



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA POSTERIOR A 5 AÑOS DE
TRATAMIENTO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
ESTIVALIZ ARIZEL DE LA O ESPINOZA

TUTORES DE TESIS:
DR. GANDHI FERNANDO PAVÓN ROMERO
DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022



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. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas
Subdirectora de Enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Montiel
Titular del Departamento de Formación de Posgrado

Dr. Luis Manuel Terán Juárez
Profesor titular de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero
Tutor de tesis.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres Alma G. Espinoza V. y Juan M. De La O M. quienes siempre han sido el pilar de mi formación y de mi educación, por siempre brindarme todo su apoyo y su amor incondicional, a quienes siempre quiero hacer sentir orgullo y satisfacción.

A mis hermanos, Nereida De La O y Juan M. De La O mis primeros y mejores amigos, quienes han sido una parte fundamental de mi vida y de mi desarrollo profesional y como emocional, quienes siempre estaré agradecida por todo su apoyo en todo momento, al igual que mis padres.

A mi novio Julio C. Valadez quien se ha convertido en mi soporte, amigo y confidente a lo largo del camino que hemos recorrido, quien me ha estimulado a continuar a pesar de las adversidades y ha celebrado conmigo mis logros y éxitos.

A mi maestro, el Dr. Fernando Ramírez Jiménez por siempre estar dispuesto a enseñarnos con ahínco acerca de alergia, inmunología, ética y la vida. No pude haber tenido mejor maestro.

A mi tutor el Dr. Gandhi Pavón Romero, por sus enseñanzas y por su apoyo en la realización de esta tesis.

Al Dr. Luis M. Terán, por transmitirnos sus conocimientos y siempre alentarnos a la investigación.

A Esmeralda Melgoza y Vanessa Gutiérrez quienes me apoyaron infinitamente en la realización de esta tesis, por sus consejos, su complicidad y su comprensión.
Sin ellas no hubiese sido posible este trabajo.

A todas las personas maravillosas que conocí y a los amigos que hice durante este camino, porque como una vez me dijo mi maestro el Dr. Fernando Ramírez: "Si durante la residencia, hiciste algún amigo, ya ganaste" bajo esa premisa puedo decir, que he ganado mucho.

**SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA POSTERIOR A 5
AÑOS DE TRATAMIENTO**

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	8
Introducción	8
Metabolismo del Ácido araquidónico	9
Receptores de CysLT	9
Mecanismo inmunológico de interacción	10
Cuadro clínico	11
Diagnóstico	11
Tratamiento	13
ANTECEDENTES	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	22
Primario	22
Secundarios	22
Terciario	22
MATERIALES Y MÉTODOS	23
Descripción de estudio	23
Tamaño de la muestra	23
Asma	23
Clasificación de asma	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de eliminación	24
Formato de reporte de caso	25
Datos demográficos	26
Biomarcadores	26
Espirometría (Función pulmonar)	26
Tratamiento	27
Control clínico	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFÍA	56

RESUMEN

Introducción: Los consensos internacionales han establecido que la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) puede controlarse con una combinación de corticoesteroides y beta agonista inhalados (CSI-LABA), siendo esta una recomendación basada en opinión de expertos sin que haya estudios que evalúen esta premisa.

Objetivo primario: Describir la evolución del control del asma en pacientes con EREA a 5 años con base en la guía GINA 2014.

Materiales y métodos: El presente estudio es un análisis retrospectivo de la cohorte clínico-genética de los pacientes con EREA en el cual se obtuvo información con base en los expedientes clínicos del INER. Se evaluaron 14 variables a través de un formato de reporte de caso, divididas en datos demográficos, biomarcadores, función pulmonar, tratamiento, control clínico en un periodo de 5 años en 4 tiempos distintos (tiempo 0 basal, tiempo 1 a los 12 meses, tiempo 2 a los 2 años y tiempo 3 a los 5 años). En el análisis estadístico comparó el grupo de interés (EREA) vs. el grupo de Asma; para variables clínicas cuantitativas se utilizó estadística no paramétrica, utilizando U de Mann Whitney y prueba de Wilcoxon expresando sus resultados en medianas y rango intercuartilar. Para las variables cualitativas se analizaron con ji cuadrada con el software SPSS V.21 y Epi-info versión 7.2.5.0. En todos los casos se consideró significativo sí el valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se analizaron 75 expedientes de pacientes con EREA y 68 con asma. Ambos grupos no diferían en género, edad, IMC ni antecedente tabáquico. Al inicio del estudio, los pacientes con EREA presentaron conteo elevado de eosinófilos séricos ($p < 0.05$), sin embargo, el grupo de pacientes con asma tenía niveles mayores de IgE al reclutamiento ($p < 0.05$). En este tiempo, la función pulmonar fue mejor en el grupo EREA (CVF $p < 0.01$, VEF1 $p < 0.01$ y CVF/VEF1 $p < 0.05$); asimismo este grupo recibió mayor prescripción de antagonistas de los receptores de los leucotrienos ($p < 0.01$), ambos grupos tenían proporción similar de dosis altas de CSI/LABA y el control clínico del asma en el grupo EREA fue mejor en comparación con el grupo asma). A través del seguimiento el grupo EREA no modificó los valores de la función pulmonar ($p > 0.05$). En cambio, el grupo asma tuvo mejoría significativa en el CVF ($p < 0.01$) y FEV1 ($p < 0.01$) al tiempo 1; sin embargo, la función pulmonar disminuyó progresivamente hasta ser similar a los valores del tiempo 0. Tanto en el grupo EREA como en el grupo asma se observó disminución del uso de ciclo de esteroide vía oral ($p < 0.01$), medicación de rescate ($p < 0.05$) y crisis asmática ($p < 0.01$) al tiempo 1 en comparación con el tiempo 0, durante el resto del estudio los valores de esas variables no se modificaron. La disminución del uso de leucotrienos sólo se observó en el grupo EREA en esta comparación ($p < 0.01$). El uso de dosis altas ICS-LABA disminuyó significativamente en el grupo de asma a lo largo del seguimiento ($p < 0.01$), lo cual no sucedió en el grupo EREA. El buen control del asma fue 70% en el grupo EREA durante el seguimiento; sin embargo, el grupo asma mejoro 30% al final del estudio ($p < 0.01$).

Conclusión: Los pacientes con EREA que reciben tratamiento con CSI-LABA mantienen una adecuada función pulmonar y control clínico con base en las guías GINA en comparación con los pacientes con asma.

MARCO TEÓRICO

Introducción

En 1922, Widal reportó por primera vez la exacerbación de síntomas pulmonares en pacientes con asma posterior a la ingesta de aspirina, a lo que denominaron enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), asimismo Widal fue pionero en realizar la primera desensibilización con aspirina, durante el mismo año. En 1967 el inmunólogo estadounidense Max Samter, quien desconocía el trabajo de Widal, creyó haber descubierto esta enfermedad, caracterizada por asma, poliposis nasal e intolerancia a la aspirina.(1)(2)

Actualmente en Estados Unidos se prefiere el término enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (*AERD-Aspirin- Exacerbated Respiratory Disease-*), mientras que, en Europa y Medio Oriente, se inclinan por el término enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (Analgésico Inflamatorio No Esteroideo) (-) o NERD (*Exacerbated Respiratory Disease by Non Steroid*).(1)

La epidemiología de EREA varía entre el 1.8 al 44% dependiendo de la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados.(3) Se estima que esta enfermedad se encuentra presente en aproximadamente el 7% de los pacientes con asma y el 14% de los pacientes con asma grave.(4) Esta enfermedad se diagnóstica durante la tercera y cuarta década de la vida.(3)

La etiología de esta enfermedad es todavía desconocida, el mecanismo fisiopatológico más aceptado es el reportado en 1975 por Andrew Szczeklik quien demostró que la inhibición de las prostaglandinas a través de dosis aumentadas de AINE se correlacionaba perfectamente con la capacidad del mismo fármaco para inducir reacciones de asma en pacientes con EREA.(1)

Lo anterior se debe a la desviación metabólica del ácido araquidónico (AA), uno de los ácidos grasos esenciales más importantes involucrados en la homeostasis, la inflamación y la inmunorregulación, hacia la vía de la

lipoxigenasa, cuyo producto final de síntesis es la formación de leucotrienos (LT), específicamente LTE₄ el cual, al acoplarse a los receptores específicos de LT (CysLT_r) es capaz de inducir la quimiotaxis y activación de eosinófilos a nivel bronquial, lo que conlleva al desarrollo de la inflamación eosinofílica.(5)

Metabolismo del Ácido araquidónico

El ácido araquidónico no se encuentra de manera libre en la célula, sino unido a la posición n-2 del esqueleto de glicerol en los fosfolípidos de membrana, es decir, a las fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinosítidos y fosfatidilcolinas. La fosfolipasa A₂ citosólica del grupo IV, preferentemente la fosfolipasa A₂α citosólica (cPLA₂α), desesterifica el ácido araquidónico de la posición sn-2 de los fosfoglicéridos, lo que lo convierte en enzimas expresadas a la baja diferencialmente en una forma dependiente de Ca²⁺. La fosfolipasa A₂ secretada por el grupo V (sPLA₂) complementa a cPLA₂ en este paso limitante de la velocidad de producción de eicosanoides. La cPLA₂ se expresa de forma constitutiva y está ligeramente elevada en los pulmones. Las citoquinas tienden a inducir la expresión y activación de cPLA₂ en una variedad de tipos de células.

Una vez liberado de los fosfolípidos de la membrana, el ácido araquidónico se puede metabolizar a través de cuatro vías principales: ciclooxigenasas (COX-1, COX-2), lipoxigenasas (5-LOX, 15-LOX y 12-LOX) citocromo oxidasa (hidrolasa, epoxigenasa) o vía no enzimática.(2)

Receptores de CysLT

Cada cys-LT tiene un receptor funcional preferido in vivo; LTD₄ al receptor cys-LT tipo 1 (CysLT₁R), LTC₄ a CysLT₂R y LTE₄ a CysLT₃R (OXGR1 o GPR99). Pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G con siete dominios transmembrana. El ARNm de CysLT₁R humano se expresa en el músculo liso de las vías respiratorias, los macrófagos y otras células hematopoyéticas de linaje mieloide, el ARNm de CysLT₂R se expresa en células endoteliales y

células mieloides, como mastocitos y células dendríticas, en humanos y ratones. CysLT3 se encuentra en epiteliales de las vías respiratorias, como la mucosa nasal y la tráquea, y los riñones.(6) Los CysLT, específicamente LTE₄ que se ha encontrado en mayores concentraciones en pacientes con EREA en comparación con los pacientes con diagnóstico de asma tolerantes a la aspirina (ATA), activa CysLT3R en las células en cepillo de las vías respiratorias que pueden producir IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) lo que conduce a la activación de las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) y la inflamación de tipo 2.(6)(7)

Mecanismo inmunológico de interacción

Debido a la implicación de ILC2 y eosinófilos, y a su perfil de expresión de citocinas, se presenta una mezcla de los tipos de inflamación Th1/Th2.

Los factores de riesgo incluyen antecedentes familiares de EREA, presencia de rinosinusitis crónica con poliposis y/o asma.(3) Se ha observado que las interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-13, factor estimulante de colonias de monocitos de granulocitos (GM-CSF), eotaxina (CCL11), proteína quimiotáctica de monocitos 3 (MCP-3/CCL7), quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por los linfocitos T (RANTES/CCL5), se encuentran elevadas en los pacientes con EREA (2). El asma que presentan estos pacientes representa un asma difícil de tratar.(8) lo cual difiere del asma grave, que se define por la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Torácica Americana (ERS/ATS) como El asma que requiere dosis altas de esteroide inhalado más un segundo controlador y/o esteroide sistémico para evitar que la enfermedad permanezca “no controlada” o que se convierta en “no controlada” a pesar de la terapia ya mencionada.(9)

En el 2016, se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis por Hagan con el objetivo de estimar la precisión de la medición de LTE₂ en orina como marcador de intolerancia a la aspirina. Se reportó una sensibilidad y

especificidad de 55 y 82% respectivamente, en pacientes con intolerancia a la aspirina documentada.(10)

Cuadro clínico

Referente al cuadro clínico los pacientes manifiestan síntomas de las vías respiratorias superiores y/o inferiores, entre los primeros 30 a 180 minutos posteriores a la ingesta del AINE. La reacción por lo general comienza con congestión nasal y/o rinorrea, seguida de sibilancias, tos y dificultad para respirar. En pacientes con asma no controlada, los síntomas pueden aparecer mucho más rápido, progresando rápidamente a broncoespasmo grave o incluso a la muerte. El inicio y la gravedad de los síntomas se asocian a la dosis (dosis umbral) de aspirina, la cual varía entre 100 mg y 300 mg, sin embargo, se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan síntomas a partir de la ingesta de 60 mg.(3)

Se observa una progresión persistente y secuencial de la inflamación de las vías respiratorias superiores e inferiores que da como resultado rinosinusitis, anosmia, asma de difícil control y poliposis etmoidal recurrente, ameritando múltiples cirugías (polipectomía/nasalización) con obstrucción irreversible de la vía aérea.(2)

La mayoría de los pacientes refieren el inicio de los síntomas de 1 a 5 años antes de realizar el diagnóstico de EREA. (3)

Diagnóstico

El antecedente de síntomas respiratorios dentro de las primeras 1-2 horas después de la ingesta de AINE en un paciente con asma de aparición tardía, aunado a poliposis nasal recurrente, puede ser suficiente para integrar el diagnóstico, sin embargo, en algunos casos es necesario realizar la prueba de reto con el medicamento culpable de la sintomatología del paciente. Estas

pruebas, deben practicarse en clínicas especializadas con médicos y enfermeros experimentados y entrenados en las posibles reacciones adversas.

Las pruebas de reto se pueden llevar a cabo vía oral, inhalada o intranasal en dosis creciente del medicamento con intervalos de tiempo ya establecidos en protocolos descritos; sin embargo, el estándar de oro corresponde al reto oral, ya que es la vía habitual mediante la cual se exponen los pacientes. En cuanto al reto vía inhalación con lisin-aspirina, es igual de sensible que el reto oral con la ventaja de ser más seguro y más rápido de efectuar que el oral. Es importante tener en cuenta que existen contraindicaciones, en el caso del reto oral o inhalado no se recomienda realizarlo en caso de que el paciente tenga antecedente de anafilaxia a la ingesta de AINE, asma no controlada, $VEF_1 < 70\%$ del valor predictivo, historia de falla renal crónica o sangrado gastrointestinal, infección respiratoria o exacerbación de asma en las últimas 4 semanas, embarazo e ingesta de beta-bloqueador. En el caso del reto nasal, será necesario evitarlo en caso de patologías nasales que dificulten el procedimiento, así como infecciones de vías aéreas superiores en las últimas 4 semanas.(3)

A pesar de que a lo largo del estudio de EREA se han descrito las características clínicas de los pacientes que determinan el diagnóstico, se ha observado que pacientes con asma quienes negaban exacerbación de sus síntomas a la ingesta de aspirina, presentaban reto positivo. En 1972, McDonald realizó un estudio en el cual, sometieron a 42 pacientes con asma grave sin historia de exacerbaciones de asma posterior a la ingesta de aspirina, a un reto oral con 640 mg de aspirina, de los cuales 8 presentaron reto positivo. De estos pacientes el 100% padecían sinusitis y ameritaban tratamiento con esteroide vía oral para mantener control del asma y solo el 62% tenía poliposis nasal. De acuerdo a lo anterior, se asume que, en todos los pacientes con asma grave, debe sospecharse intolerancia a la aspirina, a pesar de no referir antecedentes de exacerbaciones a la ingesta de aspirina.(11) En 1975, Zeiss realizó por primera vez un estudio doble ciego controlado con placebo para evaluar la

tolerancia al ácido acetilsalicílico (ASA) en pacientes con asma que no tenían historia de exacerbaciones de asma a la ingesta del mismo o de AINE.(12)

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento de EREA es evitar la ingesta de ASA y/o AINE, sin embargo, este se debe direccionar en tres ejes principales: manejo del asma, manejo de la rinosinusitis crónica con/sin poliposis y desensibilización con ASA.(3)

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) indica que el tratamiento del asma de los pacientes con EREA, debe basarse en esteroides inhalados y que en algunos pacientes es necesario agregar terapia con esteroides orales, así como antagonistas de los receptores de leucotrienos para llegar al control. Swierczynska-Krepa realizó un estudio doble ciego controlado con placebo, en el cual se describe la exposición a aspirina en pacientes con asma inducida por aspirina (AIA), posterior a la desensibilización y pacientes con asma tolerantes a la aspirina (ATA). En total, 28 pacientes completaron el estudio: de los pacientes con AIA, a 8 se les administro ASA y a 7 placebo; y del grupo de pacientes con ATA, 5 se expusieron a ASA y 8 a placebo. Se llevaron a cabo mediciones periódicas clínicas (SNOT20, cuestionario de control de asma, VEF₁) y de laboratorio (número de eosinófilos en sangre, niveles de leucotrienos E4 en orina y del metabolito de la Prostaglandina D2: 9 α ,11 β prostaglandina F2) en los grupos AIA-ASA, AIA-placebo, ATA-ASA y ATA-placebo, durante 6 meses. Este estudio es el primero en ser prospectivo placebo controlado, en el cual se probó por primera vez que el efecto positivo de la desensibilización con aspirina, ocurrió solo en pacientes con AIA. Durante los primeros 6 meses del estudio, se demostró que los pacientes AIA desensibilizados presentaron mejoría expresado en el cuestionario de calidad de vida, en la disminución de la dosis de esteroide intranasal y mejoría del olfato.(13)

En cuanto a las terapias emergentes, se ha estudiado el anticuerpo monoclonal Dupilumab, que actúa bloqueando el receptor de IL-4 e IL-13 en pacientes con EREA, mejorando la CRSwNP, calidad de vida, el control del asma y función pulmonar. De acuerdo a cuestionarios, los pacientes presentaron mejoría de sus síntomas, reflejados en el puntaje de SNOT-22, Lund-Mackay y obstrucción/congestión.(14)

En el 2021 se realizó un estudio prospectivo por Mustafa, en el cual se evaluó la eficacia de dupilumab en pacientes con EREA y CRSwNP no controlada con base en la calificación de SNOT-22. Se estudiaron 10 pacientes de los cuales 6 tenían diagnóstico de EREA por reto supervisado por un médico especialista. Se les administró 300 mg de dupilumab cada 14 días durante 6 meses, evidenciándose la mejoría clínica de los pacientes de acuerdo a las mediciones con SNOT-22 (al inicio del estudio 46 [IQR: 34 to 64.8] a 9.5 [IQR: 2.5 to 19] después de 6 meses de terapia) ($p= 0.0050$). (15)

Una de las cuestiones más importantes a considerar al indicar tratamiento con productos biológicos, es el costo. En un estudio realizado en el 2021 en donde se analiza la rentabilidad de dicha terapia en comparación con la cirugía nasosinusal y la desensibilización con aspirina, se demostró que la terapia con dupilumab es costo-efectiva en los pacientes que no respondan al tratamiento convencional y como terapia de rescate, sin embargo, existen muy pocos estudios que se enfoquen en esta perspectiva del tratamiento, por lo que es necesario continuar evaluando estas cuestiones.(16)

Otra de las terapias biológicas en estudio de investigación que se encuentra en fase 3(17), es el Omalizumab, el cual, es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado que se une específicamente al dominio Cε3 de la región Fc de la IgE humana en sangre y líquido intersticial, uniéndose así a la IgE libre y también a la forma de IgE unida a la membrana en la superficie de los linfocitos

B que expresan IgE, lo que da como resultado una reducción en la expresión de FcεRI.(18)

En un estudio aleatorizado controlado por placebo que se llevó a cabo durante el 2020 cuyo objetivo fue determinar la seguridad y eficacia de omalizumab en pacientes con CRSwNP que no respondieron a tratamiento con esteroide inhalado, tuvieron mejoría clínica corroborada de acuerdo a los puntajes de poliposis nasal en pacientes en comparación con los que recibieron placebo ($p=0.0004$). (17)

Mepolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que evita que la IL-5 se una a su receptor en los eosinófilos e inhibe selectivamente la inflamación eosinofílica. La dosis aprobada para el tratamiento de asma y CRSwNP es de 100 mg administrados por vía subcutánea. En mayo del 2022, se publicó la fase III Del estudio SYNAPSE demostró que mepolizumab *versus* placebo redujo el tamaño de la poliposis nasal, la obstrucción nasal, el riesgo de cirugía y el uso de esteroides sistémicos para la poliposis nasal, al tiempo que mejoró los síntomas nasales en pacientes con CRSwNP bilateral grave, independientemente de la presencia/ausencia de asma o EREA.

ANTECEDENTES

Algunos pacientes con EREA presentan resistencia al tratamiento convencional (19); sin embargo, no se cuentan reportes del seguimiento a largo plazo en estos pacientes. La mayoría de los estudios en este rubro evalúan el papel de la desensibilización con ácido acetilsalicílico (AAS). Por ejemplo, Berges-Gimeno estudió los efectos a un mes de la desensibilización con AAS en 38 pacientes, quienes a través de un cuestionario reportaron mejoría de los síntomas nasales y bronquiales, así como mejoría del olfato y reducción del 50% de la ingesta de esteroide sistémico en el 53% de los pacientes que lo ameritaban para mantener en control sus síntomas respiratorios.(26) En el 2018, Walters realizó un estudio a largo plazo (10 años), encontrando que el 85% de los pacientes reportaron la desensibilización más el tratamiento a largo plazo como “muy útil” o “extremadamente útil” en cuanto a control de síntomas y calidad de vida; concluyendo que esta terapia, es relativamente segura y con bajo riesgo de efectos adversos graves.(19)

En este contexto, existe poca evidencia del control del asma a largo plazo. En el 2009, Porpodis realizó un seguimiento a 12 años, a una cohorte de pacientes con asma, para evaluar el pronóstico de la enfermedad. Se registraron datos de 163 pacientes de reciente diagnóstico, quienes se clasificaron de acuerdo a GINA (1993) como asma leve, moderada o grave. Estos fueron reclasificados en una segunda visita, después de aproximadamente 12 años de seguimiento. Al inicio de su estudio, la mayoría de los pacientes fueron clasificados con asma leve, sin embargo, la gravedad incremento de “leve” a “moderada” al segundo tiempo. (58.3% vs. 66.6%). (20)

La mayoría de los pacientes con asma leve, fueron del sexo masculino y tenían rinitis alérgica en mayor proporción que los pacientes con asma grave; La distribución de la gravedad del asma no cambio a través del tiempo, asimismo los valores del VEF₁. Interesantemente, los pacientes a través del tiempo

incrementaron su hábito tabáquico pero este factor no se asoció con mayor gravedad del asma.(21)

Uno de los factores más importantes a considerar en el asma, es el tratamiento, ya que esta es una enfermedad crónica, que si no es manejada adecuadamente puede comprometer la calidad de vida del paciente. Vähätalo en el 2018, estudió a una cohorte de pacientes adultos con asma durante 12 años, con el objetivo de evaluar la terapia con esteroides inhalados (ICS). En su estudio incluyeron a 257 pacientes, de los cuales 203, continuaron con el seguimiento a 12 años.

Los autores se enfocaron en el uso de esteroide inhalado, incluyendo las combinaciones de esteroide inhalado y beta agonista de acción prolongada (ICS-LABA). Los pacientes se dividieron en 3 grupos de acuerdo a su grado de control del asma (controlados, parcialmente controlados y no controlados). Para evaluar el efecto de la medicación en el control del asma, se calcularon las dosis acumuladas anuales y las dosis diarias en los grupos de estudio. Se encontró que los pacientes con asma controlada, parcialmente controlada y no controlada tuvieron una diferencia significativa en la dosis acumulada de esteroide inhalado. Se observó que los pacientes con asma no controlada ameritaron modificación en la dosis de esteroide en comparación con los otros dos grupos estudiados, es decir, aumentaron la dosis de ICS (la dosis promedio anual se reportó entre 872 – 981 microgramos de budesonida o equivalente en pacientes no controlados). Entre los factores de riesgo asociados a asma no controlada, se encontraron: obesidad, tabaquismo, falta de adherencia al tratamiento y uso inadecuado de los inhaladores. Concluyen, que es necesario conocer el fenotipo del asma de cada paciente, para así dar una terapia que sea más afectiva, permitiendo que los pacientes logren el control de la enfermedad.(22)

Otro componente fundamental para alcanzar el control del asma es el adecuado apego al tratamiento. Se ha asociado que la adherencia subóptima al tratamiento se correlaciona directamente con alteraciones en el control del asma

y disminución de la función. Vähätalo en el 2021, escribió acerca de la adherencia a largo plazo en pacientes con asma. El control del asma se evaluó de acuerdo a las guías GINA 2010, durante 12 años con la escala de adherencia de Morisky. Se incluyeron 181 pacientes adultos con diagnóstico de asma en la edad adulta. Los pacientes reclutados fueron diagnosticados con asma durante el periodo de 1999-2002. Se calculó la adherencia tomando en cuenta los registros médicos de la prescripción de ICS, posteriormente las dosis se convirtieron a dosis equivalentes de dipropionato de beclometasona, con base en lo anterior, se calculó la dosis anual prescrita a cada paciente de ICS, con la siguiente fórmula: $[(\text{mcg dispensados}/\text{mcg prescritos}) \times 100]$. La adherencia promedio a los ICS fue mayor en los pacientes no controlados que en los pacientes controlados (76% vs. 63%). En este estudio, los pacientes no controlados mostraron tener mejor adherencia al tratamiento ($p= 0.02$) que los pacientes con asma controlada, ya que estos últimos modificaban su tratamiento de acuerdo a sus síntomas a largo plazo. Esto se asocia a que los pacientes que no tienen control de la enfermedad, ameritan aumento del tratamiento en dosis o frecuencia para disminuir sus síntomas. Asimismo, se encontró que la adherencia de 80% o más al tratamiento a largo plazo no fue efectiva en pacientes que no padecieran asma con inflamación de tipo Th2 o que no tuviesen control de sus comorbilidades, específicamente la obesidad ($p=0.045$) y el tabaquismo. En cuanto a la función pulmonar los pacientes con adherencia menor al 80% tuvieron una disminución más rápida del VEF₁, comparados con los pacientes con adherencia mayor al 80% ($p=0.024$).⁽²³⁾

En el 2020, Veit realizó un estudio prospectivo, en el cual siguieron una cohorte de 121 pacientes utilizando por primera vez el modelo de máxima verosimilitud dirigida (TMLE) para evaluar el tratamiento a largo plazo del asma, el cual permite interpretar el efecto de escenarios de intervención hipotéticos como se hace en ensayos controlados aleatorios.

Se observó un aumento del riesgo relativo de síntomas de asma después de una intervención sostenida hipotética de medicación de control en comparación con un tratamiento completo o una intervención temprana no sostenida.

Como en otros estudios previamente efectuados, se describe que los individuos con fenotipos específicos o formas muy graves de asma no responden al tratamiento convencional. En consecuencia, sus síntomas de asma pueden empeorar a pesar de la ingesta de dicho tratamiento.(24)

Existen muy pocos estudios a largo plazo en los que se hayan analizado los desenlaces de la enfermedad. Djurhuus estudió a una cohorte de 1071 pacientes con diagnóstico de asma. Estos pacientes fueron seguidos a partir del periodo 1974-1990, y se dejaron de seguir el 31 de diciembre del 2017 con el objetivo de explorar los predictores de exacerbaciones y mortalidad en pacientes adultos con asma. Se explica inicialmente, que, del total de pacientes, 357 (33%), 93 (26%) fallecieron de asma, como diagnóstico principal (8.6% del total de la cohorte). En dichos pacientes, destacaron las siguientes características: síntomas respiratorios todos los días (mal control del asma), pruebas epicutáneas negativas, edad avanzada, tabaquismo, disminución de la función pulmonar, uso crónico de medicación de rescate (SABA), aparición de la enfermedad en la adultez, cantidad aumentada de eosinófilos en sangre periférica. (25)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito que en los pacientes con EREA, el control del asma es suficiente con dosis convencionales de esteroide inhalado más beta agonista de acción larga de acuerdo con las guías GINA. Sin embargo, estos datos se encuentran en reportes de caso o en opiniones de expertos, sin que haya hasta el momento en la literatura médica-científica un estudio prospectivo que lo valide. Una de las cuestiones por las cuales no se ha estudiado a fondo este aspecto se debe a que es una enfermedad subdiagnosticada por los servicios médicos de primer contacto por ser un fenotipo de baja prevalencia a nivel mundial, lo que dificulta obtener una muestra suficientemente representativa para recabar datos que sean reproducibles en distintas poblaciones. En México no existen estudios en los cuales se describa el seguimiento del asma en los pacientes con EREA lo cual impide evaluar tratamientos a largo plazo y conocer el pronóstico de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existen estudios con este fenotipo de asma tanto en la población mexicana como en otras poblaciones que permitan evaluar la evolución clínica y terapéutica a largo plazo del asma en pacientes con EREA. La información generada en la presente tesis ayudaría a validar la opinión de expertos emitida en las guías de tratamiento en EREA.

OBJETIVOS

Primario

- 1.1.1 Describir la evolución del control del asma en pacientes con EREA a 5 años con base en GINA 2014.

Secundarios

- 1.1.2 Describir la función pulmonar en pacientes con EREA.
- 1.1.3 Evaluar el control clínico en pacientes con EREA.
- 1.1.4 Comparar la evolución del control del asma en pacientes con asma vs. EREA

Terciario

- 1.1.5 Analizar la modificación en el tratamiento con base en GINA 2014 de los pacientes EREA y asma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Descripción de estudio

El presente estudio es un análisis retrospectivo de la cohorte clínico-genética de los pacientes con EREA en el cual se obtuvo información con base en los expedientes clínicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Ismael Cosío Villegas” de dos grupos: el grupo de pacientes diagnosticados con EREA y otro grupo con diagnóstico de asma.

Se evaluaron 14 variables en un periodo de 5 años en 4 tiempos distintos, que fueron colocadas en un formato de reporte de caso (FRC). En el tiempo 0 (basal) se tomaron datos en un periodo comprendido entre los años 2009 y 2014 (cuando el paciente ingresó a este instituto) posteriormente en el tiempo 1 se registró información 12 meses después del tiempo 0. En el tiempo 2, se analizaron datos 24 meses después del tiempo 0 y en el tiempo 3, 5 años después del tiempo 0.

Tamaño de la muestra

182 expedientes de pacientes de un universo de 300 pacientes, que ingresaron a este instituto entre los años 2009-2014 con diagnóstico de EREA y asma, de los cuales 143 expedientes de pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Del total de sujetos 75 tenían diagnóstico de EREA y 68 tenían diagnóstico de asma.

Asma

Los pacientes que conformaron el grupo de asma solo debieron presentar el parámetro de reversibilidad y sintomatología sugerente de asma (tos, disnea, sibilancias, sensación de opresión torácica) y no debieron presentar ninguna característica clínica relacionada con la EREA (poliposis nasosinusal e hipersensibilidad a la aspirina).

EREA

A los pacientes que integraron el grupo EREA se les realizó prueba de reversibilidad (incremento del VEF1, >12% y 200mL respecto al VEF1 basal), posterior a la administración de 400 µg de salbutamol para establecer la condición de asma, nasoendoscopia para determinar la poliposis nasosinusal o el antecedente de polipectomía o nasalización de los mismos y el antecedente de reto con lisin-aspirina para confirmar la condición de intolerancia a la aspirina (decremento del 40% del FNT, posterior a la ingesta de 100mg de lisin-aspirina administrada en dosis gradual, respecto al FNT basal) o el antecedente de broncoespasmo 30 minutos posterior a la ingesta de AAS o AINEs y que haya ameritado internamiento en el área de urgencias del INER.

Clasificación de asma

Tanto en los pacientes con diagnóstico de asma como de EREA, su asma se clasificó de acuerdo al control de la enfermedad conforme a la guía GINA 2014, considerando en las últimas 4 semanas la presencia de síntomas de asma, despertar nocturno, limitación de actividades y el uso de medicamentos de rescate y su frecuencia por número de días de la semana clasificándola en controlada (1 día), parcialmente controlada (2 días) y no controlada (> 2 día).

Criterios de inclusión

- Edad y género indistinto.
- Pacientes diagnosticados con EREA.
- Pacientes diagnosticados con asma.

Criterios de eliminación

Pacientes con información incompleta para completar el Formato de reporte de caso.

Formato de reporte de caso

Previo consenso de los médicos del departamento de inmunogenética y alergia, se elaboró un formato de reporte de caso (FRC) en el cual se incluyeron 14 variables que se midieron al inicio del estudio, a los 12 meses y a los 2 y 5 años; este formato se dividió en 5 secciones: datos demográficos, biomarcadores, función pulmonar, tratamiento, control clínico y afectación nasal.

Nombre								
Expediente		Teléfono				Clave		
Fecha de nacimiento								
Género 1F / 2M								
Fecha de análisis de expediente								
	Año 0 – basal (alrededor de 2014) 1era		12 meses		24 meses		5 años	
Edad								
Variable	Fecha del estudio	Resultado	Fecha del estudio	Resultado	Fecha del estudio	Resultado	Fecha del estudio	Resultado
CVF <i>pre</i> (%)								
VEF1 <i>pre</i> (%)								
CVF/VEF1 <i>pre</i> (%)								
Rev (%)								
Eosinófilos (%)								
Eosinófilos (#)								
IgE (ku/L)								
Ciclo de esteroides								
1=Si, 0=No								
¿Uso de Antileucotrienos?								
1=Si, 0=No								
Crisis asmática								
1=Si, 0=No								
¿Cuántas en este año?								
¿Uso de Beta2? (Rescate) 1=Si, 0=No								
Anotaciones								

Datos demográficos

Se registraron datos particulares de los pacientes, entre ellos: nombre, edad, género, fecha de nacimiento, número de expediente y número telefónico.

Biomarcadores

Se obtuvieron conteos de eosinófilos en biometría hemática completa y niveles séricos de inmunoglobulina E, a partir de exámenes de laboratorio solicitados por el médico tratante al laboratorio clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas". En este apartado se estudiaron 3 variables: porcentaje de eosinófilos, número absoluto de eosinófilos y niveles séricos de inmunoglobulina E.

Eosinófilos

Pertenecen al grupo de células granulocíticas en etapa terminal derivado de células madre primordiales en la médula ósea y se sabe que circula a través del torrente sanguíneo periférico y los tejidos. Juegan un papel central en la inflamación y los procesos alérgicos. Los niveles absolutos normales de eosinófilos en el suero pueden ser tan altos como 499 células/ μ L. La eosinofilia se puede clasificar en tres categorías de gravedad, que van desde leve (500 a 1500 células/ μ L), moderada (1500 a 5000 células/ μ L) hasta grave (más de 5000 células/ μ L).

Inmunoglobulina E

Corresponde al isotipo más importante asociado a enfermedades alérgicas y de hipersensibilidad inmediata.

Espirometría (Función pulmonar)

Se ejecutaron de acuerdo a los lineamientos que establece la ATS; realizándose con un espirómetro tipo Jaeger Care fusion (*Leibnizstrasse, Alemania*) desarrollando un mínimo de tres maniobras hasta conseguir un grado de calidad

A, definido como tres maniobras aceptables y repetibles con una diferencia menor a 150 ml entre los valores más altos de cada intento, seleccionando finalmente la maniobra que representara el mejor resultado en los parámetros CVF (Capacidad Vital Forzada) y VEF₁ (Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo) en relación a los predichos en población mexicana propuestos por Pérez-Padilla; los resultados obtenidos se dispusieron en el formato de reporte de caso. Se midieron 4 variables: CVF en porcentaje pre-broncodilatador, VEF₁ en porcentaje pre-broncodilatador, relación CVF/VEF₁ pre-broncodilatador y porcentaje de reversibilidad.

Tratamiento

Se valoraron los medicamentos que formaron parte del tratamiento de los pacientes en este estudio; estos fueron indicados de acuerdo a la guía GINA 2014. Se tomaron en cuenta 6 variables para conocer el tratamiento de los pacientes: uso de esteroide oral continuo por 6 meses, esteroide oral ingerido, dosis de dicho esteroide con base en prednisona, tiempo de administración del mismo, uso de ciclo de esteroide, uso de antagonistas del receptor de leucotrienos.

Control clínico

En control clínico se evaluó de acuerdo al cuestionario del control de síntomas en el asma de la guía GINA 2014. Este está compuesto de 4 ítems: síntomas diurnos más de dos veces por semana, despertares nocturnos debido a síntomas pulmonares, uso de medicación de rescate más de dos veces por semana y limitación de cualquier actividad física debido a síntomas respiratorios. De acuerdo a las respuestas de los pacientes, se clasifica el asma en controlada (1 día), parcialmente controlada (2 días) y no controlada (> 2 día).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico se consideró la estrategia de contrastar el grupo de interés (EREA) vs. el grupo de comparación (Asma) de manera individual; para variables clínicas cuantitativas se utilizó estadística no paramétrica, utilizando U de Mann Whitney y prueba de Wilcoxon expresando sus resultados en medianas y rango intercuartilar. Para las variables cualitativas se analizaron con chi cuadrada con el software SPSS V.21 y Epi info. En todos los casos se consideró significativo si el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

A. Comparación EREA vs. Asma

Tiempo 0 (reclutamiento)

En el presente estudio se llevó a cabo el seguimiento de 143 pacientes con asma, el grupo EREA (n=75 pacientes) y el grupo asma (n=68 pacientes). El género femenino predominó en ambos grupos (65.3% y 73.5%, respectivamente). La mediana de edad fue similar (~50 años) para los grupos de estudio; asimismo el IMC (26.7 vs. 28.4), la edad de diagnóstico de asma (~30 años) y el antecedente de hábito tabáquico no demostraron significancia estadística en los grupos de estudio ($p>0.05$). La sensibilización alérgica fue similar en ambos grupos (69% vs. 66.6%, $p=0.89$). El conteo absoluto de eosinófilos fue significativamente mayor en los pacientes con EREA (400 vs. 200 cels/mm³ $p=0.02$); pero no los niveles de IgE (ver Tabla 1). (Ver Gráfico 1 y 2).

Variable	Sujetos con diagnóstico de EREA	Sujetos con diagnóstico Asma
n	75	68
Hombres (%)	26 (34.7).	18 (26.5).
Mujeres (%)	49 (65.3).	50 (73.5).
Edad	51 (44-61)	52 (39-63)
IMC	26.72	28.44
Edad de diagnóstico de asma	31	30
Índice tabáquico	3	3.4
Eosinófilos (cels/mm ³)	400	200
Pruebas cutáneas	50 (66.6)	47 (69)

Tabla 1. Datos demográficos.

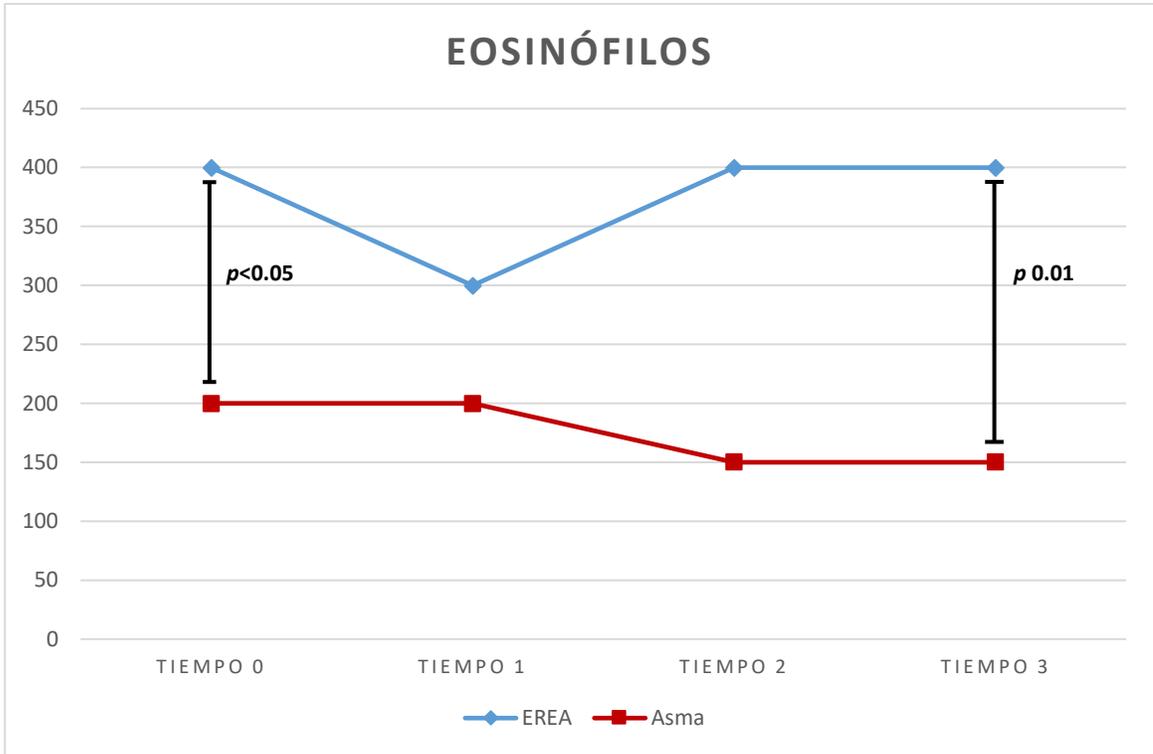


Gráfico 1. Cantidad de eosinófilos entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

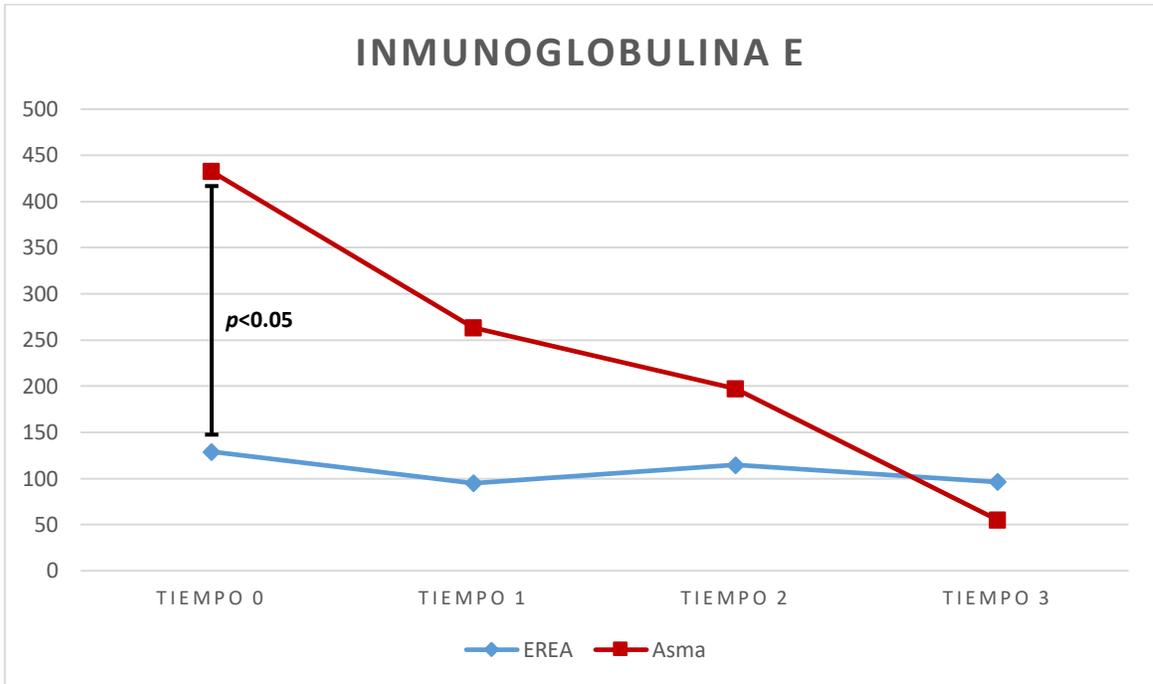


Gráfico 2. Cifras de inmunoglobulina E entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

En cuanto a la función pulmonar, el grupo de pacientes con EREA tuvieron mejor porcentaje de Capacidad Vital Forzada (CVF) en comparación con el grupo de pacientes con asma (98% vs. 69%, $p<0.01$) y Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (VEF₁) (87% vs. 50%, $p<0.01$), así como la relación CVF/VEF₁ (75% vs. 66.6%, $p=0.01$) (ver Tabla 1). (Ver Gráfico 3, 4 y 5). Sin embargo, no hubo diferencia en la prueba de reversibilidad ($p=0.36$) (ver Gráfico 6).

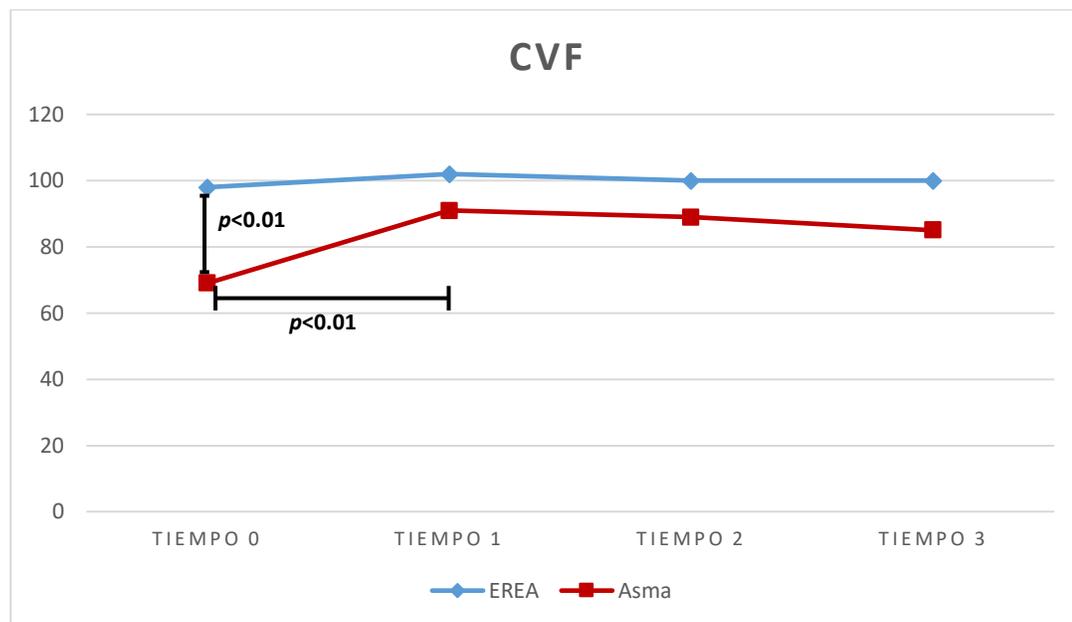


Gráfico 3. Capacidad vital forzada en porcentaje entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

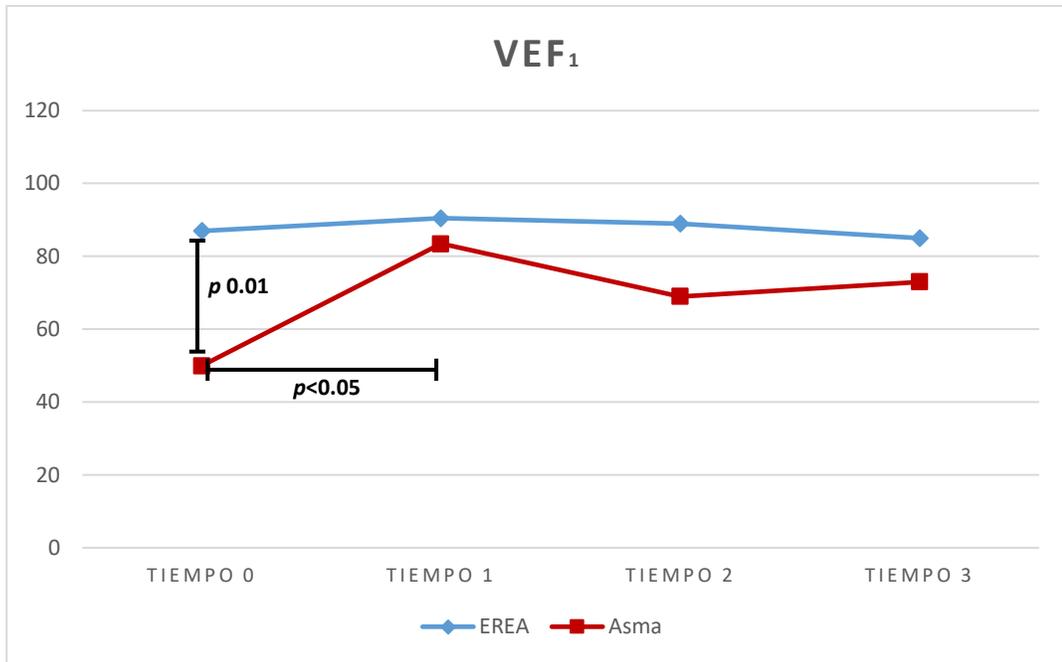


Gráfico 4. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo en porcentaje entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

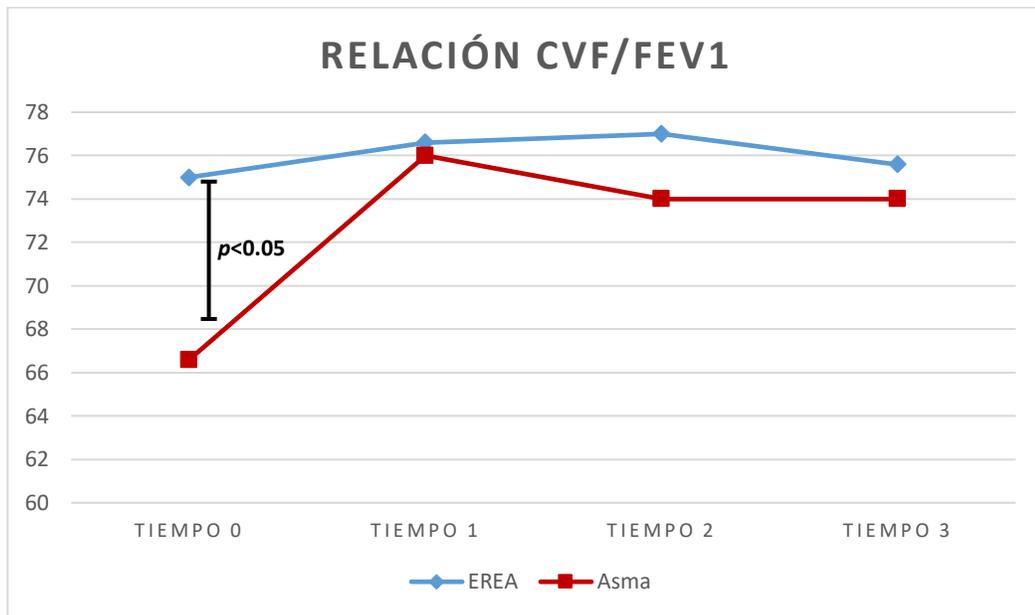


Gráfico 5. Relación capacidad vital forzada/volumen espiratorio forzada en el primer segundo en porcentaje entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

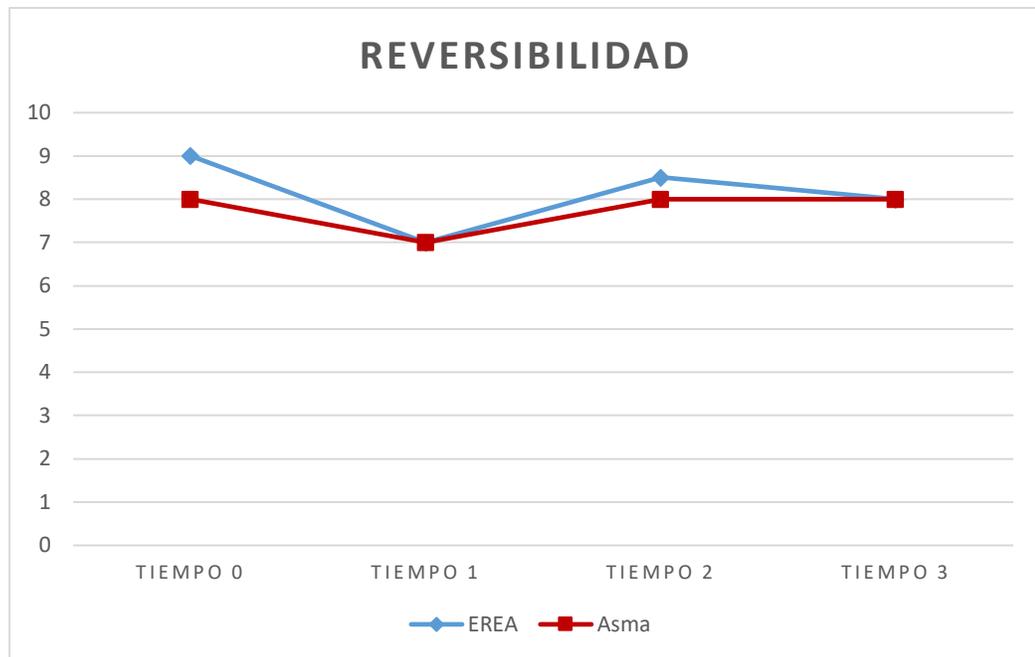


Gráfico 6. Reversibilidad en porcentaje entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

Los pacientes con asma tuvieron mayor proporción de dosis altas de esteroide inhalado (52.4% vs. 30.5%, $p=0.01$) y se les prescribió un número de mayor de ciclos de esteroide oral (67.7% vs. 42.6%, $p=0.004$) comparado con los pacientes con EREA; sin embargo, a estos pacientes se les prescribió seis veces más antagonista del receptor de leucotrienos (29.3% vs. 5.9%, $p=0.001$; OR=6.6) (ver Tabla 1). En ambos grupos no existió diferencia estadísticamente significativa respecto al uso de beta 2 agonista de corta acción o el uso de esteroide sistémico para el control del asma ($p>0.05$). Con esta descripción del tratamiento, los pacientes con EREA tuvieron mejor control de la enfermedad en comparación con el grupo de asma (62% vs 34.4%, $p <0.01$; OR=3.17). El control clínico fue significativamente mejor en el grupo de pacientes con EREA en comparación con el grupo asma ($p>0.01$) (ver Tabla 2).

Comparación entre el grupo de EREA y el grupo de asma.										
Variable	Tiempo 0 (basal).					Tiempo 1 (12 meses).				
	EREA	Asma	p	OR	CI 95%	EREA	Asma	p	OR	CI 95%
n	75	68								
Sexo femenino	65.3%	73.5%								
Edad	51 (44-61)	52 (39-63)								
IMC (kg/m ²)	26.72	28.44	NS							
Edad de diagnóstico de asma.	31	30	NS							
Antecedente de tabaquismo	24 (29.6)	27 (33.3)	NS							
Índice tabáquico	3	3.4	NS							
Eosinófilos (cels/mm ³)	400 (200-700)	200 (12.1-600)	0.02			300 (225-400)	200 (100-325)	0.048		
IgE (kU/mL)	129 (64.7-170)	432.5 (47.2-1388)	0.093			94.8 (46.8-232)	263 (21.4-1371)	NS		
Pruebas cutáneas positivas (%)	50 (66.6)	47 (69)								
CVF (%)	98 (89-107.5)	69 (57-88)	0.001			102 (86.5-112.7)	91 (1.4-2.7)	0.004		
VEF ₁ (%)	87 (72.5-98)	50 (37-81)	0.001			90.5 (67.5-106)	83.5 (48.2-92.5)	NS		
CVF/VEF ₁ (%)	75 (66.1-79.5)	66.6 (54.6-77)	0.011			76.5 (69-80.7)	76 (66-82)	NS		
Reversibilidad (%)	9 (2.20)	8 (4-16)	0.36			7 (2-17.7)	7 (3-12.5)	NS		
Dosis alta de ICS (%)	23 (30.5)	36 (52.4)	0.011	0.39	(0.19-0.77)	19 (25)	22 (33)	0.358	0.66	(0.31-1.37)
Control clínico	47 (62.1)	23 (34.1)	0.001	3.28	(1.65-6.52)	44 (52)	24 (35)	0.008	2.60	(1.32-5-2)
Uso de esteroide vía oral durante 6 meses.	2 (2.7)	2 (2.9)	1	0.94	(0.12-6.6)	0 (0)	0 (0)			
Uso de ciclo de esteroide.	32 (42.6)	46 (67.7)	0.004	0.35	(0.17-0.70)	12 (16)	14 (20.6)	0.62	0.73	(0.31-1.72)
Uso de antagonista del receptor de leucotrienos.	22 (29.3)	4 (5.9)	0.0006	6.64	(2.15-20.47)	7 (9.3)	5 (7.4)	0.9	1.2	(0.39-4.29)
Crisis asmática en el último año.	22 (29.3)	43 (63.3)	0.0009	0.24	(0.11-0.48)	6 (8)	8 (11.8)	0.63	0.6	(0.21-1.98)
Uso de agonista beta-2 de rescate en último año.	21 (28)	27 (39.7)	0.19	0.59	(0.29-1.18)	7 (9.3)	6 (8.3)	1	1.06	(0.33-3-33)

Tabla 2. Comparación entre el grupo EREA vs. Asma, tiempos 0 y tiempo 1.

En cuanto al tratamiento al inicio del estudio, a los pacientes del grupo con asma se les prescribieron más ciclos de esteroide ($p>0.01$) y tuvieron más crisis asmáticas en el último año ($p>0.01$). Por el contrario, a los pacientes con EREA se les prescribió antagonista del receptor de leucotrienos en mayor medida en comparación con los pacientes con asma ($p>0.01$).

Tiempo 1 (12 meses).

A los 12 meses de las mediciones iniciales, la diferencia en el conteo absoluto de eosinófilos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EREA (300 vs. 200 cels/mm³ $p=0.04$), a pesar de que los niveles de IgE eran mayores en el grupo asma no se obtuvo significancia estadística ($p>0.05$) (ver Tabla 2). (Ver Gráfico 1 y 2). Respecto a la función pulmonar, el grupo de pacientes con EREA presentó mejor CVF en porcentaje (102 vs. 91%, $p=0.004$) (ver Gráfico 3) pero, no se encontró diferencia significativa en VEF₁ (90.5% vs. 83%, $p>0.05$) en la relación CVF/VEF₁ ni en la reversibilidad en los reportes espirométricos en comparación con el grupo de pacientes con asma (ver Gráfico 4, 5 y 6). Tampoco se encontró diferencia con el uso de esteroide vía oral, uso de antagonista del receptor de leucotrienos, número de crisis asmáticas en un año ni en el uso de medicación de rescate con beta 2 agonista de acción corta ($p>0.05$) (ver Gráficos 7-18).

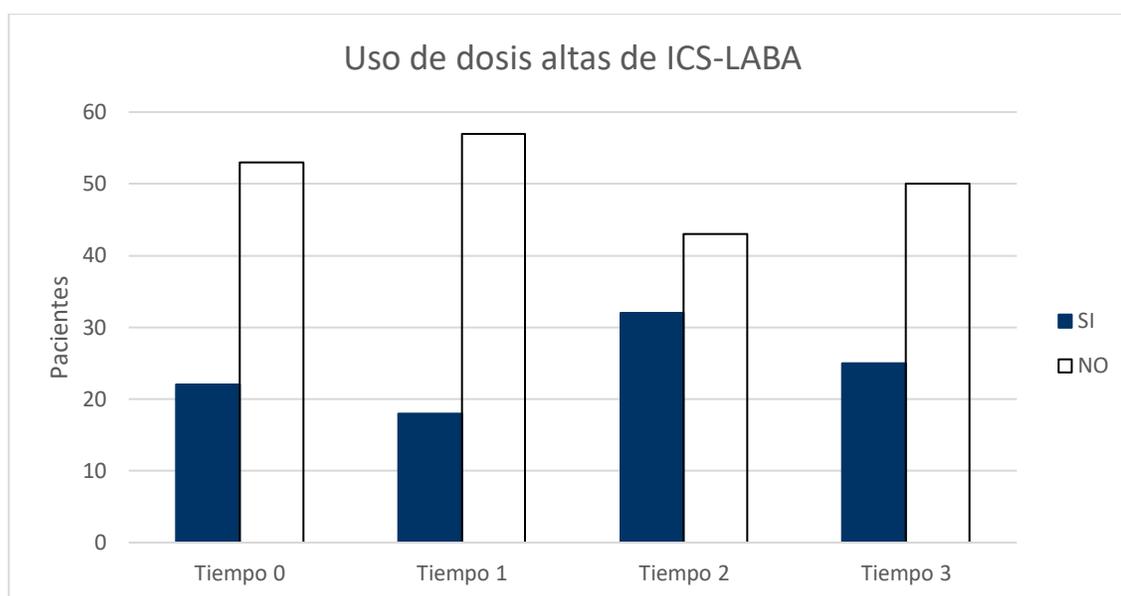


Gráfico 7. Uso de dosis altas de esteroide inhalado en porcentaje entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

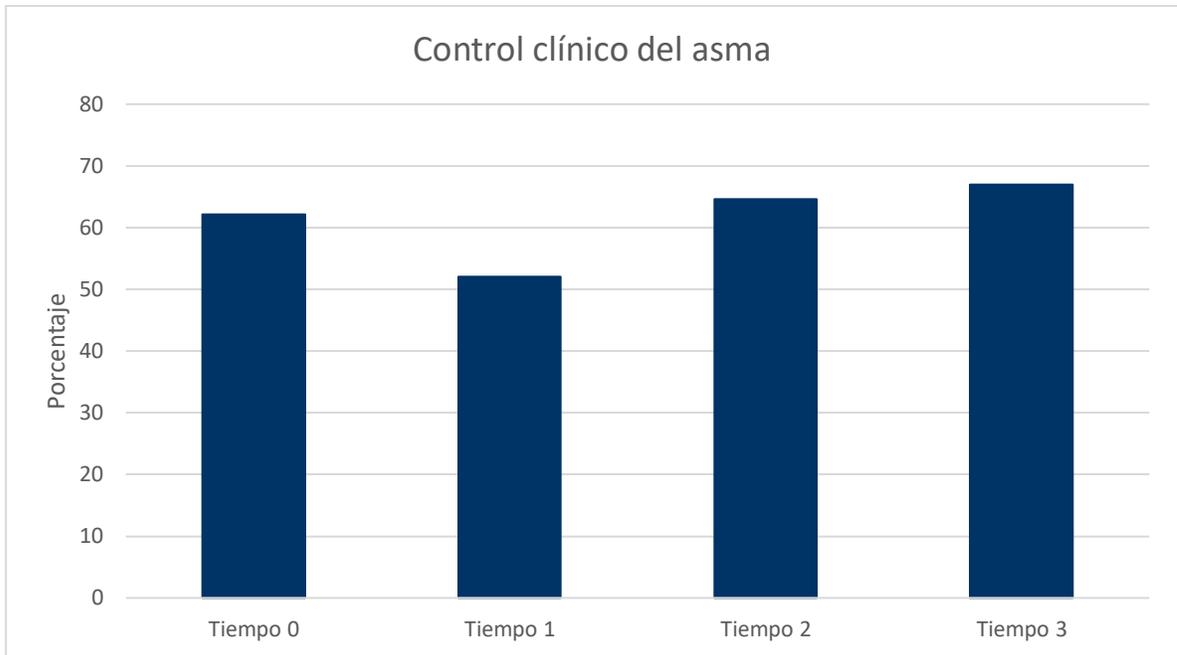


Gráfico 8. Control clínico de asma en porcentaje entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

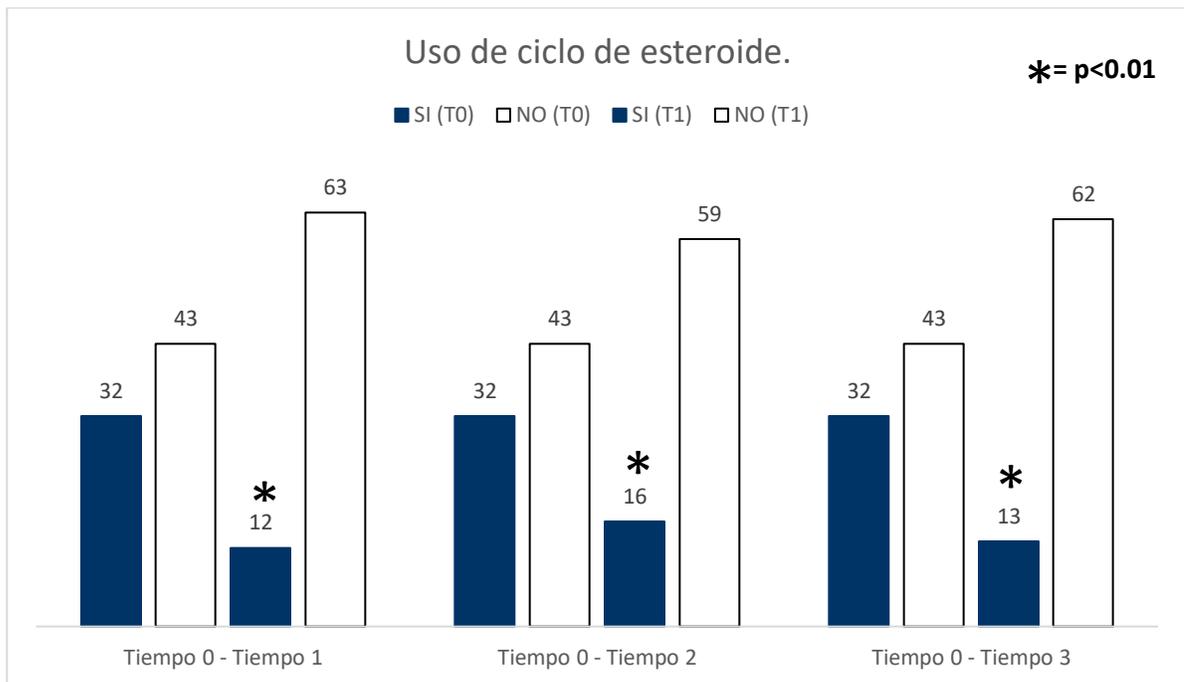


Gráfico 9. Comparación de pacientes con EREA que usaron y que no usaron ciclo de esteroide vía oral entre tiempo 0 – tiempo 1, tiempo 0 – tiempo 2 y tiempo 0 – tiempo 3.

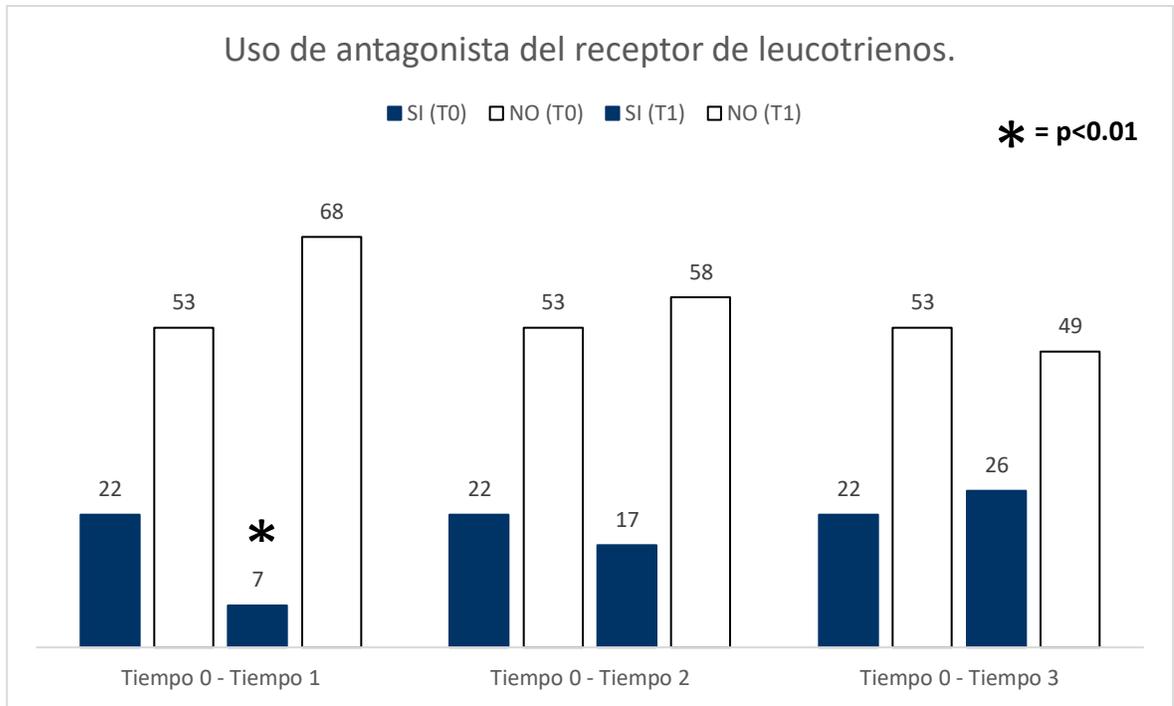


Gráfico 10. Comparación de pacientes con EREA que usaron y que no usaron antagonista del receptor de leucotrienos entre tiempo 0 – tiempo 1, tiempo 0 – tiempo 2 y tiempo 0 – tiempo 3.

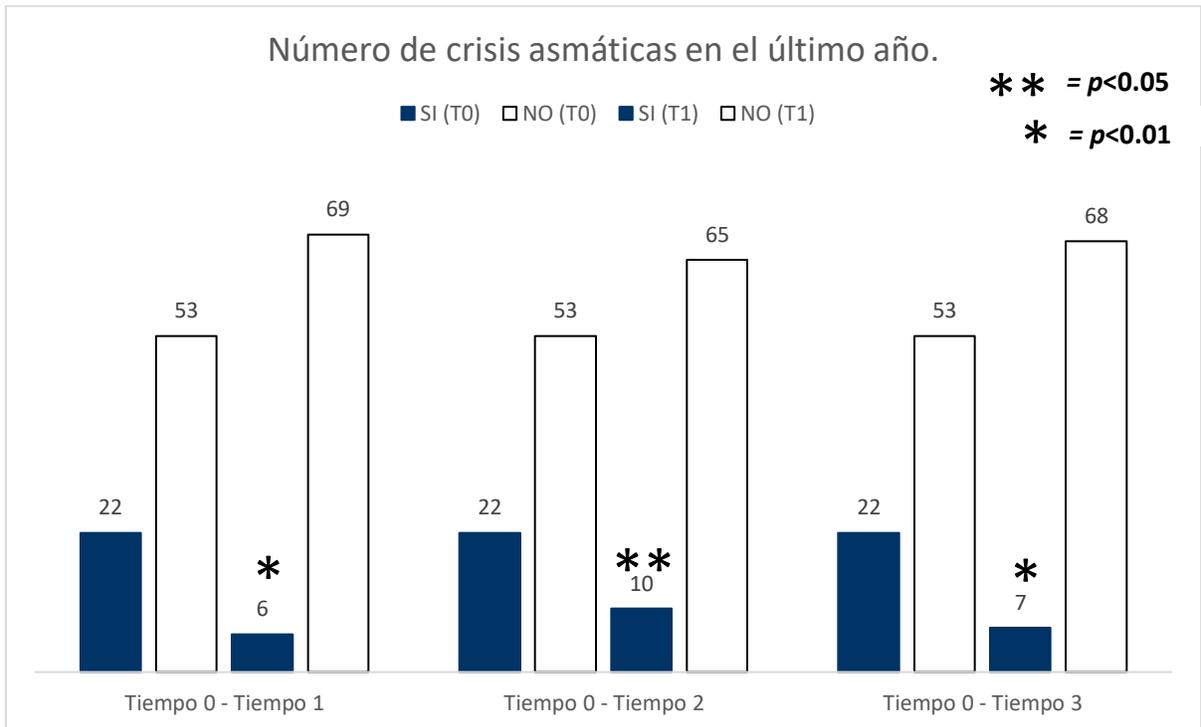


Gráfico 11. Comparación de pacientes con EREA que presentaron y que no presentaron crisis asmáticas durante el último año evaluado entre tiempo 0 – tiempo 1, tiempo 0 – tiempo 2 y tiempo 0 – tiempo 3.

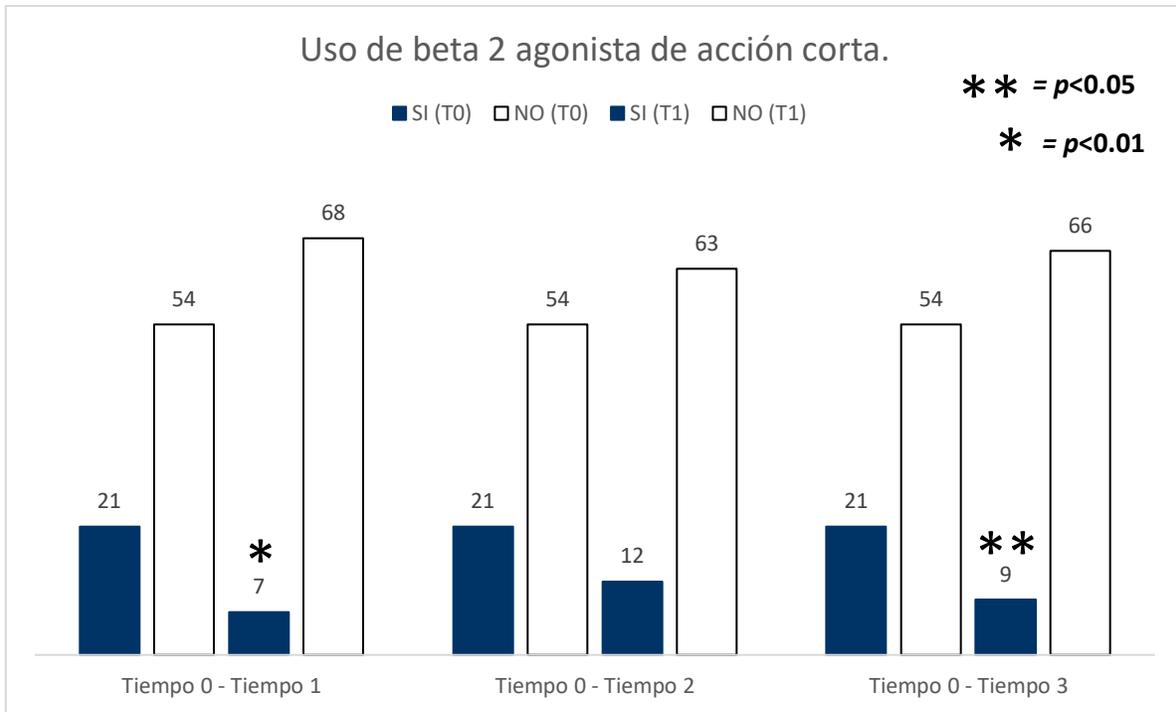


Gráfico 12. Comparación de pacientes con EREA que utilizaron beta 2 agonista de acción corta entre tiempo 0 – tiempo 1, tiempo 0 – tiempo 2 y tiempo 0 – tiempo 3.

GRÁFICA DE DATOS CON SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA DEL GRUPO ASMA A TRAVÉS DEL TIEMPO.

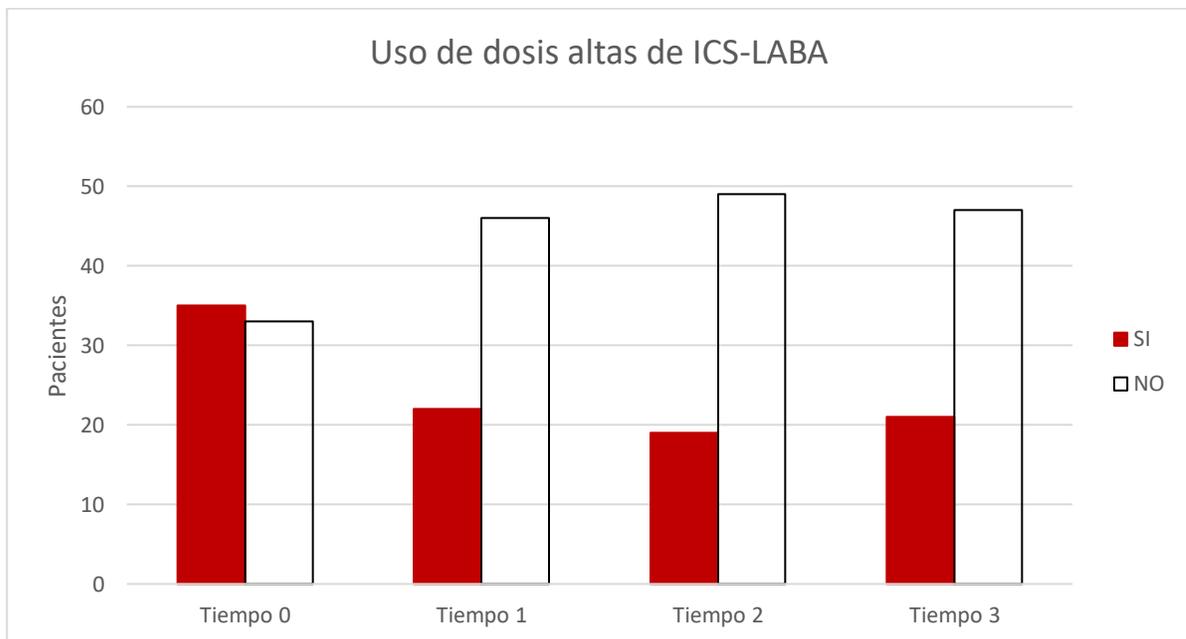


Gráfico 13. Uso de dosis altas de esteroide inhalado en porcentaje entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

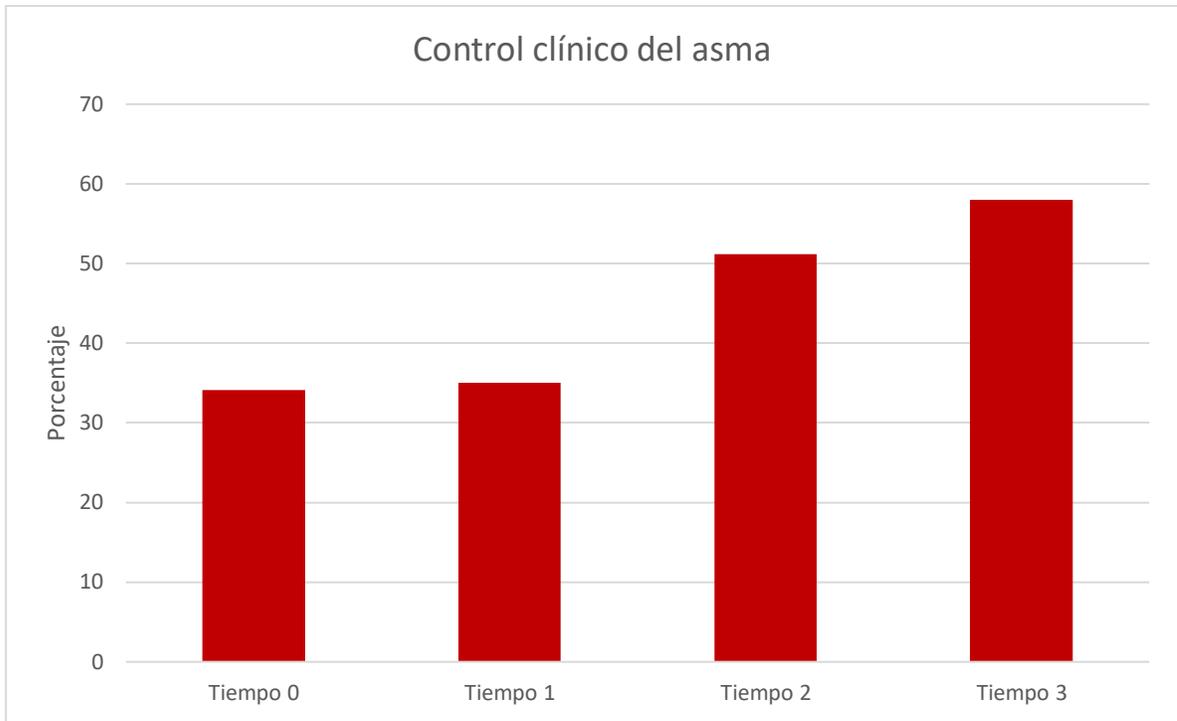


Gráfico 14. Control clínico de asma en porcentaje entre ambos grupos a lo largo del tiempo.

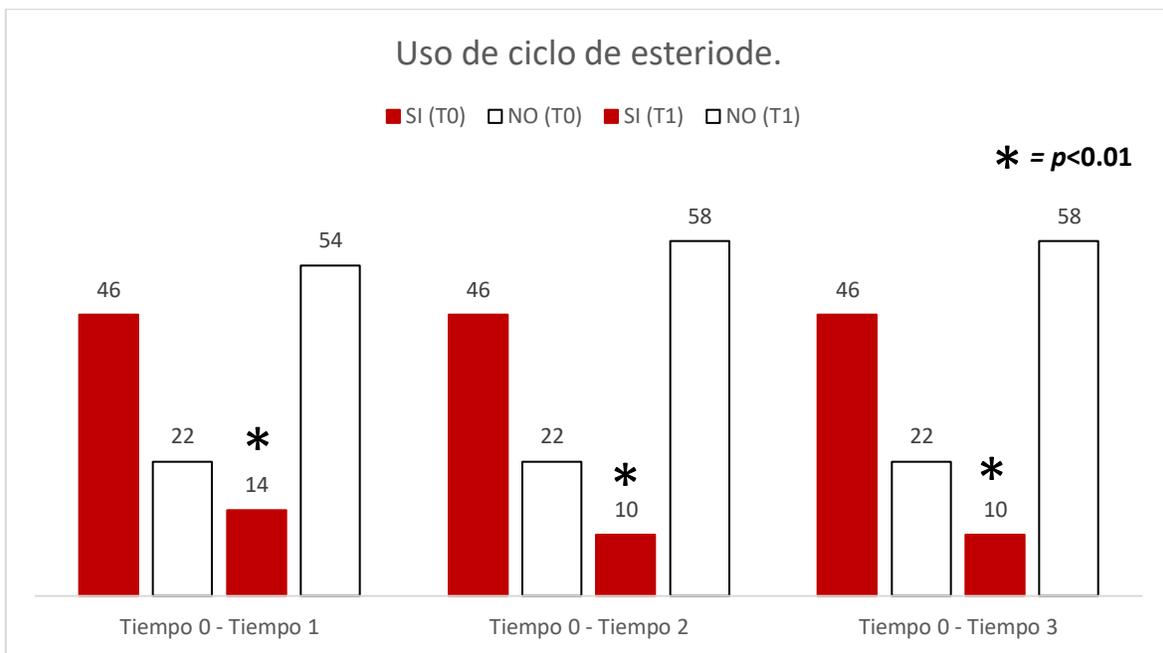


Gráfico 15. Comparación de pacientes con asma que usaron y que no usaron ciclo de esterioide vía oral entre tiempo 0 - tiempo 1, tiempo 0 – tiempo 2 y tiempo 0 – tiempo 3.

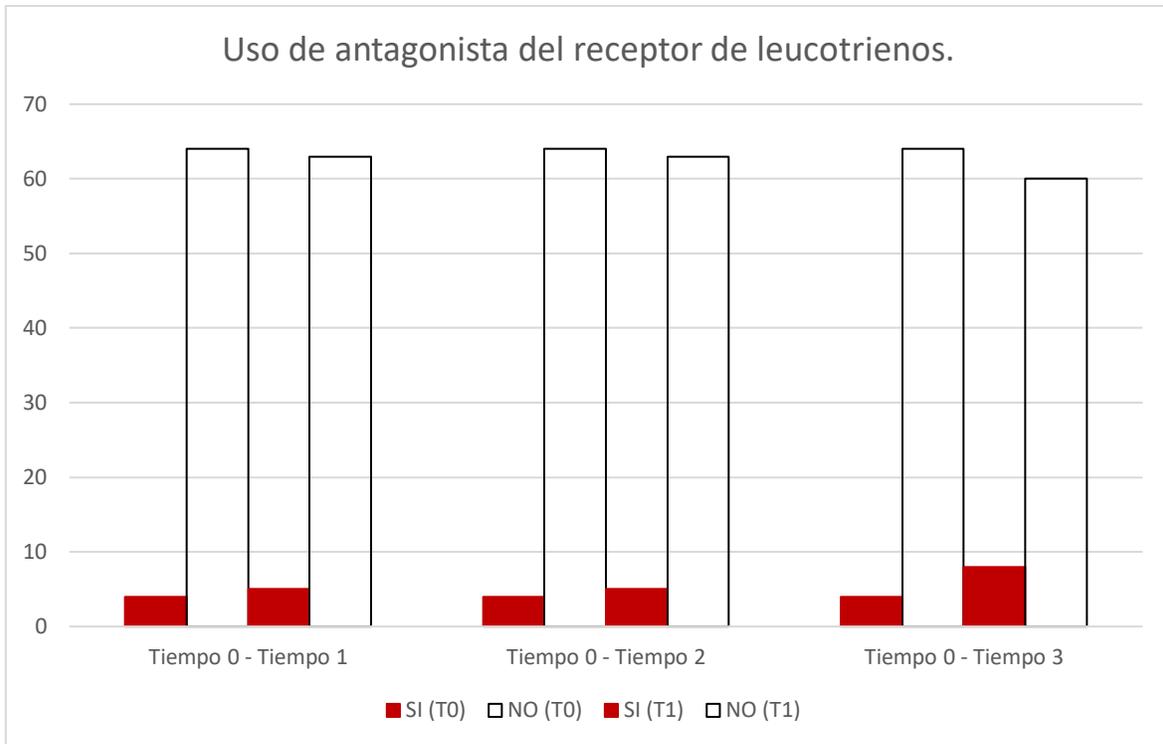


Gráfico 16. Comparación de pacientes con asma que usaron y que no usaron antagonista del receptor de leucotrienos entre tiempo 0 - tiempo 1, tiempo 0 – tiempo 2 y tiempo 0 – tiempo 3.

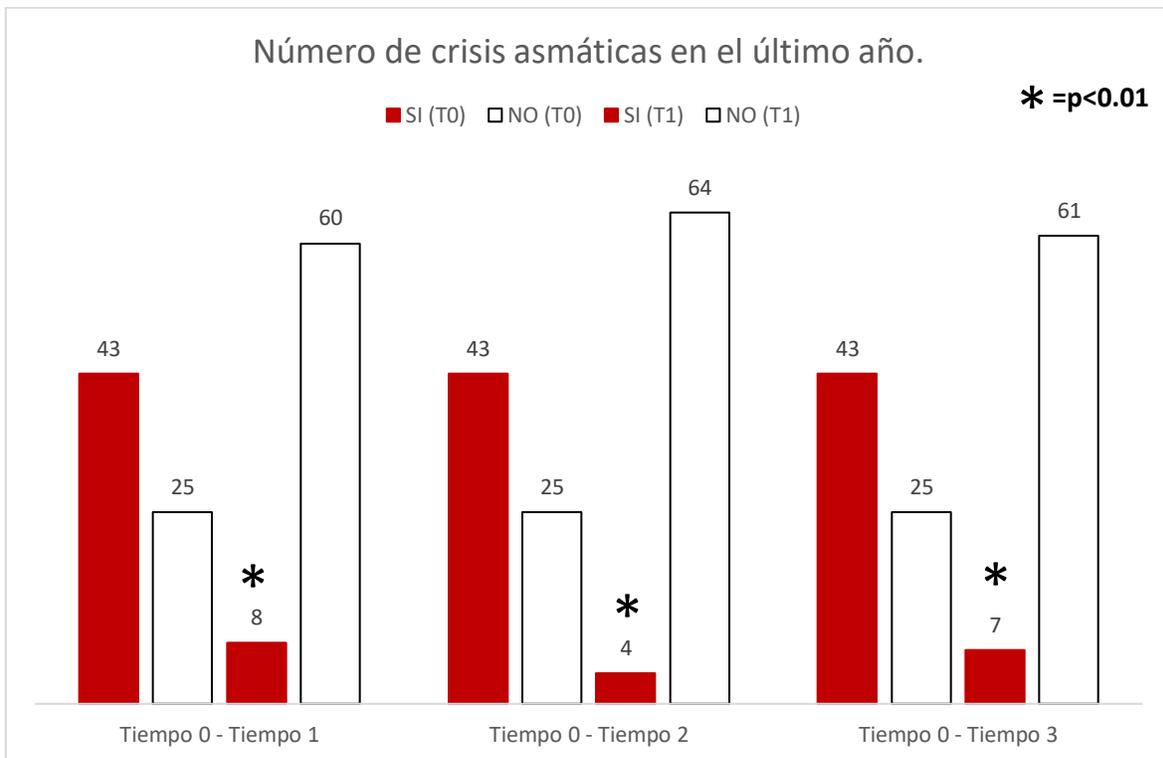


Gráfico 17. Comparación de pacientes con asma que presentaron y que no presentaron crisis asmáticas durante el último año evaluado entre tiempo 0 - tiempo 1, tiempo 0 – tiempo 2 y tiempo 0 – tiempo 3.

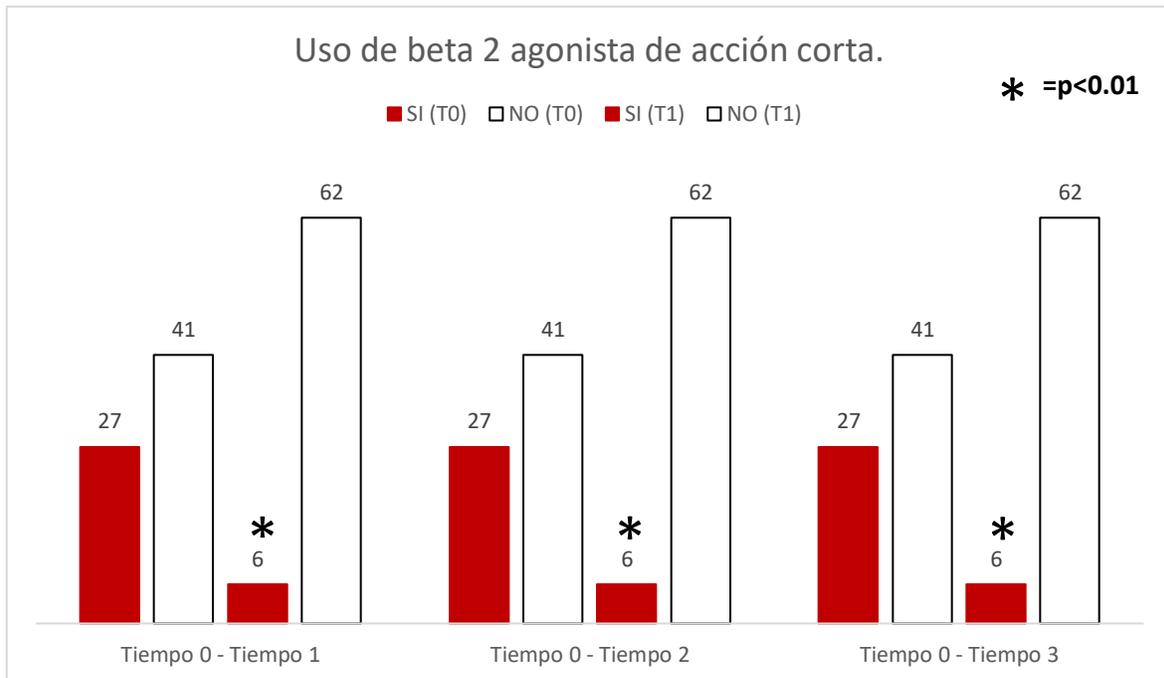


Gráfico 18. Comparación de pacientes con asma que utilizaron beta 2 agonista de acción corta entre tiempo 0 - tiempo 1, tiempo 0 – tiempo 2 y tiempo 0 – tiempo 3.

A pesar de que hubo mejoría en la función pulmonar en el grupo asma, el control clínico de la enfermedad continuó siendo mejor en el grupo EREA (58.6% vs. 35.29%, $p=0.005$). En este periodo, se observó mejor control clínico en los pacientes con EREA ($p>0.01$). Durante este periodo no se observaron diferencias significativas en el uso de ciclo de esteroides, uso de medicación de rescate, en número de crisis asmáticas ni en el uso de antagonista del receptor de leucotrienos entre ambos grupos (ver Tabla 2) (ver Gráficos 7-18).

Tiempo 2 (24 meses).

Dos años después de iniciar el seguimiento, la cifra de eosinófilos totales continuó siendo significativamente más elevada en el grupo de pacientes con EREA (400 vs.150 cels/mm³ $p=0.02$) y los niveles de IgE fueron muy similares entre ambos grupos (ver Tabla 3). (Ver Gráfico 1 y 2).

En los reportes de la función pulmonar, los pacientes con EREA tuvieron mejores valores de las cifras de CVF en porcentaje ($p=0.001$) así como en las cifras de VEF₁ en porcentaje ($p=0.001$) (ver Tabla 3) (ver Gráfico 3 y 4); en el resto de los parámetros medidos (relación CVF/VEF₁ y reversibilidad) (ver Gráfico 5 y 6) no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con EREA y asma ($p>0.05$). Los pacientes con EREA recibieron 3.6 veces más antagonista del receptor de leucotrienos (22% vs. 7.4% $p=0.02$; OR=3.6); pero, no se reportó diferencia significativa en el uso de esteroide vía oral, crisis asmáticas ni en el uso de medicación de rescate. Además, no se encontró diferencia significativa en el control clínico, ni en el uso de esteroide inhalado a dosis altas. En el tratamiento, se observó significancia estadística en el uso de ciclos de esteroide y crisis asmáticas, en los pacientes con asma ($p>0.01$), y uso de antagonista del receptor de leucotrienos en el grupo con EREA (ver Tabla 2). No se observó diferencia en el uso de beta 2 agonista de acción corta (ver Tabla 3).

Comparación entre el grupo de EREA y el grupo de asma.										
Variable	Tiempo 2 (2 años).					Tiempo 3 (5 años).				
	EREA	Asma	p	OR	CI 95%	EREA	Asma	p	OR	CI 95%
Eosinófilos (cels/mm ³)	400 (200-700)	200 (12.1-600)	0.005			400 (200-500)	150 (15-375)	0.018		
IgE (kU/mL)	129 (64.7-170)	432.5 (47.2-1388)	NS			96.1 (23-222.2)	55.1 (15.8-486)	0.713		
CVF (%)	98 (89-107.5)	69 (57-88)	0.001			100 (88-106.5)	85 (69-100.9)	0.002		
VEF ₁ (%)	87 (72.5-98)	50 (37-81)	0.001			85 (70.5-96.7)	73 (45-89)	0.005		
CVF/VEF ₁ (%)	75 (66.1-79.5)	66.6 (54.6-77)	0.011			75.6 (65.8-83.4)	74 (53-92)	0.623		
Reversibilidad (%)	9 (2.20)	8 (4-16)	0.36			8 (4-15)	8 (4.8-139)	0.602		
Dosis alta de ICS (%)	32 (42.7)	20 (29.3)	0.141	1.78	(0.89-3.57)	25 (33.8)	21 (31)	0.893	1.11	(0.55-2.26)
Control clínico	48 (64.6)	35 (51.2)	0.178	1.67	(0.85-3.27)	50 (67)	39 (58)	0.329	1.48	(0.75-2.93)
Uso de esteroide vía oral durante 6 meses.	2 (2.7)	2 (2.9)	1	0.94	(0.12-6.6)	2 (2.7)	0 (0)			
Uso de ciclo de esteroide.	32 (42.6)	46 (67.7)	0.004	0.35	(0.17-0.70)	13 (17.3)	10 (14.7)	0.84	1.21	(0.49-2.98)
Uso de antagonista del receptor de leucotrienos.	22 (29.3)	4 (5.9)	0.0006	6.64	(2.15-20.47)	26 (34.7)	8 (11.8)	0.002	3.97	(1.65-9.57)
Crisis asmática en el último año.	22 (29.3)	43 (63.3)	0.0009	0.24	(0.11-0.48)	7 (9.3)	7 (10.3)	1	0.89	(0.29-2.70)
Uso de agonista beta-2 de rescate en último año.	21 (28)	27 (39.7)	0.19	0.59	(0.29-1.18)	9 (12)	6 (8.8)	0.72	1.4	(0.47-4.18)

Tabla 3. Comparación entre el grupo EREA vs. Asma, tiempos 2 y tiempo 3.

Tiempo 3 (5 años).

Posterior a 5 años del inicio del seguimiento, no hubo significancia estadística en el conteo total de eosinófilos, ni en los niveles totales de IgE (ver Tabla 3). (Ver Gráfico 1 y 2). Por el contrario, la función pulmonar de los pacientes con EREA fue mejor tanto en CVF en porcentaje (100% vs. 85% $p=0.002$) como en VEF₁ (85% vs. 73% $p=0.005$) (ver Gráfico 3 y 4). La relación CVF/VEF₁ y reversibilidad no tuvieron relevancia estadística (ver Gráfico 5 y 6). Referente al tratamiento persistió mayor uso de antagonista del receptor de leucotrienos ($p=0.002$) en pacientes con EREA. No hubo diferencia estadística en el uso de esteroide vía oral, número de crisis asmáticas ni en el uso de medicamentos de rescate en el último año de estudio. De acuerdo al control clínico del asma, el valor de esta variable fue menor en el grupo EREA, sin embargo, no presentó significancia estadística entre ambos grupos, posterior a 5 años de evaluación ($p>0.05$). No hubo significancia estadística en el control del asma ni en el uso de esteroide inhalado en ambos grupos. Al final del estudio, los pacientes con EREA continuaron utilizando de manera significativa los antagonistas del receptor de leucotrienos ($p>0.01$). No se observaron cambios estadísticamente significativos en el uso de ciclo de esteroide, uso de medicación de rescate ni en el número de crisis asmáticas en el último año, entre ambos grupos (ver Tabla 3).

COMPARACIÓN ENTRE TIEMPOS POR PACIENTES DEL MISMO GRUPO.

B. Comparación EREA vs. EREA

Durante el seguimiento, en los pacientes con EREA no se modificaron los conteos de eosinófilos ni las cifras de IgE de manera significativa. Tampoco se encontró diferencia significativa en los parámetros de la función pulmonar [CVF, VEF₁, relación CVF/VEF₁ y reversibilidad ($p>0.05$)] (ver Gráfico 1-4).

En cuanto al tratamiento, se observó mejoría en los pacientes ya que ameritaron menos ciclos de esteroide vía oral ($p=0.001$) (ver Gráfico 7), reportaron menos crisis

asmáticas ($p=0.003$) (ver gráfico 11) y, por lo tanto, menor uso de beta 2 agonistas de rescate ($p=0.02$) (Ver gráfico 12).

El uso de antagonista del receptor de leucotrienos permaneció muy similar a través del tiempo, a excepción del tiempo 1, en el cual se documentó una disminución estadísticamente significativa respecto al t0 ($p>0.01$) (Ver gráfico 10). En cuanto al uso de ciclo de esteroide vía oral disminuyó significativamente desde el inicio ($p>0.01$), manteniéndose así hasta el término del estudio (ver gráfico 9). El uso de medicación de rescate se redujo significativamente entre el tiempo 0 y el tiempo 1, posteriormente su consumo fue muy similar a través del tiempo (gráfico 12). Asimismo, las crisis asmáticas en este grupo de pacientes, disminuyeron casi 4 veces entre el tiempo 0 y tiempo 1 y permanecieron de forma muy similar en el resto del seguimiento. No se documentaron cambios estadísticamente significativos en el control del asma, el cual fue adecuado en el 65% de los pacientes. (Ver Tabla 4 y 5) (Ver Gráfico 8).

A partir del reclutamiento (tiempo 0) en adelante, no se registraron ingresos de pacientes la terapia intensiva o muertes, en ninguno de los dos grupos.

Comparación entre el grupo de EREA.										
Variable										
	Tiempo 0	Tiempo 1	p	OR	CI 95%	Tiempo 0	Tiempo 2	p	OR	CI 95%
Eosinófilos (cels/mm³)	400 (200-700)	300 (225-400)	0.172			400 (200-700)	400 (300-800)	0.233		
IgE (kUI/mL)	129 (64.7-170)	94.8 (46.8-232)	0.31			129 (64.7-170)	114.5 (73.8-188.5)	0.263		
CVF (%)	98 (89-107.5)	102 (86.5-112.7)	0.77			98 (89-107.5)	100 (87.7-109.2)	0.706		
VEF₁ (%)	87 (72.5-98)	90.5 (67.5-106)	0.78			87 (72.5-98)	89 (76-100)	0.845		
CVF/VEF₁ (%)	75 (66.1-79.5)	76.5 (69-80.7)	0.09			75 (66.1-79.5)	77 (66.5-83.5)	0.201		
Reversibilidad (%)	9 (2-20)	7 (2-17.7)	0.064			9 (2.20)	8.5 (4-11)	0.474		
Dosis alta de ICS (%)	23 (30.5)	19 (25)	0.584	0.76	(0.37-1.56)	23 (30.5)	32 (42.7)	0.175	1.68	(0.86-3.29)
Control clínico	47 (62.1)	44 (52)	0.738	0.84	(0.43-1.62)	47 (62.1)	48 (64.6)	1	1.05	(0.54-2.05)
Uso de esteroide vía oral durante 6 meses.	2 (2.7)	0 (0)	SD	SD	SD	2 (2.7)	2 (2.7)	1	1	(0.13-7.29)
Uso de ciclo de esteroide.	32 (42.6)	12 (16)	0.001	3.9	(1.81-8.42)	32 (42.6)	16 (21.3)	0.008	2.74	(1.33-5.62)
Uso de antagonista del receptor de leucotrienos.	22 (29.3)	7 (9.3)	0.003	4.03	(1.60-10.15)	22 (29.3)	17 (22.7)	0.45	1.41	(0.67-2.95)
Crisis asmática en el último año.	22 (29.3)	6 (8)	0.001	4.77	(1.80-12.60)	22 (29.3)	10 (13.3)	0.028	2.69	(1.75-6.19)
Uso de agonista beta-2 de rescate en último año.	21 (28)	7 (9.3)	0.006	3.77	(1.49-9.54)	21 (28)	12 (16)	0.11	2.04	(0.92-4.53)

Tabla 4. Comparación entre el grupo EREA, tiempos 0 – tiempo 1 y tiempo 0 – tiempo 2.

Comparación entre el grupo de EREA.					
Variable					
	Tiempo 0	Tiempo 3	p	OR	CI 95%
Eosinófilos (cels/mm³)	400 (200-700)	400 (200-500)	0.207		
IgE (kUI/mL)	129 (64.7-170)	96.1 (23-222.2)	0.463		
CVF (%)	98 (89-107.5)	100 (88-106.5)	0.928		
VEF₁ (%)	98 (89-107.5)	100 (88-106.5)	0.928		
CVF/VEF₁ (%)	75 (66.1-79.5)	76.5 (69-80.7)	0.011		
Reversibilidad (%)	9 (2-20)	8 (4-15)	0.271		
Dosis alta de ICS (%)	23 (30.5)	19 (25)	0.585	0.76	(0.37-1.58)
Control clínico	47 (62.1)	44 (52)	0.738	0.84	(0.43-1.62)
Uso de esteroide vía oral durante 6 meses.	2 (2.7)	2 (2.7)	1	1	(0.13-7.29)
Uso de ciclo de esteroide.	32 (42.6)	13 (17.3)	0.001	3.54	(1.67-7.53)
Uso de antagonista del receptor de leucotrienos.	22 (29.3)	26 (34.7)	0.59	0.78	(0.33-1.55)
Crisis asmática en el último año.	22 (29.3)	7 (9.3)	0.003	4.06	(1.60-10.15)
Uso de agonista beta-2 de rescate en último año.	21 (28)	9 (12)	0.024	2.85	(1.20-6.73)

Tabla 5. Comparación entre el grupo EREA, tiempo 0 – tiempo 3.

C. Comparación Asma vs. Asma

Entre los pacientes con asma se observó un descenso progresivo de los niveles de IgE durante el seguimiento sin embargo no fue estadísticamente significativo, este fenómeno no se presentó con los conteos de eosinófilos, los cuales se mantuvieron estables. En cuanto a la función pulmonar a los 12 meses después de iniciado el estudio, se documentó mejora en el CVF en porcentaje ($p=0.003$ y $p=0.007$) así como en VEF₁ ($p=0.01$, $p=0.02$) (ver Gráfico 3 y 4). A partir de ese momento, en los siguientes tiempos en los que se midió la función pulmonar, se observó una

tendencia a la disminución del VEF₁ entre el tiempo 1 y 2, siendo muy similar a los valores del tiempo basal (ver Tabla 6 y 7).

Comparación entre el grupo asma.										
Variable										
	Tiempo 0	Tiempo 1	p	OR	CI 95%	Tiempo 0	Tiempo 2	p	OR	CI 95%
Eosinófilos (cels/mm ³)	200 (12.1-600)	200 (100-325)	0.118			200 (12.1-600)	150 (40-600)	0.373		
IgE (kU/mL)	432.5 (47.2-1388)	263 (21.4-1371)	0.655			432.5 (47.2-1388)	197 (90.6-477.7)	SD		
CVF (%)	69 (57-88)	91 (1.4-2.7)	0.007			69 (57-88)	89 (64.5-98.5)	0.064		
VEF ₁ (%)	50 (37-81)	83.5 (48.2-92.5)	0.021			50 (37-81)	69 (45-91.5)	0.6		
CVF/VEF ₁ (%)	66.6 (54.6-77)	76 (66-82)	0.189			66.6 (54.6-77)	74 (61.8-84)	0.147		
Reversibilidad (%)	8 (4-16)	7 (3-12.5)	0.38			8 (4-16)	8 (4.5-19.5)	0.356		
Dosis alta de ICS (%)	36 (52.4)	22 (33)	0.024	2.35	(1.17-4.71)	36 (52.4)	20 (29.3)	0.009	2.7	(1.33-5.4)
Control clínico	23 (34.1)	24 (35)	0	0.93	(0.46-1.90)	23 (34.1)	35 (51.2)	0.056	0.48	(0.24-0.96)
Uso de esteroide vía oral durante 6 meses.	2 (2.9)	0 (0)	SD			2 (2.9)	0 (0)			
Uso de ciclo de esteroide.	46 (67.6)	14 (20.6)	0.001	8.44	(3.86-18.47)	46 (67.6)	10 (14.7)	0.001	12.1 2	(5.22-28.14)
Uso de antagonista del receptor de leucotrienos.	4 (5.9)	5 (7.4)	1	0.78	(0.20-3.06)	4 (5.9)	5 (7.4)	1	0.78	(0.20-3.06)
Crisis asmática en el último año.	43 (63.3)	8 (11.8)	0.001	12.9	(5.31-31.32)	43 (63.3)	4 (5.9)	0.001	27.5 2	(8.94-84.68)
Uso de agonista beta-2 de rescate en último año.	27 (39.8)	6 (8.8)	0.001	6.8	(2.58-17.92)	27 (39.8)	6 (8.8)	0.001	6.8	(2.58-17.92)

Tabla 6. Comparación entre el grupo asma, tiempos 0 – tiempo 1 y tiempo 0 – tiempo 2.

Comparación entre el grupo asma.					
Variable	Tiempo 0 – tiempo 3				
	Tiempo 0	Tiempo 3	p	OR	CI 95%
Eosinófilos (cels/mm ³)	200 (12.1-600)	150 (15-375)	0.969		
IgE (kU/mL)	432.5 (47.2-1388)	55.1 (15.8-486)	SD		
CVF (%)	69 (57-88)	85 (69-1009)	0.09		
VEF ₁ (%)	50 (37-81)	73 (45-89)	0.217		
CVF/VEF ₁ (%)	66.6 (54.6-77)	74 (53-92)	0.422		
Reversibilidad (%)	8 (4-16)	8 (4.8-139)	0.298		
Dosis alta de ICS (%)	36 (52.4)	21 (31)	0.015	0.39	(0.19-0.80)
Control clínico	23 (34.1)	39 (58)	0.009	2.63	(1.31-5.27)
Uso de esteroide vía oral durante 6 meses.	2 (2.9)	0 (0)			
Uso de ciclo de esteroide.	46 (67.6)	10 (14.7)	0.001	12.1 2	(5.22-28.14)
Uso de antagonista del receptor de leucotrienos.	4 (5.9)	8 (11.8)	0.36	0.46	(0.13-1.63)
Crisis asmática en el último año.	43 (63.3)	7 (10.3)	0.001	14.9 8	(5.94-37.78)
Uso de agonista beta-2 de rescate en último año.	27 (39.8)	6 (8.8)	0.001	6.8	(2.58-17.92)

Tabla 7. Comparación entre el grupo asma, tiempos 0 – tiempo 3.

Con respecto al tratamiento, no se encontraron diferencias significativas en el uso de antagonista del receptor de leucotrienos en el periodo que comprendió este estudio (ver Gráfico 10). El uso de ciclo de esteroides vía oral, disminuyó significativamente entre el tiempo 0 y el tiempo 1, posteriormente, continuó disminuyendo su uso, sin embargo, no se encontraron cambios estadísticamente significativos ($p=0.001$) (ver Gráfico 9). Las crisis asmáticas disminuyeron 5 veces menos en el tiempo 1 en comparación con el 0; a partir de ese momento, continuaron disminuyendo las crisis asmáticas hasta el final del seguimiento (Gráfico 11). Asimismo, el uso de beta 2 agonista de acción corta, fue significativamente menor en el tiempo 1 comparado con el tiempo 0, este

comportamiento fue similar a lo largo del estudio (ver Gráfico 12). El control del asma disminuyó en el periodo que comprende el tiempo 0 y el tiempo uno, posteriormente mejoró a lo largo del estudio hasta aproximadamente 60% siendo muy similar al grupo de pacientes con EREA.

DISCUSIÓN

El presente estudio demostró que los pacientes con EREA tenían mejor función pulmonar y control clínico del asma desde el momento del reclutamiento hasta el tiempo final; no obstante, el grupo asma mejoró estos parámetros respecto al tiempo basal. Actualmente no existe en la literatura mundial estudios que documenten el seguimiento del asma de los pacientes con EREA a largo plazo.

Al ser una enfermedad poco frecuente y poco estudiada, consideramos que esta investigación puede favorecer a los clínicos a comprender la evolución del asma en pacientes que presentan este fenotipo específico de asma y así contribuir a mejorar su calidad de vida.

Respecto a las variables demográficas los pacientes con EREA tenían características similares a los descritos en otras series publicadas (predominancia del sexo femenino con edad al diagnóstico de esta enfermedad en la cuarta década de la vida) (26) (27); estas variables, así como el IMC y el antecedente tabáquico no fueron diferentes al grupo de comparación.

En cuanto a los conteos de eosinófilos séricos estos fueron mayores en el grupo EREA en comparación con el grupo asma, lo cual es una característica de este fenotipo de asma (asma eosinofílica no alérgica). En cambio, los niveles de IgE fueron mayores en el grupo asma, lo cual puede ser sugerente del estado de atopia, hallazgo habitual del principal fenotipo de asma (asma alérgica). (28) En este contexto ambos grupos tenían similar proporción de sensibilidad alérgica por el método más comúnmente empleado. Existen estudios clínico-genéticos que han reportado distribuciones similares respecto a esta variable. (29)

La función pulmonar (FP) fue mejor en el grupo de pacientes con EREA en comparación con el grupo asma desde el tiempo 0 y hasta el final de la evaluación. Este es un hallazgo frecuente en estudios clínico genéticos. (30) (31) La FP del grupo EREA se mantuvo sin variaciones significativas, por el contrario, en el grupo de pacientes con asma se observó una mejoría en los primeros 12 meses. Estudios que han evaluado el asma a largo plazo (12 años), han documentado mejoría solo del 3% en la función pulmonar en pacientes que tienen un buen control del asma;

(22) lo anterior puede explicar la variación no significativa que se presentó en el grupo EREA. A diferencia de los estudios que evalúan metas terapéuticas a corto plazo donde se describe mejoría en el VEF1 de alrededor del 12% y 200ml en poblaciones “vírgenes” a tratamiento médico. (32) En este estudio esto se presentó de manera más notoria en pacientes con asma al tiempo 1. En este contexto, al inicio se reportó obstrucción pulmonar tomando en cuenta la relación CVF/VEF1 de acuerdo al GINA 2014 en el grupo de asma en comparación con el grupo EREA, sin embargo, posterior a 12 meses hasta el término del estudio esta relación mejoró y permaneció semejante entre ambos grupos. En el grupo de pacientes con EREA, no se observó obstrucción de acuerdo a las guías GINA ni de acuerdo a la última actualización de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT 2020), que toman como punto de corte una relación de CVF/VEF1 <70% para este rubro. En cambio, los pacientes del grupo de pacientes con asma presentaron cifras por debajo de este valor solo en el tiempo 0, restaurando a partir del tiempo 1. (33) (32)

En la literatura actual se ha documentado que los pacientes con EREA responden a dosis convencionales de ICS-LABA, sin embargo, esta información corresponde a consenso de expertos, sin embargo, no existen estudios que respalden esta información.(3) A pesar de que los pacientes con EREA padecen un fenotipo de asma que se controla con ICS-LABA, sin necesariamente llegar a dosis altas, en las guías de manejo de esta enfermedades recomienda el uso de antagonista del receptor de leucotrienos, ya que en estos pacientes tienen una sobreproducción de cisteinil leucotrienos secundario a la sobre producción de ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa (3). Sin embargo, en nuestra serie esta recomendación solo aplicó en el 30% de los casos, es probable que solo esta proporción de pacientes lo necesiten para lograr beneficios clínicos.

Otro de los hallazgos de este trabajo, fue que los pacientes de ambos grupos ameritaron menos ciclos de esteroide y uso de beta 2 agonistas a través del tiempo, siendo esta cifra mayor en el tiempo basal, y con disminución de este a lo largo del tiempo. Este hecho apoya que los pacientes de ambos grupos hayan tenido control del asma durante el periodo del estudio, el cual aumento a partir de los 12 meses

de haber iniciado el seguimiento. En la literatura se ha reportado que el uso con adecuadas dosis y adherencia de ICS-LABA disminuye la necesidad de ciclos de esteroide vía oral y medicación de rescate. (34) (35) (36) (37)

De acuerdo a este estudio, las crisis asmáticas fueron significativamente mayores en el grupo de asma en comparación con el grupo de EREA durante los primeros 12 meses. Interesantemente, este fue el periodo en el cual se reportó la mejor función pulmonar en el grupo de pacientes con asma. Se ha documentado que a menor FEV1, aumenta el riesgo de exacerbaciones del asma y viceversa. Premisa que justifica la evolución de estas variables a través del estudio. (38)

El control clínico fue significativamente mayor en el grupo EREA al inicio del estudio, sin embargo, a los 12 meses, el control fue similar entre ambos grupos hasta el final del estudio. En el pasado se consideraba al EREA como un fenotipo de asma grave, por ejemplo, GINA 1995 definía este concepto como: VEF1 <60% del predicho, 30% de variabilidad en VEF1, exacerbaciones frecuentes, síntomas nocturnos y limitación de la actividad física. Por su parte, el estudio ENFUMOSA 2010 explica que el asma grave la padecen un grupo de pacientes que muestran una respuesta reducida a la terapia convencional y experimentan una mayor morbilidad y una peor calidad de vida que aquellos asmáticos cuya enfermedad está adecuadamente controlada por dicha terapia. Actualmente LA ATS/ERS establece como asma grave a la presencia de síntomas que permanecen descontrolados a pesar de un tratamiento óptimo o el requerimiento de dosis altas de ICS-LABA para alcanzar un adecuado control de la enfermedad y evitar exacerbaciones. (40) (39)

A pesar de lo encontrado en este estudio, es necesario realizar más investigaciones en el futuro para continuar determinando el comportamiento del asma en pacientes con EREA, con variables que auxilien a los médicos a realizar un diagnóstico temprano y realizar un seguimiento multidisciplinario de estos pacientes y sus comorbilidades.

Debido a la metodología empleada, como limitante de este estudio nos percatamos de que existe una diferencia en el tiempo entre función pulmonar y control clínico del paciente debido a distintos factores, el más importante de ellos radica en la

medición de la función pulmonar (a través de espirometría) y la evaluación clínica por el médico. Consideramos que este punto se pudiese efficientizar al contar con recursos necesarios para medir la función pulmonar del paciente al momento de su consulta. Otra limitante fue que no se realizaron mediciones de biomarcadores asociados al diagnóstico de EREA (LTE4 en orina, PGD2 sérica), necesarios para corroborar los hallazgos significativos que se presentan en la actual tesis.

Por otro lado, en este estudio no se evaluó el bienestar y/o la calidad de vida y tampoco se midió el grado de adherencia al tratamiento de los pacientes debido a que no existen instrumentos validados que midan dichas variables y que se encuentren adaptados a la población mexicana.

Una de las perspectivas que pudiesen considerarse después de realizar este estudio, es que es necesario medir la función pulmonar al momento de la consulta a través de la espirometría, así como contar con otros parámetros como la flujometría misma que puede realizar el paciente en su domicilio. Además, medir otros marcadores de bienestar (AQLQ, RQLQ, SNOT-22, o ACT), u otros marcadores clínico-moleculares como medición de LTE4, LTD4, PGD2 y/o análisis de células en esputo (eosinófilos y neutrófilos) así como análisis genéticos y post-traduccionales. Asimismo, es importante considerar la terapia biológica como piedra angular del tratamiento de pacientes con asma grave, para mejorar calidad de vida y mejorar pronóstico a largo plazo reservando solo en casos seleccionados el uso de coadyuvantes (antagonista del receptor de leucotrienos).

CONCLUSIONES

Los pacientes con EREA que reciben tratamiento con CSI-LABA mantienen una adecuada función pulmonar y control clínico a lo largo del tiempo con base en las guías GINA en comparación con los pacientes con asma. Siendo este hallazgo el que valida el consenso de expertos respecto al diagnóstico, seguimiento y tratamiento del asma en pacientes con EREA.

El 30% de los pacientes con EREA necesitan tratamiento con agonistas inversos de los receptores de leucotrienos para mantener una adecuada función pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Sep 13;379(11):1060–70. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1712125>
2. Narayanankutty A, Reséndiz-Hernández JM, Falfán-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). Vol. 46, *Clinical Biochemistry*. 2013. p. 566–78.
3. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (NERD)—a EAACI position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Jan 1;74(1):28–39.
4. Pavón-Romero GF, Pérez-Rubio G, Ramírez-Jiménez F, Ambrocio-Ortiz E, Merino-Camacho CR, Falfán-Valencia R, et al. IL10 rs1800872 is associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease in Mexican-Mestizo patients. *Biomolecules*. 2020 Jan 1;10(1).
5. Pavón-Romero GF, Ramírez-Jiménez F, Roldán-Alvarez MA, Terán LM, Falfán-Valencia R. Physiopathology and genetics in aspirin-exacerbated respiratory disease. Vol. 43, *Experimental Lung Research*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 327–35.
6. Kanaoka Y, Austen KF. Roles of cysteinyl leukotrienes and their receptors in immune cell-related functions. In: *Advances in Immunology*. Academic Press Inc.; 2019. p. 65–84.
7. Ban GY, Youn DY, Ye YM, Park HS. Increased expression of serine palmitoyl transferase and ORMDL3 polymorphism are associated with eosinophilic inflammation and airflow limitation in aspirin-exacerbated respiratory disease. *PLoS One*. 2020 Oct 1;15(10 October).
8. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal

Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 Jul 1;5(4):1061-1070.e3.

9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014 Feb 1;43(2):343–73.
10. Hagan JB, Laidlaw TM, Divekar R, O'Brien EK, Kita H, Volcheck GW, et al. Urinary Leukotriene E4 to Determine Aspirin Intolerance in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 Jul 1;5(4):990-997.e1.
11. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD Ia, Jolla C, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma Detection by oral challenge. Vol. 50, Army-sponsored Allergy Fellowship Trainee.
12. Raymond Zeiss C, Lackey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma.
13. Wierczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G, Stręk P, Ćmiel A, Gielicz A, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: A double-blind study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Oct 1;134(4):883–90.
14. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. Clinical Communications Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD [Internet]. Available from: www.jaci-inpractice.org.
15. Mustafa SS, Vadamalai K, Scott B, Ramsey A. Dupilumab as Add-on Therapy for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis in Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2021 May 1;35(3):399–407.
16. Yong M, Wu YQ, Howlett J, Ballreich J, Walgama E, Thamboo A. Cost-effectiveness analysis comparing dupilumab and aspirin desensitization therapy for

chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Dec 1;11(12):1626–36.

17. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020 Sep 1;146(3):595–605.
18. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. Vol. 69, *Allergology International*. Japanese Society of Allergology; 2020. p. 167–77.
19. Walters KM, Waldram JD, Woessner KM, White AA. Long-term Clinical Outcomes of Aspirin Desensitization With Continuous Daily Aspirin Therapy in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2018 Jul 1;32(4):280–6.
20. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2003 Mar 1;90(3):338–41.
21. Porpodis K, Papakosta D, Manika K, Kontakiotis T, Gaga M, Sichletidis L, et al. Long-term prognosis of asthma is good - A 12-year follow-up study. Influence of treatment. *Journal of Asthma.* 2009 Aug;46(6):625–31.
22. Vähätalo I, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Kankaanranta H. Inhaled corticosteroids and asthma control in adult-onset asthma: 12-year follow-up study. *Respir Med.* 2018 Apr 1;137:70–6.
23. Vähätalo I, Kankaanranta H, Tuomisto LE, Niemelä O, Lehtimäki L, Ilmarinen P. Long-term adherence to inhaled corticosteroids and asthma control in adult-onset asthma. *ERJ Open Res.* 2021 Jan;7(1):00715–2020.
24. Veit C, Herrera R, Weinmayr G, Genuneit J, Windstetter D, Vogelberg C, et al. Long-term effects of asthma medication on asthma symptoms: an application of the targeted maximum likelihood estimation. *BMC Med Res Methodol.* 2020 Dec 1;20(1).

25. Tupper OD, Ulrik CS. Long-term predictors of severe exacerbations and mortality in a cohort of well-characterised adults with asthma. *Respir Res.* 2021 Dec 1;22(1).
26. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Vol. 56, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2019. p. 219–33.
27. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. Vol. 68, *Allergology International*. Japanese Society of Allergology; 2019. p. 289–95.
28. 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 Feb 15;181(4):315–23.
29. Bochenek G, Szafraniec K, Kuschill-Dziurda J, Nizankowska-Mogilnicka E. Factors associated with asthma control in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Respir Med.* 2015 May 1;109(5):588–95.
30. Shin SW, Park BL, Chang HS, Park JS, Bae DJ, Song HJ, et al. Exonic variants associated with development of aspirin exacerbated respiratory diseases. *PLoS One.* 2014 Nov 5;9(11).
31. Tan DJ, Bui DS, Dai X, Lodge CJ, Lowe AJ, Thomas PS, et al. Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. Vol. 30, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2021. p. 1–14.
32. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal.* 2005 Nov;26(5):948–68.
33. Latinoamericana De Tórax A, De D, Especial AE. Asociación Latino-Americana de Tórax • Associação Latino-Americana do Tórax SOCIEDADES PARTICIPANTES

Asma Grave Basada en Evidencia Latinoamericana de [Internet]. 2020. Available from: www.alatorax.org

34. Gaga M, Zervas E. Oral steroids in asthma: A double-edged sword. Vol. 54, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
35. Maijers I, Kearns N, Harper J, Weatherall M, Beasley R. Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. European Respiratory Journal. 2020 Jan 1;55(1).
36. Nannini LJ, Luhnig S, Rojas RA, Antunez JM, Miguel Reyes JL, Cano Salas C, et al. Position statement: asthma in Latin America. IS short-acting beta-2 agonist helping or compromising asthma management? Vol. 58, Journal of Asthma. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 991–4.
37. Bloom Claudia Cabrera Sofie Arnetorp Karen Coulton Cassandra Nan Ralf J P van der Valk Jennifer K Quint CI. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting b 2-Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12631229>.
38. Quezada W, Kwak ES, Reibman J, Rogers L, Mastronarde J, Teague WG, et al. Predictors of asthma exacerbation among patients with poorly controlled asthma despite inhaled corticosteroid treatment. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2016 Feb 1;116(2):112–7.
39. Abraham B, Antó JM, Barreiro E, Bel EHD, Bonsignore G, Bousquet J, et al. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Respiratory Journal. 2003 Sep 1;22(3):470–7.
40. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. European Respiratory Journal. 2014 Feb 1;43(2):343–73.