



Artículo especial

Necesidades no cubiertas en asma alérgica grave

Julio Delgado^{a,1}, Ana Navarro^{a,1}, Francisco Javier Álvarez-Gutiérrez^{b,1},
Carolina Cisneros^{c,*,1} y Javier Domínguez-Ortega^{d,1}



^a Unidad de Gestión Clínica, Alergología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación IDIPAZ, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de agosto de 2023

Aceptado el 19 de octubre de 2023

Palabras clave:

Asma alérgica grave

IgE

Tratamientos

Allergenos

Omalizumab

Biomarcadores

RESUMEN

El asma grave afecta del 3 al 10% de la población mundial, según estimaciones de la Iniciativa Global para el ASMA (GINA). El asma alérgica es uno de los fenotipos más comunes del asma grave y se caracteriza por una inflamación de tipo 2 provocada por alérgenos y en el que la inmunoglobulina E (IgE) es una mediadora clave, lo que la ha convertido en una diana terapéutica importante. La introducción de las terapias o de los tratamientos biológicos dirigidos ha supuesto la entrada del manejo del asma grave en la era de la medicina de precisión y que el objetivo del tratamiento aspirase a la remisión clínica de la enfermedad. Existe un porcentaje importante de pacientes con asma alérgica grave que no responden a los tratamientos y cuyos síntomas no están controlados. En este documento, un grupo de expertos en el manejo del asma alérgica grave ha revisado y evaluado la evidencia más relevante relativa a la fisiopatología y a los fenotipos del asma grave alérgica, la función de la IgE en la inflamación alérgica, la identificación de alérgenos, las técnicas, biomarcadores y retos diagnósticos y los tratamientos y estrategias disponibles para el manejo de la enfermedad, con un especial foco en los tratamientos biológicos. A partir de esta revisión se han desarrollado unas recomendaciones que han sido validadas a través de un proceso de consenso Delphi con el objetivo de ofrecer mejoras en el manejo del asma alérgica grave a los profesionales implicados e identificar las necesidades no cubiertas en el manejo de esta patología.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Unmet Needs in Severe Allergic Asthma

ABSTRACT

Keywords:

Severe allergic asthma

IgE

Treatments

Allergens

Omalizumab

Biomarkers

Severe asthma affects 3%-10% of the world's population, according to estimates by the Global Initiative for ASTHMA (GINA). Allergic asthma is one of the most common phenotypes of severe asthma and it is characterized by allergen-induced type 2 inflammation in which immunoglobulin E (IgE) is a key mediator, making it an important therapeutic target. The introduction of targeted biological therapies or treatments has entered the management for severe asthma in the era of precision medicine, and the goal of treatment is clinical remission of the disease. There is a significant percentage of patients with severe allergic asthma who do not respond to treatments and whose symptoms are not controlled. In this paper, a group of experts in the management of severe allergic asthma reviewed and evaluated the most relevant evidence regarding the pathophysiology and phenotypes of severe allergic asthma, the role of IgE

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carol9199@yahoo.es (C. Cisneros).

¹ Todos los autores han contribuido de manera equitativa al manuscrito.

in allergic inflammation, allergen identification, techniques, biomarkers and diagnostic challenges, available treatments and strategies for disease management, with a special focus on biological treatments. From this review, recommendations were developed and validated through a Delphi consensus process with the aim of offering improvements in the management of severe allergic asthma to the professionals involved and identifying the unmet needs in the management of this pathology.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El fenotipo alérgico del asma se caracteriza por una inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, en respuesta mediada por la inmunoglobulina E (IgE) contra los alérgenos a los que previamente se ha sensibilizado el paciente, que conduce a diversas alteraciones, como la hiperreactividad y la remodelación de las vías respiratorias¹. El asma alérgica (AA) afecta aproximadamente a dos tercios de todos los pacientes con asma y, según las cohortes de pacientes analizadas, puede afectar a más del 50% de los pacientes con asma grave (AG)^{2,3}. A pesar de ello, y aunque se ha mejorado notablemente en el conocimiento de su fisiopatología, de su relevancia clínica, en el diagnóstico específico y en el tratamiento, existen distintos aspectos del AA que todavía generan controversia, y sobre los que la evidencia publicada es escasa o insuficiente.

Este trabajo tiene como objetivo identificar las necesidades no cubiertas en el conocimiento y en el manejo del asma alérgica grave (AAG), sobre todo en aquellos aspectos en los que la evidencia no es suficientemente robusta, así como responder a esas necesidades ofreciendo una serie de recomendaciones consensuadas desde el punto de vista experto.

Métodos

Este trabajo se llevó a cabo siguiendo la metodología de consenso desarrollada por la RAND/UCLA⁴. El Grupo Elaborador de Recomendaciones (GER) estuvo compuesto por 3 alergólogos y 2 neumólogos (2 coordinadores y 3 asesores) con experiencia en el manejo del paciente con AAG. En la primera reunión el GER definió los conceptos a desarrollar en el consenso, a partir de los cuales se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos PubMed (cierre de datos: mayo de 2022). A partir de la evidencia extraída, el GER formuló los enunciados relativos a los conceptos definidos anteriormente.

Un panel de 40 expertos en AAG (20 alergólogos y 20 neumólogos) evaluó 37 enunciados propuestos en un cuestionario online a través de un proceso iterativo tipo Delphi en dos rondas según una escala Likert de 1 a 9 (1: totalmente en desacuerdo; 9: totalmente de acuerdo)⁴. El 95% de los enunciados propuestos entre la primera y la segunda ronda Delphi fueron consensuados por el panel de expertos.

Papel de la IgE en el AAG

La IgE tiene un papel pleiotrópico que la sitúa en el centro de la fisiopatología del proceso inflamatorio del AAG y su acción es clave desde el comienzo de la enfermedad y durante todo su desarrollo. Su función biológica está relacionada con su capacidad de influir en el funcionamiento del sistema inmune y de distintas células estructurales implicadas en la patogenia de inflamación alérgica crónica a través de su interacción con receptores específicos: los receptores de alta afinidad (FcεRI) y los de baja afinidad (CD23 o FcεRII). Los receptores FcεRI se expresan en mastocitos y basófilos, en células dendríticas (CD), en células del músculo liso de las vías respiratorias (MLVR), en células epiteliales y en eosinófilos^{5,6}.

Tabla 1

Efectos directos de la IgE sobre las funciones de los eosinófilos

Acciones mediadas por FcεRI	Acciones mediadas por FcεRII
• Activación y desgranulación	• Expresión de integrinas (aumento de la migración tisular) y prolongación de la supervivencia celular
• Liberación de peroxidasa	• Liberación de TNF-α

FcεR: receptor de alta afinidad de inmunoglobulina E; FcεRII: receptor de baja afinidad de la inmunoglobulina E o CD23; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Fuente: modificada de Matucci et al.³.

En el AAG, tanto la IgE como los eosinófilos participan en un complejo proceso en el que ejercen distintas funciones. En el AA, este proceso está mediado principalmente por quimiocinas e interleucinas como la IL-5, producidas por células Th2 de memoria específicas de alérgenos, previamente activadas por un mecanismo IgE-dependiente, por lo que podría considerarse que la IgE es la causa del AA, mientras que la eosinofilia es una consecuencia del proceso⁷.

Se ha demostrado que los eosinófilos en sangre expresan todas las cadenas de los receptores FcεRI y FcεRII y, por tanto, pueden ser diana de los anticuerpos IgE⁸. La tabla 1 resume los efectos de la IgE sobre la función de los eosinófilos. Se ha demostrado que el tratamiento con el anticuerpo monoclonal humanizado contra la IgE, omalizumab, induce la apoptosis de los eosinófilos reafirmando el efecto directo que ejerce la IgE sobre estas células⁹.

La IgE también actúa sobre las células epiteliales de las vías respiratorias que expresan receptores de IgE de alta y baja afinidad, y que intervienen en el transporte de complejos IgE-alérgeno a través de la barrera mucosa de las vías respiratorias¹⁰. Dado que las células epiteliales son las primeras expuestas a los alérgenos inhalados, su función es clave en el inicio de la inflamación alérgica. Varios estudios han identificado diversas citocinas derivadas del epitelio de la vía aérea, como IL-25, IL-33 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), que están implicadas en la patogenia del asma⁸. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden ver en la tabla 2, enunciados 1-3.

Diagnóstico y fenotipado del AAG

En el AG de perfil T2 alto, el fenotipo alérgico es el más prevalente y su diagnóstico requiere tanto la demostración de la sensibilización por IgE a los aeroalérgenos como la concordancia entre la sensibilización y la sintomatología. En ocasiones puede ser necesaria una prueba de provocación con alérgenos para identificar a los pacientes con AA y diferenciarlos de los que no presentan una respuesta clínica aparente. Sin embargo, estas pruebas se han considerado habitualmente como herramientas de investigación, y los protocolos existentes se adaptan a los pacientes asmáticos leves y no están diseñadas para ser realizadas en asmáticos moderados o graves. El diagnóstico correcto del fenotipo alérgico del asma ayuda a seleccionar a los pacientes candidatos para terapias inmunomoduladoras. Así la inmunoterapia con alérgenos (*allergen immunotherapy [AIT]*), sublingual o subcutánea, está recomendada

Tabla 2

Recomendaciones aprobadas tras su validación por el panel Delphi

Enunciado	Mediana	Nivel de propiedad	Grado de acuerdo
1. En el asma alérgica grave (AAG) el mecanismo fisiopatológico predominante está mediado por la IgE, mientras que la eosinofilia es consecuencia del proceso inflamatorio activado por la IgE	8,0	Apropiado	Acuerdo
2. La indicación de un tratamiento biológico debe basarse en bloquear la vía fisiopatológica predominante que conduce a la inflamación de la vía respiratoria	8,5	Apropiado	Acuerdo
3. La IgE tiene una acción directa en el músculo liso de la pared bronquial facilitando su remodelación	8,0	Apropiado	Acuerdo
4. Para poder realizar el diagnóstico del asma alérgica (AA) es preciso demostrar la sensibilización por IgE a los alérgenos y su concordancia con la sintomatología del paciente	9,0	Apropiado	Acuerdo
5. Para el diagnóstico y la identificación del fenotipo son útiles las pruebas cutáneas, la determinación de IgE específica, las pruebas de provocación con alérgenos y las de activación de basófilos	9,0	Apropiado	Acuerdo
6. El diagnóstico por componentes permite identificar características específicas de la sensibilización alérgica y debería complementar el estudio general del AA	8,0	Apropiado	Acuerdo
7. Las recientes recomendaciones de la EAACI relacionadas con la provocación bronquial con alérgenos en pacientes asmáticos facilitan la realización de esta prueba al reducir el periodo del lavado de tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI)	8,0	Apropiado	Acuerdo
8. El empleo de nuevas técnicas moleculares, genómicas y transcriptómicas permite evaluar específicamente distintos biomarcadores y mejorar la fenotipificación del AAG	8,0	Apropiado	Acuerdo
9. La obesidad puede condicionar el diagnóstico y tiene implicaciones en la clasificación de la enfermedad y en la elección de la terapia biológica	8,0	Apropiado	Acuerdo
10. En el caso de pacientes con AAG por polen debería recomendarse específicamente la implementación de medidas de evitación en condiciones de alta contaminación o previsión de tormentas durante la estación polínica	8,0	Apropiado	Acuerdo
11. En el caso de pacientes con AAG por hongos debería recomendarse específicamente la implementación de medidas de evitación en caso de previsión de tormentas	8,0	Apropiado	Acuerdo
12. Es recomendable plantear un estudio alergológico específico relativo a hongos, en el que se incluyan no solo <i>Aspergillus</i> o <i>Alternaria</i> , en pacientes con AAG cuya anamnesis sugiera una exposición fungica	8,5	Apropiado	Acuerdo
13. En todos los pacientes con AAG se ha de preguntar por su actividad laboral pasada y presente e investigar a qué agentes se expone en su medio laboral	9,0	Apropiado	Acuerdo
14. Se debe realizar un estudio de sensibilización adecuado en cada paciente con AAG si existe exposición a agentes conocidos de alto/bajo peso molecular en el ambiente laboral	8,0	Apropiado	Acuerdo
15. Es recomendable no considerar las enfermedades alérgicas como condiciones independientes, sino como multimorbilidades alérgicas (enfermedades coexistentes o consecutivas)	8,0	Apropiado	Acuerdo
16. En el AAG es necesario valorar la multimorbilidad propia del endotipo alérgico	9,0	Apropiado	Acuerdo
17. La multimorbilidad atópica y la poliensibilización relevante en el paciente con AAG influyen en una mayor gravedad y en un peor control, lo que contribuye a la carga socioeconómica general de la enfermedad	9,0	Apropiado	Acuerdo
18. La elección del tratamiento en pacientes con AAG debe optimizarse en función de las multimorbilidades, empleando un enfoque holístico	9,0	Apropiado	Acuerdo
19. Se debe establecer un programa de medidas combinadas de evitación alergénica adecuadas a la sensibilización de cada paciente	9,0	Apropiado	Acuerdo
20. Habría que conocer cuál es el impacto de cada medida de evitación alergénica de modo individualizado antes de extender una recomendación genérica de cada una de ellas	8,5	Apropiado	Acuerdo
21. El uso de omalizumab podría mejorar la tolerancia a la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con AAG	8,0	Apropiado	Acuerdo
22. El uso de los fármacos biológicos anti-IL-4/IL-13 podría mejorar la tolerancia a la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con AAG	7,5	Apropiado	Acuerdo
23. Mientras no dispongamos de estudios comparativos directos entre los diferentes tratamientos biológicos autorizados se deberá elegir en base a los algoritmos de decisión actuales de las guías de práctica clínica, de manera individualizada para cada paciente	9,0	Apropiado	Acuerdo
24. En caso de falta de respuesta a un biológico en un paciente con AAG se deberá realizar un cambio de biológico priorizando el uso de una vía de acción distinta	8,0	Apropiado	Acuerdo
25. En caso de falta de respuesta a un biológico en un paciente con AAG (en casos concretos) se puede plantear una combinación de biológicos que cubran dos mecanismos fisiopatológicos distintos	8,0	Apropiado	Acuerdo
26. En pacientes con asma bien controlada tras varios años de uso de omalizumab se podría valorar la reducción de dosis de omalizumab	9,0	Apropiado	Acuerdo
27. En pacientes con asma bien controlada tras 5-6 años de uso de omalizumab se podría valorar la retirada de omalizumab	8,0	Apropiado	Acuerdo
28. La mayoría de los pacientes con AAG que se beneficiaron del tratamiento con omalizumab son de tipo 2-alto con expresión elevada de alarminas	7,0	Apropiado	Acuerdo
29. A la hora de elegir un biológico para el tratamiento del AAG se deberá tener en consideración la presencia de rinosinusitis crónica (RSC) con poliposis nasal (PN) comórbida	9,0	Apropiado	Acuerdo
30. Las guías de práctica clínica no recogen adecuadamente el AAG estacional, dado que la sintomatología, aunque grave, puede producirse en un periodo corto de tiempo y no cumplir con las características exigidas actualmente para el asma grave	8,0	Apropiado	Acuerdo
31. El asma grave estacional por alergia a polenes es una situación especial del asma cuyas peculiaridades deberían considerarse en las guías de consenso	8,5	Apropiado	Acuerdo
32. Los pacientes con asma grave estacional por alergia a polenes pueden presentar exacerbaciones graves y/o un control difícil exclusivamente durante la estación polínica	9,0	Apropiado	Acuerdo
33. En pacientes con AAG estacional no controlada puede ser beneficioso el uso de fármacos biológicos	8,0	Apropiado	Acuerdo
34. En pacientes con AAG estacional, el tratamiento con fármacos biológicos debería limitarse a los meses previos y a los de exposición polínica específica, según una pauta personalizada	7,0	Apropiado	Acuerdo
35. Los pacientes con asma grave estacional por alergia a polenes pueden requerir escalones terapéuticos altos durante la estación polínica, sin que sea preciso mantener el resto del año dicho escalón terapéutico	9,0	Apropiado	Acuerdo

AA: asma alérgica; AAG: asma alérgica grave; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; IgE: inmunoglobulina E.

por las guías internacionales de manejo de asma para pacientes con AA controlada o parcialmente controlada provocada por los ácaros del polvo doméstico (*house dust mites* [HDM]) y que presentan un volumen espirado forzado en 1 segundo (FEV₁) > 70%¹¹, así como también con alto nivel de evidencia, en el caso de ser provocada por polen de gramíneas¹², entre otros alérgenos. En este escenario, es de gran interés el poder realizar un fenotipado correcto a los pacientes con AAG, lo que en algunos casos puede requerir la realización de pruebas de provocación específicas. El documento de posicionamiento del grupo de trabajo de la *European Academy of Allergy & Clinical Immunology* (EAACI)¹³, tras una revisión actualizada de la literatura, ha propuesto cambios metodológicos en la prueba de provocación, como un periodo de lavado de corticoides inhalados considerablemente más corto y la posibilidad de poder realizar estas pruebas en pacientes con AAG. Su aplicación clínica se traduciría en un mejor fenotipado del asma en la vida real y en una selección más precisa de los pacientes candidatos a recibir terapias inmunomoduladoras. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden ver en la **tabla 2**, enunciados 4-7.

Biomarcadores de diagnóstico general

La presentación heterogénea del asma y de la alergia respiratoria necesita herramientas de diagnóstico precisas. Los biomarcadores son características objetivas y cuantificables de un proceso biológico. Su uso riguroso es recomendable en la evaluación de una patología como el AAG, en la que la mayoría de las características que definen los distintos fenotipos incluyen factores clínicos y factores inflamatorios inespecíficos. En la actualidad, los biomarcadores disponibles para el AAG son básicamente la IgE total y específica, la eosinofilia, la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}), que son útiles a la hora de seleccionar el tratamiento biológico más adecuado (anti-IgE, anti-IL-5/IL-5R, o más recientemente anti-IL-4/IL-13) para pacientes en los que la enfermedad no se ha logrado controlar en un escalón terapéutico anterior. La determinación del valor predictivo de gravedad futura en el asma moderada para estos biomarcadores ayudaría a valorar el inicio precoz de un tratamiento específico, o la interrupción de un tratamiento en caso de que la enfermedad estuviera totalmente controlada.

En el artículo de Cremades-Jimeno et al. (2021)¹⁴ se estudió un grupo de biomarcadores que podrían ser útiles para la distinción de fenotipos clínicos (es decir, AA, asma no alérgica [ANA] o alergia respiratoria sin asma [AR]) y para determinar la gravedad de la enfermedad. El análisis mecanístico realizado identificó 17 proteínas fuertemente relacionadas con el AA, 11 asociadas a la AR y 16 al ANA, de las que 12 proteínas eran específicas del AA, 7 de la AR y 2 del ANA.

Biomarcadores de fenotipo y gravedad del AG

En el reciente trabajo de Sun et al. (2022)¹⁵ se comparó el perfil de expresión de citoquinas séricas entre pacientes con AA de diverso grado de gravedad y se buscaron biomarcadores útiles para el seguimiento de la enfermedad y la elección de agentes terapéuticos. En este estudio se concluyó que las proteínas YKL-40, eotaxina-1 y MCP-1 podrían ser biomarcadores candidatos para reflejar la gravedad de los pacientes con AA.

Beuraud et al. (2019)¹⁶ analizaron los linfocitos tipo 2 (*type 2 innate lymphoid cells* [ILC2]) positivos para CCR10 (CCR10+) en la sangre de individuos sanos o de pacientes con AA y ANA, concluyendo que los ILC2 CCR10+ circulantes y las concentraciones plasmáticas de CCL27 se asociaban con la gravedad del asma.

Gaballah et al. (2018)¹⁷ investigaron la posible contribución a la patogénesis del asma atópica de la señalización de nucleotide-

binding oligomerization domain containing 2 (NOD2), las citocinas proinflamatorias, la quitotriosidasa 1 (*chitotriosidase-1* [CHIT1]), el aumento del estrés oxidativo y el daño del ADN. Los autores concluyeron que la inflamación alérgica de las vías respiratorias era mediada por la interacción entre todos ellos, contribuyendo así a la patogénesis del asma atópica. Esta combinación de variables podría constituir un nuevo panel de biomarcadores no invasivos útil para la monitorización de la gravedad del asma.

La posible afectación de los niveles de biomarcadores T2 por el índice de masa corporal (IMC) fue investigada en el estudio recientemente publicado por Sharma et al. (2023)¹⁸. El estudio concluyó que la obesidad afectaba a los niveles de biomarcadores T2 con las consiguientes implicaciones que esto tiene en el momento de diagnosticar la enfermedad y seleccionar la terapia biológica más adecuada. Discriminar si esto se debe a un enmascaramiento del estado subyacente de T2-alto o al desarrollo de un endotipo verdaderamente T2-bajo requiere una investigación más profunda. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados se pueden ver en la **tabla 2**, enunciados 8-9.

Alérgenos

Los aeroalérgenos son responsables de las características clínicas y de gravedad del AAG. Además, su expresión clínica está asociada con el período de exposición ambiental al alérgeno y la zona geográfica en la que reside el paciente¹⁹. Cualquier aeroalérgeno puede inducir el desarrollo del AAG. Además, la exposición a alérgenos es una causa frecuente de exacerbaciones en pacientes alérgicos, especialmente si concurre con una infección vírica.

Alérgenos de exterior

La exposición al polen de las personas sensibilizadas provoca una inflamación de la vía respiratoria^{20,21}, y esta respuesta puede desencadenarse posteriormente ante una exposición en menor grado²².

Además, la intensidad de la alergia al polen y su efecto en la vía respiratoria, así como el inicio y la duración de las estaciones polínicas, se ven afectados por el impacto de los contaminantes ambientales^{23,24}, y se ha observado que el cambio climático impacta en la composición molecular del polen y en sus niveles^{25,26}.

Las tormentas eléctricas pueden favorecer la concentración en el ambiente de aeroalérgenos, como ocurre más comúnmente con el polen de gramíneas, otros pólenes y esporas de mohos. Su inhalación en altas concentraciones por individuos sensibilizados puede inducir respuestas asmáticas tempranas que pueden seguirse de una fase inflamatoria tardía y del consiguiente desarrollo de exacerbaciones^{26,27}.

Alérgenos de interior

Se ha demostrado que la presencia de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico (HDM), y particularmente la respuesta a nivel de IgE a las moléculas del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* Der p 1 o Der p 23 son factores predictores de desarrollo de asma en edad escolar²⁸. Se ha descrito la dominancia de los alérgenos del grupo 2 de los HDM, tales como Der p 2, en pacientes con asma T2 de moderada a grave²⁹, que podría ser igualmente relevante en niños con AA a los HDM³⁰. Der p 37, un nuevo alérgeno identificado de 26 kDa con homología a las proteínas de unión a la quitina, puede ser un marcador sustituto para presentar niveles significativamente más altos de IgE frente a los principales alérgenos de HDM, reaccionar con más alérgenos de HDM y mayor riesgo de asma³¹.

La sensibilización alérgica a los hongos está mediada por la respuesta inmune adaptativa que activa a las células Th2, y por la

respuesta inmune innata activada tras daño en el epitelio^{32,33}. En niños, los hongos del género *Alternaria* y, en menor medida, del género *Cladosporium* son los que se asocian más frecuentemente al asma y a las exacerbaciones incluso graves de la enfermedad^{34,35}, un efecto que puede verse aumentado en el contexto del cambio climático²⁶. En adultos, los géneros *Aspergillus* y *Penicillium* son los agentes causantes de asma, muchas veces grave, como consecuencia de la respuesta alérgica a los filamentos termorresistentes de los hongos, que además pueden colonizar y germinar en las vías respiratorias, generando en algunos casos un estímulo alérgico persistente que puede derivar en daño tisular. Algunos otros géneros, como *Candida*, *Malassezia* o *Trichophyton*, también son capaces de generar respuestas mediadas por IgE, pero se desconoce todavía su verdadera implicación en el desarrollo del AG³⁶.

La alergia y la exposición prolongada a mascotas (particularmente la exposición a gato) también se asocian a un mayor riesgo de desarrollar asma y de exacerbaciones, y a una peor evolución clínica y un peor control de la enfermedad³⁷. Los altos niveles de IgE específica inducida por la exposición a gatos, perros y caballos y la polisensibilización a los tres animales se definen como marcadores de asma más grave³⁸. La proteína Fel d 1, presente en los gatos y responsable del 95% de las reacciones alérgicas de los pacientes alérgicos a gatos, puede tener un diámetro < 5 µm, lo que favorece que pueda alcanzar bronquiolos pequeños e inducir asma. La sensibilización a más de un alérgeno de perros y caballos se asocia con el desarrollo de rinitis y asma más graves. En el ámbito del asma laboral, la asociación entre la exposición a alérgenos de roedores y el asma ya era bien conocida, pero el aumento de la exposición a roedores considerados como animales de compañía ha contribuido al aumento de la incidencia de AA, y existen estudios que demuestran el empeoramiento en la función pulmonar y el aumento del número de exacerbaciones en individuos expuestos³⁹. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden ver en la tabla 2, enunciados 10-12.

Asma ocupacional

Actualmente sigue existiendo un importante retraso en la identificación y en el diagnóstico del asma relacionada con el trabajo, lo que hace necesaria una adecuada educación orientada a conocer los potenciales agentes causantes para favorecer la detección y el diagnóstico tempranos de la enfermedad⁴⁰.

En un metaanálisis se analizaron los diferentes métodos inmunológicos para el diagnóstico y la monitorización de la alergia a agentes industriales mediada por IgE usados actualmente⁴¹ y se confirmó una buena sensibilidad y especificidad frente a agentes de alto peso molecular. Sin embargo, para los agentes de bajo peso molecular se observó una sensibilidad muy baja y una especificidad alta. Por tanto, un resultado negativo no excluye la relación causal entre un agente sensibilizante y el desarrollo de asma. Aún no se conocen en profundidad los perfiles o fenotipos del asma ocupacional inducida por agentes de alto y bajo peso molecular, pero parece que pueden existir diferencias a nivel clínico, funcional e inflamatorio⁴².

Los metales y los disolventes son agentes que se comportan como sensibilizadores y/o irritantes de bajo peso molecular. Algunos están bien identificados y es posible realizar estrategias de evitación/control; sin embargo, la incorporación de nuevos productos a la industria hace necesario actualizar la identificación de nuevos agentes potencialmente causales para poder evitar exposiciones y el desarrollo de enfermedades⁴³. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden encontrar en la tabla 2, enunciados 13-14.

Comorbilidades

Comorbilidad y multimorbilidad

En el AAG, además de las comorbilidades del asma, a menudo coexisten diferentes enfermedades que comparten un mecanismo fisiopatológico inflamatorio subyacente común, lo que lleva al concepto de alergia como enfermedad sistémica⁴⁴. El término *multimorbilidad* se utiliza para indicar el agrupamiento y la coexistencia de enfermedades con un mecanismo patológico común, cuando la enfermedad primaria no está clara. De esta manera, se considera que el AAG se interrelaciona con multimorbilidades atópicas como son la rinitis/riñoconjuntivitis alérgica, la dermatitis atópica (DA), la alergia a alimentos o la esofagitis eosinofílica (EE)⁴⁵.

La asociación de asma y multimorbilidad alérgica (sobre todo rinitis y eccema) se ha relacionado con una mayor carga de síntomas respiratorios, un peor control del asma y una mayor afectación en la calidad de vida en comparación con los sujetos que solo presentan asma, aun con niveles similares de marcadores inflamatorios de tipo 2⁴⁶.

Necesidades no cubiertas en el diagnóstico de comorbilidades

Los niveles elevados de IgE total se han asociado con la ocurrencia de más de una afección alérgica⁴⁷, al igual que ocurre con los niveles elevados de FE_{NO}, aunque no en todos los casos⁴⁶. En la asociación de rinitis y AAG sería útil conocer los niveles de óxido nítrico de cada tramo del árbol respiratorio, ya que la disfunción de las vías respiratorias periféricas en pacientes con rinitis alérgica es bastante similar a la descrita en el asma⁴⁸.

Es preciso disponer de una metodología diagnóstica adecuada que valore la relevancia de los alérgenos implicados, ya que la sensibilización alérgica no es una variable dicotómica^{47,49}. Además, existen importantes diferencias clínicas e inmunológicas entre los pacientes mono- y polisensibilizados, siendo este último fenotipo el más frecuente entre pacientes con multimorbilidad⁴⁷ y con asma moderada o grave⁵⁰. La polisensibilización con relevancia clínica (polialergia) y la multimorbilidad se asocian con la frecuencia, la persistencia y la gravedad de los síntomas alérgicos⁴⁵. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden ver en la tabla 2, enunciados 15-18.

Tratamiento y manejo

Medidas de evitación

Tomando como ejemplo el plan nacional llevado a cabo en Finlandia durante 10 años, parece que cambiar la estrategia de evitación tradicional y proporcionar educación a gran escala puede ayudar a conseguir la tolerancia alergénica en la población y reducir así su impacto⁵¹. En las guías de práctica clínica (GPC) se recomienda evitar o minimizar la exposición a los alérgenos ante los que el paciente está sensibilizado⁵². Esta recomendación abarca medidas generales que incluyen el uso de barreras físicas, la reducción de los reservorios alergénicos, la regulación de la humedad y de la temperatura, la utilización de filtros de alta eficiencia (HEPA) y la evitación de las fuentes alergénicas.

Inmunoterapia

La AIT específica con alérgenos es útil en la enfermedad respiratoria alérgica⁴⁹ y puede ser un tratamiento eficaz para el AA bien controlada, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante y se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados⁵³. Sin embargo, su uso está contraindicado en

el AAG no controlada, ya que pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas graves⁵⁴.

Estos pacientes, con una mayor tasa de mal control de la enfermedad, pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas. Existen algunos trabajos que analizan el uso de fármacos biológicos (omalizumab en la mayoría de los casos publicados) en pacientes con AAG alérgica^{55,56} para lograr un adecuado control de la enfermedad como tratamiento previo a la AIT⁵⁷. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden ver en la tabla 2, enunciados 19-22. Por el contrario, el enunciado 1 de la tabla 3 no fue validado por el panel.

Tratamientos biológicos

En la última década hemos asistido a la revolución que ha supuesto el tratamiento del AG con anticuerpos monoclonales y ya disponemos de GPC^{11,58} y consensos^{12,59} que nos ayudan y orientan en la elección del biológico según su fenotipo. No obstante, no disponemos de un algoritmo unificado y consensuado por todos los profesionales que tratan el AG.

En la actualidad existen comparativas indirectas y metaanálisis que pretenden identificar diferencias entre los tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales, pero no disponemos de comparativas directas entre dos biológicos en una misma población^{54,60}.

También existen análisis *post hoc* de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para identificar factores predictores de respuesta o analizar la respuesta entre distintos subgrupos de pacientes. Estos análisis han demostrado que existe una respuesta variable pero eficaz con los diferentes tratamientos biológicos⁶¹⁻⁶³.

Existe evidencia adicional de casos y series sobre la respuesta a un determinado biológico tras el fallo a uno previo (*switch*), e incluso casos de éxito al combinar dos biológicos con diferente mecanismo de acción. Ningún biológico ha demostrado ser superior a los otros en cuanto a respuesta en estos escenarios⁶⁴⁻⁶⁷.

Cada vez existen más estudios de vida real de los diferentes tratamientos biológicos que muestran resultados de eficacia superiores a los de los ECA^{61,68,69}. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden ver en la tabla 2, enunciados 23-25.

Omalizumab en el AAG

Desde los estudios pivotales que demostraron la eficacia y la seguridad de omalizumab se han realizado y publicado numerosos trabajos que han aportado información adicional a la del inicio de su desarrollo clínico, como, por ejemplo, su efecto sobre la reducción de corticoides orales, las cifras de eosinófilos en sangre periférica o de FE_{NO}, o las comorbilidades asociadas^{68,70-84}. En los casos de buena respuesta mantenida se ha planteado la posibilidad de reducir o de retirar el tratamiento, ya que se producía una regulación a la baja de los receptores de baja afinidad para IgE⁸⁵. Se ha comprobado que dicha retirada es posible en algunos de estos pacientes, aunque no existen datos suficientes acerca de cómo realizarla⁸⁶⁻⁸⁹.

Existen pocos datos acerca del uso de omalizumab durante períodos cortos en pacientes con AAG estacional⁹⁰, si bien no se han observado diferencias de respuesta en los sujetos sensibilizados a aeroalérgenos estacionales⁹¹ con respecto a otros alérgenos perennes.

El uso de biomarcadores como los niveles de eosinófilos en sangre o la FE_{NO} como predictores de respuesta a omalizumab ha sido investigado por numerosos grupos. La mayoría de estudios en este sentido, en donde hay mayor eosinofilia o valores de FE_{NO} y en menor medida los valores de periostina sérica se han asociado a una mejor respuesta a omalizumab (menor tasa de exacerbaciones, control sintomático, uso de corticoides orales, hospitalizaciones y

función pulmonar)^{70,79,92-94}, aunque hay algunos estudios que no han encontrado dicha asociación^{81,95}.

En el estudio de Huang et al. (2019)⁹⁶ se evaluó si los perfiles de citoquinas proinflamatorias en los pacientes con AAG no controlada eran diferentes según la respuesta al omalizumab. El estudio concluyó que la mayoría de los pacientes con AAG que se beneficiaron del tratamiento eran de tipo 2-alto con expresión elevada de IL-33, IL-25 y TSLP. En aquellos que respondieron parcialmente al tratamiento debía evaluarse la presencia de rinosinusitis o de una inflamación mixta de las vías respiratorias con eosinófilos y neutrófilos⁹⁶.

En el otro lado de la balanza estaría el asma no eosinofílica. Morimoto et al. (2021)⁹⁷ analizaron el papel de la IL-18 en la respuesta insuficiente al omalizumab y encontraron que niveles elevados de IL-18 libre en suero al inicio del tratamiento con omalizumab podían predecir una menor reducción de las exacerbaciones en pacientes alérgicos graves con asma de tipo 2 baja⁹⁷. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden ver en la tabla 2, enunciados 26-28. El enunciado 2 de la tabla 3 no fue validado por el panel.

Tratamiento de comorbilidades con asma

Se recomienda considerar aquellos tratamientos que beneficien de forma conjunta a los pacientes con asma y multimorbilidades atópicas, como pueden ser la AIT y/o el tratamiento con biológicos.

Las evidencias sugieren que el tratamiento del AA con omalizumab mejora no solo los síntomas respiratorios sino también los de otras enfermedades coexistentes⁴⁵, y beneficia particularmente a los pacientes con AAG y con multimorbilidades, observándose una mayor respuesta en aquellos con ≥ 3 enfermedades⁹⁸, de manera independiente a la carga de comorbilidad⁹⁹. Además, omalizumab también mejora la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) coexistente^{80,100}. También se ha observado alguna mejoría en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica, aunque con un tamaño de muestra demasiado pequeño para poder confirmar un claro beneficio^{101,102}, por lo que son necesarios estudios más amplios para poder extraer una evidencia firme.

Por otra parte, los fármacos biológicos anti-IL-5 también han demostrado su efectividad en mejorar el asma con poliposis nasal⁶³. Dupilumab ha sido aprobado para tratar la DA, el asma y la RSCcPN y se encuentra en ECA activos para el tratamiento de la EE¹⁰³. El enunciado relacionado que ha sido validado como apropiado por el panel se puede encontrar en la tabla 2, enunciado 29.

Asma estacional

Diagnóstico

La variabilidad de los síntomas observados en pacientes con alergia respiratoria dificulta la clasificación basada en los criterios de las GPC sobre rinitis y asma⁴⁹.

La mayoría de los pacientes diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica y asma por sensibilización a pólenes experimentan manifestaciones clínicas, alteraciones de la función pulmonar e inflamación de las vías respiratorias exclusivamente durante la temporada de exposición al polen¹⁰⁴. También pueden presentar síntomas asociados, como el síndrome de alergia oral con alimentos vegetales¹⁹.

Las actuales guías de consenso no encuadran adecuadamente el asma estacional grave, ya que la clasificación del asma se basa en las necesidades de terapia de mantenimiento, que a la vez se fundamentan en un tratamiento escalonado según las necesidades del paciente^{59,105}. Además, proponen diferenciar las exacerbaciones graves del asma y el asma de difícil control del AG persistente

Tabla 3

Recomendaciones no aprobadas tras su validación por el panel Delphi

Enunciado	Mediana	Nivel de propiedad	Grado de acuerdo
1. El uso de los fármacos biológicos anti-IL-5/IL-5R, al mejorar el control del asma, podría aumentar la tolerancia a la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con AAG	6,0	Dudoso	Desacuerdo
2. El tratamiento con omalizumab en los pacientes con AAG beneficia más a los que presentan síntomas más graves e inflamación eosinofílica más acentuada	7,0	Apropriado	Neutral

AAG: asma alérgica grave; IL-5/IL-5R: interleucina 5/receptor de la interleucina 5.

no controlada. Para este último escenario es necesario demostrar que el asma sigue siendo grave una vez optimizado el tratamiento y se han abordado adecuadamente los desencadenantes principales y las comorbilidades, lo que implica un seguimiento de al menos seis meses. Debido a esto, los pacientes que no están controlados durante una temporada de polen limitada pueden requerir un tratamiento encuadrado en los últimos escalones terapéuticos, pero no pueden ser clasificados de AG refractaria de forma estricta según las guías de consenso actuales. Esta clasificación podría impedir el uso de los tratamientos biológicos en estos pacientes que, sin embargo, presentan síntomas intensos, requieren el uso de medicamentos controladores a dosis altas y presentan exacerbaciones graves, incluso mortales. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden ver en la [tabla 2](#), enunciados 30-33.

Tratamiento

La AIT es la única terapia modificadora que puede cambiar el curso natural de la enfermedad respiratoria alérgica¹⁰⁶, aunque no hay experiencia en su uso en AAG.

Omalizumab ha sido aprobado para el tratamiento de la polinosis grave del cedro japonés por los resultados obtenidos en un estudio complementario en rinitis alérgica grave¹⁰⁷. Los enunciados relacionados que han sido encontrados como apropiados por el panel se pueden encontrar en la [tabla 2](#), enunciados 34-35.

Asma grave durante las tormentas

Las descargas de tormentas eléctricas pueden concentrar aeroalérgenos (pólenes y también esporas de hongos) a nivel del suelo, donde se liberan partículas alergénicas respirables después de la rotura por choque osmótico, generando aerosoles biológicos atmosféricos. Este fenómeno también puede ocurrir en el AA por sensibilización a esporas de hongos¹⁰⁸.

Debido al constante cambio climático, es probable que futuros eventos de tormentas sean más comunes, desastrosos e impredecibles, por lo que es importante tener un conocimiento profundo sobre este tema para prevenir exacerbaciones de asma¹⁰⁸.

Conclusiones

Uno de los objetivos de este trabajo es señalar las necesidades no cubiertas en el manejo del asma alérgica grave (AAG). Una necesidad no cubierta es la de generación de evidencia que confirme la eficacia y la seguridad de este abordaje terapéutico, o si el uso de otros fármacos biológicos puede influir en el aumento de la tolerabilidad a la AIT en AG. Otra necesidad es la falta de reconocimiento como ente diferenciado en guías y consensos tal y como son consideradas el asma ocupacional, o el broncoespasmo inducido por ejercicio, con esquemas terapéuticos particulares.

Estas necesidades no cubiertas se reflejan en los ítems que no han sido consensuados por el panel de expertos. En una de las recomendaciones que no ha sido aprobada ([tabla 3](#), enunciado 1) los panelistas apuntaron a la falta de evidencia respecto al uso de

fármacos anti-IL-5/IL-5R para aumentar la tolerancia a la AIT, o que el uso de la AIT no está indicado en el AG, aunque también señalaron el atractivo de la AIT al ser una intervención terapéutica capaz de cambiar la historia natural del AA no grave. Con respecto al segundo ítem no aprobado ([tabla 3](#), enunciado 2), la aparición de nuevas alternativas que actúan directamente sobre la vía de la inflamación eosinofílica hace que el omalizumab deje de ser la opción prioritaria, aunque la evidencia indica su efectividad en estos casos^{79,109,110}.

Entre las fortalezas de este trabajo cabe destacar la búsqueda bibliográfica y la experiencia de los expertos en el manejo del AAG en la que se sustentan las recomendaciones, así como la de un panel de expertos equilibrado entre las especialidades representadas. Como limitaciones, la falta de evidencia en algunos aspectos, y las limitaciones de representación que puede presentar este tipo de metodología.

Financiación

Este trabajo ha recibido una beca irrestricta por parte de Novartis para sufragar el desarrollo del proyecto y del manuscrito.

Contribuciones de los autores

La coordinación del proyecto ha estado a cargo de JDO y de JD. Todos los autores han colaborado en la concepción, desarrollo y validación del manuscrito.

Conflictos de interés

JD ha participado en reunión de asesoría para Astra y Bial. Ha recibido gratificaciones como ponente de AstraZeneca, Bial, Chiesi, GlaxoSmithKline y Sanofi. Ha recibido financiación de proyectos de AstraZeneca. Y ha recibido financiación para investigación de Sanofi y Menarini.

ANP ha participado en reunión de asesoría para Stallergenes Ibérica, y como ponente en sesiones financiadas por Diater, Menarini, LETI Pharma, Uriach, Chiesi, Allergopharma Organon y GSK, en los tres últimos años.

FAG ha participado en ponencias, consejos asesores y prestó servicios de consultoría en los últimos tres años financiados por: AstraZeneca, Bial, Chiesi, GSK, Novartis, Orion-Pharma y Sanofi. FAG declara no haber recibido, directa o indirectamente, financiación de la industria tabacalera o de sus filiales.

CCS participó en ponencias, consejos asesores, colaboraciones y prestó servicios de consultoría en los últimos tres años financiados por: AstraZeneca, Chiesi, GSK, GebroPharma, Novartis y Sanofi.

JDO ha participado en reuniones de asesoría para Novartis, GSK, Sanofi y AstraZeneca. Además, ha recibido gratificaciones como ponente en sesiones financiadas por ALK, AstraZeneca, Chiesi, GSK, LETI Pharma, Novartis, Teva y Sanofi.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los siguientes expertos por su participación en el Delphi: Alicia Habernau, Complejo Hospitalario de Mérida, Mérida; Alicia Padilla Galo, Hospital Costa del Sol, Marbella; Ana Gómez Bastero, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; Ana Rosado Ingelm, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón; Andrea Trisán Alonso, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Astrid Crespo Lessmann, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Carlos Martínez Rivera, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; Darío Antolín, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Ebymar Arismendi, Hospital Clínic, Barcelona; Eva Martínez Moragón, Hospital Doctor Peset, Valencia; Fernando Sánchez Toril, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; Ignacio Antépara, Hospital Universitario de Basurto, Vizcaya; Iñigo Ojanguren, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Irina Bobolea, Hospital Clínic, Barcelona; Isabel Urrutia Landa, Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Galdakao; Ismael García Moguel, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; José Ángel Carretero Gracia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; José Gregorio Soto Campos, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera; José Serrano Pariente, Hospital Comarcal de Inca, Inca; Juan Carlos Miralles, Hospital Reina Sofía, Murcia; Juan Fraj, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; Juan Luis García Rivero, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; Lorena Soto, Hospital Universitario de la Santa Creu i San Pau, Barcelona; Manuel Castilla Martínez, Hospital Los Arcos del Mar Menor, Murcia; Manuel Rial, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña; Mar Gandalfo Cano, Hospital Universitario Fuenlabrada, Fuenlabrada; Mar Moro, Hospital Universitario de Toledo, Toledo; Mar Mosteiro Añon, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; María Rubio Pérez, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid; María Vázquez de la Torre Gaspar, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; Paula Galván Blasco, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Pilar Cebollero Ribas, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; Remedios Cárdenas, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara; Rocío Magdalena Díaz Campos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Rubén Andújar Espinosa, H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia; Rupeerto González, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna; Santiago Quirce, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Silvia Sánchez Cuéllar, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Victoria García Gallardo, Hospital Universitario de Burgos, Burgos; Virginia Bellido, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, y el soporte en la redacción científica proporcionado por Antoni Torres-Collado, PhD, y Susana Cañón, PhD, de Medical Statistics Consulting (MSC, Valencia).

Bibliografía

- Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J*. 2016;47:304–19. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01824-2014>.
- Backman H, Raisanen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A, et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016—results from three population surveys. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:1426–35. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12963>.
- Moore WC, Bleeker 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*. 2007;119:405–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639>.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, Lacalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2001. Disponible en: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html. Also available in print form.
- Kraft S, Kinet JP. New developments in FcepsilonRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:365–78. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2072>.
- Redhu NS, Gounni AS. The high affinity IgE receptor (FcepsilonRI) expression and function in airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:86–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2012.04.004>.
- Boonpiyathad T, Sozener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101333. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>.
- Matusic A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujić I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19:113. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-018-0813-0>.
- Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rousseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1493–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.028>.
- Palaniandy S, Tomei E, Li Z, Conrad DH, Zhu X. CD23-dependent transcytosis of IgE and immune complex across the polarized human respiratory epithelial cells. *J Immunol*. 2011;186:3484–96. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1002146>.
- Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1715–25. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.3964>.
- Tabar AL, Delgado J, Gonzalez-Mancebo E, Arroabarren E, Soto Retes L, Dominguez-Ortega J, et al. Recent advances in allergen-specific immunotherapy as treatment for allergic asthma: A practical overview. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182:496–514. <http://dx.doi.org/10.1159/000513811>.
- Agache I, Antolin-Amerigo D, de Blay F, Boccabella C, Caruso C, Chanze P, et al. EAACI position paper on the clinical use of the bronchial allergen challenge: Unmet needs and research priorities. *Allergy*. 2022;77:1667–84. <http://dx.doi.org/10.1111/all.15203>.
- Cremades-Jimeno L, de Pedro MA, Lopez-Ramos M, Sastre J, Minguez P, Fernandez IM, et al. Prioritizing molecular biomarkers in asthma and respiratory allergy using systems biology. *Front Immunol*. 2021;12:640791. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.640791>.
- Sun L, Peng B, Zhou J, Wang P, Mo Y, Xu G, et al. Difference of serum cytokine profile in allergic asthma patients according to disease severity. *J Asthma Allergy*. 2022;15:315–26. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S345759>.
- Beuraud C, Lombardi V, Luce S, Horiot S, Naline E, Neukirch C, et al. CCR10(+) ILC2s with ILC1-like properties exhibit a protective function in severe allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:933–43. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13679>.
- Gaballah HH, Gaber RA, Sharshar RS, Elshweikh SA. NOD2 expression, DNA damage and oxido-inflammatory status in atopic bronchial asthma: Exploring their nexus to disease severity. *Gene*. 2018;660:128–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.061>.
- Sharma V, Ricketts HC, Steffensen F, Goodfellow A, Cowan DC. Obesity affects type 2 biomarker levels in asthma. *J Asthma*. 2023;60:385–92. <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2022.2051548>.
- Valero A, Quirce S, Davila I, Delgado J, Dominguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. *Allergy*. 2017;72:1306–16. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13141>.
- Lambert KA, Katelaris C, Burton P, Cowie C, Lodge C, Garden FL, et al. Tree pollen exposure is associated with reduced lung function in children. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:1176–83. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13711>.
- Idrose NS, Walters EH, Zhang J, Vicendese D, Newbiggin EJ, Douglass JA, et al. Outdoor pollen-related changes in lung function and markers of airway inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2021;51:636–53. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13842>.
- Bake B, Viklund E, Olin AC. Effects of pollen season on central and peripheral nitric oxide production in subjects with pollen asthma. *Respir Med*. 2014;108:1277–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.06.007>.
- Weng CM, Wang CH, Lee MJ, He JR, Huang HY, Chao MW, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation by diesel exhaust particles mediates epithelium-derived cytokines expression in severe allergic asthma. *Allergy*. 2018;73:2192–204. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13462>.
- Feo-Brito F, Alfaya Arias T, Amo-Salas M, Somoza Alvarez ML, Haroun Diaz E, Mayorga Mayorga C, et al. Clinical impact and immunological alterations in asthmatic patients allergic to grass pollen subjected to high urban pollution in Madrid. *Clin Exp Allergy*. 2022;52:530–9. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.14041>.
- Mousavi F, Shahali Y, Pourpak Z, Majd A, Ghahremannejad F. Year-to-year variation of the elemental and allergenic contents of *Ailanthus altissima* pollen grains: An allergomic study. *Environ Monit Assess*. 2019;191:362. <http://dx.doi.org/10.1007/s10661-019-7458-4>.
- D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020;75:2219–28. <http://dx.doi.org/10.1111/all.14476>.
- Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagiotti B, Chung KF, Clot B, Collaud Coen M, et al. Is exposure to pollen a risk factor for moderate and severe asthma exacerbations? *Allergy*. 2023;78:2121–47. <http://dx.doi.org/10.1111/all.15724>.
- Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:541–9.e8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.014>.

29. Gonzalez-Perez R, Poza-Guedes P, Pineda F, Castillo M, Sanchez-Machin I. Storage mite precision allergy molecular diagnosis in the moderate-to-severe T2-high asthma phenotype. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4297. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23084297>.
30. Jimenez-Feijoo R, Pascal M, Moya R, Riggioni C, Dominguez O, Lozano J, et al. Molecular diagnosis in house dust mite-allergic patients suggests that Der p 23 is clinically relevant in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30:127–32. <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0431>.
31. Huang HJ, Resch-Marat Y, Casset A, Weghofer M, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, et al. IgE recognition of the house dust mite allergen Der p 37 is associated with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:1031–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.040>.
32. Kao CC, Hanania NA, Parulekar AD. The impact of fungal allergic sensitization on asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27:3–8. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000740>.
33. Woolnough KF, Richardson M, Newby C, Craner M, Bourne M, Monteiro W, et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:48–56. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12848>.
34. Gupta A, Singh M, Chakrabarti A, Mathew JL, Rawat A. Correlation between fungal sensitisation in childhood persistent asthma and disease severity. *Mycoses.* 2018;61:195–200. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12726>.
35. Serrano-Pariente J, Plaza V. Near-fatal asthma: A heterogeneous clinical entity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17:28–35. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000333>.
36. Wardlaw AJ, Rick EM, Pur Ozigit L, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. New perspectives in the diagnosis and management of allergic fungal airway disease. *J Asthma Allergy.* 2021;14:557–73. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S251709>.
37. Gray-French M, Fernandes RM, Sinha IP, Abrams EM. Allergen management in children with type 2-high asthma. *J Asthma Allergy.* 2022;15:381–94. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S276994>.
38. Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolin-Amerigo D, Gonzalez-Mancebo E, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy.* 2018;73:1206–22. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13391>.
39. Grant T, Aloe C, Perzanowski M, Phipatanakul W, Bollinger ME, Miller R, et al. Mouse sensitization and exposure are associated with asthma severity in urban children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1008–14.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.020>.
40. MacKinnon M, To T, Ramsey C, Lemiere C, Lougheed MD. Improving detection of work-related asthma: A review of gaps in awareness, reporting and knowledge translation. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:73. <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-020-00470-w>.
41. Baur X, Akdis CA, Budnik LT, Cruz MJ, Fischer A, Forster-Ruhrmann U, et al. Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMExAllergy). *Allergy.* 2019;74:1885–97. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13809>.
42. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaeza L, Rifflart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy.* 2019;74:261–72. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13542>.
43. Kurt OK, Basaran N. Occupational exposure to metals and solvents: Allergy and airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:38. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-020-00931-7>.
44. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahtela T, et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2015;70:1062–78. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12637>.
45. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1418–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.030>.
46. Blondal V, Malinovschi A, Sundbom F, James A, Middeveld R, Franklin KA, et al. Multimorbidity in asthma, association with allergy, inflammatory markers and symptom burden, results from the Swedish GA(2) LEN study. *Clin Exp Allergy.* 2021;51:262–72. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13759>.
47. Burte E, Bousquet J, Siroux V, Just J, Jacquemin B, Nadif R. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:520–9. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12897>.
48. Haccuria A, Van Muylem A, Malinovschi A, Doan V, Michils A. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur Respir J.* 2018;51:1701749. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01749-2017>.
49. Navarro AM, Delgado J, Munoz-Cano RM, Dordal MT, Valero A, Quirce S, et al. Allergic respiratory disease (ARD), setting forth the basics: Proposals of an expert consensus report. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:16. <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-017-0150-2>.
50. Solidoro P, Patrucco F, de Blasio F, Brussino L, Bellocchia M, Dassetto D, et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: A real-life study. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13. <http://dx.doi.org/10.1177/1753466619841274>, 1753466619841274.
51. Haahtela T, Valovirta E, Saarinen K, Jantunen J, Lindstrom I, Kauppi P, et al. The Finnish Allergy Program 2008–2018: Society-wide proactive program for change of management to mitigate allergy burden. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:319–26.e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.037>.
52. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100080. <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>.
53. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: Past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23:317–28. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-022-00786-1>.
54. Agache I, Laculiceanu A, Cojanu C, Spanu D, Rogozea L. Advances in allergen immunotherapy for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:602–8. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000686>.
55. Dantzer JA, Wood RA. Update on omalizumab in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21:559–68. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000781>.
56. Malipiero G, Melone G, Puggioni F, Pawankar R, Heffler E, Paolletti G. Allergen immunotherapy and biologics in respiratory allergy: Friends or foes? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21:16–23. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000707>.
57. Gulsen A, Wallis S, Jappe U. Combination of immunotherapies for severe allergic asthma. *J Asthma.* 2021;58:75–8. <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2019.1658204>.
58. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* 2022.
59. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JA, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respiratory Archives.* 2022;4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100192>.
60. Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, Ortiz B, Trzaskoma BL, Stephenson P, et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:190–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.016>.
61. Crimi C, Campisi R, Cacopardo G, Intravaia R, Nolasco S, Porto M, et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100462. <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100462>.
62. Sposito B, Scalese M, Camiciottoli G, Carpagnano GE, Pelaia C, Santus P, et al. Mepolizumab effectiveness and allergic status in real life. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:311–8. <http://dx.doi.org/10.1159/000511147>.
63. Tiotiu A, Mendez-Brea P, Ioan I, Romero-Fernandez R, Oster JP, Hoang TC, et al. Real-life effectiveness of benralizumab, mepolizumab and omalizumab in severe allergic asthma associated with nasal polyps. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64:179–92. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-022-08938-w>.
64. Carpagnano GE, Pelaia C, d'Amato M, Crimi N, Scichilone N, Scioscia G, et al. Switching from omalizumab to mepolizumab: Real-life experience from Southern Italy. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14. <http://dx.doi.org/10.1177/1753466620929231>, 1753466620929231.
65. Laorden D, Zamarron E, Dominguez-Ortega J, Romero D, Quirce S, Alvarez-Sala R. Successful long-term treatment combining omalizumab and anti-IL-5 biologics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:624–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrdes.2021.12.005>.
66. Lombardi C, Menzella F, Passalacqua G. Long-term responsiveness to mepolizumab after failure of omalizumab and bronchial thermoplasty: Two triple-switch case reports. *Respir Med Case Rep.* 2020;29:100967. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmc.2019.100967>.
67. Sanchez-Jareno M, Barranco P, Romero D, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Severe eosinophilic allergic asthma responsive to mepolizumab after failure of 2 consecutive biologics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29:79–81. <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0340>.
68. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1362–70.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.002>.
69. Lombardo N, Pelaia C, Ciriolo M, Della Corte M, Piazzetta G, Lobello N, et al. Real-life effects of benralizumab on allergic chronic rhinosinusitis and nasal polyposis associated with severe asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2020;34. <http://dx.doi.org/10.1177/2058738420950851>, 2058738420950851.
70. Bhutani M, Yang WH, Hebert J, de Takacsy F, Stril JL. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX observational study. *PLoS One.* 2017;12:e0183869. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183869>.
71. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: A meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2702–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>.
72. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.* 2013;107:1141–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.017>.
73. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:190–200.e20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.031>.
74. Faulkner KM, MacDonald K, Abraham I, Alhossan A, Lee CS. 'Real-world' effectiveness of omalizumab in adults with severe allergic asthma: A meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17:73–83. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2020.1856658>.

75. Frix AN, Schleich F, Paulus V, Guissard F, Henket M, Louis R. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113944. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113944>.
76. Geng B, Dixon AE, Ko J, Janampally P, Haselkorn T, Holweg CTJ, et al. Impact of body mass index on omalizumab response in adults with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128:553–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.025>.
77. Hanania NA, Corren J, Holweg C, Haselkorn T, Yang M, Lyon RC, et al. Effects of omalizumab on blood eosinophil numbers in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:AB95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.290>.
78. Hanania NA, Fortis S, Haselkorn T, Gupta S, Mumneh N, Yoo B, et al. Omalizumab in asthma with fixed airway obstruction: Post hoc analysis of EXTRA. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:222–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.006>.
79. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:804–11. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201208-1414OC>.
80. Heffler E, Saccheri F, Bartezzaghi M, Canonica GW. Effectiveness of omalizumab in patients with severe allergic asthma with and without chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A PROXIMA study post hoc analysis. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:25. <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-020-00330-1>.
81. Humbert M, Taille C, Mala L, le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51:1702523. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.
82. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:553–69. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>.
83. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Varella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: More than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12. <http://dx.doi.org/10.1177/1753466618810192>, 1753466618810192.
84. Soong W, Yoo B, Pazwash H, Holweg CTJ, Casale TB. Omalizumab response in patients with asthma by number and type of allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127:223–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2021.04.002>.
85. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:306–20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03962.x>.
86. Arslan B, Pacaci Cetin G, Turk M, Gulmez I, Yilmaz I. Discontinuing omalizumab treatment in super-responder patients with allergic severe asthma: Can the baseline total IgE level be used as a biological marker to decide discontinuing omalizumab treatment? *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183:1071–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000525723>.
87. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Amengual MJ, Monton C, Sogo A, et al. A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:339–48. <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.13453>.
88. Krcmova I, Novosad J, Mala E, Krejsek J. Small, prospective, observational, pilot study in patients with severe asthma after discontinuation of omalizumab treatment. *Clin Ther*. 2018;40:1942–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.09.004>.
89. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C. Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax*. 2018;73:782–4. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>.
90. Serrano P, Navas A, Ruiz-Leon B, Herrero L, Rondon C, Jurado A, et al. Seasonal administration of omalizumab in patients with uncontrolled asthma and sensitization to olive pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31:436–8. <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0657>.
91. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Rudi N, Sogo A, Davila I, et al. Omalizumab is equally effective in persistent allergic oral corticosteroid-dependent asthma caused by either seasonal or perennial allergens: A pilot study. *Int J Mol Sci*. 2017;18:521. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18030521>.
92. Hachim MY, Eleamam NM, Ramakrishnan RK, Hachim IY, Salameh L, Mahboub B, et al. Confounding patient factors affecting the proper interpretation of the periostin level as a biomarker in asthma development. *J Asthma Allergy*. 2020;13:23–37. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S230892>.
93. Kavati A, Zhdanova M, Ortiz B, Lecocq J, Schiffman B, Pilon D, et al. Retrospective study on the association of biomarkers with real-world outcomes of omalizumab-treated patients with allergic asthma. *Clin Ther*. 2019;41:1956–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.07.021>.
94. Novosad J, Krčmává I, Bartoš V, Drahošová M, Vaník P, Růžičková-Kirchnerová O, et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37:240–9. <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2020.94842>.
95. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: Evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:156–64.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.043>.
96. Huang YC, Weng CM, Lee MJ, Lin SM, Wang CH, Kuo HP. Endotypes of severe allergic asthma patients who clinically benefit from anti-IgE therapy. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:44–53. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13248>.
97. Morimoto C, Matsumoto H, Tajiri T, Gon Y, Ito R, Hashimoto S, et al. High serum free IL-18 is associated with decreased omalizumab efficacy: Findings from a 2-year omalizumab treatment study. *J Asthma*. 2021;58:1133–42. <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2020.176601>.
98. Just J, Thonnellier C, Bourgois-Heck M, Mala L, Molimard M, Humbert M, et al. Omalizumab effectiveness in severe allergic asthma with multiple allergic comorbidities: A post-hoc analysis of the STELLAIR study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1129–38. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S310888>.
99. Chen M, Choo E, Yoo B, Raut P, Haselkorn T, Pazwash H, et al. No difference in omalizumab efficacy in patients with asthma by number of asthma-related and allergic comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:666–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2021.01.015>.
100. Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, Millette LA, Franzese C. Defining the efficacy of omalizumab in nasal polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 subgroup analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36:135–41. <http://dx.doi.org/10.1177/19458924211030486>.
101. Wark P, Hussaini S, Holder C, Powell H, Gibson P, Oldmeadow C. Omalizumab is an effective intervention in severe asthma with fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:3428–33.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.055>.
102. Jin M, Douglass JA, Elborn JS, Agarwal R, Calhoun WJ, Lazarewicz S, et al. Omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:896–905. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2022.12.012>.
103. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC, Liacouras CA, Cianferoni A, Gober L, et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128:589–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.019>.
104. Dominguez-Ortega J, Navarro A, Delgado Romero J, Dordal T, Habernau A, Rodriguez M, et al. Pollen-induced allergic asthma and rhinoconjunctivitis: Differences in outcome between seasonal and nonseasonal exposure to allergens under real-life conditions (The LANDSCAPE Study). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30:454–6. <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0544>.
105. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.2. 2022.
106. Xie ZJ, Guan K, Yin J. Advances in the clinical and mechanism research of pollen induced seasonal allergic asthma. *Am J Clin Exp Immunol*. 2019;8:1–8.
107. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69:167–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2020.01.004>.
108. D'Amato G, Annesi-Maesano I, Urrutia-Pereira M, del Giacco S, Rosario Filho NA, Chong-Neto HJ, et al. Thunderstorm allergy and asthma: State of the art. *Multidiscip Respir Med*. 2021;16:806. <http://dx.doi.org/10.4081/mrm.2021.806>.
109. Noga O, Hanf G, Kunkel G, Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146:66–70. <http://dx.doi.org/10.1159/000112504>.
110. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med*. 2010;104:188–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.09.011>.