



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

“REGISTRO DE ASMA GRAVE EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA EN EL HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS DEL ISSSTE”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. SHAGRA GRISEL ARANA BARRERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASESOR DE TESIS:
DR. JAVIER GÓMEZ VERA

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 685.2019

CIUDAD DE MEXICO, 2020



ISSSTE



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.

DR. JULIO CÉSAR DÍAZ BECERRA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FÉLIX ESPINAL SOLIS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFA DE INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: El asma es la enfermedad respiratoria crónica más prevalente a nivel mundial, su prevalencia varía de 3 a 5% en países de bajos ingresos a más del 20% en países de altos ingresos. En México la incidencia anual de asma a nivel nacional es de 2.78 por 1,000 habitantes, con una variabilidad entre las diferentes regiones. El desarrollo de un registro internacional de asma grave (ISAR, por sus siglas en inglés) de 10,000 pacientes en 14 países tiene el potencial de convertirse en una plataforma importante para el estudio y una mejor comprensión de esta enfermedad heterogénea, así como en el uso adecuado y el monitoreo del impacto de las nuevas terapias para el asma.

Objetivo: Realizar una base de datos que nos permita conocer las características demográficas, fenotipo y evolución de los pacientes con asma grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE del 1 de enero al 31 de marzo de 2020.

Material y métodos: Se trató de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se recopiló información de los pacientes con diagnóstico de Asma grave que acudieron a la consulta de Alergia e Inmunología clínica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Se recopilaron datos de los cuestionarios del ISAR y de los expedientes clínicos, para realización de una base de datos en hojas de cálculo Excel; se calcularon las medidas de tendencia central de las variables y se realizó análisis estadístico entre variables cualitativas con la prueba de chi-cuadrada en busca de asociación entre fenotipo de asma y grado de control.

Resultados: Se revisó un total de 45 pacientes, 39 mujeres y 6 hombres con una edad media de 55.8 años (± 11.2), 48.8% entre 46 y 60 años de edad, el 18% con peso normal, 31% sobrepeso y 51% con obesidad, edad de inicio de síntomas con media de 29.13 (± 14.17) años, el 100% portadores de rinitis alérgica y el 22.2% con historia de dermatitis atópica, 26.6% exfumadores y ninguno con tabaquismo actual. En cuanto a los paraclínicos, previo al inicio de omalizumab los niveles de eosinófilos séricos tuvieron una media de 0.41 (± 0.27) e IgE sérica de 405.76 (± 629.49) y en la última medición 0.43 (± 0.36) y 557.95 (± 733.15) respectivamente; de acuerdo a los niveles de FeNO el 60% < 25 ppb, 28.5% 25-50ppb y 11.34% > 50 %, 39 pacientes con pruebas cutáneas positivas y 5 negativas, los alérgenos más frecuentes ácaros de polvo (79.48%), árboles 74.35% y gato (28.2%). Todos los pacientes se encontraban con tratamiento en paso 5 de GINA, con tratamiento anti-IgE con tiempo de administración de 7.2 (± 3.2) años, todos con corticoesteroide/ β adrenérgico inhalado, 5 con mal apego a tratamiento. Ninguno de los pacientes ha tenido en el último año hospitalizaciones por exacerbaciones y solo uno requirió una visita al servicio de urgencias. El 38% estaba controlado, 38% parcialmente controlado y el 24% no controlado; los síntomas que predominaron fueron la limitación de actividad física (51.1%) y el uso de medicamento de rescate > 2 veces por semana (31.1%). De acuerdo a la fenotipificación por SARP (Severe Asthma Research Program) la mayoría era de inicio tardío con datos de atopía (51.1%) y no se encontró diferencia en cuanto al grado de control entre los diferentes grupos ($p=0.33$).

Conclusiones: Las características como sexo, edad, factores de riesgo, edad de inicio de síntomas, fenotipo y evolución son similares que las reportadas en investigaciones internacionales. Algo no esperado fue el incremento en los niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica en comparación con los niveles previo al inicio del tratamiento con Anti-IgE. En nuestra población no hubo diferencia en los grados de control de acuerdo al fenotipo.

ABSTRACT

Background: Asthma is the most prevalent chronic respiratory disease worldwide, its prevalence varies from 3 to 5% in low-income countries to more than 20% in high-income countries. In Mexico, the annual incidence of asthma at the national level is 2.78 per 1,000 inhabitants, with variability between different regions. The development of an international registry of severe asthma (ISAR) of 10,000 patients in 14 countries has the potential to become an important platform for the study and better understanding of this heterogeneous disease, as well as in the use monitoring and monitoring of the impact of new asthma therapies.

Objective: To create a database that will allow us to know the demographic characteristics, phenotype and evolution of patients with severity asthma of the Allergy and Clinical Immunology department of the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos of ISSSTE in the period from January 1st. to March 31th. 2020.

Material and methods: It was an observational, descriptive and retrospective study. Information was collected from patients with a diagnosis of severe asthma who attended the Allergy and Clinical Immunology department at the Lic. Adolfo López Mateos Regional Hospital. Data were collected from ISAR questionnaires and clinical records, for the creation of a database in Excel program; measures of central tendency of the variables were calculated and statistical analysis was performed between asthma phenotype and degree of control with the chi-square test in search of association.

Results: It was a total of 45 patients, 39 women and 6 men with a mean age of 55.8 years (\pm 11.2), 48.8% between 46 and 60 years of age, 18% with normal weight, 31% overweight and 51% with obesity, age of onset of symptoms with a mean of 29.13 (\pm 14.17) years, 100% with allergic rhinitis and 22.2% with a history of atopic dermatitis, 26.6% ex-smokers and none with current smoking. Regarding paraclinics, prior to the start of omalizumab serum levels of eosinophils had a mean of 0.41 (\pm 0.27) and serum IgE of 405.76 (\pm 629.49) and in the last measurement 0.43 (\pm 0.36) and 557.95 (\pm 733.15); according to FeNO levels 60% <25ppb, 28.5% 25-50ppb and 11.34% >50%, 39 patients had positive skin prick test and 5 negative test, the most frequent allergens was dust mites (79.48%), trees 74.35% and cat (28.2%). All patients was on treatment in step 5 of GINA, with anti-IgE therapy with an administration time of 7.2 (\pm 3.2) years, all with inhaled corticosteroid / β adrenergic, 5 with poor adherence to treatment. None of the patients had hospitalizations for exacerbations in the last year and only one required a visit to the emergency room. 38% were controlled, 38% partially controlled, and 24% uncontrolled; the predominant symptoms were limitation of physical activity (51.1%) and the use of rescue medications more than twice a week (31.1%). According to SARP (Severe Asthma Research Program) phenotyping, most were late onset with atopy data (51.1%) and no difference was found in terms of the degree of control between the different groups ($p = 0.33$).

Conclusions: The characteristics such as sex, age, risk factors, age of onset of symptoms, phenotype and evolution are similar to those reported in international research. Something unexpected was the increase in serum eosinophil and immunoglobulin E levels in comparison with the levels prior to the start of Anti-IgE treatment. In our population there was no difference in the degrees of control according to the phenotype.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiarme a lo largo de la vida, por poner a personas extraordinarias en mi camino, por ayudarme a salir adelante de las adversidades que se han atravesado y permitirme llegar hasta el día de hoy cumpliendo las metas que me he propuesto.

A mi madre, Magally Barrera Tzuc, a quien admiro mucho y es un ejemplo para mí, quien me ha motivado cada día a ser una mejor persona y médico, por enseñarme que todo se alcanza con esfuerzo y dedicación, y demostrarme con el ejemplo que cuando haces algo que te gusta las cosas siempre valen la pena, por su amor y apoyo incondicional.

A mi padre, Manuel Arana Guerrero, por su amor, por su confianza en mí, por nunca dudar en mis decisiones y contar siempre con su apoyo de manera incondicional, por ser mi amigo, por sus consejos y por siempre estar ahí para mí.

A Francisco, por estar ahí, con consejos, regaños y consuelo, pero sobre todo comprensión para alentarme a seguir adelante.

A mis amigos, por la confianza, comprensión y ánimo a lo largo de la vida, quienes nunca han dudado de mí durante mi formación en esta carrera.

Al Dr. Gómez Vera, mi director de tesis y maestro, por sus enseñanzas, experiencias y motivación, para realizar esta hermosa especialidad de la mejor manera y para la elaboración de esta tesis.

Al Dr. López Tiro y a la Dra. Contreras, mis maestros, por ser pilar en mi formación académica, por compartir sus conocimientos, experiencias y consejos en el ejercicio de esta carrera.

A Luscly y a Almita, por sus enseñanzas, sus cuidados y por hacer hacerme sentir en casa, en familia.

A mis compañeras de residencia, con quienes compartí momentos de aprendizaje, experiencias y consejos, y con quienes deseo continuar una larga amistad.

A la Dra. Désirée Larenas Linnemann, coordinadora en México del ISAR, por la invitación, el interés, la confianza depositada y el apoyo para formar parte del proyecto de Registro Internacional de Asma Grave.

Al personal y pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, por todas las enseñanzas y experiencias en estos años, que sin ellos no hubiera sido posible llegar a este momento.

INDICE

Resumen	4
Abstract	5
Agradecimientos	6
Definición de problema	8
Marco teórico	9
Justificación	13
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
Material y métodos	15
Resultados	20
Discusión	28
Conclusiones	31
Referencias bibliográficas	32
Anexos	34

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más prevalente a nivel mundial, su prevalencia varía de 3 a 5% en países de bajos ingresos a más del 20% en países de altos ingresos. En México la incidencia anual de asma a nivel nacional es de 2.78 por 1,000 habitantes, con una variabilidad entre las diferentes regiones. La mayor incidencia de asma ocurre en los niños, disminuye en la adolescencia y adultez temprana, y aumenta ligeramente en etapas subsecuentes.

El registro de Asma Grave en pacientes del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, forma parte de la iniciativa "Registro Internacional de Asma Grave" (ISAR, por sus siglas en inglés), la cual implica la colaboración mundial de más de 14 países para recopilar datos anónimos de la vida real en pacientes con asma.

Con esta investigación se plantea proporcionar una base de datos que nos permita conocer las características demográficas de nuestros pacientes con asma grave, el fenotipo y la evolución que han tenido con los tratamientos instaurados de acuerdo a las guías de práctica clínica internacionales; igualmente aportará datos anónimos y estandarizados para una base de datos internacional disponible para investigación científica de estudios aprobados y priorizados por el Comité de Dirección Central del ISAR (ISC).

MARCO TEÓRICO

ASMA GRAVE

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias. Afecta al 5-15% de las personas en todo el mundo y muestra una prevalencia creciente en las últimas décadas¹. Los tratamientos destinados a lograr un control óptimo de la enfermedad y prevenir las exacerbaciones agudas mediante un enfoque de aumento gradual de la medicación están bien establecidos en las directrices nacionales e internacionales². Sin embargo, debido a la falta de una definición precisa de asma grave, se desconoce la prevalencia exacta de la enfermedad. Un estudio basado en el Reino Unido encontró que el porcentaje de personas con asma eosinofílica grave no controlada fue del 1% de los pacientes con asma activa (colaboración no publicada de OPRI y AZ). Un estudio de Hekking et al. en los Países Bajos, se encontró que la prevalencia de asma refractaria grave, definida como pacientes con asma difícil de controlar, adherida a uso de ICS a dosis altas con una buena técnica de inhalador, era <1% de la población asmática holandesa adulta³. Esto sugiere que la prevalencia de asma grave, tal como se define por consenso internacional, está subestimada en la literatura hasta la fecha. Los datos presentados en estos estudios definen el asma grave como una enfermedad rara⁴.

Los pacientes con asma grave sufren un deterioro significativo en su vida diaria e incurrir en una importante carga económica para la salud. Un estudio reciente de Corea en 314 pacientes con asma grave encontró que los costos directos e indirectos aumentaron significativamente para los pacientes con asma grave persistente en comparación con aquellos con enfermedad leve y moderada⁵. A pesar de la disponibilidad y el uso de una terapia preventiva efectiva, los costos asociados con el asma aumentan y afectan tanto a la persona como al proveedor de atención médica. Independientemente de la mayor comprensión de la naturaleza de la enfermedad, los factores que contribuyen a la desestabilización aún no están claros y aún hay mucho conjeturas. Parte de la dificultad radica en la definición de la gravedad del asma, evaluada como una combinación arbitraria de signos y síntomas presentes y su intensidad.

El Programa de investigación del asma grave (SARP) identificó diferentes subgrupos de asma grave en función de las diversas manifestaciones clínicas, mecanismos fisiopatológicos y biomarcadores. En este estudio, 438 sujetos con asma fueron examinados de cerca. Los autores encontraron que los pacientes con asma grave tendían a ser mayores, con una duración más prolongada de la enfermedad, síntomas diarios, con uso intensivo de atención médica urgente, sinusitis y neumonía. Aunque la función pulmonar fue menor en estos pacientes, las anomalías de la función pulmonar fueron reversibles con el tratamiento broncodilatador en la mayoría de los pacientes⁴. Lograr una mejor comprensión de los mecanismos de esta enfermedad en última instancia, mejorará las terapias.

Fenotipos de Asma

Hace 15 a 20 años, se creía ampliamente que el asma era una enfermedad alérgica/atópica causada por la exposición a alérgenos. Un informe reciente de la Comisión Lancet sobre el asma pidió un mayor reconocimiento de los diversos fenotipos, con diferentes mecanismos patológicos subyacentes, a menudo agrupados bajo la etiqueta no específica de asma.

La caracterización de los fenotipos de asma es importante para: 1) comprender mejor los mecanismos etiológicos del asma; 2) identificar causas específicas; 3) guiar el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas que serán efectivas para todos los pacientes asmáticos; y 4) permitir un mejor manejo y prevención del asma tanto en países de altos ingresos como en países de bajos y medianos ingresos.

Los enfoques para fenotipar el asma más comúnmente utilizados hasta la fecha incluyen factores clínicos, relacionados con factores desencadenantes, demográficos y patológicos. La mayoría de los primeros intentos de definir fenotipos fueron relativamente unidimensionales y se basaron en clasificaciones simples como la edad de inicio o atópica / no atópica. Más recientemente, se ha utilizado cada vez más un enfoque multidimensional.⁶

Moore y col. seleccionaron pacientes con asma registrados en el Programa de Investigación de Asma Grave (SARP) apoyado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre

(NHLB1) (mayores de 12 años de edad, 726 casos) y realizaron análisis de conglomerados utilizando la funcionalidad respiratoria (antes de la infusión de preparaciones broncodilatadores y FEV después de la infusión) y la edad de inicio, y categorizó en 5 grupos (*Ver tabla 1*):

Grupo 1: tipo de inicio pediátrico, asma leve de tipo atópico.

Grupo 2: tipo de inicio pediátrico, asma atópica. El grupo más grande y en comparación con el grupo 1, el uso y la dosis de medicamentos de gestión a largo plazo es grande.

Grupo 3: tipo de inicio en la edad adulta, principalmente tipo no atópico, la edad es relativa y principalmente son mujeres. El IMC es un promedio de 33.

Grupo 4: tipo de inicio pediátrico, tipo atópico, asma grave.

Grupo 5: tipo de inicio en adultos, tipo atópico, asma grave. Incluso con el uso de preparaciones broncodilatadoras, las funciones respiratorias no mejoran lo suficiente con muchos pacientes que indican restricciones continuas de flujo de aire.⁷

Tabla 1. Características clínicas, diagnóstico y tratamiento de los fenotipos de asma basados en el análisis de grupos del Programa de Investigación de Asma Grave (SARP).

Fenotipos de asma basados en el análisis de grupos del SARP	Características clínicas en el diagnóstico	Estrategia de tratamiento
Grupo 1. Asma de inicio temprano. Síntomas leves de asma.	Disposiciones atópicas e inflamación eosinofílica (incremento de conteo eosinofílico en esputo y FeNO incrementado)	Administración de dosis bajas y medias de CEI* o LTRA**.
Grupo 2. Asma de inicio temprano (el grupo más grande). Uso incrementado de controladores en comparación con el grupo 1	Disposiciones atópicas e inflamación eosinofílica (incremento de conteo eosinofílico en esputo y FeNO incrementado)	Es necesario optimizar el tratamiento de inflamación eosinofílica. Incrementar CEI*, administración de LTRA**, monitorear adherencia.
Grupo 3. Asma de inicio tardío. Menos compatible con ser atópico. La mayoría mujeres obesas (IMC promedio 33)	Función pulmonar disminuida debido a obesidad	Es necesario el control de peso para la disfunción pulmonar debido a la obesidad.
Grupo 4. Asma de inicio temprano. Síntomas severos de asma.	Inflamación eosinofílica (incremento del conteo de eosinófilos en esputo y FeNO incrementado)	Es necesario optimizar el tratamiento de inflamación eosinofílica. Incrementar CEI*, administración de LTRA**, monitorear adherencia.
Grupo 5. Asma de inicio tardío. Síntomas severos de asma. Menor respuesta a broncodilatadores. Obstrucción de vías aéreas crónica.	Inflamación eosinofílica (incremento del conteo de eosinófilos en esputo y FeNO incrementado)	Es necesario optimizar el tratamiento de inflamación eosinofílica. Incrementar CEI*, administración de LTRA**, monitorear adherencia.

*CEI: corticoesteroide inhalado, **LTRA: antagonista de los receptores de leucotrienos

Biomarcadores en asma grave y su predicción de respuesta al tratamiento

Los pacientes con asma leve a moderada pueden controlarse con dosis crecientes de corticoesteroides inhalados (CEI) junto con agonistas β de acción prolongada (LABA) o antileucotrienos. En pacientes con asma más grave y exacerbaciones frecuentes, esta terapia puede no ser suficiente para controlar sus síntomas y prevenir las exacerbaciones. A pesar de la creciente gama de medicamentos y las mejoras en el diseño del inhalador y el manejo del paciente, las muertes relacionadas con el asma continúan aumentando, con un aumento del 17% registrado entre 2014 y 2015 solo en el Reino Unido⁸. Nuevas terapias pueden ayudar a llenar este vacío. Sin embargo, las nuevas terapias a menudo son costosas, y existe la necesidad de identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de estos tratamientos.

Una herramienta emergente en el monitoreo de enfermedades y la selección de una terapia óptima es la evaluación de biomarcadores. Los biomarcadores son sustancias rastreables que se pueden usar para examinar la función de los órganos u otros aspectos de la salud⁹, brindan información sobre la gravedad de la enfermedad y los resultados previstos, además de servir para seleccionar el tratamiento más efectivo para pacientes específicos.

Por ejemplo, se ha encontrado que los pacientes con asma y eosinofilia significativa tienen un mayor riesgo de enfermedad más grave¹⁰. Los eosinófilos pueden afectar la biología de las vías respiratorias como una fuente de daño epitelial y remodelación de las vías respiratorias en el asma, lo que contribuye a la gravedad de la enfermedad. Los estudios han demostrado que la eosinofilia de sangre periférica se puede usar como biomarcador para predecir la efectividad de la terapia anti-IL-5 en la prevención de las exacerbaciones.^{11,12,13} Los datos recientes sugieren que se pueden utilizar otras variables, a parte de los eosinófilos, para predecir las exacerbaciones frecuentes del asma. Estos incluyen eosinofilia local, pólipos nasales y comorbilidades que incluyen diabetes mellitus.¹⁴

Al igual que los recuentos de eosinófilos, se ha demostrado que un aumento en la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) predice las exacerbaciones del asma.¹⁵ El aumento de FeNO se considera un biomarcador clínico de la inflamación. Sin embargo, la FeNO tiene muchos factores que la alteran, incluido el tabaquismo, la obesidad y el uso de corticosteroides.⁹ Es necesario establecer una comprensión más clara de las condiciones correctas en las que FeNO desempeña el papel de biomarcador en el asma, ya que la facilidad de uso promete un uso más amplio en pacientes con asma grave. En particular, la combinación de FeNO y los datos de eosinófilos en sangre puede ayudar a predecir quién se beneficiará mejor de una terapia biológica en particular. Además, se ha encontrado que una proporción significativa de pacientes con asma también tienen sensibilizaciones alérgicas. La presencia de IgE específica de alérgeno junto con la exposición al alérgeno son factores de riesgo conocidos para la expresión y gravedad de la enfermedad y, junto con el FeNO y los recuentos de eosinófilos en sangre, predicen la respuesta del tratamiento a la terapia con anti-IgE.⁹

La identificación de biomarcadores aumentará la comprensión del fenotipo del asma grave. Este avance en la caracterización de la enfermedad puede conducir a una mejor atención de los pacientes con asma grave.

Control de asma

De acuerdo a las pautas actuales, el asma se define como "controlada" si el paciente informa síntomas y el uso de medicamentos de alivio menos de dos veces por semana, no tiene síntomas nocturnos, no tiene limitación de actividad y no tiene factores de riesgo importantes, como antecedentes de intubación, bajo volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1) o exacerbaciones en el último año. Se define como "parcialmente controlado" cuando los síntomas diarios y el uso de medicamentos de alivio están presentes más de dos veces por semana y/o el paciente experimenta síntomas nocturnos y limitaciones de actividad, y como "no controlado" si tres o más de las afecciones mencionadas anteriormente están presentes.²

Recientemente se ha definido el control general del asma no solo como el control de los síntomas y las limitaciones funcionales que el paciente experimenta como resultado del asma, sino también como la minimización del riesgo futuro de exacerbaciones del asma, la prevención del deterioro de la función pulmonar y la prevención de los efectos secundarios de la medicación.

En la práctica clínica diaria, los médicos evalúan el control del asma en función del informe del paciente sobre los síntomas diurnos o nocturnos, el uso de medicamentos de rescate, las limitaciones en la actividad diaria y la experiencia de exacerbaciones previas. Sin embargo, cuando se evalúa de esta manera, el control del asma parece estar sobreestimado y muchos pacientes, aunque no controlados, se clasifican erróneamente como controlados. Esto resalta la necesidad de herramientas validadas para la evaluación del control del asma. Dos tipos diferentes de herramientas pueden ser simples y monitorear los síntomas mediante el uso de cuestionarios estandarizados, como el ACT, el Cuestionario de control del asma (ACQ) y el Sistema de puntuación de control del asma (ACSS). Estos cuestionarios son simples y el paciente puede completarlos fácilmente, y ayudan al profesional de la salud a comprender el nivel de control del asma y a reconocer posibles mejoras o deterioros. La segunda opción implica el uso de biomarcadores inflamatorios, generalmente en el esputo o el aliento exhalado, que se

correlacionan con la actividad de la enfermedad y pueden predecir exacerbaciones y, por lo tanto, proporcionar información sobre el nivel de control del asma.

El ACT es un cuestionario simple que consta de cinco preguntas simples con cinco opciones de respuesta posibles (clasificadas de 1 a 5) para cada una. Incluye preguntas sobre las limitaciones de la actividad diaria debido al asma, la presencia de síntomas diurnos o nocturnos, la frecuencia del uso de medicamentos de rescate y la perspectiva personal sobre el nivel de control del asma. Las preguntas se refieren a las últimas 4 semanas y cada respuesta se califica en una escala de cinco niveles (de 1 (peor) a 5 (mejor)). Según la suma de las puntuaciones (5–25), el control del asma se clasifica en tres niveles: no controlado (5–19 puntos), controlado (20–24 puntos) y óptimamente controlado (25 puntos).¹⁶

Registros nacionales versus internacionales

La Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (AHRQ) define los registros de pacientes como "un sistema organizado que utiliza métodos de estudio observacional para recopilar datos uniformes (clínicos y otros) para evaluar resultados específicos para una población definida por una enfermedad, condición o exposición en particular y que sirve a uno o más propósitos científicos, clínicos o políticos predeterminados".¹⁷ Los registros son métodos bien establecidos para el seguimiento y la notificación de resultados clínicos, seguridad, efectividad y criterios de valoración epidemiológicos para pacientes y tratamientos. Son un recurso valioso del monitoreo proactivo del beneficio y riesgo de un tratamiento a lo largo del tiempo mediante la recopilación de datos de historia natural y en el desarrollo de terapias y/o diagnósticos. Se pueden utilizar para: informar la comprensión de la progresión de la enfermedad y los subgrupos de pacientes; facilitar el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos; y permitir la generación de evidencia en el mundo real sobre los resultados de salud, la seguridad y la eficacia de las nuevas terapias.

El panorama actual del registro nacional se ve como una colección de registros divergentes. El diseño, desarrollo y mantenimiento de registros de pacientes giran en torno a plataformas específicas. Esto lleva a la creación de información segregada que da como resultado sistemas caros e inflexibles y poca o ninguna colaboración entre las diferentes colecciones. Con frecuencia, los registros se crean para un solo propósito, haciéndolos predominantemente específicos de medicamentos, con sus propios almacenes de datos y para perfiles de usuarios limitados, lo que da como resultado un número de pacientes demasiado bajo para otorgar un poder significativo para la investigación. Además, la legislación y las diferentes reglas y obligaciones de gobierno están distribuidas en diferentes países y tipos de organizaciones. Estas limitaciones llevan a la implementación de solo un subconjunto de funciones de registro que resultan en la producción de solo una fracción de los datos y, a menudo, no aplican enfoques de interoperabilidad.

JUSTIFICACIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más prevalente a nivel mundial, que se estima afecta a alrededor de 358 millones de personas y está asociado con una alta carga de discapacidad y sus costos medios estimados por paciente cada año son de US \$ 1900 en Europa y de US \$ 3100 en los Estados Unidos, así mismo, el descontrol o exacerbaciones de sus síntomas genera ausentismo escolar y laboral con impacto a nivel socioeconómico y en la calidad de vida de los enfermos y su familia.

La generación de un registro global de asma grave apunta a superar los problemas actuales que surgen al usar registros individuales. La estandarización de la recopilación de datos ayudará a establecer la interoperabilidad de las fuentes de datos de salud a nivel mundial, así como el establecimiento de un proceso claro para que los investigadores accedan al registro para permitir la recopilación de datos y administrar a sus pacientes con asma grave. Los datos de biomarcadores, como Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), eosinófilos e Inmunoglobulina E (IgE) sérica serán una característica importante del registro de asma grave, lo que ayudará a identificar a los pacientes que probablemente respondan a los productos biológicos existentes y emergentes.

El desarrollo de un registro internacional de asma grave (ISAR, por sus siglas en inglés) de 10,000 pacientes en 14 países tiene el potencial de convertirse en una plataforma importante para el estudio y una mejor comprensión de esta enfermedad heterogénea, así como en el uso adecuado y el monitoreo del impacto de las nuevas terapias para el asma.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una base de datos que nos permita conocer las características demográficas, fenotipo y evolución de los pacientes con asma grave que acuden al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE en el período comprendido 1 de enero al 31 de marzo de 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer los datos demográficos y factores de riesgo de los pacientes con asma grave (género, edad, etnicidad, ocupación, tabaquismo, obesidad).
2. Describir la evolución (Número de exacerbaciones con uso de esteroide sistémico, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios) de los pacientes con asma grave en el último año.
3. Describir el tratamiento instaurado en los pacientes con asma grave (corticoesteroides orales, corticoesteroides inhalados, β adrenérgico de acción prolongada/corticoesteroide inhalado, anticolinérgico de larga duración, teofilina, antagonista de receptores de leucotrienos), y el apego a éste.
4. Evaluar el control de los pacientes con asma grave en el último mes (síntomas diurnos, síntomas nocturnos, uso de medicamento de rescate, limitación de actividad física).
5. Categorizar a los pacientes de acuerdo al fenotipo de asma, tomando en cuenta historial de asma (edad de inicio de síntomas, antecedentes de atopia, comorbilidades) y biomarcadores (eosinófilos en sangre periférica, IgE total sérica, pruebas cutáneas de alergia, espirometría, FeNO).
6. Determinar si existe una asociación entre el control y el fenotipo de asma en los pacientes con asma grave.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio.

Se trató de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Población.

Todos los pacientes con diagnóstico de Asma grave que acudieron a la consulta de Alergia e Inmunología clínica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el periodo comprendido del 1ero de enero al 31 de marzo de 2020.

Se recopilaron los datos durante 3 meses, la totalidad de los pacientes con asma grave es de 50, el objetivo fue entrevistar al total de estos, sin embargo, no fue posible y se recabaron los datos de 45 pacientes (tamaño de muestra calculado con un nivel de confianza del 95% y un margen de error de 5).

Criterios de inclusión.

1. Pacientes de ≥ 18 años.
2. Los pacientes que reciben tratamiento de acuerdo con el Paso 5 de GINA o que no están controlados en el Paso 4 (No controlados se definen como síntomas graves de asma o exacerbaciones frecuentes).
3. Pacientes que aceptaron y firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que no pudieron proporcionar un consentimiento informado
- Pacientes con algún impedimento que no permita completar el formulario

Criterios de eliminación.

- Que posterior a la firma del consentimiento informado decidieron no participar.
- Que hubieran preguntas contestadas con doble respuesta
- Que no estuviese clara la información proporcionada en el formulario

Definición de variables.

<i>Variable</i>	<i>Clasificación</i>	<i>Escala</i>	<i>Unidad de Medición</i>
<i>Asma grave o no controlada y recibe cantidades más que moderadas de CEI</i>	Cualitativa	Nominal	- Recibe GINA Paso 5 - Sin control con GINA Paso 4, tiene exacerbaciones que requieren CE orales - Sin control en GINA Paso 4, tiene síntomas graves de asma
<i>Edad al momento de la evaluación</i>	Cuantitativa	Discreta	18, 19, 20, 21, 22, etc años
<i>Género</i>	Cualitativa	Nominal	- Hombre - Mujer
<i>Etnicidad</i>	Cualitativa	Nominal	- Caucásico - Sudeste asiático - Noreste asiático - Africano - Mixto - Otros
<i>Estatura</i>	Cuantitativa	Continua	Metros (decimal)

<i>Peso</i>	Cuantitativa	Continua	Kilogramos (decimal)
<i>Índice de masa corporal (BMI)</i>	Cuantitativa	Continua	Número (decimal)
<i>Diagnóstico nutricional</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Peso bajo - Normal - Sobrepeso - Obesidad grado I - Obesidad grado II - Obesidad grado III
<i>¿El paciente fue sometido a termoplastia bronquial?</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
<i>Ocupación actual del paciente</i>	Cualitativa	Nominal	Ocupación del paciente
<i>Estado actual de fumar del paciente</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Nunca - Pasado - Actual
<i>Años/cajetilla</i>	Cuantitativa	Discreta	Índice tabáquico (cigarrillos al día x años/20)
<i>Años desde que fumó por última vez</i>	Cuantitativa	Discreta	Periodo de tiempo en años
<i>¿A qué edad comenzaron los síntomas de asma del paciente?</i>	Cuantitativa	Discreta	Años enteros (18,19,20,21,22, etc)
<i>Número total de episodios de ventilación invasiva en la vida</i>	Cuantitativa	Discreta	Número de eventos
<i>Número de exacerbaciones que requieren esteroides de rescate en los últimos 12 meses</i>	Cuantitativa	Discreta	Número de exacerbaciones
<i>Número total de visitas a urgencias para el asma en los últimos 12 meses</i>	Cuantitativa	Discreta	Número de eventos
<i>Número total de ingresos hospitalarios por asma en los últimos 12 meses</i>	Cuantitativa	Discreta	Número de eventos
<i>Dermatitis atópica</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Nunca - Pasado - Actual
<i>Rinitis alérgica</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Nunca - Pasado - Actual
<i>Rinosinusitis crónica</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Nunca - Pasado - Actual
<i>Pólipos nasales</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Nunca - Pasado - Actual

<i>Enfermedad atópica (dermatitis atópica o rinitis alérgica)</i>	Cualitativa	Nominal	- No - Sí
<i>¿Cuál es el recuento de eosinófilos en sangre previo al inicio de Anti-IgE?</i>	Cuantitativa	Continua	Número (decimal)
<i>¿Cuál es el recuento actual de eosinófilos en sangre (más reciente)?</i>	Cualitativa	Continua	Número (decimal)
<i>¿Cuánto es el conteo de IgE en sangre previo al inicio de Anti-IgE? (último)</i>	Cuantitativa	Continua	Número (decimal)
<i>¿Cuánto es el último conteo de IgE?</i>	Cuantitativa	Continua	Número (decimal)
<i>¿Se ha realizado una tomografía computarizada (tórax)?</i>	Cualitativa	Nominal	- No realizado - Normal - Anormal
<i>¿Se ha realizado densitometría ósea (DEXA)?</i>	Cualitativa	Nominal	- No realizado - Normal - Anormal
<i>Pre-broncodilatador VEF1 (% predicho)</i>	Cuantitativa	Continua	Número (decimal)
<i>¿Se realizó la prueba de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)?</i>	Cualitativa	Nominal	- No - Sí
<i>Resultado de la prueba de fracción exhalada de óxido nítrico</i>	Cuantitativa	Continua	Número (decimal)
<i>¿Se realizó una prueba de alérgenos ambientales?</i>	Cualitativa	Nominal	- Prueba serológica de alérgenos (CAP, ELISA, RAST) - SPT (Prueba cutánea de prick) - No se realizó
<i>¿Positivo a alérgenos perennes con prueba de alérgenos en suero? (RAST)</i>	Cualitativa	Nominal	No Sí
<i>Alérgeno perenne positivo en prueba de alérgenos en suero (RAST)</i>	Cualitativa	Nominal	- Ácaros (p.ej. <i>D.pteronyssinus</i>) - Mezcla de pastos - Pelo de gato - Mezcla de Hongos - Perro - <i>Aspergillus</i> - Otro _____
<i>¿Positivo al alérgeno perenne en prueba cutánea?</i>	Cualitativa	Nominal	No Sí
<i>Especificar alérgeno perenne en prueba cutánea (todas las que correspondan)</i>	Cualitativa	Nominal	- Mezcla de pastos - Mezcla de malezas - Mezcla de hongos - Ácaro - Gato - Perro - Árboles

			<ul style="list-style-type: none"> - <i>Aspergillus</i> - Mezcla de alimentos - Mezcla de Animales - Otros (especifique)
¿Síntomas de asma durante el día? (más de dos veces por semana)	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿Algún síntoma de asma nocturno/despertar?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿Uso de medicamentos de rescate? (más de dos veces por semana)	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿Alguna limitación de actividad?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
Escala de control de acuerdo a GINA (Global Initiative for Asthma)	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Controlado - Parcialmente controlado - No controlado
¿Se ha prescrito al paciente esteroides orales de mantenimiento en los últimos 12 meses?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿El paciente está tomando CEI (solo)?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Dosis baja - Dosis media - Dosis alta
¿El paciente está tomando la terapia de combinación CEI + LABA?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿El paciente está tomando LABA (solo)?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿El paciente está tomando LAMA?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿El paciente está tomando teofilinas?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿El paciente está tomando antileucotrienos?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
¿El paciente está tomando tratamiento anti-IgE? (omalizumab)	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Sí
Tiempo del tratamiento anti-IgE	Cuantitativa	Continua	Años (decimales)
¿El paciente está tomando antiinterleucina 5 (anti-IL5)?	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Reslizumab - Mepolizumab - Biológicos nuevos (e.g: Benralizumab) - Otro

<i>¿El paciente ha tomado en el último año tratamiento con antibióticos macrólidos?</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - No - Azitromicina - Claritromicina - Eritromicina - Roxitromicina - Fidaxomicina - Telitromicina - Otra
<i>El paciente está tomando otros medicamentos ahorradores de esteroides</i>	Cualitativa	Nominal	Si No
<i>¿Hay evidencia de mala adherencia?</i>	Cualitativa	Nominal	No Sí: Impresión clínica Sí: Medidas objetivas Sí: Notas de prescripción
<i>¿Existen otros factores que contribuyan a los síntomas graves del asma?</i>	Cualitativa	Nominal	Si No
<i>De acuerdo a inicio de síntomas, estudios complementarios y tratamiento ¿Cuál es su fenotipo de Asma?</i>	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: tipo de inicio pediátrico, asma leve de tipo atópico. - Grupo 2: tipo de inicio pediátrico, asma atópica, en comparación con el grupo 1 el uso y la dosis de medicamentos de gestión a largo plazo es grande. - Grupo 3: tipo de inicio en la edad adulta, principalmente tipo no atópico. - Grupo 4: tipo de inicio pediátrico, tipo atópico, asma grave. - Grupo 5: tipo de inicio en adultos, tipo atópico, asma grave.

Plan de procesamiento y presentación de la información.

Se recopilaron datos de los cuestionarios y de los expedientes clínicos, se elaboró una base de datos en hojas de cálculo del programa Excel en la cual se concentró la información, se calcularon medidas de tendencia central de las variables cuantitativas y luego fueron presentadas a través de cuadros y gráficos para facilitar la observación e interpretación de los resultados obtenidos.

Para el análisis estadístico se realizó prueba de chi-cuadrada para probar asociación entre los diferentes grupos de fenotipos de asma y el grado de control de asma, para este procesamiento de datos se empleó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Consideraciones éticas.

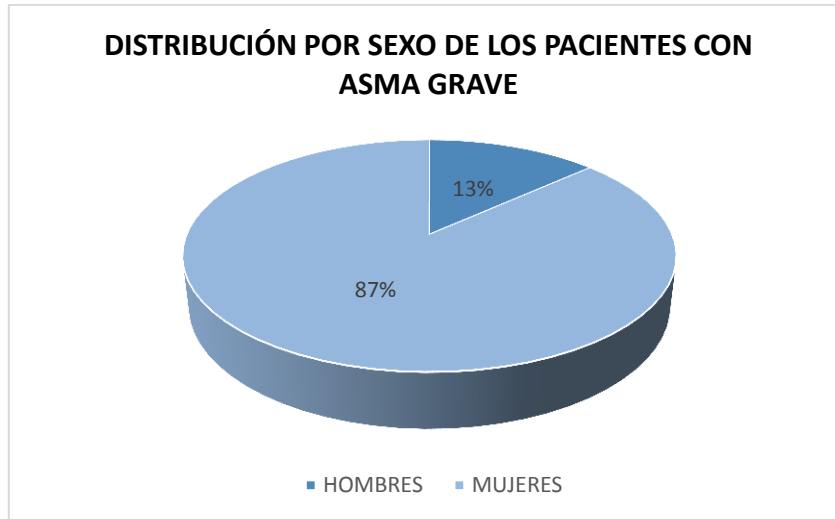
Se entregaron 2 cartas de consentimiento informado, una perteneciente al ISAR (Registro internacional de Asma Grave) estudio del cual forma parte y una carta de consentimiento informado elaborada específicamente para los pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en ambas se invitó a los pacientes a participar en el estudio y se les indicó que el estudio consiste en el acceso, recopilación, uso y almacenamiento de los datos médicos. Se hace énfasis en que los datos recogidos serán de manera anónima y que participar en el estudio no interferirá en la elección del tratamiento brindado, ni lleva un riesgo intrínseco.

Se cumplió con lo establecido en el Tratado de Ginebra, Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud.

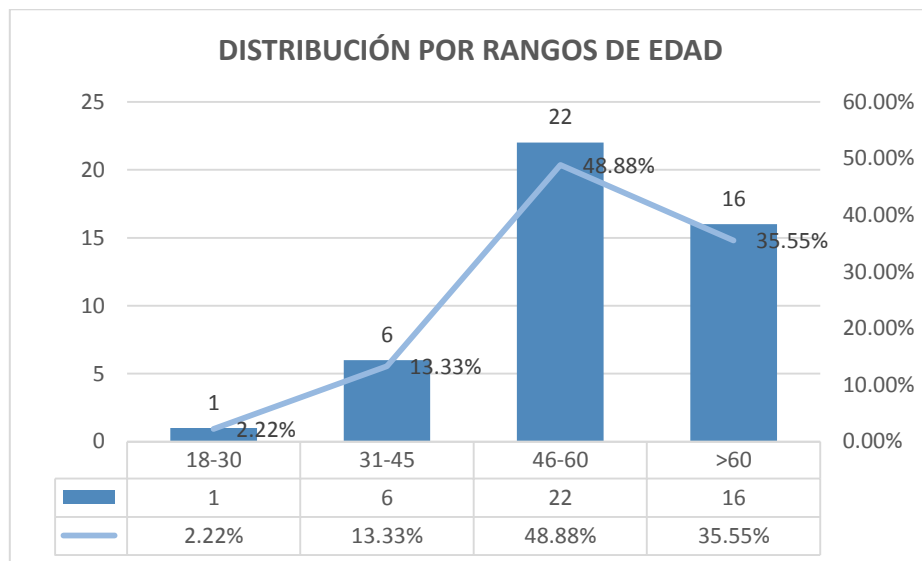
RESULTADOS

Se seleccionó un total de 50 pacientes que cumplían criterios de inclusión, fueron excluidos 5 pacientes por contar con patologías que pudieran contribuir para la evolución tórpida de la enfermedad pulmonar o por negarse a participar en el estudio. Nuestra población final se encontró conformada por 45 individuos adultos con diagnóstico de asma grave que se encuentran en seguimiento en un 3er nivel de atención con tratamiento de acuerdo a paso 5 de GINA.

En la población general encontramos una distribución de acuerdo a género de 39 mujeres y 6 hombres (Gráfica 1), con una edad promedio de 55.8 años, con desviación estándar de 11.2, una edad mínima de 19 y máxima de 80. En la gráfica 2 se presenta la distribución de acuerdo a rangos de edad, encontrando la mayor parte entre los 46 y 60 años de edad con 22 pacientes.

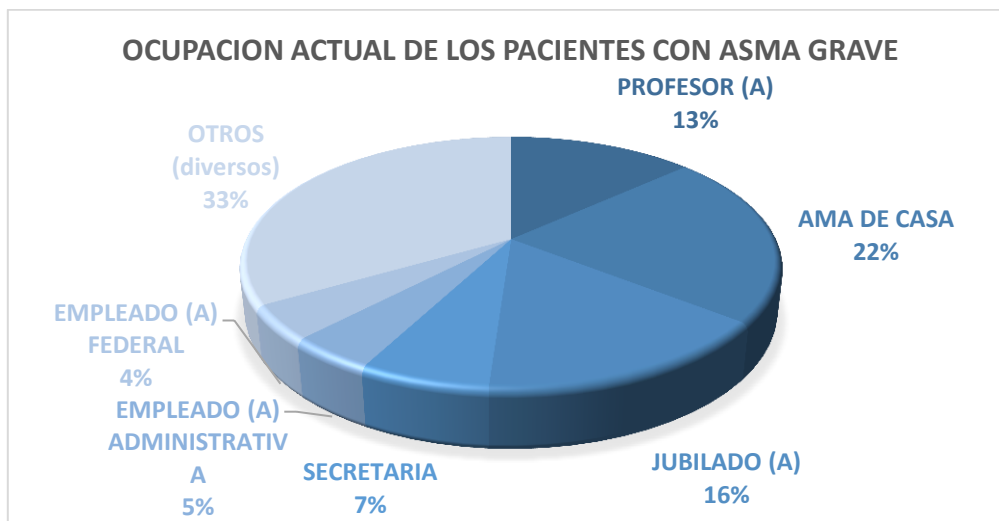


Grafica 1. Distribución por género de la población estudiada de pacientes con Asma grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo de 2020.



Grafica 2. Distribución por rangos de edad de los pacientes con Asma Grave de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo de 2020.

En la gráfica 3 observamos la distribución en cuanto ocupación, la mayoría se ubicó en la clasificación de Otros (33%) entre los cuales se encontraban 1 estudiante y empleos como agricultor, enfermera, herrero, abogado y policía; seguido en frecuencia de ama de casa (22%) y jubilado (16%).



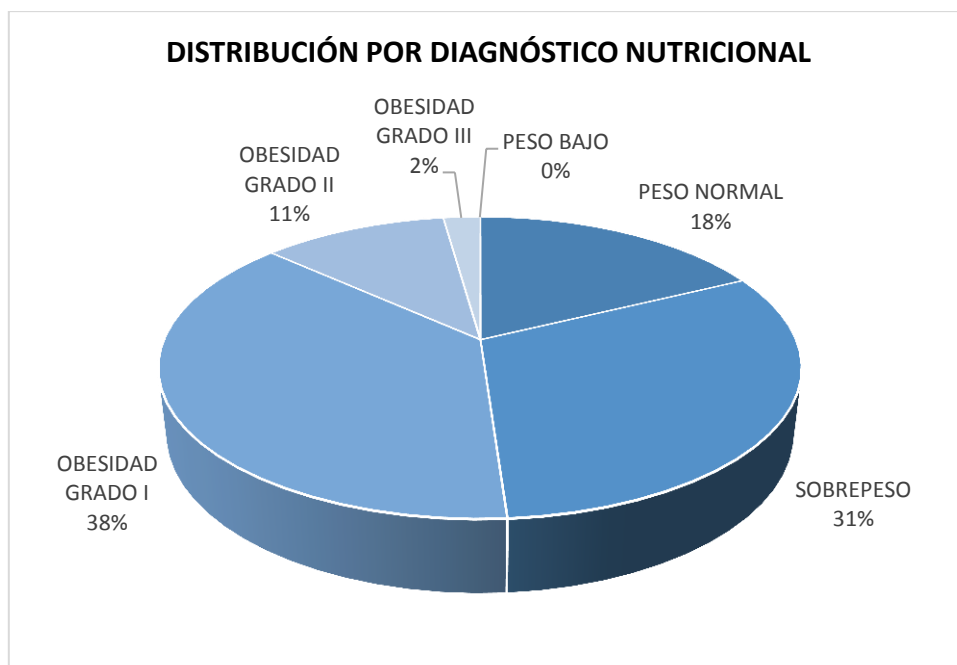
Gráfica 3. Ocupación actual de los pacientes con Asma Grave de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo de 2020.

De los 45 pacientes observados recabamos datos antropométricos, encontrando una media de peso de 72.8 kg, con desviación estándar de 12.8; talla de 1.56m con desviación estándar de 0.075 e Índice de Masa Corporal con media de 29.83 y desviación estándar de 4.89 (Tabla 2). De acuerdo a estos valores se obtuvo diagnóstico nutricional de acuerdo a la OMS, observando que la mayor parte de los pacientes tienen obesidad grado I (38%) y sobrepeso (31%) (Gráfica 4).

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LOS PACIENTES CON ASMA GRAVE

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PESO	45	47.0	110.0	72.833	12.8731
TALLA	45	1.43	1.74	1.5627	.07500
IMC*	45	21.08	41.40	29.8343	4.89106
N válido (por lista)	45				

Tabla 2. Datos antropométricos de los pacientes con Asma Grave que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica de enero a marzo 2020. *IMC= Índice de Masa Corporal.



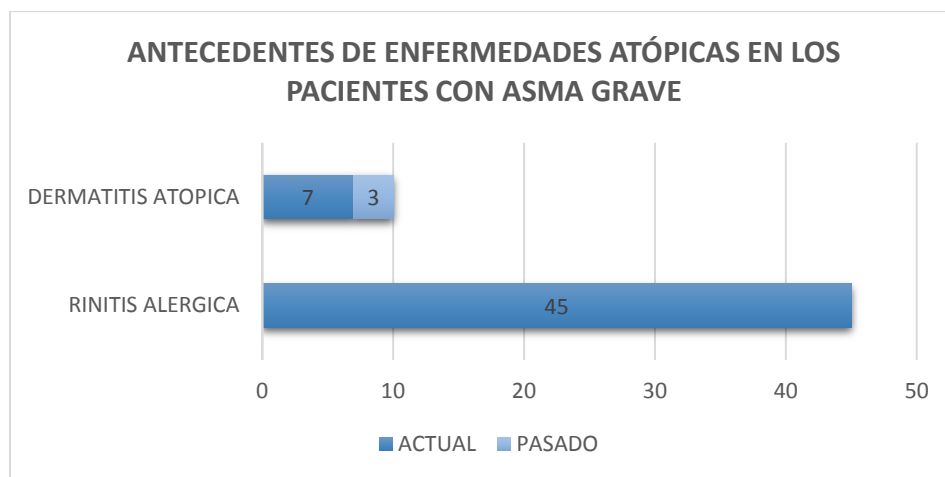
Gráfica 4. Diagnóstico nutricional de los pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo de 2020.

De acuerdo a la edad de inicio de síntomas de asma se calculó una media de 29.13 años con desviación estándar de 14.17, mínima de 0 años y máxima de 59 años, mediana 30 años, moda 24 años.

Acorde a antecedente o presencia de alguna enfermedad de origen alérgico, se observó que el 100% contaban con diagnóstico simultáneo de Rinitis alérgica actual, y 22.2% Dermatitis atópica en la actualidad o antecedente en el pasado (gráfica 5). Entre otras comorbilidades asociadas a padecimiento alérgico se encontró que actualmente 6 (13.3%) cursan con Rinosinusitis crónica y 10 (22.2%) con diagnóstico en el pasado; así como, 7 (15.5%) cuentan en la actualidad con poliposis nasal y 3 (6.6%) en el pasado.

Otras comorbilidades concomitantes que se observaron con frecuencia en nuestra población fueron hipertensión arterial sistémica (9), diabetes mellitus 2 (6), úlcera péptica (2) y osteoporosis (2), con menor proporción catarata, glaucoma, enfermedad renal crónica, ansiedad y depresión con un paciente portador de cada uno.

En cuanto a tabaquismo se registraron 12 (26.66%) como ex fumadores, con una media de índice tabáquico de 5.08, con desviación estándar de 10.46, mínimo de 0.25 y máximo de 37.5, con una media de 21.8 años suspendido y desviación estándar de 10.12; ninguno se reportó como fumador actual.



Gráfica 5. Relación de otras enfermedades alérgicas en los pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo de 2020.

En la tabla 3 presentamos los niveles séricos de eosinófilos e inmunoglobulina E previo al inicio y posterior (últimos niveles) a tratamiento anti-IgE, observando que se presentaron niveles más elevados de ambos biomarcadores posterior al inicio de tratamiento con Omalizumab con una media de 0.41 ± 0.27 vs 0.43 ± 0.36 para eosinófilos y 405.76 ± 629.49 vs 557.95 ± 733.15 para IgE. De los valores más elevados registrados se calculó una media de 0.5344 con desviación estándar de 0.38, de los cuales solo 15 (33.3%) se encontraba con exacerbación de asma durante la medición.

NIVELES SÉRICOS DE EOSINÓFILOS E INMUNOGLOBULINA E DE PACIENTES CON ASMA GRAVE

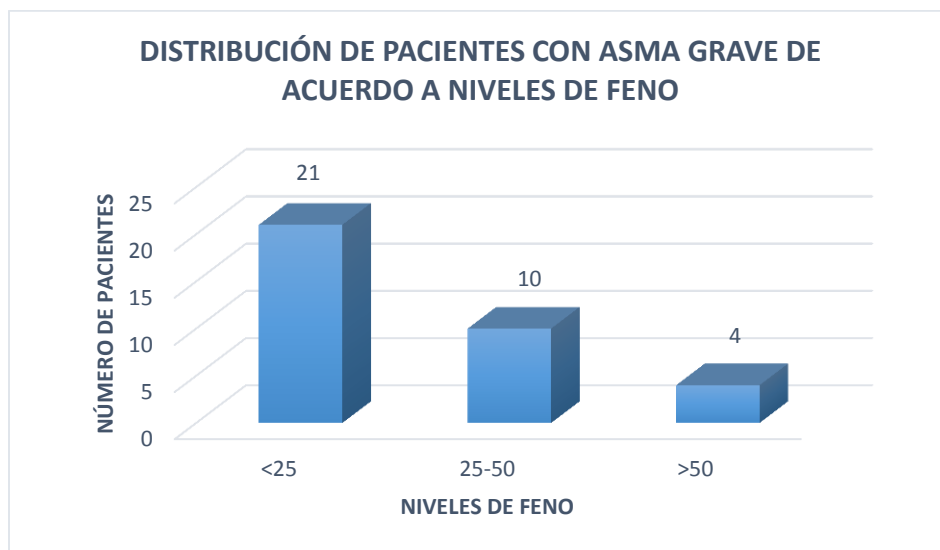
N	Niveles de Eosinófilos séricos previo a Omalizumab	Últimos niveles de eosinófilos séricos	Niveles de eosinófilos séricos más elevados	IgE total sérica previa a Omalizumab	Últimos niveles de IgE sérica
	43	45	45	45	45
	2	0	0	0	0
Media	.4188	.4316	.5344	405.7644	557.953
Mediana	.3700	.3400	.4900	177.0000	281.300
Desviación estándar	.27622	.36519	.38327	629.49920	733.1575
Mínimo	.06	.05	.11	16.10	46.7
Máximo	1.30	2.24	2.24	3573.00	3980.0

Tabla 3. Niveles séricos de Eosinófilos e Inmunoglobulina E de los pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, antes y después de terapia Anti-IgE. *IgE= Inmunoglobulina E

De acuerdo a la última espirometría realizada, presentan obstrucción leve con FEV1 >80% 25 pacientes, moderada con FEV1 60-80% 11 pacientes, y severa con FEV1 <60% 9 pacientes.

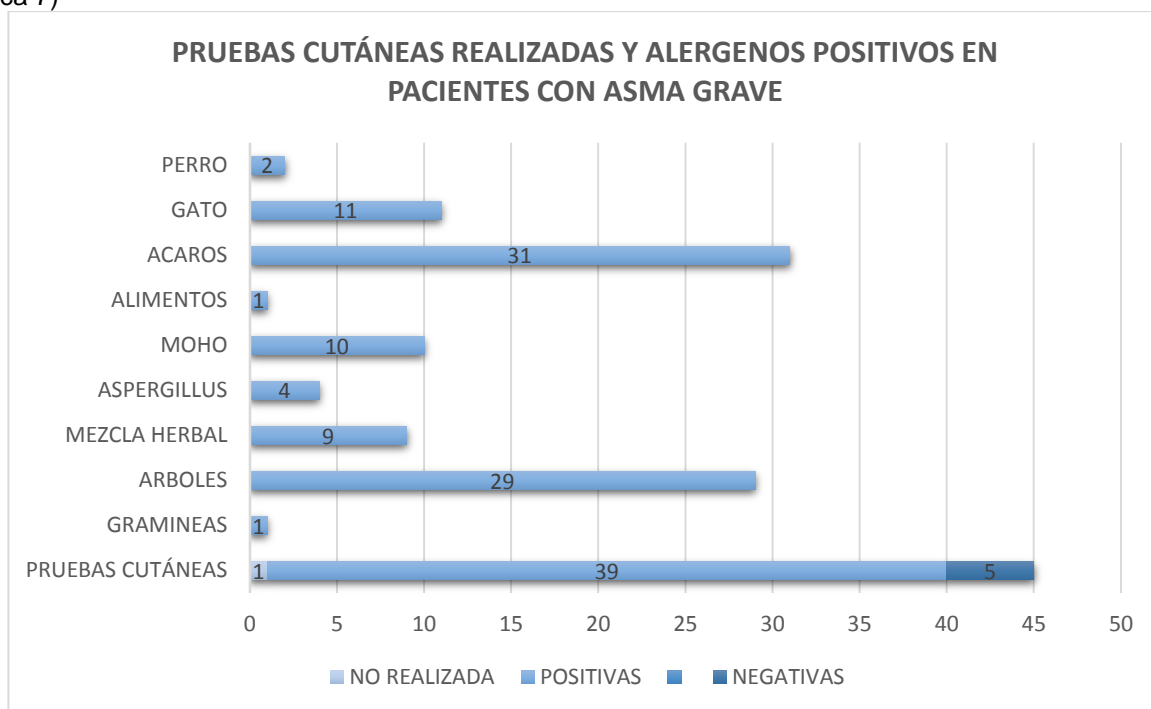
En lo que concierne a estudios de gabinete complementarios, se ha realizado Tomografía axial computarizada de tórax a 9 pacientes (20%), de los cuales se reportaron con resultados anormales 7 (15.5%); y se han realizado densitometrías óseas a solo 6 pacientes (13.3%), 5 (11.1%) con resultados anormales (osteopenia u osteoporosis).

De los 45 pacientes, a 35 se les realizó medición de la Fracción Exhalada de Óxido Nítrico (FeNO) como indicador de inflamación eosinofílica, encontrando que 21 (60%) tuvieron niveles dentro de parámetros normales (<25ppb), sin embargo, 10 (28.5%) entre 25-50ppb y 4 (11.4%) muy elevado >50ppb (Gráfica 6).



Gráfica 6. Niveles de Fracción Exhalada de Óxido Nítrico medida en pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo de 2020.

Respecto a las pruebas a alergia solo una paciente tiene realizada prueba de IgE específica para látex mediante método ELISA positivo; en cuanto a pruebas cutáneas, 44 pacientes cuentan con realización de pruebas por método de Prick, de los cuales 39 (88.63%) fueron positivas, siendo los alérgenos positivos más frecuentes ácaros de polvo (79.48%), árboles (74.35%) y gato (28.2%). (Gráfica 7)



Gráfica 7. Pruebas cutáneas por método de prick de pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Referente al tratamiento instaurado, los 45 pacientes (100%) se encuentran bajo tratamiento con corticoesteroide inhalado/ β adrenérgico de acción larga combinado, 26 (57.7%) con uso de corticoesteroide inhalado solo de los cuales 10 utilizan dosis bajas, 9 intermedias y 7 altas; 34 pacientes (75.5%) emplean anticolinérgico de acción larga, 10 (22.2%) teofilina y 38 (84.9%) se encuentran bajo tratamiento con antagonista de los receptores de leucotrienos (Gráfico 8).

En el último año han llevado tratamiento con corticoesteroide sistémico de mantenimiento 3 (6.6%), y macrólido (claritromicina) 10 pacientes (22.2%).

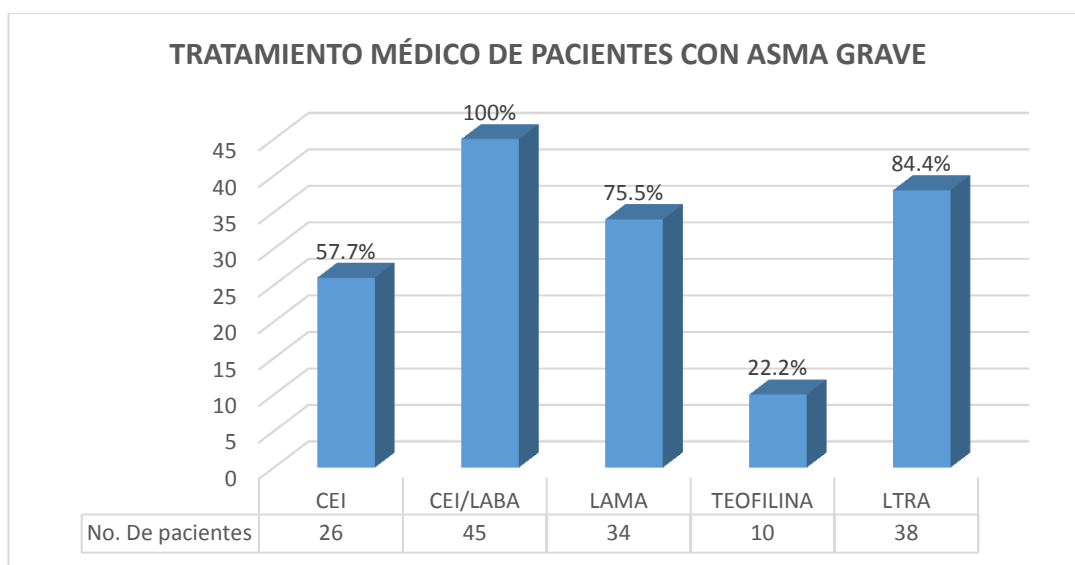
Actualmente ninguno lleva tratamiento con fármaco ahorrador de esteroide, previo a tratamiento Anti-IgE 3 emplearon metotrexate.

Ningún paciente lleva tratamiento con Anti-IL5.

A ningún paciente se le ha realizado termoplastía como parte del tratamiento.

Todos los pacientes en seguimiento llevan tratamiento actual con Anti-IgE (Omalizumab) con un promedio de 7.2 años, desviación estándar de 3.2, con un mínimo de 0.4 años y máximo 11.3 años.

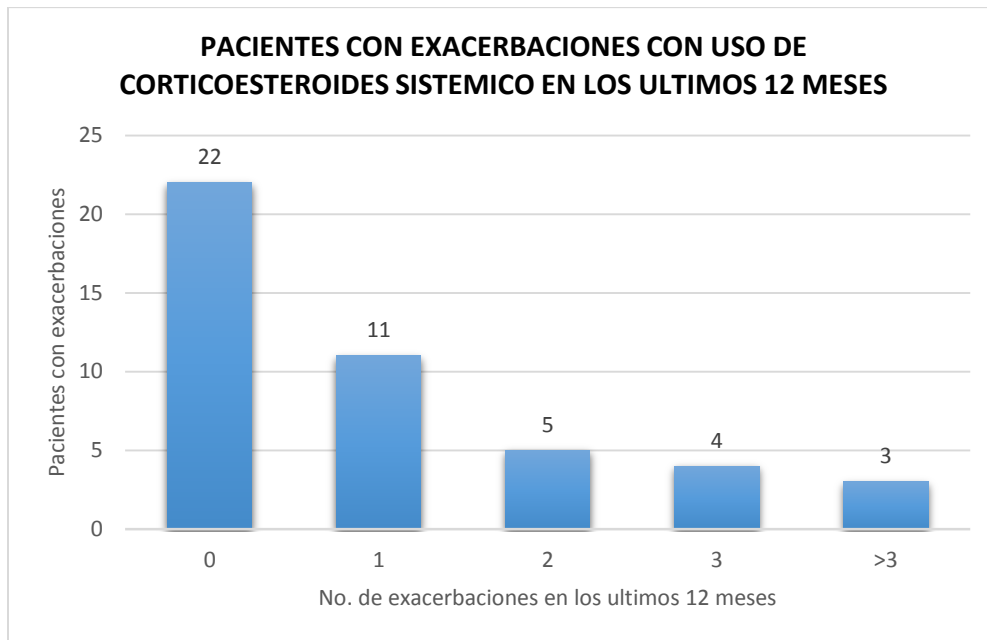
Se pudo identificar mal apego al tratamiento en 5 pacientes (11.1%) por impresión clínica y 4 pacientes (8.8%) con factores que pudieran contribuir a síntomas graves de asma como el componente ocupacional.



Gráfica 8. Tratamiento farmacológico actual de los pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo 2020.

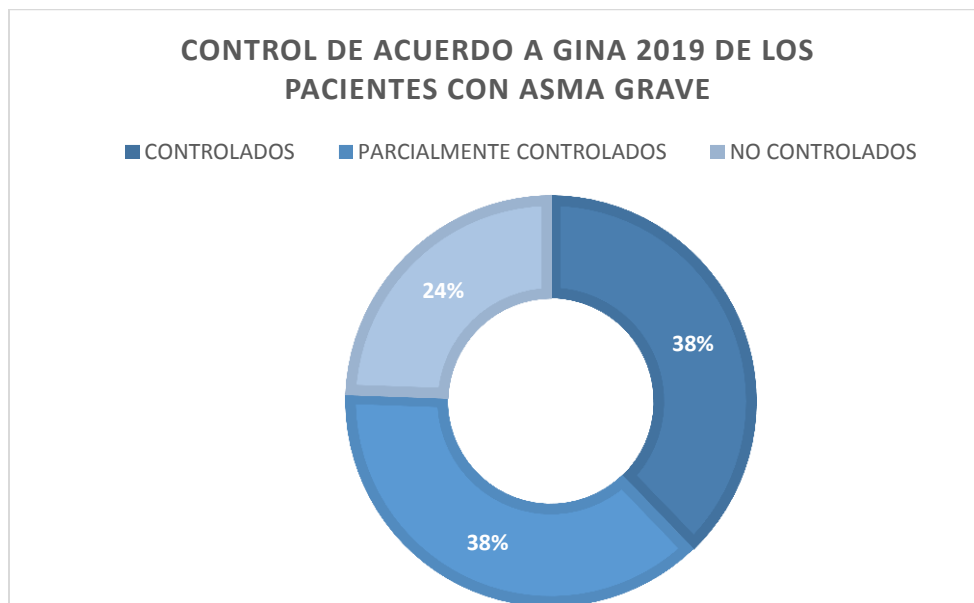
*CEI= Corticoesteroide Inhalado, CEI/LABA=Corticoesteroide inhalado y β adrenérgico de acción larga combinado, LAMA= Anticolinérgico de acción larga, LTRA= Antagonista de receptores de leucotrienos.

En lo referente a evolución clínica con exacerbaciones en el último año se pudo observar que ninguno de los pacientes requirió hospitalización y solo uno tuvo una visita al servicio de urgencias; sin embargo, en cuanto a exacerbaciones que requirieron tratamiento con corticoesteroide sistémico en los últimos doce meses 12 pacientes (26.6%) presentaron 2 o más, se presenta en la gráfica 5 el número de pacientes y el número de cuadros de exacerbación en el último año (Gráfica 9). Entre los antecedentes de importancia, solo una paciente cuenta con historia de requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio por crisis de asma en el pasado, previo al inicio de tratamiento Anti-IgE, no en el último año.



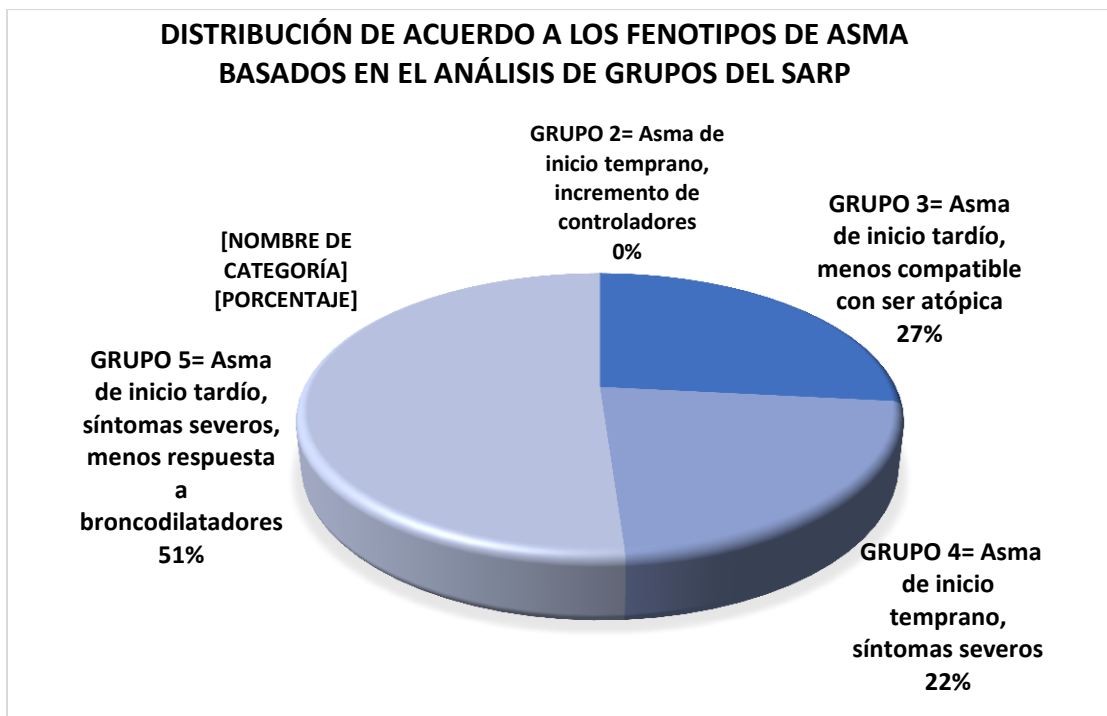
Gráfica 9. Número de exacerbaciones en los últimos 12 meses que requirieron tratamiento con corticoesteroide sistémico en los pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo de 2020.

De acuerdo a los síntomas de descontrol de asma en las últimas 4 semanas; se pudo observar que predominó la limitación de la actividad física en 23 pacientes (51.1%), seguida del uso de medicamentos de rescate >2 veces por semana en 14 (31.1%), síntomas diurnos >2 veces por semana en 13 (28.8%) y por último síntomas nocturnos en 10 pacientes (22.2%). Se analizó control de asma con esa sintomatología, encontrando que el 38% (17) estaba controlado, 38% (17) parcialmente controlado y el 24% (11) no controlado. (Gráfica 10)



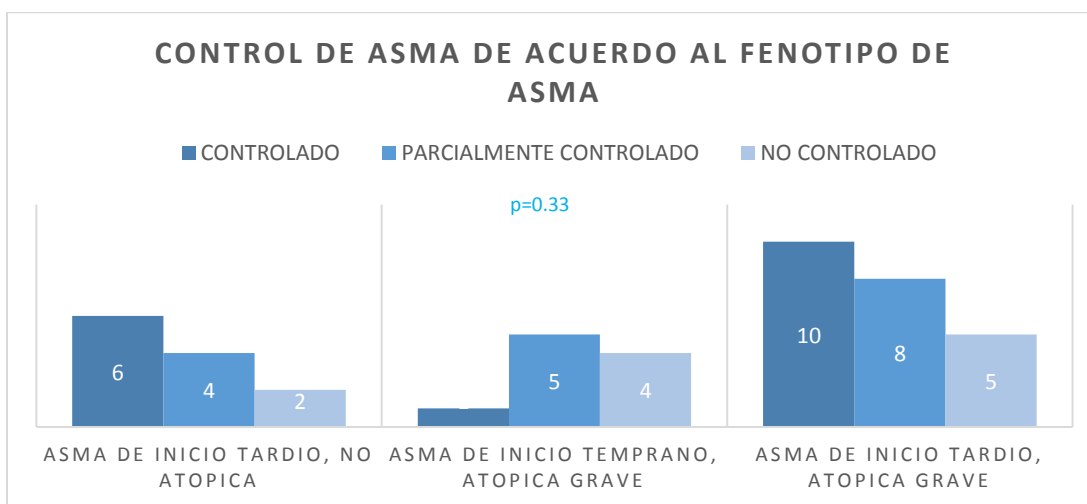
Gráfica 10. Control de Asma de los pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Se categorizaron a los pacientes de acuerdo a los diferentes fenotipos de asma, encontrando en su mayoría pertenecer al grupo 5, de inicio tardío con síntomas severos y poca respuesta a broncodilatadores (23); seguido del grupo 3 de inicio tardío menos compatible con ser atópica (12) y por último el grupo 4 de inicio temprano con datos de atopia y síntomas severos (10). (Gráfica 11)



Gráfica 11. Fenotipos de Asma de acuerdo al SARP (Severe Asthma Research Program) de los pacientes con Asma Grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de enero a marzo 2020.

Se realizó análisis estadístico con prueba de chi-cuadrada para valorar asociación entre el fenotipo y el control de asma, obteniendo $p=0.33$, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de nuestra población. (Gráfica 12)



Gráfica 12. Control de Asma en los diferentes subgrupos de acuerdo a Fenotipo de Asma de los pacientes con Asma Grave que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica de enero a marzo 2020.

DISCUSIÓN

El asma grave es un desafío considerable para los pacientes, los profesionales de la salud y la sociedad. Pocos estudios han estimado la prevalencia del asma grave de acuerdo con las definiciones modernas, ninguno de los cuales se basa en un estudio de población.^{19, 20} El ISAR (Registro Internacional de Asma Grave), estudio del cual forma parte nuestra investigación, plantea proporcionar una base de datos que nos permita conocer las características demográficas de los pacientes con asma grave, el fenotipo y su evolución con los tratamientos instaurados.

Nuestra población se encontró conformada por 45 individuos, predominantemente de sexo femenino (87%) con una edad media de 55.8 años (± 11.2), lo cual corresponde a la distribución en comparación a un estudio realizado en Latinoamérica de 2013-2015, en el cual se estudiaron 594 pacientes de 4 países latinoamericanos (Argentina, Chile, México y Colombia), en esta revisión se estudiaron a 188 pacientes con datos de Asma grave de los cuales el 76.1% era de sexo femenino y la edad media fue de 51.8 años (± 16.76), en cuanto al predominio de acuerdo al sexo ya se han estudiado como muchos factores, como la genética, el medio ambiente, las respuestas inmunológicas y las hormonas sexuales, afectan la disparidad sexual asociada con el desarrollo y el control del asma y otras enfermedades alérgicas. Un estudio utilizó la base de datos de SARP (*Severe Asthma Research Program*) y analizó los niveles de hormonas masculinas en 187 niños con asma encontrando que los niveles más altos de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) estaban asociados positivamente con el FEV1 pre y postbroncodilatador, el porcentaje de FVC prebroncodilatador y puntuaciones del cuestionario de control de asma "ACQ6" mejoradas, mientras que en las mujeres los niveles más altos de estradiol se asociaban con cambios espirométricos de manera negativa; otro estudio evaluó a 2 143 hombres adultos, observando que los niveles más altos de testosterona y dihidrotestosterona en suero temprano en la mañana se asociaron con un FEV1 y FVC más altos.^{21,22,23} En lo que se refiere a la edad, no se encuentra mucha información disponible respecto a edad media en pacientes adultos, hay muchas variaciones en cuanto a los grados de severidad de los pacientes asmáticos en diferentes regiones, lo que se ha establecido es que la proporción de asma severa es mayor en población adulta en comparación con población pediátrica; pudiendo tener influencia factores étnicos, genéticos, socioeconómicos, culturales y de exposición.²⁴

Otro dato relevante en este estudio es la alta prevalencia de pacientes con sobrepeso y obesidad en nuestros pacientes con asma grave, en donde únicamente el 18% se encuentra en peso normal y el 82% restante cae en las categorías de sobrepeso y los diferentes grados de obesidad, esto corresponde con la información disponible sobre asma y obesidad, tema ya ampliamente estudiado en donde se ha establecido el impacto que tiene la obesidad para riesgo incrementado de asma y su severidad en mujeres; como un estudio realizado con información de la Encuesta Nacional de Salud de la Población en Canadá que incluía datos de 9,149 hombres y mujeres entre las edades de 20 a 64, observando que un IMC basal mayor de 30 tenía una razón de probabilidad de asma de 1.9 en comparación con un valor basal entre el IMC de 20-24.9 en mujeres únicamente, en los hombres no se observó diferencia.²⁵ En otro estudio con información de 5 114 adultos se encontró que la razón de prevalencia del asma fue de 1.93 en mujeres obesas en comparación con las mujeres de peso normal e igualmente sin diferencia en cuanto a los hombres.²⁶ Esto puede ser debido a que con el aumento del tejido adiposo en la obesidad, se secretan estrógenos y hay un aumento de la leptina que promueve la inflamación, sin embargo, no está claro porque solo se ve esta asociación en mujeres y no en hombres.^{21,24}

De acuerdo al inicio de los síntomas de asma, tenemos una edad de inicio promedio a los 29.3 años (± 14.17), de los cuales se podría estratificar a 35 (77.7%) con inicio en la edad adulta y 10 (22.22%) en la infancia/adolescencia. Comparando con el estudio realizado en 4 países de Latinoamérica donde la media de edad de diagnóstico en los pacientes con asma grave fue de 31.64 años (± 20.94), observamos una presentación similar; al igual que si se valoran los resultados estratificados de asma grave por edad tienen predominio en edades de inicio mayores, a la inversa que en asma no severa el predominio de edad de diagnóstico es a edad temprana.²¹

La conexión entre rinitis y asma ha sido objeto de muchas investigaciones epidemiológicas y han mostrado una superposición importante entre ambas enfermedades. En la mayoría de los

estudios, del 20 al 50% de los pacientes con rinitis alérgica tenían asma, y del 30% al 80% de los pacientes asmáticos eran portadores de rinitis alérgica. Varios estudios han demostrado la fuerte asociación entre rinitis per se y asma, tanto en sujetos alérgicos como no alérgicos, donde la sensibilización a alérgenos resulta como disparador para exacerbación de los síntomas respiratorios. Esto lo pudimos observar en nuestro estudio donde todos los pacientes sin distinguir origen atópico o no atópico cursaban concomitantemente con rinitis alérgica.²⁷ También se ha investigado la asociación del desarrollo de asma ante la presencia de otras patologías alérgicas como dermatitis atópica, que en el caso de nuestra población un porcentaje importante del 22.2% cuentan con antecedente de esta enfermedad en el pasado o en la actualidad. Hay diversas hipótesis donde se menciona como la rinitis alérgica, el asma, la dermatitis atópica y la alergia alimentaria comparten un mecanismo común que implica IgE específica que desencadena la liberación de mediadores inflamatorios en la nariz, los pulmones, el tracto gastrointestinal y la piel, por lo que se plantea que un adecuado control de las comorbilidades atópicas reduce exacerbaciones y mejor control de asma.^{28,29}

Se han investigado diversos factores de riesgo para el desarrollo de asma y/o su descontrol, entre los más importantes se encuentra la exposición al humo de tabaco de manera activa o pasiva; la mayoría de los estudios se han enfocado en exposición in útero, en la infancia o fumadores activos, estudiando de acuerdo a la fisiopatogenia la predisposición que se genera para padecer enfermedades alérgicas y el proceso inflamatorio provocado en las vías respiratorias que generaría más probabilidades de tener un control de asma subóptimo y desarrollar síndrome de superposición de EPOC-asma (ACOS) en la edad adulta. En nuestro estudio no se identificó ningún paciente con tabaquismo actual, sin embargo, más de la cuarta parte de nuestra población se reconoce como ex fumador con una media de 21.8 años de haber suspendido este hábito; no encontramos estudios en específico en pacientes con asma y tabaquismo ya suspendido, pero podríamos suponer que el número elevado de exfumadores en este grupo de pacientes con asma severa esté relacionado con el daño pulmonar crónico que tendría un impacto en la menor respuesta a corticoesteroides inhalados con requerimientos de mayores dosis o asociación con broncodilatadores, así como un menor control de síntomas respiratorios e incremento de su severidad.^{24,30,31}

De acuerdo a los paraclínicos de apoyo para control y seguimiento pudimos notar que los niveles séricos de eosinófilos e IgE en comparación con los registrados antes de iniciar tratamiento con omalizumab fueron más elevados, lo contrario a lo esperado y observado en el estudio STELLAIR en el cual el objetivo era valorar la eficacia de omalizumab de acuerdo al nivel de eosinófilos séricos previos a la terapia anti-IgE, donde se observó que en los pacientes con excelente y buena respuesta clínica tuvieron un descenso de los eosinófilos totales en sangre; sin embargo, tenemos que tomar en cuenta que en nuestro estudio presentaba exacerbación de asma el 33% de los pacientes durante la última medición de eosinófilos lo que podría influir en sus niveles, por lo que tal vez sería factible realizar estudios posteriores con los datos obtenidos que tengan como objetivo correlacionar los niveles de eosinófilos con el grado de control de asma excluyendo factores que pudieran influir en los resultados. En cuanto a los niveles de IgE total los resultados de acuerdo a estudios realizados se dice que al inicio de tratamiento ocurre una elevación importante para iniciar su descenso a partir de las 16 semanas de iniciado al tratamiento; por lo que los resultados obtenidos de igual manera no fueron los esperados, sin embargo, como también ya se ha estudiado, estos niveles no tienen relevancia en cuanto al control de asma.^{32,33,34}

Diversos estudios se han enfocado en como la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) pudiera servir como una herramienta para valorar grado de inflamación en la vía respiratoria y como consecuencia su interpretación en cuanto al control de asma, riesgo de exacerbaciones posteriores y respuesta a corticoesteroides inhalados; por lo que a 35 de nuestros pacientes estudiados se les realizó medición de FeNo, de los cuales encontramos niveles intermedios/elevados en 14, por lo que se sugiere más adelante correlacionarlo con el grado de control al día de la medición, así como hacer una evaluación prospectiva y valorar si los pacientes con FeNO elevado presentaron mayor número de exacerbaciones.^{35,36,37}

Respecto a las pruebas cutáneas de alergia, de los 44 pacientes que contaban con ellas el 88% resultó con alguno o varios alérgenos positivos, lo que concuerda con diversos estudios que comprueban la susceptibilidad de los pacientes con asma a presentar sensibilizaciones que podrían generar respuestas individuales al contacto con desencadenantes alérgicos o no alérgicos

en el aire, como epitelios de animales, polen, esporas de moho, alérgenos alimentarios, humo de tabaco u otras exposiciones a contaminantes.²⁴

Todos nuestros pacientes se encuentran con tratamiento de acuerdo al paso 5 de GINA, a base de terapia anti-IgE e inhaladores con corticoesteroides y β adrenérgico de acción prolongada combinados, 26 de ellos (57.7%) de manera simultánea con corticoesteroide inhalado solo en diversas dosis, y percepción por parte del médico de mal apego al tratamiento en 5 de ellos; por lo que se plantea la posibilidad de realización de investigaciones con estos datos aplicados en nuestra población en busca de la correlación de la respuesta a corticoesteroide inhalado o mala adherencia con los niveles de FeNO como ya se ha investigado en otras poblaciones con el fin de planificar estrategias para optimizar la terapéutica.^{36,37}

Uno de los objetivos de nuestro estudio era conocer la evolución clínica en el último año que habían presentado nuestros pacientes con asma grave, de lo que destacó fue que ninguno tuvo exacerbaciones que requiriera hospitalización y solo uno acudió al servicio de urgencias en una ocasión, sin embargo, más de la cuarta parte tuvo >2 exacerbaciones que requirieron corticoesteroide sistémico. De estos datos se pueden desprender investigaciones futuras estudiando de manera retrospectiva si los pacientes con mayor número de exacerbaciones son los que tienen otros factores de riesgo como obesidad, tabaquismo, otras comorbilidades, mayor FeNO, dosis elevadas de corticoesteroide inhalado, mala técnica de empleo de inhalador o mal apego a tratamiento para valorar si en nuestra población tienen influencia al igual que en otras poblaciones ya estudiadas.^{19,21,24}

Se consideró la escala establecida por GINA (Global Initiative for Asthma) para valorar el control de asma de los pacientes estudiados, encontrando al 38% como controlado, 38% parcialmente controlado y el 24% no controlado. Existen estudios alrededor del mundo que aborda el grado de control o mejoría tras iniciar terapéutica anti-IgE, sin embargo, estos resultados varían de un control global del 55 al 95% de los pacientes; sería interesante estudiar cuales factores podrían asociarse con un mejor o peor control de los síntomas, desde zona geográfica, raza, cuestiones socioculturales, alimentación o como en el caso de este estudio que entre los objetivos se planteó que el fenotipo tiene relevancia en cuanto al grado de control del asma.^{2,38,39}

En este estudio se categorizó a cada paciente de acuerdo a la edad de inicio de síntomas de asma, características clínicas y marcadores bioquímicos en los diferentes fenotipos establecidos por el SARP (Severe Asthma Research Program), con lo que notamos que nuestra población estaba compuesta en su mayoría por individuos con asma de inicio tardío, de los cuales 23 con características atópicas y 12 no atópicas, siendo compatible con lo encontrado en bibliografía donde se ha observado que los pacientes con inicio tardío tiene tendencia a presentar mayor severidad del asma, no obstante tras análisis estadístico no encontramos diferencias entre los grupos respecto al grado de control de la enfermedad, a diferencia de lo planteado en otras investigaciones.^{40,41}

Consideramos que tenemos limitantes en este estudio debido al tamaño poblacional pequeño, que influyen diversos factores para el control del asma, que no contamos con otros paraclínicos que puedan servir de apoyo y facilitar la fenotipificación como el caso de eosinófilos en esputo, mediciones de IgE específicas y controles constantes de fracción exhalada de óxido nítrico. Sin embargo, el objetivo principal de este estudio era proveer una base de datos disponible para realización de diversas investigaciones de nuestra población y aportar nuestra información al ISAR (Registro Internacional de Asma Grave), proyecto del que forma parte, para realización de estudios multicéntricos, nacionales e internacionales; por lo que confiamos que los datos obtenidos serán de gran utilidad para la investigación médica.

CONCLUSIONES

El registro de Asma Grave en pacientes del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, forma parte de la iniciativa “Registro Internacional de Asma Grave” (ISAR, por sus siglas en inglés), la cual implica la colaboración mundial de más de 14 países para recopilar datos anónimos de la vida real en pacientes con asma.

Con esta investigación observamos que las características de nuestros pacientes con Asma grave como distribución por sexo, edad, factores de riesgo, edad de inicio de síntomas, fenotipo y evolución son similares que las reportadas en investigaciones internacionales.

Entre las diferencias que encontramos de acuerdo a la bibliografía revisada, fue el incremento en los niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica en los pacientes en tratamiento con Anti-IgE ya que lo esperado es que con este tratamiento tengan tendencia al descenso con el tiempo.

En cuanto a la asociación del fenotipo de asma con el grado de control, no encontramos diferencia significativa entre los diferentes grupos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martinez FD, Vercelli D. (2013) Asthma. *Lancet* 382: 1360-72
2. Global Initiative on Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2019 Disponible en: www.ginasthma.com.
3. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. (2015) *J Allergy Clin Immunol.* 135(4):896-902
4. Kim SH, Kim TW, Kwon JW, Kang HR, Lee YW, Kim TB, Kim SH, Park HW, Park SW, Chang YS, Cho YS, Park JW, Cho YJ, Yoon HJ, Cho SH, Choi BW, Moon HB, Min KU. Economic costs for adult asthmatics according to severity and control status in Korean tertiary hospitals. (2012) *J Asthma.*49(3):303-9
5. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L et al (2007) Characterisation of the severe asthma phenotype by the national Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 1 119:405-413
6. Pembrey, L., Barreto, M. L., Douwes, J., Cooper, P., Henderson, J., Mpairwe, H., et. al. (2018). Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. *ERJ open research*, 4(3).
7. Hirose, M., & Horiguchi, T. (2017). Asthma phenotypes. *Journal of general and family medicine*, 18(5): 189–194
8. Asthma UK <https://www.asthma.org.uk/>
9. Berry A and Busse WW. Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment? (2016) *JACI* 137:1317-24
10. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, et al., Blood eosinophil count and perspective annual asthma disease burden: a UK cohort study. (2015) *The Lancet Respiratory Medicine*.
11. Pavrod ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DRAM): a multicentre, double-blind, placebo controlled trial. (2012) *Lancet* 380:651-9
12. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. (2014) *N Engl J Med* 371:1189-97
13. Ortega H, Li H, Suruki R, Albers F et al Cluster analysis and characterization of response of mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. (2014) *Ann Am Thorac Soc* 11:1011-7
14. Price DB, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Thomas M, and King C (2016) Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. (2016) *Journal of asthma and Allergy* 9: 1-12
15. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. (2010) *Am J Repts Crit Care Med* 181:1033-1041
16. Papaioannou A, Kostikas K, Zervas E, Kolilekas L, Papiiris S, Gaga M. Control of asthma in real life: still a valuable goal? (2015) *Eur Respir Rev* 2015; 24: 361–369
17. Glicklich RE, Dreyer NA, eds. Registries for evaluating patient outcomes: A User's Guide. 3rd ed. 2014
18. Sweeney J, Chris C Patterson, Andrew Menzies-Gow, Rob M Niven, Adel H Mansur, Christine Bucknall, Rekha Chaudhuri, David Price, Chris E Brightling, Liam G Heaney, on behalf of the British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry (2016). *Thorax* 2015-207630
19. Papi A, Brightling C, Pedersen S, Reddel H. Asthma (2018). *Lancet* 391:783-800
20. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64 Supl 1:s11-s128.
21. Neffen H, Moraes F, Viana K, Di Boscio V, Levy G, Vieira C, et al. Asthma severity in four countries of Latin America (2019) *BMC Pulmonary Medicine* 19:123. doi:10.1186/s12890-019-0871-1
22. DeBoer MD, Phillips BR, Mauger DT, Zein J, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, et al. Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma. *BMC Pulm Med.* (2018) 18:58. doi: 10.1186/s12890-018-0612-x
23. Mohan SS, Knuiman MW, Divitini ML, James AL, Musk AW, Handelsman DJ, et al. Higher serum testosterone and dihydrotestosterone, but not oestradiol, are independently associated with favourable

- indices of lung function in community-dwelling men. *Clin Endocrinol.* (2015) 83:268–76. doi: 10.1111/cen.12738
24. Dharmage SC, Perret JL and Custovic A (2019) Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front. Pediatr.* 7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
 25. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian national population health surveys. *Am J Epidemiol.* (2002) 155:191–7. doi: 10.1093/aje/155.3.191
 26. Loerbroks A, Apfelbacher CJ, Amelang M, Stürmer T. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever. *Ann Epidemiol.* (2008) 18:283–9. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.11.001.
 27. Mehta P. Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma (2014). Supplement to Journal of the Association of Physicians of India 2014: 62
 28. Tan R, Corren J. The Relationship of Rhinitis and Asthma, Sinusitis, Food Allergy, and Eczema. (2011) *Immunol Allergy Clin N Am* 31 (2011) 481–491 doi:10.1016/j.iac.2011.05.010
 29. Gough, H., Grabenhenrich, L., Reich, A., Eckers, N., Nitsche, O., Schramm, D., et al. (2015). Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 26(5), 431–437. <https://doi.org/10.1111/pai.12410>
 30. Chatkin, J.M., Dullius, C.R. The management of asthmatic smokers. *asthma res and pract* 2, 10 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40733-016-0025-7>
 31. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). Based on the Global Strategy for Asthma Management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015 Available online at: <https://goldcopd.org/asthma-copd-asthmacopd-overlap-syndrome/>
 32. Humbert, M., Taillé, C., Mala, L., Le Gros, V., Just, J., Molimard, M., & STELLAIR investigators (2018). Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *The European respiratory journal*, 51(5), 1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>
 33. Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohn P, Staatz A, et Al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab (2012). *Respiratory Medicine* 106, 1494-1500. Available online at www.sciencedirect.com
 34. Lowe, P. J., & Renard, D. (2011). Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *British journal of clinical pharmacology*, 72(2), 306–320. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03962.x>
 35. Wang Z, Pianosi P, Keogh K, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, et al. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Comparative Effectiveness Review No. 197 December 2017. DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER197>
 36. De Abreu FC, Da Silva Júnior J, & Rabahi MF (2019). The Fraction Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker of Asthma Control. *Biomarker insights*, 14, 1177271919826550. <https://doi.org/10.1177/1177271919826550>
 37. Yangui, F., Ayari, R., Abouda, M., & Charfi, M. R. (2019). The relationship between the fraction of exhaled nitric oxide and the level of asthma control. *La Tunisie medicale*, 97(7), 891–897.
 38. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R., Georgiou P., Peachey G, Bruce J. The experience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma (2013) *Respiratory Medicine* 107, 1141-1151
 39. Padullés-Zamora N, Comas-Sugrañes D, Méndez-Cabaleiro N, Figueras-Suriol A, Jodar-Masanés R. Retrospective analysis of omalizumab in patients with severe allergic asthma (2013). *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 37: 399-405. Doi: 10.7399/FH.2013.37.5.728.
 40. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med.* (2010) 181:315–23. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC
 41. Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, et al. Unsupervised phenotyping of severe asthma research program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 133:1280–8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.042

ANEXOS

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México, México, a ____ de _____ de 2020

Yo _____, por medio de la presente acepto participar en el estudio titulado “*Registro de Asma Grave en pacientes del Servicio de Alergia e inmunología clínica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE*”, realizado como protocolo de investigación. Cuyo objetivo consiste en recopilar información detallada sobre la salud y el tratamiento de pacientes con asma grave para hacer un seguimiento de cómo los pacientes están respondiendo al tratamiento y llevar a cabo la investigación médica usando datos del registro para mejorar el tratamiento y cuidado del asma.

Acepto participar en el citado Registro y doy mi consentimiento para la recopilación, el acceso, el uso y el almacenamiento de mis datos médicos. Entiendo que ninguna información que me permita ser identificado/a directa o indirectamente no será recopilada.

Estoy de acuerdo en que los datos recogidos anónimamente en el registro pueden ser utilizados y compartidos para la investigación médica y que esto puede implicar la vinculación de los datos con otros datos médicos.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de renunciar en cualquier momento sin proporcionar una razón. Mi atención médica o derechos legales no se verán afectados por mi decisión de participar o renunciar.

Firma de conformidad de aceptación voluntaria para participar en esta investigación.

Nombre y firma

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, puede comunicarse con la investigadora responsable: Dra. Shagra G. Arana Barrera al siguiente número de teléfono 9991724016 en un horario de 8-14 horas, o si lo prefiere puede escribirle a la siguiente dirección de correo electrónico shagraarana@gmail.com

Anexo 2.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ISAR (REGISTRO INTERNACIONAL DE ASMA GRAVE)**



Registro Internacional de Asma Grave

Consentimiento Informado

El propósito del registro es recopilar información detallada sobre la salud y el tratamiento de pacientes con asma grave para hacer un seguimiento de cómo los pacientes están respondiendo al tratamiento y llevar a cabo la investigación médica usando datos del registro para mejorar el tratamiento y cuidado del asma. Por favor, lea la Hoja Informativa del Paciente que proporciona más detalles sobre el registro y sus usos antes de firmar este formulario de consentimiento.

Al firmar el Formulario Informativo de Consentimiento, usted esta proporcionando permiso por escrito para que su información sanitaria se incluya en el registro y se utilice para el cuidado y la investigación continuos como se indica a continuación:

- Confirmando que he leído y entiendo la hoja de información del paciente para el registro internacional de asma grave (ISAR).
- Acepto participar en el citado Registro y doy mi consentimiento para la recopilación, el acceso, el uso y el almacenamiento de mis datos médicos. Entiendo que ninguna información que me permita ser identificado/a directa o indirectamente no será recopilada.
- Estoy de acuerdo en que los datos recogidos anónimamente en el registro pueden ser utilizados y compartidos para la investigación médica y que esto puede implicar la vinculación de los datos con otros datos médicos.
- Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de renunciar en cualquier momento sin proporcionar una razón. Mi atención médica o derechos legales no se verán afectados por mi decisión de participar o renunciar.

Nombre del
paciente:

Firma:

Fecha:

Nombre profesional de la salud:

Firma:

Fecha:
