadosamente seleccionados (1,4).

Alrededor del 10% de los pacientes en tratamiento biológico experimentan una respuesta clínica subóptima. A medida que aumenta la edad, pueden ocurrir cambios en el sistema inmunitario, así como alteraciones estructurales, que se cree asociadas con la liberación del mecanismo alérgico que conduce a un cambio de endotipo y con la fisiopatología del asma de inicio tardío (5). Esto lleva a la aparición de pacientes “switch”, aquellos que deben cambiar de un fármaco biológico a otro por falta de respuesta. Un estudio realizado en 2022 demostró cómo estos pacientes tenían más probabilidades de presentar un recuento basal de eosinófilos en sangre y una tasa de exacerbaciones más elevadas, una función pulmonar más baja y un mayor uso de recursos sanitarios que los pacientes “naive” (aquellos que empiezan una terapia biológica sin haber probado otra antes) (6,7).

El AGNC supone un alto impacto clínico y económico, ya que conlleva una elevada frecuencia de ingresos hospitalarios y el uso intensivo de recursos sanitarios. Datos prospectivos han demostrado que el manejo de estos pacientes en unidades especializadas mejora la calidad de

vida y reduce el uso de recursos sanitarios (8). Ello es importante porque el AGNC por sí sola representa la mitad de los recursos asignados al tratamiento de esta enfermedad (9–11).

Por otra parte, tanto en España como en otros países europeos se ha constatado una baja coordinación entre atención primaria y especializada, con un alto uso de GCO, lo cual es indicativo de que estos pacientes padecen AGNC y no son evaluados en unidades de referencia de asma (11–14). Por el contrario, cuando se trabaja de manera coordinada, el abordaje resulta más coste-eficiente (15). Estas unidades deben trabajar mediante un equipo multidisciplinar. De forma complementaria, se han creado comités que garanticen la coordinación entre especialidades, incluyendo los servicios de farmacia hospitalaria y también gestores, al tiempo que se registra y controla el gasto derivado del tratamiento biológico (8–11,16). Un estudio de casos cruzados, realizado en el año 2015, en el cual se comparó la situación clínica y el gasto originado por 83 pacientes durante el año previo y el año posterior a su valoración en una unidad monográfica de asma (UMA), concluyó que instaurar una UMA en un área de salud ofrece importantes beneficios clínicos para el paciente con un balance de coste-efectividad muy favorable (10).

Por lo tanto, existe una creciente demanda de unidades de referencia que ofrezcan atención integrada, pruebas diagnósticas coordinadas y terapias innovadoras; especialmente estas unidades han demostrado claramente su coste-efectividad y eficacia en el control de los pacientes asmáticos graves (9).

## **5. HIPÓTESIS**

El comité hospitalario de asma grave y comorbilidad puede organizarse de forma multidisciplinaria e impactar de forma positiva en la gestión de pacientes con AGNC, no sólo en la gestión de los fármacos biológicos, sino en el manejo general de estos pacientes, además de contribuir al conocimiento y la epidemiología del AGNC.

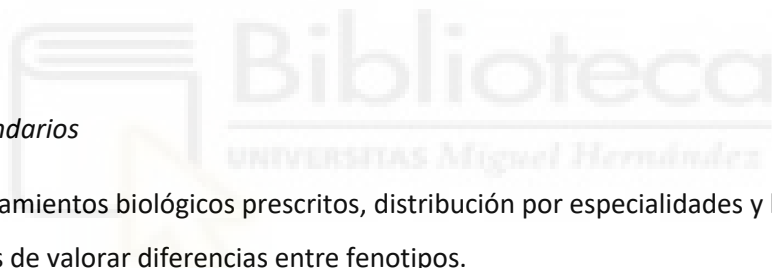
## **6. OBJETIVOS**

### *Objetivo primario*

Evaluar el número y perfil de pacientes con AGNC a lo largo de los primeros 18 meses de la creación del comité hospitalario de asma grave y comorbilidad.

### *Objetivos secundarios*

Valorar los tratamientos biológicos prescritos, distribución por especialidades y los patrones de switch, además de valorar diferencias entre fenotipos.



## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### *Tipo de estudio*

Estudio retrospectivo, observacional en vida real, unicéntrico, basado en historias clínicas de pacientes diagnosticados de AG que fueron presentados y evaluados por el comité multidisciplinar de asma grave y comorbilidad, compuesto por neumología, alergología, otorrinolaringología (ORL), dermatología, pediatría, farmacia hospitalaria y un representante de la Dirección médica.

### *Periodo de estudio*

Se revisaron las historias clínicas de los 18 meses de funcionamiento, desde su creación en diciembre 2023 a junio 2025. El periodo de elaboración del presente Trabajo de fin de Grado abarca de junio a diciembre de 2025.

### *Población*

Se incluyeron en el estudio pacientes ambulatorios a los que se propuso la prescripción de un tratamiento biológico, procedentes de la consulta monográfica de asma grave de neumología, alergia, ORL, pediatría y dermatología. La gravedad se definió según la guía GEMA 5.4.

### *Criterios de inclusión*

Todos los pacientes cumplieron criterios de AGNC de acuerdo con la guía GEMA 5.4.

Se definió como mal control y paciente candidato a recibir tratamiento biológico cuando cumplieran dos o más de las siguientes:

- ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de GCO orales ( $\geq 3$  días cada uno en el año previo).
- $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave en el año previo.

- Limitación crónica al flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 0.7 o FEV1 < 80% del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80%).

Todos los pacientes estaban bajo tratamiento regular con combinación de GCI a dosis altas y un LABA o un régimen triple de GCI, LABA y LAMA y/o podrían incluir un inhibidor de los leucotrienos.

#### *Criterios de exclusión*

Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades respiratorias que puedan confundir con AG, o sin indicación de tratamiento biológico, por estabilidad de su enfermedad.

#### *Criterios de control de la enfermedad*

Se evaluó el control de los síntomas del asma, la dosis de GCO, las exacerbaciones y FEV1, al comienzo de su inclusión. La espirometría se llevó a cabo de acuerdo con los criterios SEPAR (17).

Para el control de los síntomas se empleó el cuestionario *Asthma control test* (ACT), consistente en cinco ítems: frecuencia de dificultad para respirar y síntomas generales de asma, uso de medicación de rescate, efecto del asma sobre la vida diaria y autoevaluación general de control del asma. Las puntuaciones más altas (rango 20 - 25) reflejan un control óptimo, mientras que por debajo de 15 indican un control inadecuado. La diferencia mínimamente importante del ACT se ha establecido en 3 puntos. Igualmente se empleó el cuestionario *Asthma control questionnaire* (ACQ) que consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Dependiendo de la media obtenida (suma de puntos entre las 5 preguntas) se clasifican valores  $\leq 0,75$  con control adecuado, de 0,75 -1,50 como asma parcialmente controlada y  $> 1,5$  como mal control (18).

Para la valoración de los síntomas nasosinusales se empleó el cuestionario SNOT-22, formado por 22 ítems divididos en 5 dominios, cuya puntuación oscila entre 0 y 120. Las puntuaciones 0-10 son normales, >10-20 indica afectación leve, >20-50 moderada y grave >70 (19).

Adicionalmente se empleó la escala analógica visual (VAS) con puntuación estimada entre 0 a 10, indicando a mayor puntuación, mayor carga subjetiva de los síntomas del asma.

Se determinó la IgE policlonal y específica a aeroalergenos (RAST), pruebas cutáneas mediante *prick test*, los eosinófilos en sangre periférica, como biomarcador de anti-IL-5, así como el FeNO, cuando estuvo disponible.

#### *Variables estudiadas*

Se diseñó una hoja de recogida de datos y se elaboró una base anonimizada, incluyendo: datos sociodemográficos (edad, sexo, IMC, tabaquismo, edad de inicio del asma, sensibilización a aeroalérgenos), comorbilidades: RS con o sin PN, enfermedad respiratoria asociada a antiinflamatorios (EREA), dermatitis atópica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, apnea de sueño, bronquiectasias, EPOC-fenotipo mixto, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Además del control del asma por ACT y ACQ, se evaluó el número y días de ingresos, visitas a urgencias, exacerbaciones globales (ingresos + visitas a urgencias + ciclos de GCO), tratamiento biológico prescrito, como inicial (*naïve*) o cambio (*switch*).

#### *Estudio estadístico*

Para el análisis descriptivo, las variables numéricas fueron expresadas como media ( $X$ )  $\pm$  desviación estándar (SD), y la distribución de frecuencias, como porcentaje. Para la comparación de variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado o el de Fisher. Tras aplicar el test de Kolmogórov-Smirnov y evaluar la homogeneidad y normalidad de las varianzas, se compararon las variables numéricas mediante la prueba de la *t* de Student o la de Mann-Whitney (muestras no pareadas). Asimismo, se aplicó la prueba de *t* de Student (muestras pareadas) o el test de Kruskal-Wallis cuando fue necesario. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para los análisis se empleó el programa SPSS versión 18.0 (Chicago, IL, EE. UU.).

### *Crterios éticos*

La base de datos empleó datos anónimos. Todos los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria, con medicamentos ya probados por las agencias reguladoras postcomercialización, no precisando consentimiento informado para su administración. El protocolo fue inscrito en el COIR de la UMH (ANEXO 1) y se acoge a la aprobación del CEIC del H.U. de Elda, con el código UFPE “Estudio de resultados en salud de terapias dispensadas en la unidad de atención farmacéutica de pacientes externos” (ANEXO 2).



## 8. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluaron 148 pacientes, 97 mujeres (65.5%) y 51 hombres (34.5%), con una edad media de  $52 \pm 18$  años, IMC  $27 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>, ACT  $18 \pm 3$ , ACQ  $3.2 \pm 1.5$ , SNOT22  $41 \pm 26$ , FEV1%  $83\% \pm 23$ , FENO:  $38 \pm 16$  ppb, eosinófilos  $587 \pm 1187$ , IgE  $572 \pm 1304$  UI/ml. En el año previo, los pacientes habían tenido una media de  $2 \pm 1$  ingresos,  $3 \pm 2$  visitas a urgencias,  $3 \pm 2$  ciclos de corticoides orales,  $5.2 \pm 4.7$  exacerbaciones globales (tabla 1).

Características de pacientes presentados en CMFB (media $\pm$ DE) en 18 meses	
Variable	Media $\pm$ DE
Edad	$52 \pm 18$
IMC	$27 \pm 7$
ACT	$18 \pm 3$
ACQ	$3,2 \pm 1,5$
FEV1%	$83 \pm 23$
FENO	$38 \pm 16$
Eosinófilos	$587 \pm 1187$
IgE	$572 \pm 1304$
Ciclos de corticoides orales	$3 \pm 2$
Ingresos	$2 \pm 1$
Urgencias	$3 \pm 2$
Exacerbaciones globales	$5,2 \pm 4,7$

Tabla 1: Características de los pacientes presentados en el Comité Multidisciplinar de Fármacos Biológicos (CMFB) en 18 meses.

Del total de pacientes, 78 (53%) presentaron comorbilidad distribuida en obesidad (59%), trastorno neuropsiquiátrico (16.7%), bronquiectasias (9%), EPOC (9%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (3.8%) y apnea obstructiva del sueño (2.6%). Presentaban antecedentes de rinosinusitis en 93 pacientes (63%), poliposis nasal en 54 (36.5%), dermatitis atópica previa en 30 (20.3%), alergia a alimentos en 13 (9%) y enfermedad respiratoria relacionada con antiinflamatorios (EREA) en 29 (19.6%). Eran exfumadores o fumadores activos 43 pacientes (29%).

La figura 1 muestra la medicación de base para el asma que recibían los pacientes: corticoides inhalados en alta dosis 91%, LABA 90%, LAMA 45%, antileucotrienos 61%, antihistamínicos 45%, xantinas 5.4%. Eran corticodependientes 35 pacientes, recibiendo dosis entre 5 y 80 mg de prednisona diaria, siendo 30 mg diarios la dosis del 60% de los mismos. Además, el 92% de todos los pacientes habían recibido más de un ciclo de corticoides orales en el año previo.

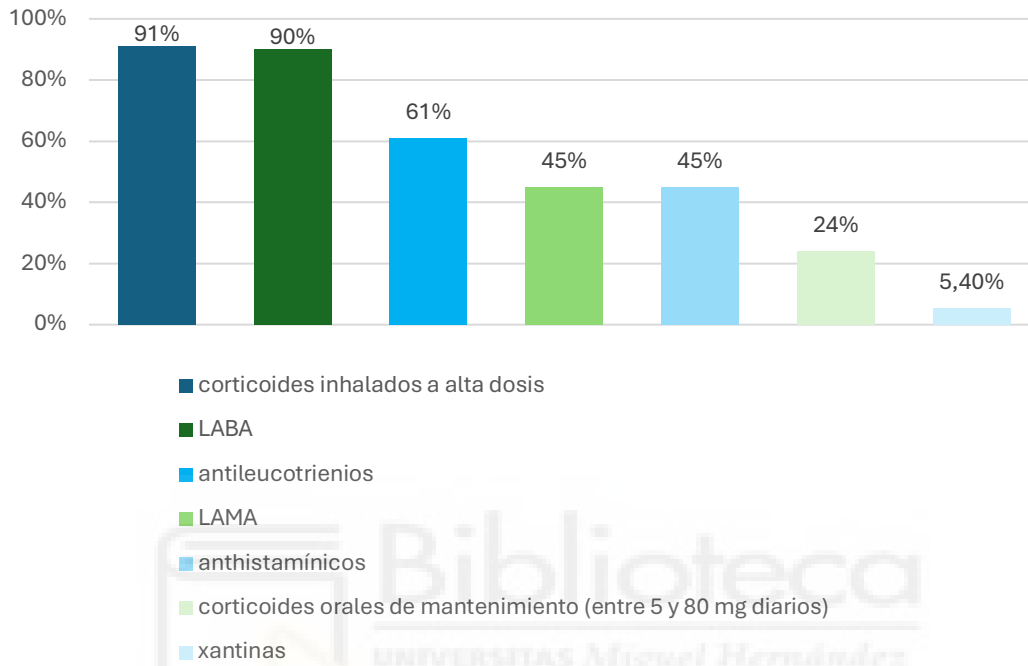


Figura 1: Medicación de base que tomaban los pacientes para el asma al entrar en el CMFB.

En cuanto a la procedencia de los pacientes, fue la siguiente: Neumología 62%, Alergia 13%, ORL 13,5%, Dermatología 9,5%, Pediatría 2% (figura 2).

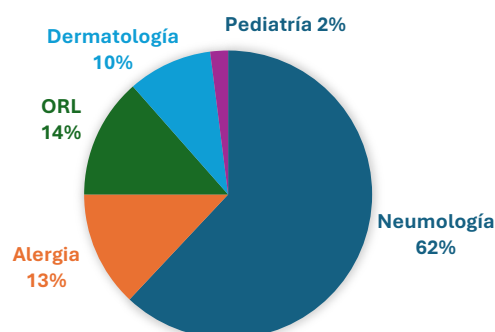


Figura 2: Especialidad de procedencia de los pacientes presentados al CMFB.

La indicación principal fue: AG 54%, AG+poliposis 18%, dermatitis atópica severa 11.5%, poliposis 9.5%, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) 3%, granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA) 1,4%, rinosinusitis+AG 1,4%, dermatitis atópica severa+AG 1,4%, esofagitis eosinofílica 0,7% (figura 3).

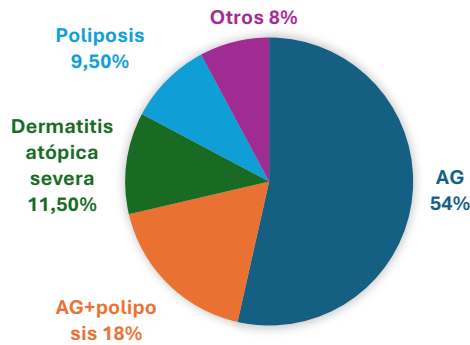
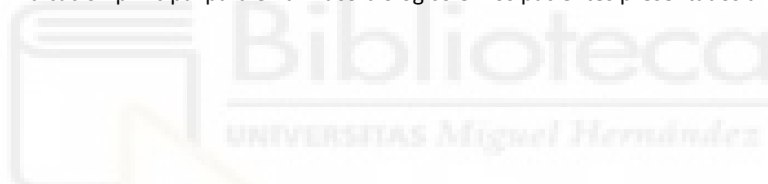


Figura 3: Indicación principal para el fármaco biológico en los pacientes presentados al CMFB.



En la figura 4 se muestran los fármacos biológicos aprobados, que fueron los siguientes: Dupilumab 40%, Mepolizumab 23%, Benralizumab 14.2%, Tezepelumab 14.2%, Omalizumab 7.4%, Reslizumab 1.4%.

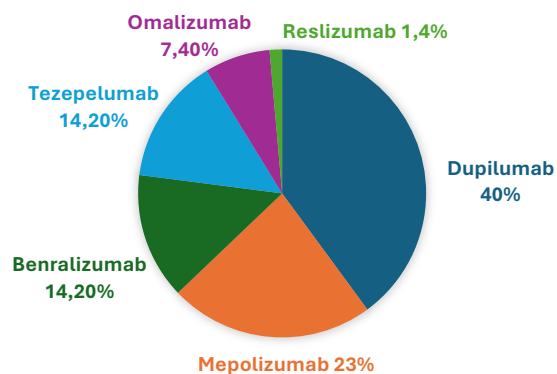


Figura 4: Fármacos biológicos aprobados para los pacientes del CMFB.

La distribución de fenotipos fue T2 alérgico 35.4%, T2 eosinofílico 32%, T2 mixto 26%, no T2 7% (figura 5).

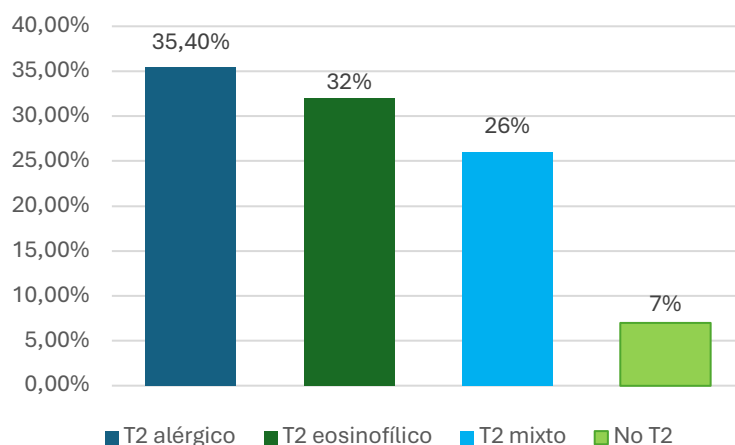


Figura 5: Distribución de fenotipos entre los pacientes con asma del CMFB.

Habían recibido previamente otro biológico (*switch*) 40 pacientes (27%), procedentes en 47.5% de omalizumab, 22.5% de benralizumab, 15% de mepolizumab, 12.5% de dupilumab, y 2.5% de tezepelumab.

Al comparar los pacientes de *switch* frente a *naïve* se observaron diferencias significativas en ACT ( $17 \pm 2$  vs  $18.7 \pm 3$ ,  $p=0.003$ ), ACQ ( $3.8 \pm 1.2$  vs  $3 \pm 1.5$ ,  $p=0.002$ ), eosinofilia ( $423 \pm 618$  vs  $647 \pm 1341$ ,  $p=0.014$ ), ingresos hospitalarios ( $1.6 \pm 0.4$  vs  $0.8 \pm 0.2$ ,  $p=0.04$ ), visitas a urgencias ( $2.3 \pm 0.4$  vs  $1.8 \pm 0.2$ ,  $p=0.013$ ) y exacerbaciones globales ( $6.8 \pm 5.8$  vs  $4.7 \pm 4.1$ ,  $p=0.015$ ) sin presentar diferencias en el resto de los parámetros (tabla 2). Cuando se excluyeron los pacientes pediátricos y exclusivamente dermatológicos, la comparación entre los 38 pacientes *switch* y 79 *naïve* solo mostró diferencias en ACQ ( $p=0.04$ ) y nº de ingresos ( $p=0.03$ ).

Características Switch vs Naïve			
	Switch	Naïve	P-Valor
Edad	54 ± 14	52 ± 19	0.6
IMC	28 ± 7	27 ± 8	0.57
Dosis de corticoides orales de mantenimiento	32 ± 19	22 ± 17	0.097
ACT	17 ± 2	18.7 ± 3	0.003
ACQ	3.8 ± 1.2	3 ± 1.5	0.002
Escala analógica visual de control	6 ± 2	6 ± 2	0.43
Eosinofilia	423 ± 618	647 ± 1341	0.014
Ingresos hospitalarios	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.8	0.04
Visitas a urgencias	2.3 ± 0.4	1.8 ± 0.2	0.013
Exacerbaciones globales	6.8 ± 5.8	4.7 ± 4.1	0.015
Número de ciclos de corticoides orales	3 ± 2	3 ± 2	0.13

Tabla 2: Diferencias entre las características de los pacientes Switch y los pacientes Naïve del CMFB.



## 9. DISCUSIÓN

El porcentaje de pacientes con AGNC es relativamente pequeño respecto al global de asmáticos (5-10 %), estos generan una elevada utilización de recursos, ingresos, visitas a urgencias y ciclos de corticoides orales [20]. En España, se ha desarrollado un modelo de unidades especializadas de asma acreditadas, con el objetivo de mejorar el control, reducir exacerbaciones y optimizar costes [21,22]. La evidencia sugiere que los pacientes remitidos a unidades especializadas tienen mejor calidad de vida, menos ingresos y urgencias, menores dosis de corticoides sistémicos y en algunos casos, menores costes [22]. Complementarios a las unidades de asma se encuentran los comités hospitalarios de asma grave y comorbilidad, cuyo análisis hemos abordado en el presente trabajo.

En relación con la población analizada, presenta una importante carga clínica, comorbilidades y tratamiento intensivo. La edad media de presentación es consistente con la cronicidad y la carga de enfermedad acumulada, en línea con otras series de AG [7]. Asimismo, la obesidad, estrechamente relacionada con el AG, se observó en dos tercios de los pacientes. Por otra parte, la comorbilidad incrementa la carga de enfermedad y empeora el pronóstico del AG [22].

Respecto a la función pulmonar, muchos pacientes aún la tienen relativamente preservada y aunque la obstrucción no es severa, existe gran variabilidad, lo que indica heterogeneidad, con discordancia entre el control y la gravedad espirométrica.

El elevado número de ingresos, urgencias, ciclos de corticoides orales y exacerbaciones globales en esta cohorte refuerza la idea de que estos pacientes precisan un manejo optimizado (fenotipado, tratamiento dirigido, comorbilidades abordadas) con el fin de reducir el impacto económico de la enfermedad [20-22]. Respecto a la distribución de fenotipos, al igual que lo señalado en la literatura, el grupo principal correspondió a T2 eosinofílico con o sin alergia, siendo el no T2 una minoría, aunque importante para considerar opciones terapéuticas distintas [1-3].

Cerca de un tercio de los pacientes habían recibido previamente otro biológico (*switch*) y estos pacientes tenían peor control, más ingresos y más exacerbaciones. Por ello, estos son más complejos, con peor control y mayor utilización de recursos. En este sentido se ha señalado el concepto de “no llegar tarde”, bien por inicio tardío del biológico, o bien por retraso en el cambio a otro, más de acuerdo con el fenotipo [7]. Hay que considerar que existen cambios en

el fenotipo a lo largo del tiempo [2]. Este grupo de pacientes requiere especial atención, seguimiento cercano, evaluación de adherencia y revisiones frecuentes.

Un análisis de unidades especializadas señala que las unidades de asma y estos comités en España han demostrado ser efectivas, además de clínica y económicamente eficientes [23]. Es imprescindible que estas unidades estén acreditadas y cuenten con protocolos claros, personal entrenado y coordinación multidisciplinar [24]. En este sentido, la variedad de procedencia de los pacientes en nuestro trabajo, sugiere que la vía de derivación y coordinación interdisciplinar fue relevante. Dado que la cohorte incluye 29 % fumadores o exfumadores, también debe haber intervención específica en tabaquismo, factor contribuyente al AG [25].

Nuestro trabajo tiene unas limitaciones potenciales. Aunque la literatura muestra ahorro o mejor equilibrio coste vs resultado, muchas veces los estudios son retrospectivos o con muestras pequeñas. Sería necesario realizar un seguimiento longitudinal para ver cuántas exacerbaciones, ingresos, urgencias se reducen tras gestión en UAG, para hacer un análisis coste-eficiencia basado en nuestros datos. Particularmente se debe prestar especial atención a los pacientes *switch*. Es importante considerar los elevados costes de los biológicos; aunque pueden reducir otros costes, la eficiencia depende de su correcta aplicación al paciente adecuado.

Como fortalezas de nuestro estudio, contamos con la visión multidisciplinar, la toma de decisiones conjunta y el seguimiento de guías y protocolos comunes. Por dicho motivo los comités hospitalarios de asma grave y comorbilidad ofrecen un modelo estructurado que puede mejorar el control del asma, reducir ingresos y urgencias y optimizar el tratamiento, lo que apoya la necesidad y su potencial beneficio tanto desde el punto de vista clínico como de sostenibilidad del sistema de salud.

## 10. CONCLUSIONES

1. El comité multidisciplinar hospitalario de asma grave y comorbilidad permite agrupar las distintas especialidades implicadas en la enfermedad, incluyendo el servicio de farmacia, trabajando de manera coordinada.
2. Los pacientes con asma grave presentan un predominio de género femenino, mediana edad y alta carga de enfermedad.
3. El fenotipo predominante de asma grave es el eosinofílico, con o sin alergia.
4. Aunque los pacientes *switch* presentan características similares a los *naïve*, comportan mayor gravedad, expresada en falta de control y exacerbaciones.
5. Son necesarios más estudios de coste-eficiencia de los fármacos biológicos en vida real a largo plazo.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía española para el Manejo del Asma (GEMA 5.5). 2025. Disponible en: <https://gemasma.elmedicointeractivo.com/profesional/> Consultado: 13/8/2025.
2. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco Aparicio M, Casas Maldonado F, Plaza V, Soto Campos G, González-Barcala FJ, et al. Actualización 2025 [Consensus document for Severe Asthma. 2025 Update]. *Open Respir Arch.* 2025;7:100486.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025. Disponible en: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/> Consultado:14/11/2025
4. Blanco-Aparicio M, García-Río FJ, González-Barcala FJ, Jiménez-Ruiz CA, Muñoz X, Plaza V, Soto-Campos JG, Urrutia-Landa I, Almonacid C, Peces-Barba G, Álvarez-Gutiérrez FJ. Estudio de prevalencia de asma en población general en España [A Study of the Prevalence of Asthma in the General Population in Spain]. *Open Respir Arch.* 2023;5:100245.
5. Porsbjerg CM, Menzies-Gow AN, Tran TN, Murray RB, Unni B, Audrey Ang SL, et al. Global Variability in Administrative Approval Prescription Criteria for Biologic Therapy in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:1202-1216.e23.
6. Scioscia G, Nolasco S, Campisi R, Quarato CMI, Caruso C, Pelaia C, Portacci A, Crimi C. Switching Biological Therapies in Severe Asthma. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9563. .
7. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy.* 2022;15:63–78.
8. Dávila I, Carretero Gracia JÁ, Cebollero P, Izquierdo Alonso JL, Martínez-Moragón E, Morales-García C, Pérez Chica G, Quirce S, Soler-Cataluña JJ, Viñas M. Gestión eficiente de agendas de asma grave [Efficient Management of Severe Asthma in the Clinic]. *Open Respir Arch.* 2025;7:100456.
9. Crespo-Lessmann A, Marqués-Espi JA, Dominguez-Ortega J, Perez de Llano L, Blanco-Aparicio M, Santiñá M, Palop-Cervera M, Álvarez FJ, Fraj J. Quality

- indicators in the rational management of severe asthma: A Spanish multidisciplinary consensus. *J Healthc Qual Res.* 2023;38:277-283.
10. Pérez de Llano LA, Villoro R, Merino M, Gómez Neira M del C, Muñiz C, Hidalgo Á. Coste-efectividad de una unidad monográfica de asma. *Arch Bronconeumol.* 2016 52:196–203.
  11. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology.* 2011;16:900-11.
  12. Bloom CI, Walker S, Quint JK. Inadequate specialist care referrals for high-risk asthma patients in the UK: an adult population-based cohort 2006-2017. *J Asthma.* 2021;58:19-25.
  13. Jandus P, Duc M, Fay BC. Diagnosis and Management of Severe Asthma in Switzerland: Analysis of Survey Results Conducted with Specialists and General Practitioners. *Respiration.* 2021;100:476-487.
  14. Gillis RME, van Litsenburg W, van Balkom RH, Muris JW, Smeenk FW. The contribution of an asthma diagnostic consultation service in obtaining an accurate asthma diagnosis for primary care patients: results of a real-life study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27:35.
  15. Cataldo D, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C, Schleich F, Ninane V, Hanon S. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma.* 2021;58:448-458.
  16. 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.* 2020;30:305-306.
  17. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, Giner J, González-Mangado N, Ortega F, Puente Maestu L; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49:388-401.
  18. Manual 34. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. SEPAR. Disponible en: [https://issuu.com/separ/docs/manual\\_separ\\_34\\_de\\_cuestionarios\\_as](https://issuu.com/separ/docs/manual_separ_34_de_cuestionarios_as). Consultado: 13/8/2025.

19. Garaycochea O, Rojas-Lechuga MJ, Alobid I, Mullol J. Calidad de vida y rinosinusitis crónica con poliposis nasal. SNOT-22. Importancia del cuestionario Rev Rinol. 2022;22:04-13
20. Liu AA, Nutting CM, et al. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):148-54. PMID: 26439182.
21. Gonzalez Fernández F, 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.* 2017;10:117-125. PMID: 28878973.
22. López-Tiro J, Contreras-Contreras A, Rodríguez-Arellano ME, Costa-Urrutia P. Economic burden of severe asthma treatment: A real-life study. *World Allergy Organ J.* 2022;15(7):100662. PMID: 35833203.
23. Blanco Aparicio M, Pérez de Llano L, Domínguez-Ortega J. Severe Asthma Units in Spain: Enhancing Patient Care and Research in Severe Asthma. *Open Respir Arch.* 2025;7:100474.
24. Codispoti CD, Greenhawt M, Oppenheimer J. The Role of Access and Cost-Effectiveness in Managing Asthma: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:2109-2116.
25. Jayasooriya SM, Devereux G, Soriano JB, Singh N, Masekela R, Mortimer K, Burney P. Asthma: epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention and treatment. *Lancet Respir Med.* 2025;13:725-738.