



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON SOBREPONCIÓN
ASMA-EPOC EN EL SERVICIO DE ALERGÍA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA”.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN ALERGOLOGÍA E
INMUNOLOGIA CLÍNICA**

PRESENTA:

Javier Hernández Romero

TUTOR DE TESIS:

Dr. Guillermo Velázquez Sámano
Servicio de Alergología HGM “EL”



DR. EDUARDO LICEAGA

Ciudad de México, Agosto de 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TUTOR DE TESIS.

Nombre: Dr. Guillermo Velázquez Sámano

Cargo: Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General de México.

Titular del curso de Alergia e Inmunología Clínica

Facultad de Medicina UNAM

RFC: VESG5302253H4

Teléfono: 50 04 86 26

Correo electrónico: gvelazquezsamano@yahoo.com

Firma_____

Nombre: Andrea Aida Velasco Medina

Cargo: Médico Adscrito del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Hospital General de México

Coordinadora de investigación y enseñanza del servicio de Alergia e inmunología

Clínica del Hospital General de México

RFC: VEMA8012012FA

Teléfono: 50 04 86 26

Correo electrónico: andreavelasco@hotmail.com

Firma_____

Agradecimientos.

A mi familia por su apoyo incondicional, por prescindir de mi presencia para lograr este objetivo personal y profesional.

Al Hospital General de México y quienes los forman, es un orgullo pertenecer a esta institución.

Tabla de contenido

Agradecimientos.....	3
Resumen estructurado	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	13
Justificación	14
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	14
Material y métodos	15
Criterios de selección.....	16
Procedimiento.....	19
Cronograma de actividades.....	20
Análisis estadístico	21
Consideraciones éticas	21
Resultados.....	22
Conclusión	26
Referencias bibliográficas	27
Anexos	29

Resumen estructurado

“Caracterización de los pacientes con sobreposición Asma-EPOC en el servicio de Alergología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga”.

INTRODUCCIÓN. El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) figuran entre las condiciones más comunes que afectan las vías respiratorias de manera crónica. La sobreposición de estas se presenta entre el 1.6 y 4.5% en la población general. Se han identificado vías de señalización y las citocinas implicadas en cada una de estas patologías, sin embargo aún existen lagunas en el conocimiento de estas en este sobre posición por lo que es importante investigarlas así como describir las características fenotípicas de estos pacientes.

Objetivo general. Caracterizar a los pacientes con sobreposición Asma-EPOC describiendo sus particularidades fenotípicas, factores de riesgo, perfil inmunológico.

Material y métodos. Se realizará un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo en pacientes que acuden a consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México. Tras el diagnóstico de sobreposición Asma-EPOC con criterios espirométricos, se analizarán sus características fenotípicas, se les dará seguimiento mensual. El análisis estadístico se realizará a cabo con el software SPSS (SPSS Institute, Cary, NC).

Palabras clave: Sobreposición Asma-EPOC, Perfil alérgico, Fenotipo

Antecedentes

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) figuran entre las condiciones más comunes que afectan a las vías respiratorias de manera crónica con un impacto variable dependiendo de la población estudiada [1,2]. La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 300 millones de personas padecen asma y ésta es la enfermedad crónica más común en la población pediátrica [3]. Por su parte la EPOC afecta preferencialmente a la población adulta, particularmente a aquellos mayores de 40 años, debido al componente ambiental que esta enfermedad requiere para su desarrollo [4]. Según estimados de la OMS 65 millones de personas padecen de EPOC moderada a severa a nivel mundial y dicha enfermedad es responsable de hasta el 5.6% de las muertes anuales según datos obtenidos en el 2012 [5,6]. Al ser enfermedades crónicas con alta prevalencia, la simple posibilidad de encontrarse ambas presentes en un mismo individuo es una realidad factible, sin embargo, también hay que tomar en cuenta que asma y EPOC comparten factores de riesgo como patrones genéticos y exposición a humo de tabaco lo que pudiera favorecer el desarrollo de ambas condiciones de manera simultánea [7,8]. Por otra parte, existe la posibilidad de que una persona que inicialmente padecía asma de manera aislada, desarrolle EPOC en un futuro y viceversa lo que da como resultado una sobreposición de síntomas y características histopatológicas que requerirán un manejo diferente [4]. Estas interacciones complejas entre ambos padecimientos son las que fundamentan el estudio de una Sobreposición Asma/EPOC (ACO).

Actualmente no existe una definición universal de ACO y la obtención de dicho concepto no es tarea fácil debido a la heterogeneidad clínica de dicho grupo y las múltiples propuestas que han surgido [9]. Al ser una sobreposición es necesario considerar los conceptos de las enfermedades cuyas características dan lugar al mismo. Actualmente asma se define como una enfermedad heterogénea caracterizada usualmente por inflamación crónica de la vía aérea. Clínicamente se define por una historia de síntomas respiratorios tales como sibilancias, dificultad respiratoria, sensación de opresión torácica y tos que varían en tiempo e intensidad con limitación variable en el flujo espiratorio [1]. Por otra parte, EPOC se define como una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por una limitación en el flujo de aire la cual es usualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria crónica aumentada de las vías aéreas y pulmones a partículas o gases nocivos donde las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la severidad general en cada paciente [2]. Ambas definiciones fueron producto de consensos de expertos y de la misma manera los comités científicos de las Iniciativas Globales para Asma y EPOC (GINA y GOLD por sus siglas en inglés, respectivamente) generaron una descripción de ACO para uso clínico en el año 2015 la cual dicta: ACO está caracterizado por una limitación persistente en el flujo de aire con múltiples características asociadas a asma y múltiples características asociadas a EPOC por lo que ACO es identificado en la práctica clínica por las características que comparte con asma y EPOC [4]. A su vez este consenso estipuló que no es posible desarrollar una definición específica de ACO hasta que no exista más evidencia disponible acerca de sus fenotipos clínicos y mecanismos subyacentes [4].

Por otro lado desde que la Guía española de la EPOC (GesEPOC) [10], pionera clasificar a la EPOC en fenotipos debido a lo heterogéneo de su presentación clínica y de las primeras en reconocer este fenotipo particular [11], la denominase «fenotipo mixto EPOC-asma» (FMEA) en 2012. A instancias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), promotora de la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), autores de ambas guías han unificado criterios diagnósticos del solapamiento asma y EPOC (Asthma-COPD Overlap [ACO]) [12]

La existencia de ACO se fundamenta en estudios epidemiológicos de población con enfermedad obstructiva de vías aéreas reportando prevalencias que varían entre 15 – 45% dependiendo de sexo y edad (siendo ACO más prevalente en adultos mayores) mientras que en cohortes de pacientes con EPOC, estas varían entre 3.9 – 21.2% dependiendo de la definición que se utilizada [8,9].

La importancia de establecer la existencia de ACO, a pesar de todas las incertidumbres que rodean a este concepto, radica en la noción que cuando se observan características de asma y EPOC en el mismo paciente, éste tendrá peor calidad de vida, mayor mortalidad, progresión más rápida de la enfermedad y uso de los servicios de salud desproporcionadamente mayor que si tuviera asma o EPOC de manera aislada [4]. A su vez, al tener ambas condiciones dichos pacientes son excluidos de estudios observacionales y ensayos clínicos lo que limita obtener información detallada de este grupo los cuales pueden tener una mayor o menor respuesta a los fármacos que normalmente se utilizan en asma o EPOC. Un excelente ejemplo de lo anterior son los estudios sobre uso de corticosteroides inhalados (CI) en asma donde se excluyen a pacientes fumadores los cuales pueden constituir hasta un 30% de la población asmática dependiendo del grupo etario generando así un enorme sesgo de selección [7]. Esto termina en recomendaciones terapéuticas que son imprácticas en pacientes con ACO y disminuye la generación de información que ayude a caracterizar los mecanismos que dan origen a asma, EPOC y su sobreposición [7].

Existen un gran número de factores de riesgo para desarrollar asma y EPOC los cuales no parecen tener relación clara entre ellos (Tabla 1). De igual manera al inicio de ambas enfermedades las poblaciones y sus manifestaciones clínicas son lo suficientemente distintas para hacer un diagnóstico claro y aislado de ya sea asma o EPOC. Sin embargo, debido a la cronicidad de ambas enfermedades, conforme pasa el tiempo y se acumulan los riesgos ambientales así como la edad de los pacientes, la presentación clínica de cada vez se asemeja más hasta el punto en que es imposible diferenciar asma de EPOC en determinado paciente. A pesar de esto existen mecanismos que dan origen a manifestaciones clínicas que pueden ayudarnos a determinar un fenotipo predominante como hiperreactividad bronquial, reversibilidad de la obstrucción en respuesta a broncodilatador, inflamación de la vía aérea y atopia [8].

Tabla 1. Factores de riesgo para asma y EPOC	
Asma	EPOC
Patrones genéticos	Patrones genéticos
Tabaquismo materno	Tabaquismo materno
Alergia	Envejecimiento
Concentraciones de IgE	Exposición a humo de tabaco o producto de combustión de biomasa
Eosinofilia	Exposiciones ambientales/ocupacionales
Óxido nítrico exhalado	Nutrición pobre
Hiperreactividad bronquial	Hiperreactividad bronquial
Respuesta inflamatoria tipo Th2	Enfisema
Rinitis	Displasia broncopulmonar
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IgE: Inmunoglobulina E, Th2: Células T helper 2. Modificado de: Drazen J, Postma D, Rabe K. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. New England Journal of Medicine. 2015; 373(13):1241-1249.	

La hiperreactividad bronquial es una respuesta de broncoconstricción la cual puede ser específica a ciertos alérgenos o inespecífica como se observa con el frío, aire seco o agentes broncoactivos como histamina y metacolina. Esta respuesta de la vía aérea se ha considerado como una característica cardinal de asma, no obstante no figura como criterio diagnóstico ya que esta no es exclusiva de dicha enfermedad. En el caso de EPOC, la hiperreactividad bronquial es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad así como un marcador del mal pronóstico cuando se encuentra presente como se observa en el 60-90% de los casos dependiendo de la población estudiada. A su vez la hiperreactividad bronquial se asocia a inflamación de la vía aérea en ambas condiciones con diferentes patrones celulares siendo predominantemente eosinofílico en asma y rico en neutrófilos, linfocitos y macrófagos en EPOC. La relevancia de esto radica en la respuesta a corticoides inhalados los cuales parecen revertir la hiperreactividad bronquial en asma más no en EPOC [8].

La reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea en respuesta al broncodilatador se considera otro de los pilares que conforma la presentación clínica de asma y es utilizado para distinguirlo de EPOC, pero conforme pasa el tiempo el paciente con asma puede disminuir la respuesta al broncodilatador por lo que en casos de larga evolución la ausencia de reversibilidad de obstrucción completa no descarta la presencia de asma. En el caso de EPOC, hasta un 50% de los pacientes pueden mostrar reversibilidad por lo que dicha característica puede dar lugar a sobreposición con asma. La relevancia de este rasgo es dudosa ya que no se correlaciona con aumento en exacerbaciones, disminución de la función pulmonar o mortalidad [8].

Los patrones de inflamación de las vías respiratorias en el asma y la EPOC son marcadamente diferentes, a los que se le denomina perfil inmunológico. Con activación de mastocitos, infiltración de eosinófilos impulsado por la activación de linfocitos T-helper tipo 2 y células linfoides innatas tipo 2 en asma; en la EPOC, por lo general no hay activación de mastocitos (lo que explica la falta de reversibilidad), existe infiltración de neutrófilos y macrófagos, lo que es conducido por células T-helper tipos 1 y 17, y células T CD8⁺ [13] Los pacientes con EPOC y Asma pueden tener infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias, y esto puede ser impulsado por células linfoides innatas tipo 2, que secretan IL-4, IL-5, IL-13 [14] pero no son activados por alérgenos.[15] Hay un aumento concentración de IL-5 en el esputo de pacientes con EPOC que incrementa los eosinófilos, ambos son reducidos con la administración de prednisolona oral [16]. Por el contrario, los pacientes con el asma y características de EPOC pueden tener predominantemente inflamación neutrofílica o ningún aumento en las células de inflamación.

Sin embargo esta aseveración no siempre se cumple ya que conforme avanza la edad existe una mayor cantidad de neutrófilos en la vía aérea por lo que en pacientes asmáticos en la edad adulto es posible encontrar un infiltrado mixto. De igual manera se ha reportado que hasta en 40% de los pacientes con EPOC es posible encontrar eosinófilos en esputo, lavado broncoalveolar y tejido pulmonar, incluso después de haber descartado una historia de asma. También existen casos de EPOC donde la inflamación predominante es tipo Th2 con eosinofilia consecuente. Esto nos indica que el tipo de inflamación no es exclusivo de ambas enfermedades [8].

Finalmente la atopia es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de asma, característica que se demuestra a la perfección al haber una respuesta favorable a CI en estos pacientes los que a su vez tienden a presentar otros tipos de atopia como rinitis alérgica o dermatitis atópica. Sin embargo, según datos de una cohorte europea de EPOC, hasta el 18% de dichos pacientes presenta atopia y esta parece prevalecer en un subgrupo de pacientes los cuales tienden a ser hombres, relativamente jóvenes, con un mayor índice de masa corporal (IMC) [8]. A su vez, los pacientes con EPOC y atopia demostraron mayor mejoría que aquellos sin atopia al tratamiento con CI [17]. Lo anterior refleja una vez más las interacciones complejas de los mecanismos responsables de generar estas enfermedades y la importancia de estudiar su sobreposición.

El primer paso para identificar un paciente con posible ACO es valorar la presencia de síntomas sugestivos de enfermedad crónica de la vía aérea y distinguirla de otras posibles entidades mediante una adecuada historia clínica. Los datos que nos pueden sugerir esto son: (i) Historia de tos recurrente, producción de esputo, disnea, sibilancias o historia de infecciones de vías respiratorias bajas recurrentes. (ii) Notas médicas de otros tratantes que estipulen diagnóstico de asma o EPOC. (iii) Historia de uso previo de medicamentos inhalados. (iv) Historia de uso de tabaco o exposición a biomasa y (v) exposición ocupacional y/o doméstica a contaminantes aéreos [4].

Una vez tamizada la posibilidad de enfermedad crónica de vías aéreas es necesario delimitar si esta es asma, EPOC o ACO para lo que es posible utilizar ciertos parámetros de la presentación clínica los cuales se observan en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas de asma, EPOC y ACOS

Característica	Asma	EPOC	ACO
Edad de inicio	Usualmente en la infancia	Usualmente >40 años	Usualmente \geq 40 años pero puede haber síntomas en infancia y adultez temprana
Patrón de síntomas	Variable con el tiempo relacionado con exposición a ciertos estímulos	Síntomas crónicos con días mejores que otros	Síntomas crónicos persistente con variabilidad prominente
Función pulmonar	Limitación de flujo variable (reversibilidad a broncodilatador)	La FEV1 puede mejorar con fármaco pero FEV1/FVC se mantiene <0.7 después de broncodilatador	Limitación del flujo usualmente no reversible completamente pero con una historia de variabilidad
Función pulmonar entre síntomas	Puede ser normal entre síntomas	Limitación de flujo persistente	Limitación de flujo persistente
Historia previa o familiar	Historia de alergias y asma en familiares	Historia de exposición a partículas y gases nocivos (tabaquismo biomasa)	Frecuente diagnóstico previo de asma, alergias y/o exposición a partículas y gases nocivos.
Evolución	Tiende a mejorar espontáneamente o con tratamiento	Generalmente progresiva a pesar del tratamiento	Síntomas mejoran parcialmente con tratamiento pero progresa a pesar del mismo
PA de tórax	Usualmente normal	Hiperinflación severa, bulas, aumento broncovascular, etc.	Como en EPOC
Exacerbaciones	Ocurren, pero disminuye el riesgo de presentarlas con tratamiento	Disminuyen con tratamiento y las comorbilidades contribuyen.	Más frecuentes que en EPOC pero disminuyen con tratamiento
Inflamación de vía aérea	Eosinófilos y/o Neutrófilos	Neutrófilos y/o eosinófilos con linfocitos en vía aérea	Eosinófilos y/o Neutrófilos en esputo

FEV1: Volumen espirado forzado en 1 segundo, FVC: Capacidad vital forzada. Modificado de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis of Asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2015.

Tabla 3. Variables espirométricas Asma-EPOC

Variable	Asma	EPOC	ACO
FEV1/FVC Normal antes o después de broncodilatador	Compatible con diagnóstico	Incompatible con diagnóstico	Incompatible con diagnóstico
FEV1/FVC < 0.7 después de broncodilatador	Indica limitación de flujo, pero puede mejorar	Necesario para el diagnóstico (GOLD)	Usualmente presente
FEV1 ≥ 80% de lo predicho	Compatible con diagnóstico. Indica buen control	Compatible con GOLD leve si FEV1/FVC < 0.7 después de broncodilatador	Compatible con diagnóstico de ACO leve
FEV1 < 80% de lo predicho	Compatible con diagnóstico. Factor de riesgo para exacerbaciones	Indicador de severidad y factor de riesgo para exacerbaciones y mortalidad	Indicador de severidad y factor de riesgo para exacerbaciones y mortalidad
Historia previa o familiar	Historia de alergias y asma en familiares	Historia de exposición a partículas y gases nocivos (tabaquismo biomasa)	Frecuente historia de diagnóstico previo de asma, alergias y/o exposición a partículas y gases nocivos.
Limitación de flujo reversible (aumento de FEV1 ≥ 12% y 200 ml de la basal post broncodilatador)	Usual en la evolución pero suele estar ausente en paciente controlados	Común, especialmente con FEV1 bajas	Común, especialmente con FEV1 bajas
Reversibilidad marcada (aumento de FEV1 ≥ 15% y 400 ml de la basal post broncodilatador)	Alta probabilidad de asma	Inusual en EPOC. Considerar ACO	Compatible con diagnóstico de ACO
FEV1: Volumen espirado forzado en 1 segundo, FVC: Capacidad vital forzada. Modificado de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis of Asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2015.			

Una vez determinadas las características clínicas que predominan del paciente se pasa a la valoración de la función pulmonar mediante espirometría cuyas variables serán de gran utilidad para el diagnóstico (Tabla 3).

Ya con los resultados espirométricos disponibles se realizará el diagnóstico de asma, EPOC o ACO en caso de coexistir síntomas de ambas enfermedades sin que una tenga obvio predominio sobre la otra. Posteriormente se instaurará el tratamiento farmacológico dependiendo de la predominancia de variables y se harán valoraciones periódicas para poder definir adecuadamente la enfermedad ya que una vez tratado, tanto las manifestaciones clínicas como espirométricas pueden inclinarse hacia asma o EPOC y ayudar a modificar el tratamiento [4]. En la sección siguiente se tratan las generalidades del tratamiento farmacológico de ACO.

Según las recomendaciones de GINA/GOLD, cuando el diagnóstico diferencial oscila entre asma y EPOC (ACO), se recomienda iniciar arbitrariamente con la terapia recomendada para asma que se basa en CI con la posibilidad de añadir un agonista β de acción prolongada (LABA) y/o un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA). Al igual que en asma no se recomienda usar LABA como monoterapia. La razón de tomar esta postura terapéutica es la utilidad que tiene el uso de CI en pacientes asmáticos para prevenir exacerbaciones e incluso muerte cuando no hay un control adecuado de la enfermedad [4]. A su vez se debe de hacer énfasis en medidas no farmacológicas como dejar de fumar, tratar comorbilidades, realizar actividad física, rehabilitación pulmonar y vacuna como influenza y antineumocócica [4,18].

La investigación epidemiológica y clínica continúa dilucidando la fisiopatología y características clínicas del asma y la superposición de EPOC [19].

El presente trabajo hace énfasis en la necesidad de caracterizar a los pacientes con sobreposición Asma-EPOC describiendo sus particularidades fenotípicas, sub fenotípicas ya que nos hemos percatado que algunos pacientes tienen alergias y otros no, factores de riesgo, perfil inmunológico y respuesta al tratamiento.

Planteamiento del problema

El asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la sobreposición de estas (ACO) representan un serio problema de salud pública en México y en el mundo. La importancia de establecer la presencia de ACO, radica en que su no reconocimiento conlleva a un mal control y en consecuencia empeora la calidad de vida del paciente, se incrementa la mortalidad y se favorece el desarrollo de otros problemas de salud. [1-6]

Estudios previos han encontrado que los pacientes que tienen ambas condiciones (asma y EPOC) son excluidos de estudios observacionales y ensayos clínicos, lo que limita obtener información detallada de este grupo y por lo tanto desconocer con precisión la respuesta clínica y espirométrica de los diferentes fármacos disponibles para el manejo de esta condición. [20]

Aún falta estudiar en este grupo de pacientes (ACO) las características inmunológicas que presentan, lo que dará pauta para que el futuro se pueda desarrollar blancos terapéuticos específicos.

Pregunta de investigación

¿Qué características fenotípicas y sub fenotípicas, factores de riesgo, perfil inmunológico tienen los pacientes con ACO?

Justificación

La Magnitud e impacto. La OMS estima que a nivel mundial alrededor de 300 millones de personas padecen de asma, mientras que el EPOC es la enfermedad responsable del 5.6% de las muertes anuales a nivel mundial. Si bien el asma es más común en niños, en adultos es más común el EPOC. Aunque no existen cifras exactas de la sobreposición, dada la alta frecuencia de asma y EPOC, se estima que su prevalencia es alta.

Trascendencia. La realización del presente estudio permitirá incrementar el conocimiento en los factores de riesgo, características fenotípicas, perfil inmunológico y respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes.

Factibilidad. El presente trabajo es factible porque se cuenta con el acceso a los pacientes que presentan ACO, que son atendidos en el Servicio Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México.

Es necesario incrementar el conocimiento de las características fenotípicas, sub fenotípicas e inmunológicas que tienen los pacientes con ACO que se atienden en el servicio de Alergología e inmunología clínica del Hospital General de México.

Hipótesis

Los pacientes con diagnóstico ACO presentan diferentes características fenotípicas inmunológicas propias de cada sub fenotipo

Objetivos

Objetivo general

Determinar las características fenotípicas de los pacientes con ACO

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes
2. Determinar la presencia de sub fenotipos en los pacientes con ACO
3. Caracterizar los factores de riesgo que presentan los pacientes con ACO
4. Evaluar la respuesta al tratamiento de los sub fenotipos de ACO

Material y métodos

Sede de estudio

Consulta Externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México.

Periodo de estudio

1 de enero al 30 de junio del 2018.

Tipo de estudio

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo.

Población y tamaño de muestra

Pacientes adultos de 18 a 70 años de edad quienes son atendidos en el servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital General de México, con diagnóstico de ACO confirmado por espirometría según los criterios clínico establecidos por GINA/GOLD. .

El número aproximado de pacientes con Asma que son atendidos durante 1 año en el servicio es de 917, aplicando un error de muestra del 10% y un intervalo de confianza de 90% con base a la fórmula de población finita se considera que el tamaño de muestra es de 63 pacientes

Ecuación Estadística para Proporciones poblacionales

$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{e^2 + \frac{z^2(p \cdot q)}{N}}$$

n= Tamaño de la muestra
z= Nivel de confianza deseado
p= Proporción de la población con la característica deseada (éxito)
q= Proporción de la población sin la característica deseada (fracaso)
e= Nivel de error dispuesto a cometer
N= Tamaño de la población

$$N = \frac{917 * (1.96)^2 (.10) (.90)}{(10)^2 (917-1) + (1.96)^2 (.10) (.90)} = 63$$

Criterios de selección

Criterios Inclusión:

- Pacientes con edad mayor a 18 a 70 años.
- Ambos géneros
- Pacientes con diagnóstico de ACO.
- Pacientes pertenecientes a consulta externa del servicio de Alergología, Inmunología Clínica del Hospital General de México
- Pacientes que firmen el consentimiento informado.

Criterios Exclusión:

- Pacientes con enfermedades autoinmunes
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con neoplasias
- Pacientes con EPOC definido por criterios GOLD
- Pacientes con asma definido por criterios GINA
- Pacientes que no autoricen su participación.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no acudan a realización de estudios.
- Pacientes que no acudan a sus citas de seguimiento.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Nombre	Categoría ó escala	Definición operacional	Unidad de medición
Género	Cualitativa nominal	Grupo de características sexuales que distinguen un hombre de una mujer	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad
IMC	Cuantitativa continua	Indicador de la densidad corporal determinado por la relación del peso y la talla.	Kg/m ²
Antecedentes de problemas respiratorios	Cualitativa nominal	Familiares cercanos con problemas de respiración	Si No
Biomasa	Cuantitativa Continua	Factor de riesgo para neumopatía obstructiva sin reversibilidad	<200 horas/año >200 horas/año
Tabaquismo	Cuantitativa Continua	Factor de riesgo para neumopatía obstructiva sin reversibilidad	<10 paquetes/año >10 paquetes/año
Alergias	Cualitativa nominal	Tiene reacción de polvo, o algún otro.	Si No Cuál
Uso de fármacos	Cualitativa nominal	Fármacos indicados y administrados	Si No
FEV1	Cuantitativa continua	Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo	Se medirá al tiempo basal, cada mes y al final del tratamiento
FVC	Cuantitativa continua	Capacidad Vital Forzada	Se medirá al tiempo basal, cada mes y al final del tratamiento

FEV1/FVC	Cuantitativa continua	Cociente FEV1/FVC	Se medirá al tiempo basal, cada mes y al final del tratamiento
CAT	Cuantitativa continua	Cuestionario CAT	Se medirá al tiempo basal, cada mes y al final del tratamiento
ACT	Cuantitativa continua	Cuestionario ACT	Se medirá al tiempo basal, cada mes y al final del tratamiento
ACQ	Cuantitativa Continua	Cuestionario ACQ	Se medirá al tiempo basal, cada mes y al final del tratamiento

Fuente: Elaboración propia

Procedimiento

A los pacientes con diagnóstico de ACO de género masculino y femenino de 18 a 70 años de edad que acuden al servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" y que no se encontraron en ninguno de los criterios de exclusión, se les informo del estudio que se realizaría, el cual consistió en evaluar las características sociodemográficas (Edad, genero) y antropométricas (Peso, talla, IMC), evaluación de antecedentes de exposición a Neumotóxicos (tabaquismo voluntario e involuntario, exposición a biomasa), seguimiento mensual con realización de espirometría simple y con broncodilatador con lo que se evaluó la función pulmonar (FEV1, FVC, FEV1/FCV con base al límite inferior normal para género, edad y talla, así como la reversibilidad en porcentaje y mililitros) , se realizarán los cuestionarios CAT, ACT y ACQ en cada consulta con los que se evaluarán los síntomas, el seguimiento fue a 6 meses. A los pacientes que aceptaron participar se les dio a firmar un consentimiento informado.

Cronograma de actividades

Cronograma de actividades															
	Noviembre 2017			Diciembre 2017			Enero 2018			Enero 2018- Junio 2018			Julio 2018		
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R												
2.- Diseño del protocolo				R	R	R									
3.-Aprobación del protocolo							R	R	R						
4.- Desarrollo del protocolo y recolección de datos										R	R	R			
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis												R	R	R	R

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS 25-0 en el cual se realizará estadística descriptiva.

Se realizará un análisis de varianza (ANOVA), se evaluarán las medias, desviación estándar, mínimas y máximas puntuaciones en cada uno de los tres cuestionarios de control de síntomas que se usarán así como para evaluar los tratamientos en los pacientes con ACO

Consideraciones éticas

Se solicitó autorización al Comité ética, para llevar a cabo el proyecto.

Se trató de un estudio con riesgo mínimo para el paciente ya que solo se tomó una muestra sanguínea, se realizó espirometría y tres cuestionarios durante la consulta médica. Se conservó la confidencialidad del paciente. La información obtenida se conserva y sólo es accesible para los integrantes del equipo de investigación. En caso de que el paciente quiera conocer los resultados del estudio, se le proporcionarán.

El presente estudio se apegó a los principios éticos para investigación en seres humanos de la Asamblea Médica Mundial establecidos en la Declaración de Helsinki, Finlandia en 1964 y a las modificaciones hechas por la misma asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se incluirá la investigación médica. Estas recomendaciones y principios fueron ratificados en Río de Janeiro 2014.

También el presente estudio se apegó al reglamento a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos última reforma publicada en el diario oficial de la federación: 11 de mayo de 2018, el cual establece en su artículo 2; El derecho a la protección de la salud, tiene las siguientes finalidades:

VI.- El conocimiento para el adecuado aprovechamiento y utilización de los servicios de salud, y

VII.- El desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud.

Así como en su artículo 17; Compete al Consejo de Salubridad General

III.- Opinar sobre programas y proyectos de investigación científica y de formación de recursos humanos para la salud.

Se solicitará carta de consentimiento informado de las pacientes para poder participar.

Resultados

El total de pacientes reclutados en el periodo enero a junio del 2018 fue de 11 pacientes, de los cuales 4 son femeninos que representan el 57.1% y 3 masculinos con el 42.8%, la media para las mujeres fue de 48.5 años y desviación estándar de 3.7 años y para los hombre de 77 años con 6 años de desviación estándar, el índice de masa corporal es de 32.7 y 27 kg/m². Dentro de los factores de riesgo encontramos que sólo una mujer estuvo expuesta a biomasa con más de 200 horas/año, el tabaquismo fue muy parecido entre los dos grupos 8.7 y 8.6 paquetes/año y el tabaquismo involuntario estuvieron más expuestas las mujeres, todos con exposiciones de más de 20 años tabla 1.

Tabla 1. Descripción de la población estudiada

Variable	Femenino	Masculino
Número (%)	4 (57.1%)	3 (42.8%)
Edad (años) media (DE)	48.5 (3.7)	77 (6)
IMC kg/m ²	32.7 (8)	27 (8.3)
Biomasa >200 horas/año	1 (25%)	-
Tabaquismo (Paquetes/año)	8.7 (9.4)	8.6 (8.5)
Tabaquismo voluntario (no de pacientes)	3 (75%)	1 (33%)
Tabaquismo Involuntario. Años/horas día (DE)	26 (19.5) Años /6.5 Horas (4.5)	30 años/10 horas

Fuente: Elaboración propia.

El 71.4% de los pacientes tuvieron un perfil alérgico positivo y el 28.5% su perfil alérgico fue negativo, de estos últimos los 2 son masculinos. La IgE promedio para los alérgicos fue de 141 UI/ml para los alérgicos y de 23 UI/ml para los no alérgicos, el moco nasal fue de ++ para los primeros y negativo para los segundos, la eosinofilia en sangre periférica fue de 500 cel/ μ L y 200 cel/ μ L respectivamente, el estudio que confirmó la presencia de alergia fueron las pruebas cutáneas las cuales fueron negativas para el grupo de los no alérgicos. El grupo de pacientes con perfil alérgico positivo respondió satisfactoriamente con el tratamiento con broncodilatador beta agonista de larga acción y esteroide inhalado (LABA/CEI) y el grupo de los no alérgicos requirió de la triple terapia (broncodilatador anticolinérgico de larga acción/ broncodilatador beta agonista de larga acción y esteroide inhalado) en un caso y de 4 fármacos en el otro. Tabla 2.

Tabla 2. Diferencias entre alérgicos y no alérgicos

Variable	Alérgicos	No alérgicos
Total	5 (71.4%)	2 (28.5%)
Femenino	5 (71.4%)	0
Masculino	1 (14.2)	2 (28.5%)
IgE UI/ml Prom (DE)	141.2 (140)	23 (9.6)
Moco nasal +/-++++	++	-
Eosinofilos cel/ μ L Prom (DE)	500 (291)	200 (141.4)
Pruebas cutáneas positivas	5 (71.4%)	-
Tratamiento		
LABA/CEI	4 (80%)	-
LABA/LAMA/CEI	1	2 (100%)
Teofilina	-	1 (50%)

Fuente: Elaboración propia

Del grupo de pacientes alérgicos, encontramos que solo 1 de género masculino estaba monosensibilizado a *Prosopis ssp*, el resto de los pacientes estaban polisensibilizados a un promedio de 8 alérgenos con desviación estándar de 7. Tabla 3

Tabla 3. Pacientes sensibilizados

Variable	Monosensibilizados	Polisensibilizados
No. de alérgenos positivos Promedio (DE)	1	8 (7.3)
Femenino	-	4 (100%)
Masculino	1 (100%)	-

Fuente: Elaboración propia

A todos los pacientes se les dio seguimiento por 6 meses antes de incluirlos al estudio, para confirmar que mantenían la obstrucción fija, al grupo de pacientes alérgicos se les agrego al tratamiento inmunoterapia con alérgenos (ITA) en ambos grupos (con ITA y sin ITA) presentaron mejoría del FEV1 con predominio del grupo con ITA el cual se ve con mayor diferencia en la fase pos broncodilatador (pos BD) de 332.5 ml contra 165 ml. Tabla 4

Tabla 4. Diferencias en los parámetros de función pulmonar

Diferencias en la función pulmonar	Con ITA	Sin ITA
FVC Pre BD (DE) ml	362.5 (70)	630 (84)
VEF1 Pre BD (DE) ml	350 (106)	335 (374)
FVC Pos BD (DE) ml	442.2 (129)	355 (247)
VEF1 Pos BD (DE) ml	332.5 (182)	165 (190)

Fuente: Elaboración propia

El control de síntomas que se evaluó con los cuestionarios CAT, ACT y ACQ, encontramos disminución en promedio de 4.7 puntos y 3.3 desviación estándar para CAT, incremento de 6 puntos en ACT y disminución de .64 puntos en ACQ en los pacientes con tratamiento con ITA. Tabla 5

Tabla 5. Diferencias en los cuestionarios de control de síntomas

Cuestionario	Con ITA	Sin ITA
CAT		
Promedio (DE)	4.7 (3.3)	0.5 (.7)
ACT		
Promedio (DE)	6 (.7)	.5 (.7)
ACQ		
Promedio (DE)	.64 (.7)	.5 (.7)

Fuente: Elaboración propia

Análisis y discusión

Una debilidad del presente estudio es que tiene una muestra pequeña, sin embargo encontramos datos muy importantes como es que el género femenino fue que predominó con el 57.1% y el masculino representó el 42.8% esto probablemente derivado de la proporción poblacional en nuestro país ya que en la bibliografía no se describe predominio por algún género, la exposición a neumotóxicos en las mujeres se ha incrementado en las últimas décadas tendiendo a ser igual o mayor que en los hombres [21], en el grupo del género femenino como parte de su rol en la dinámica familiar están expuestas a humo de leña como factor de riesgo para desarrollar obstrucción de la vía respiratoria, así como el tabaquismo involuntario y voluntario de forma importante, más de 10 paquetes/año en la mayoría de los pacientes, lo que corresponde a lo descrito en la literatura internacional (Kiljander et al. 2015) sin embargo entre los fumadores, sólo un 10 a 15% presentarán la enfermedad y en relación con la biomasa, no sabemos el porcentaje de mujeres que desarrollarán la enfermedad. La exposición a biomasa es un factor de riesgo que debe investigarse rutinariamente en las mujeres de origen rural de los países en vías de desarrollo. Los estudios realizados en nuestro país en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias han corroborado esta asociación. Se ha encontrado una asociación directa entre el número de horas de exposición al humo de leña y la presencia de bronquitis crónica en mujeres. Para las mujeres expuestas a más de 200 horas/año (índice que resulta de multiplicar el número de horas expuesta al día, por los años de haber estado expuesta al humo de leña) el riesgo de tener enfermedad pulmonar con obstrucción fija es 75 veces mayor que en las mujeres sin esta exposición [22]. La edad promedio para el género femenino fue de 48.5 años y 77 años para el masculino, el factor de riesgo descrito para la presentación de ACO es el diagnóstico de Asma antes de los 40 años de edad (Koblizek et al 2017), esta condición solo se presentó en el grupo femenino, este es el que se asoció a un perfil alérgico positivo del cual se ampliará su descripción más adelante. El índice de masa corporal no ha sido descrito como factor de riesgo para la sobreposición Asma-EPOC, si como comorbilidad asociada al fenotipo de Asma con obesidad en la que presentan síntomas marcados pero sin eosinofilia [23], en este estudio el grupo femenino presentó IMC de 32.7 kg/m² y el masculino 27 kg/m², el grupo con obesidad estuvo asociado a eosinofilia.

Pudimos evidenciar sub fenotipos; alérgico y no alérgico corroborado con estudios de laboratorio y pruebas cutáneas, los pacientes de grupo no alérgico estuvo integrado por el género masculino, los cuales representaron el 28.5% de los pacientes el grupo alérgico el 71.4% este último sus valores promedio de IgE sérica total fue de 141.2 UI/ml y desviación estándar de 140 UI/ml en contraste con el grupo no alérgico con IgE en 23 UI/ml en promedio y desviación estándar de 9.6 UI/ml, el estudio de eosinófilos en la citología de moco nasal en el sub fenotipo alérgico en promedio fue de ++ y negativo en lo alérgico, la eosinofilia en sangre periférica en el grupo alérgico fue de 500 cel/ μ L en promedio y desviación estándar de 291 cel/ μ L en contraste con el no alérgico en el cual los eosinófilos fueron de 200 cel/ μ L y desviación estándar de 141.4 cel/ μ L, el estudio que confirma el perfil alérgico positivo son las pruebas cutáneas, las cuales son positivas en el sub fenotipo que identificamos como alérgico en el que además encontramos elevación en los valores, de IgE, eosinófilos en la citología de moco nasal y eosinofilia en sangre periférica, en la literatura describe solo que si bien no son diagnósticas de asma por sí mismas, orientan hacia la existencia de un patrón inflamatorio Th2 alto, que en un paciente fumador con obstrucción crónica del flujo aéreo permiten clasificarlo bajo un mismo término de ACO [24].

Los pacientes del sub fenotipo alérgico mostraron mejor respuesta al tratamiento con doble terapia, la cual consistió en la administración de un broncodilatador beta agonista de larga acción en combinación (LABA) con un cortico esteroide (CEI) estos administrados por vía inhalada además de inmunoterapia específica con alérgeno en comparación con el sub fenotipo no alérgico en el que de los dos pacientes uno requirió triple terapia con LABA y anticolinérgico de larga acción (LAMA) asociado CEI y un paciente incluso se le tuvo que agregar teofilina para lograr mejorar las puntuaciones en los cuestionarios de control de síntomas que se aplicaron en cada consulta de seguimiento, de los cuales obtuvimos los siguientes resultados; el CAT disminuyó 4.7 puntos en los pacientes con sub fenotipo alérgico en comparación con los pacientes no alérgicos en los que el cambio en la puntuación solo fue de .5 puntos por lo que se tuvo que ir escalado el tratamiento a triple y hasta cuatro fármacos, en el cuestionario ACT el promedio en el incremento fue de 6 puntos en el grupo alérgico y .5 en el no alérgico y en el cuestionario ACQ el descenso promedio en la puntuación en los alérgicos fue de .64 puntos en contraste con el .5 del no alérgico, lo descrito en la literatura es que la monoterapia con LABA está contraindicada en el asma y la monoterapia con CEI en la EPOC. Los CEI constituyen el tratamiento de elección para el asma, y los pacientes con EPOC y expresión Th2 alta responden a este tratamiento [25]. Por lo tanto, todos los pacientes con ACO deberían recibir CEI. Por todo ello, el tratamiento inicial del ACO será una combinación de CEI/LABA. No obstante, son escasos los estudios que han evaluado su eficacia en este contexto [26], y ninguno ha comparado las diferentes combinaciones entre sí. En consecuencia, no es posible establecer una recomendación sobre cuál es la combinación de elección. Lo observado en el estudio es que los pacientes con perfil alérgico positivo tiene buena respuesta a la doble terapia en contraste con los no alérgicos que su respuesta a los CEI no es adecuada por lo que requieren de dos o tres broncodilatadores.

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) se recomienda indicar en un paciente alérgico diagnosticado por el especialista en alergia con Asma persistente moderada y se quiere disminuir el uso de esteroides inhalados [27], es un recurso terapéutico dirigido a modificar la causa de la inflamación alérgica responsable de los síntomas de asma alérgica, siempre y cuando se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE contra aeroalergenos clínicamente relevantes [27]. Demostramos en el sub fenotipo alérgico mediante pruebas cutáneas por método prick la sensibilización de un paciente a un solo alérgeno el cual fue *Prosopis spp*, el resto de los pacientes polisensibilizados a un promedio de 8 alérgenos. La ITA asociada al tratamiento con LABA/CEI en este grupo de pacientes mostro mayor cambio en la espirometría pos broncodilatador, la FVC mejoró en 442 ml en promedio y desviación estándar de 129 ml en comparación con los 355 ml del sub fenotipo no alérgico, en el VEF1 el cambio es mucho mayor, de 332 ml contra 165 ml de los no alérgicos. La asociación de doble terapia e ITA en el grupo con su justificación mejoro la función pulmonar, las puntuaciones en los cuestionarios de control de síntomas por lo que deducimos que su evolución y pronóstico a largo plazo serian mejores del sub fenotipo alérgico.

Conclusión

Se requiere de continuar reclutando y estudiando el comportamiento de este grupo de pacientes para tener una muestra más grande que permita tener datos más fehacientes. El objetivo principal del estudio se cumplió al demostrar que hay sub fenotipos alérgico y no alérgico en la sobreposición Asma-EPOC. El sub fenotipo alérgico es de más fácil control, esto corroborado con las pruebas de función pulmonar y los cuestionarios de control de síntomas además de requerir menor número de fármacos asociado a ITA que es eficaz para modificar la historia natural de la enfermedad alérgica evitando la inflamación y como consecuencia la progresión de la remodelación, derivado de estos resultados inferimos que la evolución y pronóstico a mediano y largo plazo es mejor con respecto al no alérgico.

Referencias bibliográficas

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Disponible en: www.ginasthma.org
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2016. Disponible en: www.goldcopd.com
3. WHO | Scope: asthma [Internet]. Who.int. 2016 [citado el 22 octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/en/>
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis of Asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2015. Disponible en: www.ginasthma.org
5. WHO | Burden of COPD [Internet]. Who.int. 2016 [citado el 22 octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
6. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization. 2016 [citado el 22 octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
7. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009; 64(8):728-735.
8. Drazen J, Postma D, Rabe K. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(13):1241-1249.
9. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-COPD overlap syndrome: a new entity? *COPD Res Pract*. 2015; 1(1).
10. Young RP, Hopkins RJ. A new alphabet for COPD care: Where E stands for España. *Eur Respir J*. 2017; 49:1601970.
11. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Immunol Rev*. 2008; 8(3):183-192.
12. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:247–57.
13. Fattahi F, ten Hacken NH, Löfdahl CG, et al. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study. *Respir Res* 2013; 14: 10.
14. Bafadhel M, Saha S, Siva R, et al. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD. *Respiration*. 2009; 78(3):256-262.
15. Gillissen A, Haidl P, Kohlhäufel M, et al. The pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 311–6.
16. Hikich Mi, Hashimoto S, Gon Y Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO *Allergology International* 67 (2018) 179e186

17. Barnes P. Asthma-COPD Overlap CHEST January 2016 149 1
18. Plaza V et al. Consenso sobre el solapamiento de asma y EPOC (ACO) entre la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)/ Arch Bronconeumol. 2017;53(8):443–449
19. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. Immunity. 2015; 43(1):29-40.
20. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature Medicine. 2012; 18(5):716-725.
21. OPS/OMS Situación del Tabaco en México Ley General para el Control del Tabaco; y deroga y reforma diversas disposiciones de la Ley General de Salud 2004.
22. Acuña KM, Arango RAA, Argote-Greene LM, Cante FEV et al. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Neumol Cir Torax, Vol. 71, Suplemento 1, 2012
23. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC et al. Guía Mexicana del Asma 2017 Neumol Cir Torax, Vol. 76, Suplemento 1, 2017
24. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez F, Calle M et al. Algorithm for identification of ACO: Consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. Eur Respir J. 2017; 49:1700048.
25. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care.2015; 191:758–66.
26. Park HY, Lee H, Koh WJ, et al., KOLD Study Group. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 23–30.
27. Désirée Larenas-Linnemann, José Antonio Ortega-Martell, Blanca del Río-Navarro et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011 Alergia 2011;58:3-51

Anexos

CUESTIONARIO CAT

Variables del CAT™	
Variable	Rangos de evaluación (0-5 puntos)
• Frecuencia de la tos	Nunca – Siempre
• Presencia de expectoración	Ausencia – Presencia
• Opresión torácica	Ausencia – Presencia
• Falta de aire en pendientes o escaleras	Ausencia – Presencia
• Limitación para realizar actividades domésticas	Ausencia – Presencia
• Seguridad para salir de casa debida a la EPOC	Seguridad – Inseguridad
• Problemas para dormir	Ausencia – Presencia
• Sensación de energía	Presencia – Ausencia

La diferencia de 2 puntos o más representaría un cambio clínicamente significativo en el estado de salud.

Puntos	Nivel de impacto en calidad de vida
<10	Bajo
10-20	Medio
>20	Alto
>30	Muy alto

TEST ACT: Test de control del asma (para mayores de 12 años)

Este test sirve para valorar el control del asma. Marque con un círculo el valor de cada respuesta. Sume los cinco valores.

- A. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le impidió el asma llevar a cabo sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Algunas veces
 4. Pocas veces
 5. Nunca
- B. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido que le faltaba el aire?
1. Más de una al día
 2. Una vez al día
 3. De tres a seis veces por semana
 4. Una o dos veces por semana
 5. Nunca
- C. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le despertaron por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana los síntomas de asma (sibilancias/pitos, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho)?
1. cuatro noches o más por semana
 2. De dos a tres noches por semana
 3. Una vez por semana
 4. Una o dos veces
 5. Nunca
- D. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ejemplo, salbutamol, Ventolín, Terbasmán,...)?
1. Tres veces o más al día
 2. Una o dos veces al día
 3. dos o tres veces por semana
 4. Una vez por semana o menos
 5. Nunca
- E. ¿Cómo calificaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?
1. Nada controlada
 2. Mal controlada
 3. Algo controlada
 4. Bien controlada
 5. Totalmente controlada

Resultado: Total de 25: Control total del asma
De 20 a 24 : Buen control del asma
23 o menos: Asma no controlada

ACQ: Cuestionario de control de asma

Este cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6.

Se suman los puntos y se divide entre 5. Según el resultado:

- Menos o igual a 0,75 : Control adecuado del asma
- De 0,75 a 1,50 : Asma parcialmente controlada
- Más de 1,50 : Control inadecuado del asma

- | | |
|--|--|
| 1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma? | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Unas pocas veces
3 : Varias veces
4 : Muchas veces
5 : Muchísimas veces
6 : Incapaz de dormir, debido al asma |
| 2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana? | 0 : No tuvo síntomas
1 : Síntomas muy ligeros
2 : Síntomas ligeros
3 : Síntomas moderados
4 : Síntomas bastante graves
5 : Síntomas graves
6 : Síntomas muy graves |
| 3. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades? | 0 : Nada limitado
1 : Muy poco limitado
2 : Poco limitado
3 : Moderadamente limitado
4 : Muy limitado
5 : Extremadamente limitado
6 : Totalmente limitado |
| 4. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma? | 0 : Nada en absoluto
1 : Muy poco
2 : Un poco
3 : Moderadamente
4 : Bastante
5 : Mucho
6 : Muchísimo |
| 5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho? | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Poco tiempo
3 : Parte del tiempo
4 : Mucho tiempo
5 : Casi siempre
6 : Siempre |

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NUMERO	INICIALES	EXPEDIENTE	TELEFONO	GENERO	TALLA	PESO	EDAD	F. NACIMIENTO	ANTEC. PERINATALES
NUMERO	BIOMASA	TABAQUISMO INVOLUNTARIO	INDICE TABAQUICO	FECHA LABS	IGE	MOCO NASAL	CPS	EOSINOFILOS	EOSINOFILOS %
NUMERO	ESPIROMETRIA	PREDICHO	LNI	FVC/VEF1	FVC	FVC %	FEV1	VEF1%	DX
NUMERO	PBD FVC/VEF1	PBD FVC	PBD FVC %	PBD VEF1	PBD VEF1 %	DIF FVC%	DIF FEV1 %	SATURACIÓN	DX
NUMERO	CAT	ACT	ACQ	CSI	LABA	LAMA	LAMA/LABA	ICS/LABA	TEOFILINA
NUMERO	PRUEBAS CUTANEAS	METODO	FECHA						