



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de estudios de posgrado  
e investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

EFICACIA DE ANTICUERPO MONOCLONAL  
ANTI FACTOR DE NECROSIS TUMORAL  $\alpha$   
(ANTI- TNF  $\alpha$ ) EN ASMA SEVERA

Trabajo de investigación que presenta:  
ALMA DELIA SANTIAGO SANTOS

Para obtener diploma de especialidad  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Asesor de tesis:  
DRA. SUSANA GARCÍA PAVÓN OSORIO  
DR. JAVIER GÓMEZ VERA  
DR. JESÚS LÓPEZ TIRO

No. De registro de protocolo  
21.2008

2009





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de estudios de posgrado  
e investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

EFICACIA DE ANTICUERPO MONOCLONAL  
ANTI FACTOR DE NECROSIS TUMORAL  $\alpha$   
(ANTI- TNF  $\alpha$ ) EN ASMA SEVERA

Trabajo de investigación que presenta:  
ALMA DELIA SANTIAGO SANTOS

Para obtener diploma de especialidad  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Asesor de tesis:  
DRA. SUSANA GARCÍA PAVÓN OSORIO  
DR. JAVIER GÓMEZ VERA  
DR. JESÚS LÓPEZ TIRO

No. De registro de protocolo  
21.2008

2009



---

DR. FELIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALA  
COORDINADOR DE CAPADESI

---

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

DR. JAVIER GÒMEZ VERA  
PROFESOR TITULAR

---

DRA. SUSANA GARCÌA PAVÒN OSORIO  
ASESOR DE TESIS

---

DRA. VICTORIA GÒMEZ VÀZQUEZ  
VOCAL DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÒN

## ÌNDICE

### **Índice:**

Definición del problema	1
Hipótesis	1
Antecedentes	2
Justificación	6
Objetivos	6
Universo y tamaño de la muestra	6
Organigrama	8
Análisis de datos	8
Resultados	10
Conclusiones	15
Anexos	16
Referencia bibliográfica	26

## RESUMEN

Antecedentes. El asma severa representa el 10% del total de la población de asmáticos. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ha sido implicado en la respuesta inflamatoria de la vía aérea en estudios in vivo como in vitro, su inhibición directa se postula como una opción de tratamiento.

Objetivo: Valorar la mejoría clínica, calidad de vida y el número de exacerbaciones en pacientes con asma severa al agregar un anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral- alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), a su tratamiento

Método. Según los criterios de la American Thoracic Society (ATS) se reclutaron 5 pacientes, se suministra una dosis de infliximab de 200mg durante las semanas 0, 2 y 4 como dosis de inducción y durante las semanas 8, 16 y 24 como dosis de mantenimiento

Resultados. De las 5 pacientes incluidas, se observa en dos de ellas una respuesta benéfica desde la segunda dosis con una mejoría en los parámetros espirométricos, así como un menor uso de medicamentos de rescate. Se reduce el número visitas al servicio de urgencias y por ende un menor número de pulsos de esteroides. La calidad de vida se muestra con parámetros de mejoría al final del estudio. Se pierden 3 pacientes, la primera por reacción anafiláctica al medicamento en la segunda dosis, la segunda un cuadro de infección grave que requiere de hospitalización y por último la tercer paciente que presenta también una reacción anafiláctica al medicamento durante la fase de mantenimiento

Conclusiones. Aunque hay un incremento de infecciones y el riesgo de anafilaxia, el Infliximab es una opción de tratamiento en asma severa agregado a su tratamiento convencional

## ABSTRACT

**Background.** Severe asthma accounts for 10% of the total population of asthmatics. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), has been implicated in the inflammatory response of the airway in vivo studies as in vitro, its direct inhibition is postulated as a treatment option.

**Objective:** To evaluate the clinical improvement, quality of life and the number of exacerbations in patients with severe asthma by adding a monoclonal antibody anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF- $\alpha$ ), its treatment

**Method.** According to the criteria of the American Thoracic Society (ATS) were recruited 5 patients, provided a dose of 200mg of infliximab in the weeks 0, 2 and 4 as the induction dose and during weeks 8, 16 and 24 as a maintenance dose

**Results.** Of the 5 patients were seen in two of them a beneficial response from the second dose with an improvement in spirometric parameters, and less use of rescue medications. It reduces the number of emergency department visits and thus fewer pulses of steroids. The quality of life parameters shown improvement at the end of the study. 3 patients were lost, the first anaphylactic reaction to the medication in the second dose, the second a picture of severe infection requiring hospitalization and finally the third patient who also has an anaphylactic reaction to the drug during the maintenance phase

**Conclusions.** Although there is an increase in infections and risk of anaphylaxis, the Infliximab is a treatment option in addition to his severe asthma treatmenten

## 1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El paciente con asma severa presenta una elevación en el patrón de citocinas del tipo Th1 como el TNF- $\alpha$ , por lo que su inhibición directa con anticuerpos monoclonales puede mejorar la sintomatología de estos pacientes.

Pregunta de investigación.

¿El uso de anti TNF-alfa en pacientes con asma severa, modifica la sintomatología así como su calidad de vida?

### 1.3 ANTECEDENTES

#### Asma severa

Asma severa representa menos del 10% de todos los asmáticos, pero estos pacientes son responsables de una desproporcionada parte de los costos en cuidados a la salud y una morbilidad alta asociada con la enfermedad. La prevalencia de asma aumenta en todo el mundo, siendo más notorio en los países industrializados. Se estima que casi 300 millones de personas en el mundo tienen asma y casi 5000 personas mueren cada año por esta causa<sup>1</sup>.

#### Definición de asma severa

El término de asma severa refractaria se aplica a pacientes que presentan persistencia de la sintomatología a pesar de una reevaluación extensa en el diagnóstico, manejo y un periodo de observación de por lo menos 6 meses por un especialista en el tratamiento de asma. Además permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento con altas dosis de corticosteroides inhalados y agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, este grupo de pacientes heterogéneos ha recibido diferentes nombres como asma de difícil control, asma resistente al tratamiento, asma dependiente de esteroides, asma frágil, entre otros<sup>2</sup>. En 1999 la European Respiratory Society Task Force adopta el término de asma difícil<sup>3</sup>. En el 2000 la American Thoracic Society (ATS) definió asma refractaria/severa<sup>4</sup>. Este consenso define asma severa a través de criterios mayores y menores (tabla 1). El asma severa puede también resultar de una pobre adherencia al tratamiento, miedo a los efectos de corticosteroides inhalados y mal uso de los dispositivos de inhalación, así como un tratamiento subóptimo<sup>5</sup>.

*Tabla 1. Consenso para definición de asma severa/refractaria según ATS*

Para la definición de asma severa/refractaria se requiere:

- La presencia de *uno o más criterios mayores y dos criterios menores*
- que otras condiciones hayan sido excluidas
- otros factores exacerbantes hallados no tratados
- que el paciente coopere

criterios mayores

1. tratamiento con corticosteroide orales en forma continuo o prácticamente continuo ( $\geq 50\%$  del año)
2. necesitar tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis altas

criterios menores

1. necesidad de tratamiento diario con medicamentos controladores (ej. Agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, teofilina o antagonistas de leucotrieno)
2. necesidad de tratamiento con agonista  $\beta_2$  de acción corta diario o prácticamente todos los días.
3. persistencia de obstrucción al flujo aéreo ( FEV1  $<80\%$  predicho, variabilidad diaria  $>20\%$  en el flujo pico espirado)
4. una o más visitas a urgencias al año por asma
5. tres o más pulsos de esteroide oral por año
6. pronto deterioro con  $<25\%$  de reducción en los corticosteroides orales o intravenosos
7. antecedentes de un evento de asma casi fatal

## Fisiopatología del asma severa

La evidencia de inflamación como un componente del asma fue inicialmente derivada de los hallazgos de autopsias en pacientes con asma fatal. El infiltrado inflamatorio en el asma es multicelular e involucra característicamente células T, eosinófilos, macrófagos, monocitos, y mastócitos<sup>6,7</sup>. La vía aérea muestra una infiltración por neutrófilos y eosinófilos, degranulación de mastócitos, aumento del espesor de la membrana sub-basal, pérdida de la integridad de las células epiteliales y oclusión de la luz bronquial por moco. La hiperplasia e hipertrofia del músculo liso bronquial e hiperplasia de las células globo también están presentes, estos cambios pueden ocurrir del centro a la periferia. Citocinas y quimiocinas son elaboradas por células residentes y células inflamatorias de la vía aérea y que tiene efecto sobre otras células. Diferentes estudios en asma severa, sugieren que la clásica inflamación eosinofílica observada en el asma leve puede no estar presente en todos los pacientes con asma severa<sup>8</sup>. Dos hallazgos han sido descritos en estos pacientes, 1) la persistencia de una inflamación eosinofílica y/o 2) la presencia de infiltrado neutrofilico<sup>1</sup>. La presencia de neutrófilos en la expectoración de estos pacientes puede estar en relación con el uso crónico de corticosteroides, sin embargo, crece la evidencia que su presencia en asma severa está más en relación a un estado de actividad y que probablemente contribuya al daño del tejido<sup>9</sup>. Un grupo de pacientes puede cursar sin datos de inflamación, pero se observa un engrosamiento de músculo liso con extensa remodelación del epitelio y la pared de la vía aérea, y un tercer grupo de pacientes que se encuentra intermedio<sup>10</sup>.

Las citocinas promueven el desarrollo, diferenciación, reclutamiento, preparación, activación y sobrevivencia de las células inflamatorias, a través de una compleja red de citocinas. El asma es percibida como enfermedad regulada por el perfil Th2 como la interleucina-1 (IL-1), IL-5 y IL-13, pero otras citocinas que son clásicamente consideradas del perfil Th1 también se asocian a la respuesta inflamatoria que caracteriza al asma. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ha sido implicado en la respuesta inflamatoria de la vía aérea tanto por estudios *in vivo* como *in vitro*<sup>11</sup>.

### Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

El TNF pertenece a la superfamilia de mediadores que llevan su nombre y a la cual pertenecen al menos 15 citoquinas. Entre las similitudes que comparten los miembros de esta superfamilia están el ser proteínas monotriméricas, estar principalmente expresadas en la membrana celular y participar en la regulación de la proliferación celular y la apoptosis, existe en dos formas: TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  con similares actividades biológicas. TNF- $\beta$  es una molécula mas grande, pero en menor cantidad y menos activa que TNF- $\alpha$  y se produce predominantemente en linfocitos T.

TNF- $\alpha$ , se secreta principalmente en macrófagos, aunque otras células también pueden producir TNF- $\alpha$  incluyendo mastócito, eosinófilo, neutrófilos, células NK, linfocitos T (principalmente CD4+), células del musculo liso, fibroblastos y células epiteliales. De la misma manera, otras células pueden producirlo como respuesta a un estímulo, tales como astrocitos, microglías, miocitos y fibroblastos. El locus para el TNF- $\alpha$  se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 en 6p21.31, dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase III, entre los genes HLA-B y el del factor C del Complemento. El gen TNF- $\alpha$  tiene un tamaño de 3,6 Kb y está conformado por cuatro exones; el primero se encarga de codificar una proteína precursora de 233 aminoácidos, mientras que los tres restantes codifican para cada uno de los monómeros que conforman la proteína activa. La glicoproteína TNF- $\alpha$  madura se encuentra expuesta en la superficie de la membrana celular, contiene 233 aa, pesa 26 kDa, es biológicamente activa y participa en la citotoxicidad e inflamación por interacción celular.

El TNF- $\alpha$  soluble corresponde a una proteína de 17 kDa, conformada por 157 aminoácidos (aa), producida a partir del TNF- $\alpha$  de membrana, el cual es procesado por cortes a nivel del residuo 76 por acción de la enzima convertidora del TNF- $\alpha$  (TACE), una metaloproteína que está también en la membrana celular<sup>12</sup>.

La respuesta del TNF- $\alpha$  depende directamente de la unión a sus receptores. Esta citoquina cuenta con dos receptores estructuralmente diferentes, denominados receptor tipo I (TNF-RI; p55 o p60) y el receptor tipo II (TNF-RII; p80 o p75). Ambos receptores son glicoproteínas transmembranales y forman parte de los 21 miembros de la familia de receptores TNF- $\alpha$ . Los dos receptores para el TNF- $\alpha$  están presentes en todos los tipos de células, excepto en eritrocitos. Generalmente, la distribución del TNF-RI es mucho más amplia que la del TNF-RII. La expresión del TNF-RI es generalmente constitutiva en muchos tipos de células, mientras que la expresión del TNF-RII se expresa fuertemente en estímulo de células B y células T. Ambos receptores se conocen por mediar en forma cooperativa o independiente un amplio rango de respuestas celulares, como es el caso de proliferación, diferenciación, citotoxicidad o apoptosis celular. Además, se han identificado formas solubles de ambos receptores (sTNF-R). La función principal del TNF-RI es la de interactuar con la forma soluble de 17 kD del TNF- $\alpha$  y regular los procesos proinflamatorios y apoptóticos de esta citoquina. El TNF-RII, en cambio, tiene su interacción principal con la forma de membrana del TNF- $\alpha$  (26 kD), cumpliendo un papel clave en la respuesta tisular local.

#### Factor de Necrosis tumoral- $\alpha$ en asma

Es evidente el aumento de TNF- $\alpha$  en la vía aérea de los asmáticos<sup>13, 14,15</sup>. El mastócito y el macrófago producen esta citocina en respuesta a un estímulo dependiente de Inmunoglobulina E (IgE). Los niveles elevados han sido demostrado en lavado broncoalveolar de asmático ante un estímulo alérgico. El TNF- $\alpha$  incrementa la respuesta de la vía aérea al estímulo con metacolina tanto en sujetos normales y asmáticos, asociado con neutrofilia en esputo. TNF- $\alpha$  estimula la producción de IL-8, RANTES, Factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF) por las células del epitelio e incremento en la expresión de moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1), involucradas en el reclutamiento de células inflamatorias de la vía aérea. TNF- $\alpha$  tiene una importante implicación en la migración transepitelial de neutrófilos mediante la IL 8, además promueve la quimiotaxis de eosinófilos y monócitos, así como un rol en la activación de las células T. La neutrofilia en la vía aérea es asociada con una mayor severidad del asma.

El rol del TNF- $\alpha$  en la remodelación tisular de la vía aérea, es a través de promover la proliferación de miofibroblastos e incremento de la mitogenicidad de los fibroblastos. Estos datos sugieren que el TNF- $\alpha$  juega un papel en la iniciación de la respuesta inflamatoria a nivel la vía aérea del paciente asmático y la generación de la hiperreactividad bronquial. Alguna evidencia sugiere que el TNF- $\alpha$  es un elemento importante en determinar la severidad del asma<sup>16,17,18</sup>.

#### Bloqueo del TNF- $\alpha$ como una terapéutica alternativa.

Varias moléculas pueden bloquear los efectos del TNF- $\alpha$ , incluyendo los anticuerpos monoclonales que bloquean al TNF- $\alpha$  (infliximab y adalimumab) y los que se unen al receptor soluble del TNF- $\alpha$  (etanercept), ambos son usados en la práctica clínica y autorizados por la FDA para el tratamiento de artritis reumatoide en donde se observa una disminución de la inflamación, disminuyen la progresión de la enfermedad y en algunos casos inducen remisión de la enfermedad<sup>19</sup>. Otras patologías en las cuales se ha demostrado efectividad son: artritis juvenil, artritis-psoriasica, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Behcet, espondilitis anquilosante, uveítis, síndrome de Sjögren y granulomatosis de Wegener.

#### Inhibición del factor de necrosis tumoral para asma refractaria.

La actividad del TNF- $\alpha$  es fundamental en el desarrollo de una limitación persistente de la vía aérea e hiperreactividad bronquial en pacientes con asma refractaria, a pesar de altas dosis de corticosteroides como lo demuestran los siguientes artículos.

Howarth, y colaboradores<sup>20</sup>. Realiza uno de los primeros estudios con un inhibidor del receptor soluble de TNF- $\alpha$  (etanercept) en 17 pacientes con asma severa ( 12 mujeres) edad media de 43 años y duración del asma de 23.8 años, los cuales presentaban sintomatología a pesar de

dosis altas de esteroide inhalado (equivalente a 2500µg/día) y prednisona oral (promedio de 11.5mg/día). En adicción a agonistas β<sub>2</sub> de acción prolongada, teofilina, modificadores de leucotrienos. Se administra etarnecep 25mg SC dos veces por semana durante 12 semanas, previamente se realiza broncoscopia con lavado broncoalveolar y toma de biopsia para determinación de TNF-α. Los resultados muestran una concentración significativamente alta de TNF-α en pacientes con asma severa, el nivel de expresión del gen de TNF-α y proteínas fue mayor en la vía aérea de los pacientes con asma severa que en la vía aérea de pacientes sanos o con asma moderada. Clínicamente los pacientes que recibieron etarnecep, muestran una mejoría en los síntomas, incremento en FEV<sub>1</sub>, FVC, disminución en el uso de β<sub>2</sub> agonistas de rescate, así como una disminución en la hiperreactividad bronquial.

De los efectos adversos se muestra la presencia de rash cutáneo, infecciones del tracto respiratorio, exacerbación del asma, reacción en el sitio de aplicación, infección oral y la positividad de anticuerpos monoclonales.

Berry y colaboradores.<sup>21</sup> realiza mediciones de actividad de TNF-α en monócitos de sangre periférica de 10 pacientes con asma refractaria, 10 pacientes con asma leve moderada y 10 sujetos control. Se investiga también la efectividad de etarnecep (25mg SC dos veces por semana por 10 semanas) en asma refractaria. Se encuentra en los resultados un incremento en la expresión de TNF-α unido a la membrana, receptor 1 TNF-α, y la enzima convertidora TNF-α en monocitos de sangre periférica en pacientes con asma grave, a las 10 semanas de tratamiento con etarnecep se encuentra una mejoría del PC<sub>20</sub>, reflejado por una doble concentración de metacolina para desencadenar la caída de del 20% de FEV<sub>1</sub>. Según los parámetros de calidad de vida se observa una mejoría. De las complicaciones que se registran es el fallecimiento de un paciente por infección con *Heamophilus influenza*.

Edward y colaboradores<sup>22</sup>. Realizan un estudio doble ciego, placebo controlado en 38 pacientes con asma moderada tratados con corticosteroides inhalados, pero que seguían sintomáticos. Infiximab (5mg/kg) por vía intravenosa se administra en la semana 0, 2 y 6. Se encuentra una disminución en las variaciones diurnas del PEF a la semana 8, disminución de las exacerbaciones de asma.

#### Infiximab (Remicade)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico de IgG1 con un peso molecular de 149 100 daltones. La FDA aprobó infiximab e 1998 para el uso en pacientes que no presentan respuesta a otros agentes antiinflamatorios. Por su unión con alta afinidad a las formas solubles y a la forma transmembrana, el infiximab interfiere en la unión del TNF-α con sus receptores reduciendo la infiltración de células inflamatorias y reduce la proporción de células mononucleares. Una infusión intravenosa de 1-20mg/kg muestra una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración sérica máxima. El volumen de distribución es independiente de la dosis. La vida media de infiximab de 8.0 a 9.5 días con dosis de 3mg/kg y 5mg/kg respectivamente.

La inhibición TNF-α puede causar serios efectos adversos como reacción en sitio de aplicación, desmielinización, enfermedades linfoproliferativas y la reactivación de tuberculosis con diseminación a una forma miliar<sup>23,24,25</sup>.

infiximab se asocia con reacción de hipersensibilidad al momento del inicio de la admistración, las reacciones de hipersensibilidad incluyen: urticaria, disnea, hipotensión y ocurre por lo general durante la infusión de 2 horas.

## 1.2 HIPÓTESIS

Si los pacientes con asma severa presentan una elevación mayor del TNF- $\alpha$  que los pacientes con asma menos grave, entonces la inhibición directa de esta citocina mejora la sintomatología de pacientes con asma severa.

## 1.4 Objetivos generales

Evaluar la respuesta del tratamiento con anti TNF en pacientes con asma severa

## 1.5 Justificación

El asma severa representa un problema de salud pública con altos costos en su cuidado y comprometiendo la calidad de vida de estos pacientes por tener que recurrir a hospitalizaciones frecuentes o manifestar complicaciones sistémicas relacionadas con el uso de esteroides orales o intravenosos por tiempo prolongado. La participación del TNF- $\alpha$ , citocina del perfil Th1, se encuentra relacionada en la fisiopatología del asma severa y con los antecedentes de estudios previos en los cuales al bloquear esta citocina con anticuerpos monoclonales se encuentra una mejoría en la sintomatología y en la calidad de vida de estos pacientes, nos damos a la tarea de demostrar los beneficios y seguridad de infliximab un anticuerpo monoclonal que bloquea en forma directa al TNF- $\alpha$  buscando nuevas alternativas de tratamiento de asma severa, a considerar que no hay estudios similares en población mexicana.

1. TNF- $\alpha$  treatment. Thorax 2005;60:800-805.

## 2. MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1 Objetivos específicos

Determinar la evolución clínica en pacientes con asma severa  
Determinar el uso de medicamentos de rescate y esteroide sistémico en asma severa  
Determinar los valores espirométricos en asma severa  
Determinar la calidad de vida en asma severa

### 2.2 Diseño

De los pacientes que acuden al servicio de Alergia e Inmunología, se realiza una reevaluación de los ya conocidos por asma severa, aplicándose los criterios de ATS para definir asma severa, se solicitan laboratorios, espirometría y TAC para descartar proceso infecciosos, así como manifestaciones clínicas y radiológicas de tuberculosis o proceso neoplásico. Todos estos datos serán llevados a la hoja de recolección de datos (Anexo B), una vez descartado proceso infeccioso, falla hepática o cardíaca y los pacientes habiendo firmado consentimiento informado, se iniciara la aplicación de Infliximab 200mg IV, considerado el siguiente esquema, semana 0,2, y 4 como una fase de inducción y una dosis de mantenimiento en la semana 8,16,24.

#### 2.2.1 tipo de investigación

Prospectiva, experimental, longitudinal, observacional, descriptivo

### 2.4 UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes con criterios de asma severa según ATS, del servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Regional Lic. "Adolfo López Mateos"

#### 2.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que cumplan los criterios de ATS (American Thoracic Society ) para asma severa
- Género masculino y femenino
- Mayores de 18 años
- Firmen consentimiento informado

#### 2.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No acepten participar
- Antecedente de tuberculosis
- Hallazgos radiográficos compatibles con TB
- Antecedente o que cursen con enfermedad linfoproliferativa
- Antecedente o que cursen con enfermedad desmielinizante
- Enfermedad autoinmune
- Enfermedad congestiva cardíaca
- Neoplasias

### 2.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

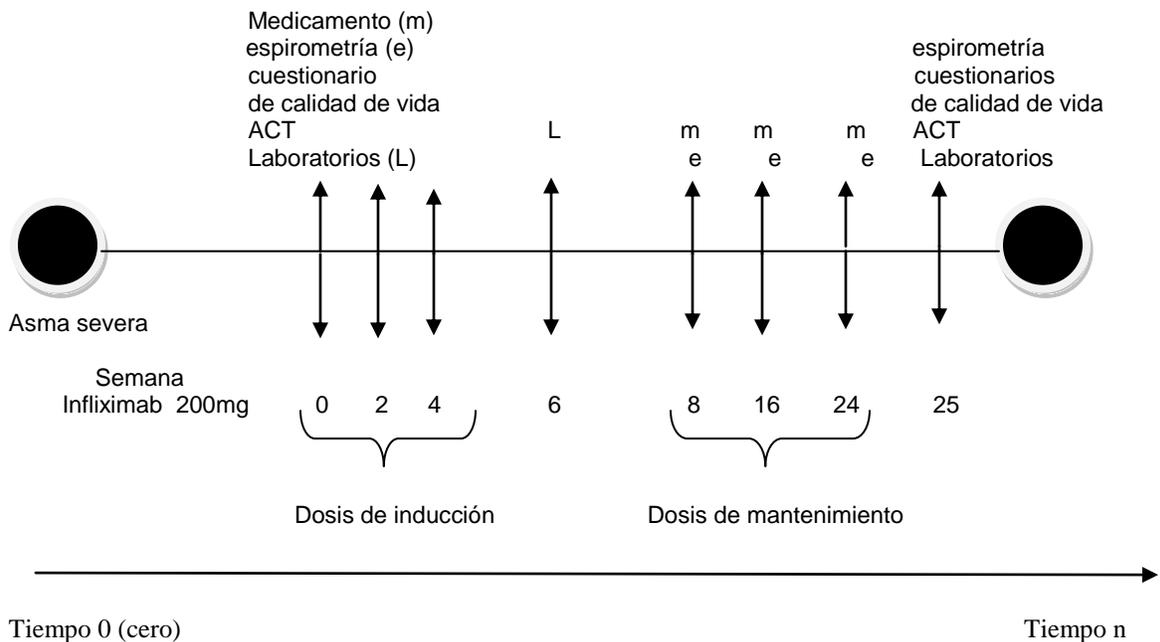
- No concluyan el periodo de seguimiento
- Que decidan abandonar el estudio
- Pacientes que presenten infección moderada o severa
- Reactivación de tuberculosis
- Pacientes que presenten efectos adversos a la administración del medicamentos como es anafilaxia
- Efectos adversos al medicamento que interfieran con sus actividades
- Pacientes que presenten pérdida de peso injustificada como manifestación de neoplasia o tuberculosis

### 1.5 Hoja de recolección de datos (ver Anexo B)

### 2.6 Método

Se seleccionaron los pacientes con asma severa que cumplieron los criterios de ATS y que firmaron consentimiento informado (anexo F), para la administración de infliximab 200 mg (3-5mg/kg) en la semana 0, 2, 4 como dosis de inducción y en la semana 8, 16, 24 como dosis de mantenimiento a su tratamiento estandar, se evaluó la respuesta al infliximab con espirometrías en la semana 0, al final de fase de inducción y al finalizar la fase de mantenimiento, el uso de agonistas  $\beta_2$  de rescate en cada visita, calidad de vida usando cuestionario de calidad de vida SF-36 (anexo C) al finalizar fase de inducción y finalizar la fase de mantenimiento, la sintomatología se valoro utilizando el cuestionario ACT (anexo D) en cada visita.

### 3. ORGANIGRAMA



### 3.1.1 ANALISIS DE DATOS

Por el tamaño de muestra se hará una descripción analítica de los resultados, evaluándose la respuesta al tratamiento

Las variables a estudiar son las siguientes:

Variable	Naturaleza	Relación	Medición	Definición
Edad Género	Cuantitativa no categórica	dependiente	continua	Anexo A
Dosis de esteroides Inhalados	Cuantitativa	dependiente	continua	Anexo A
Uso de esteroides sistémicos	cualitativa	dependiente	nominal	
Salbutamol de rescate	cualitativa	dependiente	nominal	
Calidad de vida	cualitativa	independiente	Nominal	
Control de asma	cualitativa	independiente	Nominal	
Espirometría	cuantitativa	independiente	continua	

## 3.2 Recursos

### 3.2.1 Humanos

Personal del laboratorio y pacientes del servicio de alergia e inmunología del hospital “Lic. Adolfo López Mateos “

### 3.2.2 Físicos

Espirómetro

Laboratorio central del hospital Regional Licenciado “Adolfo López Mateos” para la determinación de Biometría hemática, Química sanguínea, Inmunoglobulinas, Pruebas de función hepática, Anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti DNA.

Servicio de Radiología para la toma de TAC y tele de tórax

## 3.3 Financiamiento

No se requiere de financiamiento externo, ya que se cuenta con todo lo necesario en el hospital para llevarse a cabo el estudio

#### 4. ÉTICA

##### CONSIDERACIONES ETICAS

Estudio prospectivo en el cual se evalúa la seguridad de un medicamento ampliamente usado en otras enfermedades y autorizado por la FDA, y por estudios previos de su uso en asma severa, tomado en cuenta los riesgos que puede implicar como: reactivación de tuberculosis, proceso infecciosos y malignidad, se da a firmar consentimiento informado a los pacientes donde se explican estas implicaciones, y no se iniciara el medicamento ante la sospecha de enfermedad autoinmune, neoplasia, tuberculosis o infección activa.

El estudio se someterá a aprobación del comité de investigación y ética del Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" ISSSTE.

##### Factibilidad

En la consulta externa de Alergia e Inmunología, se tiene registrados un universo pequeño de pacientes con asma severa (7 pacientes), por lo que implica un estudio que puede ser llevado con un buen control.

#### 5.- AUTORIZACIONES

---

Jefe de investigación

---

firma

## RESULTADO

El estudio incluyo a 5 mujeres que cumplen los criterios de asma severa por ATS. La duración del estudio fue de 25 semanas.

La edad de inicio de los síntomas es variable, dos de ellas inician en la infancia y el resto lo hace después de la adolescencia, las pruebas cutáneas muestran una positividad, pero la respuesta a la inmunoterapia no fue satisfactoria. Se realizó funduplicatura en dos pacientes para mejor toda condición que pueda ser parte de un mecanismo de las exacerbaciones, ver cuadro 1 y 2.

Cuadro 1. Características generales

	Edad	Género	Ocupación	Adherencia a la medicación	Atópia	Tabaquismo
Paciente 1	39 <sup>a</sup>	F	Enfermera	Buena	No	No
Paciente 2	48 <sup>a</sup>	F	Secretaria	Buena	Si	No
Paciente 3	46 <sup>a</sup>	F	Cocinera	Buena	No	No
Paciente 4	57 <sup>a</sup>	F	Laboratorista	Regular	No	Si
Paciente 5	42a	F	Profesora	Buena	No	No

Dos pacientes requirieron de manejo en terapia intensiva (UCI) por cuadros de asma casi fatal, la mayoría de ellas presenta en promedio más de 3 cuadros de exacerbaciones al año, siendo necesario para su manejo pulsos de esteroides. Estas exacerbaciones son causantes de ausentismo laboral y por ende interferir con sus actividades diarias. Todas las pacientes utilizaban dosis máxima de beclometasona (1500-200mcg). Ver cuadro 3.

Cuadro 2. Características generales

	Inicio de los síntomas	Dx de asma	Pruebas cutáneas	Inmunoterapia	Comorbilidades	Tratamiento
Paciente 1	12 <sup>a</sup>	27 <sup>a</sup>	Polvo Amaranthus Ambrosia Capriola ácaro	3años	ERGE	Montelukast Teofilina Beclometasona salbutamol Funduplicatura
Paciente 2	2 <sup>a</sup>	22 <sup>a</sup>	Polvo Fresno gato	3años	ERGE ASA	Montelukast Teofilina Beclometasona salbutamol Funduplicatura
Paciente 3	22 <sup>a</sup>	23 <sup>a</sup>	Polvo ácaro	5años	ERGE Depresión	Montelukast Teofilina Beclometasona salbutamol Omeprazol cinitaprida
Paciente 4	36 <sup>a</sup>	41 <sup>a</sup>	Fresno Gato ácaro algodón	No tolera	Rinosinusitis crónica AINES Hernia hiatal Poliposis	Montelukast Teofilina Beclometasona salbutamol Metotrexate Omeprazol cinitaprida
Paciente 5	6a	36a	Encino Lana Perro Gato fresno	2 años	Rinosinusitis ERGE	Montelukast Teofilina Beclometasona salbutamol Omeprazol cinitaprida

Cuadro 3. Exacerbaciones

	Visitas a urgencias en el último año	Uso de salbutamol	Hospitalización en UCI	Ausentismo laboral	Eventos casi fatales
Paciente 1	4 veces	16 veces al día	No	2 veces a la semana	
Paciente 2	24 veces	10 veces al día	4 veces	Permiso por acuerdo presidencial	RCP en 3 ocasiones
Paciente 3	5 veces	8 veces al día	No	3 veces por semana	
Paciente 4	10 veces	8 veces al día	2 veces	3 veces por semana	
Paciente 5	4 veces	6 veces al día	No	1 semana al mes	

Cuadro 4. Evaluación inicial

	Medicación diaria	FEV 1	IgE	Eosinófilos en sangre periférica	TAC tórax
Paciente 1	Si	65%	854	900	normal
Paciente 2	Si	72%	98	400	normal
Paciente 3	Si	62%	153	800	normal
Paciente 4	Si	46%	119	100	normal
Paciente 5	Si	72%	49	300	normal

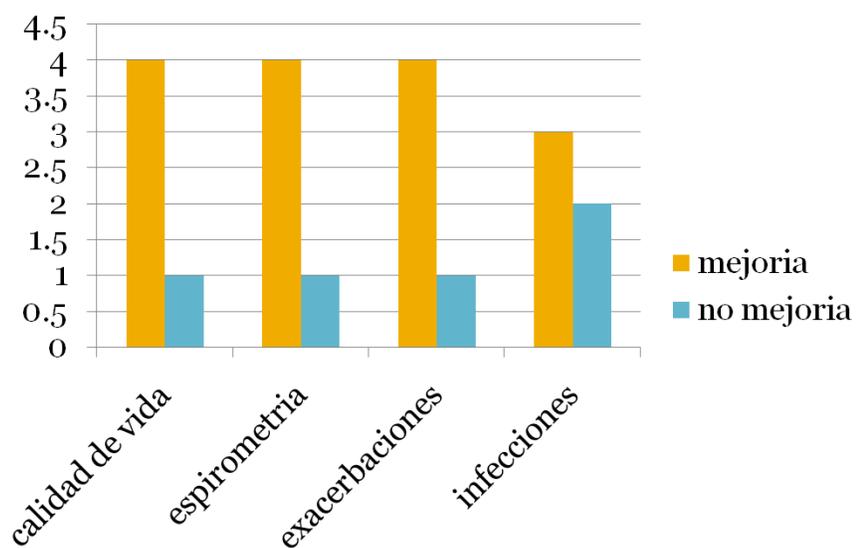
**Cuadro 5. Cuestionario de Calidad de Vida**

	Síntomas	Limitación de actividades	Función emocional	Estímulos ambientales
Paciente 1	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad
Paciente 2	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad
Paciente 3	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad
Paciente 4	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad
Paciente 5	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad	Mala calidad

En el cuadro 4 y 5 se muestra la evaluación inicial de las pacientes, con uso de medicamentos de rescate y controladores como son el salbutamol, montelukast, teofilina, beclometasona. Encontrándose una TAC (tomografía axial computada) de pulmón sin evidencia de patología, pero los niveles de IgE son elevados en 3 de ellas, así como podemos observar en la espirometría que la alteración del FEV1 es menor de 80%. La calidad de vida según los parámetros de síntomas, limitación de actividades, función emocional y estímulos ambientales, todos se encontraron en muy mala calidad

Los resultados muestran una respuesta satisfactoria en la primera administración del Infliximab. Mejora la calidad de vida, los parámetros espirométricos, así como una ligera disminución en las exacerbaciones al final de la fase de inducción. Sin embargo, en la segunda dosis la paciente 4 presenta reacción tipo anafiláctica al medicamento, por lo que es eliminada del estudio. La segunda paciente se pierde al finalizar la fase de inducción por pielonefritis, y por última la tercera paciente presenta anafilaxia en la dosis en la semana 24 de la fase de mantenimiento. También pueden observarse otras manifestaciones relacionadas al medicamentos como son cefalea, artralgias, somnolencia y una paciente que presenta narcolepsia. No se presenta ninguna defunción

Se muestra en la grafica 1 el comportamiento de las pacientes al final de la fase de inducción, evaluación hecha a la semana 6.



Gráfica 1. Resultados, se muestran los cambios en la calidad de vida, parámetros espirométricos, número de exacerbaciones e infecciones al final de la fase de inducción

El cuadro 6, resume las características después de la inducción y durante la fase de mantenimiento.

Cuadro 6. Respuesta al tratamiento y efectos adversos en 5 pacientes tratados con infliximab

	FEV1	Calidad de vida	Exacerbaciones	Infecciones	Anafilaxia	Otras
Paciente 1	105%	Mejoría	1 vez durante la dosis de mantenimiento	Neumonía, sinusitis	Si	Somnolencia artralgias cefalea
Paciente 2	89%	Mejoría	2 veces durante la dosis de mantenimiento			Somnolencia
Paciente 3	96%	Mejoría	Durante la fase de inducción en 1 ocasión	Sinusitis, IVU		Artralgias cefalea
Paciente 4					Si	Narcolepsia
Paciente 5	105%	Mejoría	Ninguna	Pielonefritis		Somnolencia

Uno de los cambios que se observó con mayor determinación es la disminución en el uso del salbutamol durante la fase de inducción, al final de la fase de mantenimiento solo dos de ellas van a continuar con la mejoría de los síntomas, ver cuadro 7 y cuadro 8

Cuadro 7. Uso de salbutamol al inicio del estudio, termino de fase de inducción y al término de la fase de mantenimiento

	Al inicio del estudio	Al terminar fase de inducción	Al terminar fase de mantenimiento
<b>Paciente 1</b>	12 veces al día	4 veces al día	2-3 veces al día
<b>Paciente 2</b>	8 veces al día	2 veces al día	2 veces al día
<b>Paciente 3</b>	5 veces al día	3 veces al día	3 veces al día
<b>Paciente 4</b>	8 veces al día	8 veces al día	8 veces al día
<b>Paciente 5</b>	5 vez al día	1 vez al día	1 vez al día

Cuadro 8. Dosis de beclometasona al inicio del estudio, al terminar la fase de inducción y al terminar la fase de mantenimiento

	Al inicio del estudio	Al terminar fase de inducción	Al terminar fase de mantenimiento
<b>Paciente 1</b>	500mcg cada 8hrs	500mcg cada 12hrs	500mg cada 24hrs
<b>Paciente 2</b>	500mcg cada 6hrs	500mcg cada 12hrs	500mg cada 24hrs
<b>Paciente 3</b>	500mcg cada 6hrs	500mcg cada 8hrs	500mch cada 12hrs
<b>Paciente 4</b>	500mcg cada 6hrs	500mcg cada 6hrs	500mcg cada 8hrs
<b>Paciente 5</b>	500mcg cada 6hrs	500mcg cada 24hrs	500mg cada 24hrs

En la paciente 2 que presentó la reacción adversa durante la fase de mantenimiento, la mejoría se mantuvo por 1 mes, presentando nuevamente regresión de los síntomas y mayor uso de medicamentos rescate, así como la necesidad pulsos de esteroide IV. La paciente 5 fue excluida por cuadro de infección, también mostro una mejoría de los síntomas sostenidos cuando fue evaluada en la semana 25 que corresponde al final de la fase de mantenimiento.

## CONCLUSIONES

El asma severa representa un problema de salud pública y los gastos en el cuidado de estos pacientes ocupa la mitad de los implicados en el cuidado del asma, siendo necesario recurrir a nuevas alternativas de tratamiento, mostramos los resultados de pacientes con asma severa a los cuales se agrega a su tratamiento de base un anticuerpo monoclonal anti TNF $\alpha$ , se encuentran resultados positivos con una mejoría en la calidad de vida, mejoría en los parámetros espirométricos, así como menor uso de medicamentos de rescate en dos pacientes que concluyen el estudio, ya que los efectos secundarios como anafilaxia obliga suspender el medicamento en dos de ellas y en otra por un cuadro de infección grave. Los anticuerpos monoclonales representan una esperanza en el manejo de pacientes que han sido difíciles de controlar con un tratamiento estándar, el estudio muestra que algunos pacientes pueden mejorar por los diferentes fenotipos implicados en el asma severa, siendo necesario determinar los niveles de TNF $\alpha$  en sangre periférica para definir a los pacientes que pueden verse beneficiados con este tratamiento.

## ANEXO A

### Definiciones operacionales:

1. Asma severa se define por persistencia de la sintomatología a pesar de una reevaluación extensa en el diagnóstico, manejo y un periodo de observación de por lo menos 6 meses, además de permanecer sintomáticos a pesar de tratamiento con altas dosis de corticosteroides inhalados y agonista  $\beta_2$  de acción prolongada para lo cual se aplican los criterios de la Asociación Americana de Tórax, requiriéndose un criterio mayor u dos menores para definir asma severa/grave.
2. Infliximab (Remicade) anticuerpo monoclonal quimérico recombinante humano-murino, que se une en forma potente y específica a TNF soluble y al unido a la membrana, los pacientes con asma severa recibirán 5mg/kg IV en la semana 0,2,4, con vigilancia en la semana 6 y dosis de mantenimiento en la semana 8, 16 y 24.
3.  $\beta_2$  agonistas de acción corta (salbutamol, albuterol), estimulan a los receptores beta 2 que se encuentran en gran número en el músculo liso bronquial, esta estimulación activa proteína Gs y aumenta AMPc, lo que causa disminución del tono muscular (broncodilatación). Además También aumenta la conductancia de calcio y potasio en las células musculares bronquiales causando hiperpolarización de la membrana y relajación. actúa sobre células inflamatorias estimulando los receptores beta 2 presentes en ellas y evitando así la liberación de mediadores y citocinas inflamatorias.
4. Calidad de vida en asma, toma en cuenta las implicaciones emocionales de la enfermedad, mismas que variarán de persona a persona, dependiendo de su sensibilidad individual. Los cuestionarios de Calidad de Vida para el Asma incluyen: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), el Asthma Quality of Life Questionnaire de Marks et al (AQLQ-M), el Asthma Quality of life Questionnaire de Juniper et al (AQLQJ), el Living with asthma Questionnaire (AQ4), el Asthma Impact Record (AIR) y el Cuestionario de Salud SF-36 (SF-36).

El SF-36 (Short Form-36) consta de 36 preguntas que cubren 2 áreas: el estado funcional y el bienestar emocional. El área del estado funcional está representada por las siguientes dimensiones: función física (10), social (2), papel de limitaciones para problemas físicos (4), y emociones (3). El área del bienestar incluye las dimensiones de salud: salud mental (5), energía o fatiga (4), dolor (2). Finalmente, la dimensión de la salud incluyen: percepción de salud (5) y cambios de salud durante el pasado año (que no forma parte de la puntuación final)

5. Espirometría es la medición del volumen y flujo de aire que entra y sale de los pulmones durante el proceso ventilatorio (inspiración y espiración). Permite evaluar la capacidad de los pulmones para oxigenar eficientemente la sangre.

Los parámetros espirométricos fundamentales son:

- Capacidad vital (CV)
- Capacidad vital forzada (CVF)
- Volumen espiratorio forzado en el 1 segundo (VEF1)
- Flujo espiratorio Forzado medio durante la mitad central de la capacidad vital forzada (FEF<sub>25-75</sub>)
- Índice de Tiffenau (VEF1%), que es la relación entre VEF1 y la CVF
- Flujo pico espiratorio forzado (PEF)

La reversibilidad de la obstrucción es un factor característico del paciente asmático, definida como un incremento del FEV1 o de la CVF superior a 200 ml y mayor del 12%

con respecto al valor teórico del paciente y en el caso de asma severa FEV1 menor de 80%

6. Glucocorticoides inhalados son actualmente la medicación antiinflamatoria más efectiva en el tratamiento de asma. la dosis máxima en adultos para los diferentes glucocorticoides inhalados, según GINA 2006 es la siguiente:

	Dosis diaria alta (µg)
• Dipropionato de Beclometasona	>1000-2000
• Budesonida	>800-1600
• Ciclesonide	>320-1280
• Flunisolida	>2000
• Fluticasona	>500-1000
• Furoato de mometasona	>800-1200
• Acetonido de triamcinolona	>2000

7. ACT (Asthma control test) para evaluar el control del asma, se compone de cinco sencillas preguntas cuyas respuestas se puntúan del 1 al 5, pudiéndose obtener un resultado de 5 a 25 que evalúa el control en la siguiente forma:

- Puntuación 25: el paciente puede haber alcanzado el **control total de su asma** durante las últimas cuatro semanas.
- Puntuación entre 20 y 24: puede que **el asma** del paciente haya estado bien controlada pero no totalmente durante las últimas cuatro semanas.
- Puntuación menor que 20: puede que **el asma** del paciente no haya estado suficientemente controlada durante las últimas cuatro semanas.

8. Edad. Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento

9. Género. Característica fenotípica asociada a la presencia de sexocromosomas XX o XY

ANEXO B. Hoja de recolección de Datos

<b>NOMBRE:</b>		<b>EXP:</b>
<b>GRUPO DE ESTUDIO:</b>	<b>FECHA DE ELABORACION</b>	
<b>EDAD:</b>	<b>PESO</b>	<b>I.M.C</b>
<b>OCUPACION:</b>		

<b>AHF</b>	ATOPIA:	SI	NO	
<b>APP</b>	TABAQUISMO	SI	NO	
EXPOSICION A ALERGENOS:				

<b>COMORBILIDADES:</b>	
1. RINOSINUSITIS DX: TX:	6. ERGE DX: TX:
2. POLIPOSIS DX: TX:	7. OBESIDAD DX: TX:
3. ASA DX: TX:	8. CIRC. PSICOLOGICAS DX: TX:
4. CARDIOPATIA DX: TX:	9. DIABETES DX: TX:
5. HTA DX: TX:	10. DX: TX:

<b>PA:</b>	INICIO DE SINTOMAS:
	DX DE ASMA:
	RESPUESTA AL TX:
	ADHERENCIA AL TX:
	TECNICA DE INHALACION:

<b>PRUEBAS CUTANEAS:</b>	-	+	
<b>INMUNOTERAPIA:</b>			

<b>FRECUENCIA DE SINTOMAS EN LOS ULTIMOS 3 MESES:</b>	
TOS:	SIBILANCIAS:
DISNEA:	DESPERTARES NOCTURNOS:

<b>EXACERBACIONES DE ASMA:</b>			
ACUDIR A URGENCIAS EN EL ULTIMO AÑO	SI	NO	
HOSPITALIZADO EN UTI:	SI	NO	
EVENTOS FATALES:	SI	NO	

AUSENTISMO ESCOLAR:		SI	NO
<b>CRITERIOS MAYORES:</b>			
1) Tratamiento continuo o casi continuo con esteroides orales (> o igual 50% del año)			
2) Tratamiento con dosis altas de esteroides inhalados.			
<b>CRITERIOS MENORES:</b>			
1) Requerir tratamiento diario con un medicamento de control (beta 2 de acción prolongada, teofilina, antagonista de leucotrienos)			
2) Síntomas de asma que requieran uso diario o casi diario de beta 2 de acción corta.			
3) Obstrucción de la vía aérea persistente (FEV1 < 80% del valor predicho, con una variabilidad del flujo espiratorio pico >20%)			
4) Una o más visitas al año al servicio de urgencias por asma.			
5) Tres o más ciclos de esteroide oral por año.			
6) Pronto deterioro con reducción < o igual a 25% en la dosis de esteroide oral.			
7) Eventos casi fatales de asma en el pasado.			

	SINTOMAS	SINTOMAS NOCTURNOS	PEF
<b>ASMA MODERADA</b>	Diarios. Utilización diaria de $\beta 2$ agonistas. Los ataques afectan la actividad	> 1 vez a la semana	60% < 80% del valor previsto. Variabilidad < 30%.

	ANTES DE INDUCCION	DESPUES DE INDUCCION	DESPUES DE MANTENIMIENTO
LEUCOCITOS			
N.T			
L.T			
HB			
HTO			
PLT			
EOS			

	ANTES DE INDUCCION	DESPUES DE INDUCCION	DESPUES DE MANTENIMIENTO
PT			
ALB			
GLOB			
B.T			
B.D			
B.I			
T.G.O			
T.G.P			
G.G.T			
F.A			
CREAT			
GLUCOSA			
E.G.O			

	<b>ANTES DE INDUCCION</b>	<b>DESPUES DE INDUCCION</b>	<b>DESPUES DE MANTENIMIENTO</b>
V.S.G			
P.C.R			
IgE			
IgG			
IgM			
IgA			
ANA			
DNA n			

	<b>ANTES DE INDUCCION</b>	<b>DESPUES DE INDUCCION</b>	<b>DESPUES DE MANTENIMIENTO</b>
EOSINOFILOS MOCO NASAL			
EOSINOFILOS EN ESPUTO			
NEUTROFILOS MOCO NASAL			
NEUTROFILOS EN ESPUTO			
TNF-A EN ESPUTO			
TNF-A EN SUERO			
DET CLAMYDIA			
DET MYCOPLASMA			

TELE TORAX			
TAC DE TORAX			
EKG			
OFTALMOLOGIA			
DENSITOMETRIA			

	<b>SEM 0</b>	<b>SEM 2</b>	<b>SEM 4</b>	<b>SEM 8</b>	<b>SEM 16</b>	<b>SEM 24</b>
FEV1						
FEV 25-75						
CVF						
PATRON						

<b>NO. DOSIS</b>		<b>DIA DE APLICACION</b>	<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	<b>MED. CONCOMITANTES</b>
<b>INDUCCION</b>				
	SEMANA 0			
	SEMANA 2			
	SEMANA 4			
<b>MANTEN.</b>				
	SEMANA 8			
	SEMANA 16			
	SEMANA 24			

## ANEXO C. Cuestionario de Calidad de Vida

*Instrucciones:* Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, diría que su salud es:

Excelente	1
Muy buena	2
Buena	3
Regular	4
Mala	5

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	1
Algo mejor ahora que hace un año	2
Más o menos igual que hace un año	3
Algo peor ahora que hace un año	4
Mucho peor ahora que hace un año	5

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. ¿Su salud actual le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

<i>Actividades</i>	<i>Sí, me limita mucho</i>	<i>Sí, me limita un poco</i>	<i>No me limita</i>
a. <i>Esfuerzos intensos</i> (correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores)	1	2	3
b. <i>Esfuerzos moderados</i> (mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora)	1	2	3
c. Coger o llevar la bolsa de la compra	1	2	3
d. Subir <i>varios</i> pisos por la escalera	1	2	3
e. Subir <i>un solo</i> piso por la escalera	1	2	3
f. Agacharse o arrodillarse	1	2	3
g. Caminar <i>1 km o más</i>	1	2	3
h. Caminar varias manzanas (varios centenares de metros)	1	2	3
i. Caminar <i>una sola manzana</i> (unos 100 metros)	1	2	3
j. Bañarse o vestirse por sí mismo	1	2	3

4. Durante las *4 últimas semanas* ha tenido algunos de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	<i>Sí</i>	<i>No</i>
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Tuvo que dejar de hacer tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1	2
d. Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (p. ej., le costó más de lo normal)?	1	2

5. Durante las *4 últimas semanas* ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?

	<i>Sí</i>	<i>No</i>
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	1	2
c. No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?	1	2

## ANEXO C. Cuestionario sobre calidad de vida

6. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	1
Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante *las 4 últimas semanas*?

No, ninguno	1
Sí, muy poco	2
Sí, un poco	3
Sí, moderado	4
Sí, mucho	5
Sí, muchísimo	6

8. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto *el dolor* le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el estar fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	1
Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante *las 4 últimas semanas*. En cada pregunta responda lo que más se parezca a cómo se ha sentido usted. Durante *las 4 últimas semanas* cuánto tiempo...

	<i>Siempre</i>	<i>Casi siempre</i>	<i>Muchas veces</i>	<i>Algunas veces</i>	<i>Sólo alguna vez</i>	<i>Nunca</i>
a. ...se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b. ...estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c. ...se sintió tan bajo de moral que nada podía aliviarle?	1	2	3	4	5	6
d. ...se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. ...tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f. ...se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
g. ...se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
h. ...se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
i. ...se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿con qué frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

Siempre	1
Casi siempre	2
Algunas veces	3
Sólo algunas veces	4
Nunca	5

11. Por favor, diga si le parece *cierta* o *falsa* cada una de las siguientes frases:

	<i>Totalmente cierta</i>	<i>Bastante cierta</i>	<i>No lo sé</i>	<i>Bastante falsa</i>	<i>Totalmente falsa</i>
a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

ANEXO D. Asthma control test (ACT)

<p>1. En las ultimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer lo que quería en el trabajo o en la casa?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nunca 5 puntos</li> <li>○ Un poco del tiempo 4 puntos</li> <li>○ Algo de tiempo 3 puntos</li> <li>○ La mayoría del tiempo 2 puntos</li> <li>○ Siempre 1 punto</li> </ul>
<p>2. durante las ultimas 4 semanas, ¿con que frecuencia le ha faltado el aire?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nunca 5 puntos</li> <li>○ una o dos veces por semana 4 puntos</li> <li>○ de 3 a 6 veces por la semana 3 puntos</li> <li>○ una vez al día 2 puntos</li> <li>○ más de una vez por día 1 punto</li> </ul>
<p>3. Durante las ultimas 4 semanas, ¿con que frecuencia sus síntomas de asma (respiración silbante, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron la noche o más temprano de lo normal en la mañana?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nunca 5 puntos</li> <li>○ Una o dos veces 4 puntos</li> <li>○ Una vez por semana 3 puntos</li> <li>○ De 2 a 3 noches por semana 2 puntos</li> <li>○ 4 o más noches por semana 1 punto</li> </ul>
<p>4. Durante las ultimas 4 semanas, ¿con que frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nunca 5 puntos</li> <li>○ Una vez por semana o menos 4 puntos</li> <li>○ Pocas veces por semana 3 puntos</li> <li>○ 1 o 2 veces por día 2 puntos</li> <li>○ 3 o más veces por día 1 punto</li> </ul>
<p>5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completamente controlada 5 puntos</li> <li>○ Bien controlada 4 puntos</li> <li>○ Algo controlada 3 puntos</li> <li>○ Mal controlada 2 puntos</li> <li>○ No controlada, en absoluto 1 punto</li> </ul>

ANEXO E. Consentimiento informado

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

Por medio de la presente yo C. \_\_\_\_\_  
Autorizo mi participación, en el protocolo de investigación titulado “**valorar la eficacia de anticuerpo monoclonal anti Factor de necrosis tumoral-alpha (anti TNF- $\alpha$ ) en asma severa**” declaro que se me ha informado ampliamente sobre el posible riesgo, inconvenientes, molestias derivados de mi participación en el estudio.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Investigador

## Referencia Bibliográfica

1. Wendy C. Moore, MD. Stephen P. Peters, MD. Severe asthma: An overview. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. 2006;117:467-94.
2. Pascal Chanez, MD, PhD, Rally E Wenzel, MD, Gary P. Anderson, PhD, Josep M. Anton, MD et al. Severe asthma in adults: what are the important questions?. *American Academy of Allergy*, 2007;119:1337-48.
3. Cheng K, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Bammes N, Barnes P, et al. Difficult/ therapy resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factor, understand pathophysiology and find novel therapy. *ERS task Force on Difficult/therapy-Resistant Asthma. Eur Respir J*. 1999;13:1198-208
4. American Thoracic Society . Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care* 2000;162:2341-51
5. Stephen T Holgate, Ricardo Polasa. The Mechanisms, diagnosis, and management os severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368: 780-93.
6. William W. Busse, M.D, Robert F. Lemanske, JR., MD. Asthma. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344:350-62
7. Judith Black. The Role Of Mast Cells in the Pathophysiology of asthma. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346(22):1742-1743.
8. Stephen T. Holgate, MD, FMedSci, John Holloway, PhD, SuSan Wilson, PhD, et al. Understading the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. 2006;30: 496-506
9. Maghan Caudall, Yongchang Sun, Christina Miranda, John B. Trudeau, Stephen Barnes, Sally E. Wenzel. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. 2003;112(6):1064-71.
10. Wenzel s. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1622-1628
11. Juan Manuel Anaya, MD. Descripción molecular del TNF. *Reumatología* 2003;19(2):112-120
12. Sally Wenzel, MD. Physiologic and Pathologic Abnormalities in Severe Asthma. *Clinics in Chest Medicina*. 2006;27:29-40
13. Tabassum Chagami, Peter D. Pare, Shoukang Zhu, Tracely D. Weir, Tony R. Bai, Nasser A. et al. Prevalence of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Angiotensin Converting Enzyme Polimorphisms in Mild/Moderate and Fatal/Near-Fatal Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:278-282
14. Moira Whyte, Richard Hubbard, Riccardo Meliconi, Michelle Whidborne, Vanessa Eaton, et al. Increased Risk of Fibrosing Alveolitis Associated with Interleukin-1 Receptor Antagonist and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Gene Polymorphisms. *Am J Respi CRit Care Med*. 2000;162:755-758.
15. Adrienne G. Randolph, Christoph Lange, Edwin K. Silverman, Ross Lazarus , and Scott T. Weiss. Extend Hplotype in Tumor Necrosis Factor Gene Cluster in Associated with Asthma and Asthma-related Phenotypes. *Am J Respir Crit Med*. 2005;172:687-692.
16. K. Suresh Babu, MD Donna E. Davies, PhD, Stephen T. Holgate, FRCP. Role of tumor necrosis factor alpha in asthma. *Immunology and Allergy Clin of North America*. 2004;24:583-597
17. Serpil C. Erzum, M D. Inhibition of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  for Refractory Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:754-757
18. Paul S Thomas. Tumour Necrosis factor- $\alpha$ : The role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunology and cell Biology*. 2001;79:132-140
19. Scott D.L, MD. Kingsley G.H. Tumor Necrosis Factor inhibitors for Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:704-12.
20. Howarth P H, K S Babu, H S Arshad, L Lau, M Buckle, W McConnell et al. Tumor necrosis factor ( TNF- $\alpha$ ) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Torax* 2005;60:1012-1018

21. Mike A. Berry, M.R.C.P., Beverley Hargadon, R.G.N., Maria Shelley, R.G.N., B.A., Debbie Parker, B.Sc., et al. Evidence of a Role of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in Refractory Asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
22. Edwar M, Erin, Brian R. Leaker, Grant C. Nicholson, Andrew J. et al. The Effects of Monoclonal Antibody Directed against Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:753-762.
23. Joseph Keane, MD., Sharon Gershon, Pharm. D Robert P. Wise, MD., M.P.H., Elizabeth Mirabile-Levens, et al. Tuberculosis associated with infliximab, tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *The New England Journal*. 2001;345: 10981103.
24. Tim Borgartz, Alex J. Sutton, Michael J. Sweeting, Iain Buchan, et al. Anti- TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Raddomized Controlled Trials. *JAMA*, 2006;295(19):2275-2285
25. BTS recommendations for assessing risk and managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005;60:800-805.