



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TITULO DE TESIS:**

**“USO DE BIOLÓGICOS EN ASMA GRAVE NO CONTROLADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA 2020-2023”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN ALERGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DRA. MARÍA ISABEL SOLÍS GAMBOA**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. SANDRA BAUTISTA GARCÍA.**

**TUTOR METODOLÓGICO**

**DRA MARÍA LUISA DÍAZ GARCÍA**

**CIUDAD DE MEXICO, 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

TÍTULO DE TESIS:

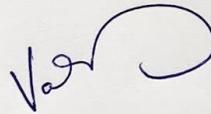
“USO DE BIOLÓGICOS EN ASMA GRAVE NO CONTROLADA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
2020-2023”



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. SANDRA BAUTISTA GARCÍA  
TUTOR DE TESIS



ASESORA METODOLÓGICA  
DRA. MARÍA LUISA DÍAZ GARCÍA

## ÍNDICE

MARCO TEÓRICO .....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACIÓN .....	19
OBJETIVOS .....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	20
TAMAÑO DE MUESTRA .....	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN .....	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
APÉNDICES .....	31



## 1. TÍTULO

### USO DE BIOLÓGICOS EN ASMA GRAVE NO CONTROLADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA 2020-2023

## 2. AUTORES

Dra. María Isabel Solís Gamboa

Tutor: Dra. Sandra Bautista García

## 3. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

### 1. INTRODUCCIÓN

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, en personas con predisposición genética, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, ya sea total o parcialmente reversible, por la acción medicamentosa o espontáneamente. <sup>(1)</sup> Generalmente se presenta con antecedentes de sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo y en intensidad, asociados con una obstrucción variable del flujo de aire.

El asma en la edad pediátrica es un problema de salud generalizado debido a su prevalencia epidémica, afectando a más de 300 millones de personas alrededor del mundo. Múltiples estudios transversales y cohortes demuestran que el asma comienza en la infancia en una gran proporción de casos. El diagnóstico adecuado en niños puede representar mayor dificultad que en edad adulta, debido a los cambios permanentes en el desarrollo pulmonar, el fuerte impacto de los factores ambientales en las vías respiratorias, el proceso de madurez inmunológica y el uso de algunas herramientas de diagnóstico hacen que el asma sea más difícil de diagnosticar. <sup>(2)</sup>

El asma grave no controlada (AGNC) se puede definir como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de CSI y broncodilatadores a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo periodo.<sup>(3) (4)</sup>

Es importante tener evidencia para un diagnóstico de asma con una evaluación de su gravedad, revisión de las comorbilidades, factores de riesgo y una evaluación de que el tratamiento es proporcional a la gravedad, además si se han cumplido los tratamientos prescritos y si la terapia inhalada se ha administrado adecuadamente.<sup>(5)</sup>

Para lograr el control se han desarrollado medicamentos biológicos, también conocidos como medicamentos monoclonales con el objetivo de controlar síntomas, disminuir ingresos hospitalarios, exacerbaciones y uso de medicamentos; estos medicamentos son anticuerpos, en este caso contra objetivos inflamatorios, como anti-IL5, anti-IL5Ra y anti-IL4Ra, que son parte de la inflamación T2.

La decisión de tratamiento biológico se basa en el fenotipo de asma, después de 4-6 meses deben ser evaluados, comenzando con la verificación de la adherencia al tratamiento, hasta el cambio a una dosis y vía de administración diferentes, dirigiéndose a otra vía y midiendo anticuerpos y biomarcadores autoinmunes; si no hay inflamación eosinofílica presente, se deben considerar intervenciones para el asma no T2.<sup>(6)</sup>

En México no existen reportes hasta el momento de la experiencia del uso de biológicos en AGNC en pacientes pediátricos. Con este estudio se pretende describir los pacientes que reciben terapia biológica para control del asma, así como sus características epidemiológicas y evolución desde el inicio de su uso.

## **2. EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia del asma ha aumentado, en todo el mundo, desde 1990 a 2015 en un 12,6 %, sin embargo, la tasa de mortalidad estandarizada por edad ha disminuido casi un 59 %. Así mismo la prevalencia puede variar en función de la edad, por ejemplo en adolescentes se presenta entre el 10,6 % y el 13,4 %. En ámbitos rurales se encontró una prevalencia de asma del 13,4 % en adolescentes, ligeramente superior en el sexo femenino (13,7 % frente a 10,9 %).<sup>(7)</sup>

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) encuestó a una muestra representativa de 798.685 adolescentes de 13 a 14 años de edad en 233 centros de 97 países entre 2000 y 2003. En ISAAC se preguntó a estos adolescentes si habían experimentado sibilancias, un síntoma que es comúnmente atribuible al asma, en los 12 meses anteriores. El hallazgo crucial fue que la prevalencia de sibilancias recientes varió ampliamente entre países y entre centros dentro de los países. La prevalencia más alta ( $\geq 20\%$ ) se observó generalmente en los países de habla inglesa de Australasia, Europa y América del Norte, y en partes de América Latina. <sup>(8)</sup>

En 2016, el estudio Global Burden of Disease (GBD) estimó que había 339,4 millones de personas en todo el mundo afectadas por el asma. Esto representa un aumento del 3,6% en la prevalencia estandarizada por edad desde 2006.

## 2.1 MÉXICO

De acuerdo con la Fase tres del ISAAC en México, donde participaron diez centros de ocho ciudades, la prevalencia de sibilancias actuales (sibilancias en los últimos 12 meses) en adolescentes varió de 3.9% en la Ciudad de México a 14.4% en Victoria City, Tamaulipas. 6 Además, los factores de riesgo de asma en la Ciudad de México se identificaron utilizando datos de ISAAC Fase Tres. Los factores de riesgo más importantes para las sibilancias actuales fueron los síntomas de rinitis y eczema, así como el uso temprano y actual de paracetamol y antibióticos en escolares y adolescentes. El contacto materno con animales de granja en hombres de 6 a 7 años y el tabaquismo en hombres y mujeres de 13 a 14 años también fueron factores de riesgo para las sibilancias actuales. <sup>(9)</sup>

El estudio de fase I de la Red Global de Asma (GAN) ya tiene datos de cuatro centros. En niños de 6 a 7 años, hay un aumento en la prevalencia en el norte de la Ciudad de México, Toluca y la ciudad de Victoria, así como en el norte de la Ciudad de México, la ciudad de Victoria y Mexicali. En los niños de 13 a 14 años, hay una mayor prevalencia en el norte de la Ciudad de México y Mexicali. Dentro del norte de la Ciudad de México, el 26% de los posibles pacientes con asma entre los niños de 6 años han diagnosticado asma, de los cuales el 70% tiene un plan escrito para el tratamiento.

En cuanto al asma grave en edad pediátrica es más frecuente a partir de la edad escolar con una prevalencia del 2-5 %. Tiene una elevada morbilidad, costes y riesgo futuro de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). <sup>(7)</sup>

Se ha informado que la prevalencia de asma grave es del 3,6% entre los asmáticos que asisten a una clínica hospitalaria en los Países Bajos y del 4% al 6% en una cohorte sueca. En China, la incidencia de asma grave entre los asmáticos oscila entre 3,4 % y 8,3 %. En cuanto a las tasas de mortalidad por asma, entre 2011 y 2015 en los países de ingresos altos, se informa que son las más altas en el Reino Unido, Australia. Hasta un 12-30 % de los pacientes con AGNC puede tener otro diagnóstico que simula los síntomas de asma. <sup>(4)</sup>

### **3. HISTORIA**

La primera descripción escrita de un ataque de asma fue por un médico griego Aretaeus de Capadocia en el siglo II de la Era Común. La palabra "asma" proviene de una palabra griega "aazein" que significa "jadeo", pero los antiguos escritos médicos egipcios, hebreos, indios y otros también se refieren al asma.

Durante el siglo 20, los investigadores pensaron que la constricción del músculo liso de las vías respiratorias y la sensibilidad excesiva de las vías respiratorias a los estímulos externos (hiper-reatividad) era la característica clave del asma. En la década de 1980, se reconoció que la inflamación de las vías respiratorias era una característica cardinal, con cambios estructurales en las vías respiratorias (remodelación) presentes temprano en el desarrollo de la enfermedad. <sup>(2)</sup>

### **4. FISIOPATOLOGÍA**

La definición de endotipos de enfermedad basada en mecanismos fisiopatológicos clave se ha convertido en un desarrollo racional en el asma, ya que el enfoque impulsado por el endotipo ofrece una forma de diagnosticar, monitorear y estratificar mejor a los pacientes. Sobre la base de la principal vía inmunoinflamatoria afectada, se describen los endotipos tipo 2 alto (T2), tipo 2 bajo (no T2) y mixto para el asma grave, con varias vías fisiopatológicas compartidas, como los subtipos genéticos y epigenéticos, metabólicos, neurogénicos y remodeladores. <sup>(10)</sup>

#### **4.1 Asma T2**

Las hipótesis contemporáneas sugieren que las perturbaciones tisulares, en lugar del reconocimiento directo de antígenos, pueden ser el principal impulsor de la inmunidad T2. Las citocinas derivadas del epitelio y las ILC2 inician el asma T2 impulsando la activación de las células dendríticas (DC) y los cambios fenotípicos en las vías respiratorias, seguidos de su migración a los tejidos linfoides secundarios (SLT) donde presentan el alérgeno a las células T naïve y las orientan hacia un perfil T2. Las DC mieloides (mDC), las DC

plasmocitoides (pDC) y las DC derivadas de monocitos son actores clave en la respuesta inmune en el asma. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) mejora la expresión de CCR7 en CD1c + mDC de la mucosa, lo que les permite migrar a SLT. <sup>(8)</sup> IL-33 programa particularmente CD1c + mDC para impulsar la diferenciación de los linfocitos T auxiliares (Th) 2 de las células T CD4 + naïve en SLT.

El amiloide sérico A (SAA), un receptor de reconocimiento de patrones solubles (PRR), que actúa sobre el receptor 2 del péptido de formilo, es un potente inductor de IL-33. La despolimerización de SAA contribuye al potencial de polarización T2 de CD1c + mDC, lo que sugiere que el cambio conformacional o la modificación de las proteínas centinela inicia la cascada alérgica. Otros medidores también contribuyen a la maduración de las mDC CD1c+ de la mucosa. El factor estimulante de colonias 1 autoriza a los CD1c+ mDC a traficar a SLT después de la absorción de alérgenos. Los microARN (miARN) transferidos entre las células en vesículas extracelulares regulan las vías de señalización durante la inflamación. La secreción de miR-34a, miR-92b y miR-210 por BEC contribuye a la maduración de CD1c+ mDC durante la fase de sensibilización. CD141+ mDC están especializados en la presentación cruzada de antígenos y son cruciales para la defensa antiviral. Un estado activado en las mDC epiteliales CD141+ aumenta la disponibilidad de interferón (IFN)- $\gamma$ , protegiendo así del cebado de células Th2. <sup>(11)</sup>

Además, las CD plasmocitoides son fuentes relevantes de IFN tipo I y también protegen de las infecciones respiratorias virales. Es importante destacar que la unión del alérgeno a los complejos IgE/Fc $\epsilon$  RI en la superficie celular aboga la liberación de IFN tipo I por pDC, lo que podría explicar la mayor susceptibilidad a las exacerbaciones virales en pacientes con asma alérgica. Por otro lado, la CD derivada de monocitos son los principales orquestadores locales de la fase efectora del asma alérgica, ya que sobresalen en la liberación de quimiocinas (CCL13, CCL17, CCL18 y CCL24), reclutando células T y eosinófilos en las vías respiratorias y reactivando localmente las células Th2 de memoria. Los exosomas liberados por BEC estimulados con contactina-1 que contienen alérgenos que contienen alérgenos del polvo doméstico facilitan el reclutamiento, proliferación, migración y activación de CD derivadas de monocitos en cultivos celulares y en ratones. <sup>(12)</sup>

La fuente de IL-4 durante el cebado Th2 en SLT es un tema de debate. La progranulina, una glicoproteína liberada por BEC, macrófagos intersticiales y fibroblastos, desencadena la secreción de IL-4 por las células NKT. <sup>38</sup> Además de IL-4, otros factores regulan la polarización Th2 en SLT.

Las variantes genéticas en PAG1 se asociaron con el riesgo de asma. La deficiencia de PAG1 aumentó la diferenciación de Th2 y favoreció la sensibilización alérgica. <sup>(11)</sup>

La esfingomielinasa ácida, un regulador clave de la vía de la esfingosina-1-fosfato, promueve la inmunidad Th1 en las vías respiratorias. Los ratones deficientes en esfingomielinasa ácida tienen un alto número de células Th2 en el lavado broncoalveolar (BAL), pero redujeron IL-4 e IL-13 que finalmente se tradujeron en protección contra la inflamación T2. La proteína S es una glicoproteína con propiedades anticoagulantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas. La proteína S induce la liberación de IL-12 y TNF- $\alpha$  por mDC bronquiales, evitando así la polarización de Th2 y disminuyendo la AHR. <sup>(8)</sup>

IL-13 es una citocina verdaderamente pleiotrópica por su heterogeneidad de la fuente celular y las funciones posteriores. Recientemente se ha descrito un nuevo subendotipo de asma T2 grave, caracterizado por un aumento de los niveles de IL-13 BAL asociado con un aumento de neutrófilos sin eosinófilos, en asociación con bacterias patógenas: *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* sp. y *Streptococcus* sp. Esta población puede beneficiarse de una terapia dirigida a IL-4/IL-13, aunque el biomarcador de selección T2 "clásico", la eosinofilia en sangre o esputo, no se nota de inmediato. Por lo tanto, estos datos podrían traducirse en un cambio en los criterios de selección de los productos biológicos en el futuro. <sup>(5)</sup>

## **4.2 Asma no T2**

El asma no T2, conocida como asma no eosinofílica, abarca tanto los endotipos inflamatorios donde las citoquinas no T2 están involucradas en la patobiología del asma, como los endotipos no inflamatorios, que incluyen anomalías estructurales que involucran ASM y neuroinflamación. Los subendotipos de asma no T2 se pueden clasificar además de acuerdo con la naturaleza de la inflamación subyacente de las vías respiratorias, caracterizada por citometría de esputo y AHR. Las citocinas clave implicadas en el asma neutrofílica no T2 son IL-17, IL-8 e IL-6. <sup>(11)</sup>

### **4.2.1 Asma paucigranulocítica**

Abarca pacientes con ausencia de inflamación de las vías respiratorias (eosinofilia y neutrofilia) con síntomas persistentes y evidencia de AHR. Los mecanismos subyacentes para este endotipo pueden deberse a cambios en la MAPE o inflamación de las vías respiratorias no reflejados en la luz o detectados por citometría de esputo.

La heterogeneidad del endotipo de asma no T2 se confirmó en un análisis transcriptómico reciente del esputo. El asma paucigranulocítica se asoció con la fosforilación oxidativa en la ECB, mientras que el asma neutrofílica se caracterizó por la activación de ILC del grupo

1. La estimulación local de las células Th17 a menudo precede a la infiltración neutrofílica de las vías respiratorias. Las mutaciones en el gen de la proteína transmembrana, un regulador de la integridad epitelial, impulsan la proliferación de Th17.

La exposición crónica al benzo(a)pireno se asoció con el reclutamiento de neutrófilos, NKT y células T CD8+ a las vías respiratorias. Además, la inhalación de cloro contribuye al reclutamiento de macrófagos M1 y a la estimulación ILC del grupo 3. Las partículas de escape diésel actúan sinérgicamente.<sup>(3)</sup>

## 5. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES DEL ASMA GRAVE

Los fenotipos graves de asma se han asociado con factores genéticos, edad de aparición del asma, duración de la enfermedad, exacerbaciones, rinosinusitis y características inflamatorias. El asma grave de inicio en la primera infancia se caracteriza por sensibilización alérgica y antecedentes familiares fuertes de asma. Por otro lado, el asma grave de aparición tardía a menudo se relaciona con el sexo femenino y la reducción de la función pulmonar, la inflamación eosinofílica persistente, los pólipos nasales y la sinusitis, y la sensibilidad a la aspirina.<sup>(2)</sup>

La obesidad se asocia con asma grave infantil y de inicio en la edad adulta, pero su impacto puede diferir según la edad de inicio y el grado de alergia en la inflamación.<sup>(4)</sup>

El humo del tabaco y la contaminación ambiental del aire se consideraron factores de riesgo de asma más grave. El tabaquismo, la exposición a la contaminación del aire y la obesidad se relacionaron con la insensibilidad a los corticosteroides, también presente en el asma grave. Las exacerbaciones del asma grave son más frecuentes en las personas con comorbilidades como rinosinusitis, enfermedad gastroesofágica, infecciones respiratorias recurrentes y apnea obstructiva del sueño. La sensibilización al hongo, *Aspergillus fumigatus*, también se relacionó con el desarrollo de asma grave en adultos.<sup>(3)</sup>

Los pacientes con asma grave enfrentan los riesgos de deterioro de la función pulmonar, exacerbaciones recurrentes, efectos secundarios inducidos por corticosteroides y mortalidad, siendo mayor en aquellos con asma no controlada en comparación con aquellos con asma controlada. El riesgo futuro de exacerbaciones se puede predecir a partir de antecedentes de exacerbaciones, además de otros factores que incluyen antecedentes de tabaquismo, función pulmonar deficiente, pólipos nasales, obesidad y depresión comórbida. La pérdida de la función pulmonar en el asma grave se relacionó con la tasa de exacerbaciones, el uso de OCS y la edad.

La mortalidad más alta se relacionó con un control deficiente del asma y la presencia de obstrucción grave del aire libre. Los pacientes con asma grave que tomaban OCS tenían más comorbilidades que pueden estar relacionadas con la exposición sistémica a corticosteroides, como diabetes T2, obesidad, osteoporosis, hipertensión, cataratas y síntomas dispépticos que aquellos con asma más leve. <sup>(5)</sup>

La obstrucción de la mucosidad es otra característica reconocida del asma aguda grave y del asma mortal. Mediante un sistema de puntuación de obstrucción mucosa cuantificada, 67 % de los asmáticos con volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) de menos de 60 % previsto tenían tapones presentes en cuatro o más segmentos pulmonares. <sup>(7)</sup>

## **6. DIAGNÓSTICO DEL ASMA EN PEDIATRÍA**

En todo el mundo, alrededor del 40% de todos los niños pequeños tienen al menos un episodio de síntomas asmáticos como sibilancias, tos y disnea, y la prevalencia acumulada de sibilancias es casi del 50% a la edad de 6 años.

Aunque muchas personas diagnosticadas más tarde con asma presentan sus primeros síntomas durante el período preescolar, el diagnóstico de asma en niños en edad preescolar es difícil, lo que resulta en un tratamiento insuficiente de los niños asmáticos y un tratamiento excesivo de sibilancias transitorias. El asma también se manifiesta en niños en edad preescolar; Por lo tanto, se debe hacer un gran esfuerzo para evitar retrasos en el establecimiento de un buen plan de control del asma. <sup>(8)</sup>

### **6.1 Evaluación clínica**

El propósito de la anamnesis y un examen físico es confirmar que el niño en edad preescolar tiene un trastorno de sibilancias; para identificar el patrón de síntomas, la gravedad de la afección y cualquier posible desencadenante; y para buscar síntomas compatibles con otro diagnóstico o condición asociada. Cuanto más pequeño es el niño, mayor es la posibilidad de un diagnóstico alternativo (por ejemplo, reflujo gastroesofágico, fibrosis quística, síndrome de aspiración, deficiencia inmune, cardiopatía congénita o displasia broncopulmonar).

La anamnesis es el principal instrumento diagnóstico en la evaluación de las sibilancias preescolares en aquellos que no tienen sibilancias durante la consulta. Identificar con precisión las sibilancias de la historia puede ser difícil porque la palabra sibilancias es utilizada por los padres y los trabajadores de la salud de diferentes maneras. <sup>(2)</sup>

## **6.2 Examen físico**

Debido a que los síntomas del asma son variables, el examen físico del sistema respiratorio puede ser normal. El hallazgo físico anormal más típico es la sibilancia en la auscultación, un hallazgo que confirma la presencia de limitación del flujo de aire. Sin embargo, las sibilancias pueden estar ausentes o solo detectarse cuando el paciente exhala con fuerza, y pueden estar ausentes en el asma grave con limitación grave del flujo de aire. (14)

El nivel de estrechamiento de las vías respiratorias solo puede estimarse indirectamente evaluando el trabajo de la respiración (retracciones torácicas, aleteo nasal y uso de músculos respiratorios accesorios) y mediante la auscultación del tórax para evaluar la relación entre la espiración y la inspiración y el grado de sibilancias. El objetivo del examen físico adicional es identificar características inusuales o atípicas que sugieran otra afección subyacente y algunos signos de comorbilidades (p. ej., dermatitis atópica, edema conjuntivo irritado y persistente de la mucosa nasal, saludo alérgico y pliegue alérgico en el puente de la nariz).

## **6.3 GRADO DE OBSTRUCCIÓN**

La espirometría es una investigación extremadamente útil en medicina pulmonar. En enfermedades crónicas como el asma, está muy infrutilizado, no solo en la India sino también en otros países. Además de la falta de instalaciones para una buena espirometría en la mayoría de las ciudades y pueblos, y la atención inadecuada al control de calidad, incluso cuando está disponible, a menudo hay una comprensión deficiente e incertidumbre sobre por qué, cuándo y con qué frecuencia debe aconsejarse, así como sobre sus aplicaciones clínicas. Este comentario examina varias cuestiones relacionadas con el uso de la espirometría en el asma.<sup>(15)</sup>

Un aumento de 12% y 200 ml en el FEV1 o FVC indica capacidad de respuesta broncodilatadora. Sin embargo, tanto GINA como las guías británicas de asma de 2014 guardan silencio sobre el uso de la CVF como parámetro de evaluación. Hemos demostrado previamente que la mayoría de los pacientes de asma responden agudamente a un broncodilatador con un aumento tanto en el VEF1 como en la CVF o solo en el VEF1 cuando la CVF está en el rango normal. <sup>(16)</sup>

La clasificación previa de gravedad según las guías GINA en intermitente leve y persistente (leve / moderada / grave) se basó en los síntomas, la limitación de la actividad y el valor del FEV1. Sin embargo, en las guías GINA de 2014 se excluyó la espirometría para clasificar la gravedad del asma. La gravedad ahora se evalúa retrospectivamente a partir del nivel de tratamiento requerido para controlar los síntomas y las exacerbaciones y se clasifica en leve, moderada y grave. <sup>(2)</sup>

#### **6.4 BIOMARCADORES**

Los marcadores biológicos (biomarcadores) representan indicadores medibles que vinculan un endotipo con un fenotipo. Lamentablemente, los biomarcadores actuales no son precisos en la selección del endotipo específico de asma que responderá a un tratamiento dirigido. Un buen ejemplo es la observación de que la eosinofilia sanguínea predice la respuesta terapéutica a todas las intervenciones actualmente disponibles en el asma grave (es decir, anti-IL-5, anti-IL-4/IL-13 y anti-IgE). Además, los marcadores moleculares de la inflamación de las vías respiratorias T2 no difieren entre el asma eosinofílica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica eosinofílica (EPOC); sin embargo, la relación entre la eosinofilia y los marcadores T2 parece más débil en la EPOC que en el asma grave. Además, los biomarcadores son dinámicos y fluctúan temporalmente, reflejando la capacidad adaptativa para resistir perturbaciones externas. Los estudios longitudinales podrían cubrir esto, sin embargo, el muestreo repetido es muy exigente, lo que limita su aplicabilidad. En la actualidad, los obstáculos más destacados para el uso ubicuo de biomarcadores son su viabilidad y el costo de medir los síntomas. Se está trabajando para crear pruebas rápidas en el punto de atención que sean fáciles de usar y de bajo costo. El advenimiento de estos nuevos métodos combinados con conocimientos sobre estrategias de combinación de biomarcadores probablemente proporcionará información sólida que mejorará el diagnóstico y la gestión de enfermedades alérgicas. <sup>(17)</sup>

El óxido nítrico exhalado (FeNO) es un marcador no invasivo de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, por lo tanto, altamente informativo en el asma. Aunque la medición de FeNO es una herramienta potencialmente accesible para muchos médicos, las recomendaciones sobre su utilidad clínica para diagnosticar o adaptar el tratamiento no han alcanzado la difusión esperada. Más recientemente, FeNO surgió como un biomarcador para el fenotipado del asma tipo 2 y un predictor de respuesta a los productos biológicos. <sup>(14)</sup>

El FeNO demostró ser una prueba no invasiva y muy reproducible, que abarca muchas aplicaciones en el campo del manejo del asma. Su uso rutinario, de acuerdo con las directrices internacionales, puede mejorar la calidad de la asistencia al paciente, desde casos difíciles de tratar hasta monitoreo biológico. <sup>(18)</sup>

Las firmas de compuestos orgánicos volátiles del aliento exhalado medidas por nariz electrónica (eNose) han demostrado un potencial prometedor para el diagnóstico y fenotipado de asma no invasivo donde el muestreo repetido no representa una carga importante para los pacientes. Un pequeño estudio reciente mostró que los perfiles de eNose discriminaron las fases de desafío previral de post-viral en los pacientes asmáticos y los controles sanos por separado. <sup>(17)</sup>

La tasa de basófilos activados, en particular de aquellos que expresen CD125, se relacionó inversamente con la efectividad de los fármacos anti-IL-5 / IL-5R $\alpha$ , por lo que la prueba de activación de basófilos (BAT) podría ser una herramienta interesante para la selección de pacientes para un biológico en asma eosinofílica grave. Los niveles de mediadores inmunes de las vías respiratorias superiores durante episodios con síntomas similares al asma en niños pequeños se investigaron en relación con su capacidad para predecir la respuesta a la azitromicina. Los niveles bajos de TNF- $\alpha$  e IL-10 y los niveles altos de CCL22 predijeron una mejor respuesta al tratamiento. <sup>(2)</sup>

Se observaron diferencias significativas en la metilación del ADN epitelial nasal entre el asma no grave y grave en niños afroamericanos, un subconjunto de los cuales puede ser útil para predecir la gravedad de la enfermedad. El esputo TNFR1 y el TNFR2 aumentaron en el asma y se correlacionaron con una función pulmonar más deficiente, un peor control del asma y un aumento de la edad. El TNFR1 sérico también aumentó en el asma grave. El esputo y el TNFR2 sérico aumentaron en los exacerbadores frecuentes. <sup>(16)</sup>

Los datos a corto y mediano plazo sugieren que la infección por RV podría servir como un marcador clínico importante de asma preescolar inestable. También se ha postulado que la suplementación con vitamina D puede tener un efecto antirinovirus. En un grupo muy seleccionado de niños con antecedentes de sibilancias tempranas, el grosor de la MAPE y la infiltración de MC en la infancia se asociaron con episodios de broncoconstricción y sibilancias inducidos por el ejercicio que requirieron hospitalizaciones en edad escolar, mientras que los eosinófilos bronquiales en la infancia se asociaron con un aumento de la

AHR a la metacolina en la edad escolar. La detección/predicción temprana de los brotes de asma, comúnmente desencadenados por virus, permitiría un tratamiento oportuno. <sup>(10)</sup>

Las fluctuaciones de eNose aumentaron rápidamente después de un desafío de rinovirus-16, con claras diferencias entre adultos sanos y asmáticos. Se han asociado variantes genéticas en el gen interleucina 1 similar al receptor 1 (IL1RL1) con susceptibilidad a ataques de asma en niños. Además, una regulación positiva efectiva de TLR2 y TLR4 en neutrófilos se relacionó con la resolución tardía de las exacerbaciones desencadenadas por infecciones. Las células Th2 periféricas activadas podrían representar un biomarcador diagnóstico para las exacerbaciones del asma. <sup>(18)</sup>

Otros biomarcadores se relacionaron con la multimorbilidad del asma. Ocho genes (CLC, EMR4P, IL-5RA, FRRS1, HRH4, SLC29A1, SIGLEC8 e IL1RL1) se sobreexpresaron consistentemente en todos los tipos de multimorbilidad para asma, dermatitis y rinitis. La firma de multimorbilidad se enriqueció en la respuesta inmune asociada a eosinófilos y la transducción de señales. El análisis de la red de interacción proteína-proteína identificó IL-5/JAK/STAT e IL-33/ST2/IRAK/TRAF como vías de señalización clave en enfermedades multimórbidas.

## **7. TRATAMIENTO**

### **Asma eosinofílica alérgica**

El asma eosinofílica alérgica es quizás el endotipo de asma más ampliamente reconocido. El fenotipo suele ser de inicio temprano, con una función pulmonar que va desde la preservación hasta la obstrucción grave del flujo de aire. Aunque a menudo se asocia con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y eosinofilia periférica, el biomarcador patognomónico para este endotipo de asma es en realidad la presencia de sensibilización alérgica a aeroalérgenos específicos identificados en SPT o sIGE. <sup>(19)</sup>

Otros biomarcadores asociados pueden incluir FeNO elevada e IgE total.

En pacientes con asma eosinofílica alérgica en los que se está considerando una terapia biológica, vale la pena señalar que todos los productos biológicos actualmente aprobados han demostrado eficacia en este tipo de endo-tipo de asma, y no hay estudios comparativos directos entre los productos biológicos. Por lo tanto, los biomarcadores pueden usarse para guiar la selección de la terapia biológica en el asma eosinofílica alérgica. El grado de eosinofilia sérica es uno de esos biomarcadores. Mepolizumab y dupilumab pueden conducir a síntomas de asma mejorados en pacientes con un AEC de al menos 150 células / m l, mientras que benralizumab y reslizumab se sugieren para pacientes con AEC al menos 300 y 400 células / ml, respectivamente.

La terapia anti-IgE en forma de omalizumab no utiliza el AEC como criterio de selección, aunque la eosinofilia periférica y el FeNO elevado parecen predecir la capacidad de respuesta a este biológico. En cambio, la IgE sérica total se utiliza para identificar candidatos para omalizumab en individuos con asma eosinofílica alérgica. <sup>(18)</sup>

### **Asma eosinofílica no alérgica**

En el asma eosinofílica no alérgica, se observa una inflamación eosinofílica en sangre y vías respiratorias, aunque estos pacientes no demuestran sensibilidad de IgE a aeroalérgenos. El fenotipo asociado es a menudo de inicio tardío con función pulmonar preservada. Se cree que tanto los eosinófilos como las células ILC2 desempeñan un papel importante en este endotipo de asma. Los mAbs anti-IL-5/anti-IL-5R mepolizumab, reslizumab y benralizumab y el dupilumab mAb anti IL-4R reducen la inflamación eosinofílica y son todos productos biológicos candidatos para el asma eosinofílica no alérgica. Por el contrario, los datos no apoyan el uso de la terapia anti-IgE con omalizumab para este endotipo. Benralizumab y dupilumab han demostrado las mayores mejoras en el VEF prebroncodilatador. En pacientes pediátricos, de 6 a 11 años de edad, mepolizumab es el único producto biológico aprobado para el asma eosinofílica no alérgica en este grupo de edad. Todos estos factores pueden tenerse en cuenta al seleccionar una terapia biológica. <sup>(6)</sup>

### **Asma dependiente de corticosteroides orales:**

Es poco probable que el asma dependiente de OCS represente un endotipo o fenotipo distinto de la enfermedad. En cambio, se especula que incluye asmáticos eosinófilos alérgicos y no alérgicos con un fenotipo más grave. Si un objetivo principal de la terapia es destetar el OCS crónico, dupilumab, benralizumab y mepolizumab han demostrado la mayor eficacia para este punto final, aunque solo dupilumab está aprobado por la FDA para individuos asmáticos dependientes de OCS. <sup>(17)</sup>

Los estudios experimentales y en humanos han demostrado que los glucocorticoides y ciertos medicamentos antiinflamatorios pueden reducir la inflamación y la morbilidad en el asma leve a moderada. Sin embargo, no se han demostrado evidencias de efectos beneficiosos de los glucocorticoides inhalados (CSI) u orales (OCS) sobre el remodelado de las vías respiratorias, y varios informes muestran resultados contradictorios con los CSI. La introducción de varias inmunoterapias biológicas (por ejemplo, anti-IgE, anti-IL-5/IL-5R  $\alpha$ , anti-IL-4R $\alpha$  y anti-TSLP) ha contribuido al desarrollo de un enfoque de medicina personalizada para el tratamiento de pacientes con asma grave.

Existe cierta evidencia de que estos productos biológicos pueden mejorar no solo los síntomas clínicos, sino también ciertas características de la remodelación de las vías respiratorias y el deterioro funcional del VEF1. Es importante destacar que el VEF 1 y otros índices espirométricos son sólo marcadores sustitutos de la remodelación de la vía aérea en el asma y cualquier mejora en el VEF 1 después del tratamiento con biológicos podría atribuirse no sólo a la atenuación de cualquier proceso de remodelación, sino también debido a los cambios en la hiperreactividad bronquial, la modulación del sistema nervioso autónomo y otros factores. Finalmente, será importante evaluar los efectos de las inmunoterapias biológicas en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y en entornos de la vida real.

### **Omalizumab**

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1- $\kappa$  humanizado que se une al fragmento Fc de IgE. Este mAb inhibe la unión de IgE al receptor de IgE de alta afinidad (Fc $\epsilon$ RI) en mastocitos humanos, basófilos y DC. Varios estudios han documentado la eficacia de omalizumab para mejorar el asma alérgica y reducir los síntomas y las exacerbaciones también en niños y mujeres embarazadas. Aunque omalizumab no causó mejoría del VEF 1 en ECA, hay alguna evidencia de que este mAb puede mejorar el VEF1 en entornos de la vida real y puede reducir el grosor de la membrana basal y los depósitos de fibronectina en las vías respiratorias además de prevenir alteraciones inflamatorias inducidas por exacerbaciones en las vías respiratorias. Suero que contiene IgE de pacientes asmáticos estimula in vitro proliferación de células mesenquimales y acumulación de colágeno y fibronectina. Tanto la proliferación como la deposición de la matriz se evitaban mediante la preincubación de las células con omalizumab. <sup>(13)(4)</sup>

### **Mepolizumab**

Mepolizumab es un IgG1- $\kappa$  anti-IL-5 mAb aprobado como tratamiento complementario para el asma eosinofílica grave (EAE). IL-5 es el factor de crecimiento, diferenciación y activación más importante de los eosinófilos humanos. Esta citoquina actúa sobre los eosinófilos uniéndose al receptor específico de IL-5 (IL-5R), que consiste en una subunidad del receptor de IL-5  $\alpha$  (IL-5R $\alpha$ ) y la subunidad  $\beta$  del receptor común ( $\beta$ c). La IL-5, junto con la IL-3 y el GM-CSF, es crucial para la maduración de los eosinófilos humanos en la médula ósea. IL-5 es producida principalmente por ILC2 tipo 2, células Th2, mastocitos, células NKT invariantes y los propios eosinófilos. Los eosinófilos humanos también pueden ser activados por IL-33 y TSLP. <sup>(13,17)</sup>

La eficacia y seguridad de mepolizumab se han demostrado en varios ECA. El estudio DREAM, realizado con mepolizumab en 3 dosis diferentes administradas por vía intravenosa, mostró la eficacia clínica, pero no hubo cambios estadísticamente significativos en el FEV<sub>1</sub>, aunque hubo una mejoría, en comparación con el valor basal, en el VEF<sub>1</sub> en el grupo de mepolizumab frente a placebo. <sup>(6)</sup>

### **Reslizumab**

Reslizumab es un mAb IgG4-κ anti-IL-5 humanizado desarrollado mediante la tecnología de dibujo de un mAb de rata con alta afinidad contra la IL-5 humana. Reslizumab se une a una pequeña región correspondiente a los aminoácidos de IL-5, que son críticos para unirse a IL-5Rα. La administración de reslizumab produce una mejoría clínica del asma y un aumento del VEF<sub>1</sub> en pacientes con recuentos eosinofílicos >400 células/μl en comparación con placebo. Aparentemente contrastante se han informado resultados sobre los efectos de reslizumab sobre la mejora del VEF<sub>1</sub> en comparación con placebo. Aunque varios estudios informaron que reslizumab mejoró significativamente el VEF<sub>1</sub> en comparación con el placebo, otros investigadores encontraron que el reslizumab no tuvo mejoría en el VEF<sub>1</sub> en comparación con los que recibieron placebo. <sup>(17)</sup>

### **Benralizumab**

Benralizumab es un mAb IgG1-κ afucosilado humanizado que se dirige a la subunidad α del receptor IL-5 (IL-5Rα) y se une a través del fragmento Fc constante al receptor FcγR1IIa para IgG expresado en células asesinas naturales (NK), macrófagos y neutrófilos, lo que resulta en apoptosis eosinófila a través de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. Varios estudios han demostrado que la administración de benralizumab conduce a una mejoría clínica subjetiva y funcional en pacientes con EAE. Un análisis post hoc realizado en datos de SIROCCO y CALIMA documentó además que benralizumab promovió la mejora funcional incluso en pacientes con obstrucción fija del flujo aéreo, una alteración encontrada en aproximadamente el 16% de los pacientes con asma grave. <sup>(6)</sup>

### **Dupilumab**

Las citoquinas similares a Th2 IL-4 e IL-13 y los complejos heterodiméricos del receptor de IL-4 (IL-4R) que activan desempeñan un papel patogénico clave en el asma. Dupilumab es un mAb de IgG4 humano que se dirige a la cadena α del receptor de IL-4 (IL-4R α), común a ambos complejos IL-4R: tipo 1 (IL-4R α/γc; IL-4 específico) y tipo 2 (IL-4R α/IL-13Rα1: IL-4 e IL-13 específico). <sup>(21)</sup>

En varios ECA, dupilumab redujo la tasa anualizada de exacerbaciones del asma en pacientes con asma no controlada moderada a grave en comparación con placebo. Dupilumab en pacientes con asma grave causó una mejoría rápida (2 semanas) y duradera en el VEF1 versus placebo. Además, las curvas de tendencia del VEF 1 después de la broncodilatación mostraron una pérdida de función en el grupo placebo y ninguna disminución en el VEF1 con el tiempo en el grupo de dupilumab. Además, en un modelo de ratón de asma, el bloqueo dual de IL-4/IL-13 con dupilumab impidió la infiltración de eosinófilos en el tejido pulmonar sin afectar a los eosinófilos circulantes. Un estudio retrospectivo de la vida real demostró que se necesitaban 4 semanas de tratamiento para lograr una mejora significativa en el VEF1 en comparación con la línea de base. El estudio VESTIGE (NCT04400318), que evalúa los efectos de dupilumab sobre la función pulmonar y los cambios estructurales de las vías respiratorias mediante imágenes respiratorias funcionales (FRI), está en curso. <sup>(6)</sup> Cabe señalar que se notificó eosinofilia en sangre en el 4% – 25% de los pacientes en el grupo de dupilumab en comparación con el 0,6% en el grupo de placebo. Este efecto paradójico también se ha reportado en pacientes tratados con dupilumab para dermatitis atópica moderada a grave. Sin embargo, la elevación temprana transitoria de eosinófilos sanguíneos en pacientes con asma, rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP) o dermatitis atópica con dupilumab disminuyó a niveles basales con el tiempo. <sup>(21)</sup>

### **Tezepelumab**

Tezepelumab es un mAb humano IgG2- $\lambda$ , que se une con alta afinidad a TSLP, una citoquina derivada de células epiteliales implicada en la patogénesis de diferentes fenotipos de asma. El TSLP, una citocina pleiotrópica sobreexpresada en el epitelio de las vías respiratorias de los asmáticos, ejerce sus efectos al unirse a un complejo receptor heterodimérico de alta afinidad compuesto por TSLPR e IL-7R $\alpha$ . Las concentraciones de TSLP aumentan en el líquido BAL de los asmáticos, y la provocación con alérgenos bronquiales aumenta la expresión de TSLP en el epitelio asmático y la submucosa. Es importante destacar que las concentraciones séricas de TSLP aumentan durante las exacerbaciones del asma. Finalmente, TSLP induce la liberación de factores angiogénicos y linfáticos de las HLM.

## **EVIDENCIA DEL MUNDO REAL Y CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS**

La introducción de productos biológicos y su uso en expansión en los últimos años han transformado el tratamiento del asma grave. Desafortunadamente, su alto costo también crea nuevos desafíos en términos de acceso y sostenibilidad. Por lo tanto, los estudios de economía del mundo real y de la salud con productos biológicos son de gran valor para apoyar el uso más amplio de estas terapias.

En un estudio en el mundo real, los pacientes con asma grave no atópica lograron un mejor control de la enfermedad después de 1 año de tratamiento con omalizumab, de manera similar a los asmáticos con asma alérgica. Se observó una marcada reducción de las visitas no planificadas y el ausentismo escolar o laboral. El 75,92% de los pacientes que recibieron OCS al ingreso interrumpieron el tratamiento con OCS. También se demostró una reducción de los costes sanitarios. 109 Se demostró un beneficio significativo en una gran serie de casos que examinó los efectos de benralizumab en sujetos con asma eosinofílica grave (EAE) con una respuesta subóptima al mepolizumab. Una minoría de pacientes no tuvo un beneficio claro del cambio a benralizumab. 110 En otro análisis de una cohorte real de pacientes con EAE dependiente de OCS, se demostró una disminución en el uso de CSI durante el año de tratamiento con benralizumab. Sin embargo, la adherencia subóptima al CSI no afectó la frecuencia de la exacerbación, la capacidad de retirar el OCS o las puntuaciones de los síntomas. (4)

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El asma grave pediátrica presenta una prevalencia del 2-5 % y tiene una elevada morbilidad, costes y riesgo futuro de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El asma grave no controlada (AGNC) se caracteriza por exacerbaciones graves recurrentes, hospitalizaciones o cursos de esteroide sistémico, a pesar de un adecuado tratamiento con glucocorticoides inhalados a dosis altas. Para lograr el control se han desarrollado medicamentos biológicos o también conocidos como medicamentos monoclonales con el objetivo de disminuir ingresos hospitalarios y uso de medicamentos. En México no existen reportes hasta el momento de la experiencia del uso de biológicos en AGNC en pacientes pediátricos. Con este estudio se pretende describir los pacientes que reciben terapias biológicas para control del asma, así como sus características epidemiológicas y evolución desde el inicio de su uso.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes con asma grave no controlada y su evolución a partir del uso de biológicos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2020-2023?.

### **4. JUSTIFICACIÓN**

No existen hasta el momento estudios en México que establezcan la epidemiología, fenotipos, tratamiento o evolución de los pacientes con asma grave no controlada. En el Instituto Nacional de Pediatría, se cuenta con 3 medicamentos biológicos para el manejo de estos pacientes; el Omalizumab, Mepolizumab y Dupilumab. Al describir las características de los pacientes, tratamiento y evolución se podrá observar el comportamiento de la evolución del asma a partir del inicio de manejo con monoclonales, dando pie a nuevas investigaciones que comprueben su beneficio.

### **5. OBJETIVOS**

#### **a. Objetivo General,**

- Describir las características clínicas, epidemiológicas y evolución de los pacientes con asma grave no controlada manejados con terapias biológicas en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de enero de 2020 a marzo de 2023.

#### **b. Objetivos Específicos.**

- Describir los biomarcadores (FeNO, espirometría y/o oscilometría) utilizados para el seguimiento en pacientes con asma grave no controlada.
- Conocer las comorbilidades de pacientes con asma grave no controlada que reciben medicamentos biológicos.
- Presentar las pruebas de laboratorio (Eosinófilos e IgE) previas y posterior al uso de biológicos.
- Establecer número de hospitalizaciones por descontrol de asma en pacientes que reciben medicamentos biológicos.

- Describir los efectos adversos de los medicamentos biológicos presentados en pacientes con asma grave no controlada.
- Describir uso de inhaladores en pacientes con asma grave no controlada que reciben medicamentos biológicos.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS.**

**a. Tipo de Estudio.** Es un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

**b. Descripción del estudio.** Se llevará a cabo un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional en el servicio de Alergología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de enero de 2020 a marzo de 2023 en el que se incluirán a los pacientes de 6 a 18 años en quienes se haya indicado medicamento monoclonal por diagnóstico de asma grave no controlada. Se recabarán las características demográficas de los pacientes y su evolución a través del expediente electrónico, los laboratorios se recabarán a través del sistema de Labsys del Instituto. Con estos resultados se integrará el análisis descriptivo.

**c. Plan de Análisis:** En una primera fase se elaborará una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente será transportada al programa estadístico SPSS a través del cual se realizará el análisis de la información. Las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión según la distribución que se encuentre en la población analizada. Las variables cualitativas se representarán en proporciones.

Durante el análisis de datos se realizó signo de Wilcoxon como prueba no paramétrica para datos pareados, además se utilizó la prueba de Chi cuadrada Mantel-Haenszel para analizar los datos estratificados.

### **c. Criterios de Selección de Pacientes**

**1. Criterios de Inclusión:** Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría de 6 años a 18 años que cuenten con diagnóstico de asma grave no controlada, quienes a pesar de un adecuado tratamiento con GCI a dosis altas, presentan al menos una de las siguientes:

- > 1 ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos,
- > 2 ingresos hospitalarios que requieran tratamiento intravenoso o
- > 2 ciclos de GCO en el año previo.

Y se encuentren en tratamiento con terapia biológica.

### **2. Criterios de Exclusión:**

- Pacientes que cuenten con menos de 4 meses de tratamiento con terapia monoclonal.

**3. Criterios de Eliminación:** No aplica.

### **d. Tamaño de la Muestra y muestreo:**

En el archivo del servicio de alergia se cuenta con un registro de 354 pacientes con diagnóstico de asma en el periodo de interés. Se incluirán todos los pacientes de la población elegible que cumplan los criterios de selección.

### **Consideraciones éticas**

**Legislación:** Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación de salud, el presente protocolo es catalogado como un protocolo sin riesgo. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo, observacional y transversal se clasifica como investigación sin riesgo para los pacientes.

**Consentimiento:** No será necesario tener consentimiento informado.

**Confidencialidad:** No se expondrán las identidades de los pacientes, ni se tocarán datos sensibles de pacientes y familiares.

## 7. RESULTADOS

En el servicio de Alergología del Instituto se encuentran 43 pacientes bajo tratamiento con medicamentos monoclonales, de los cuales 21 pacientes se encuentran recibiendo Omalizumab, 16 pacientes reciben dupilumab y 6 pacientes reciben mepolizumab; de los 41 pacientes que tienen indicación para control de asma, se evaluaron los criterios para iniciar tratamiento monoclonal, siendo elegibles 20 casos que cumplieron con criterios para asma grave no controlada en el periodo objetivo del estudio.

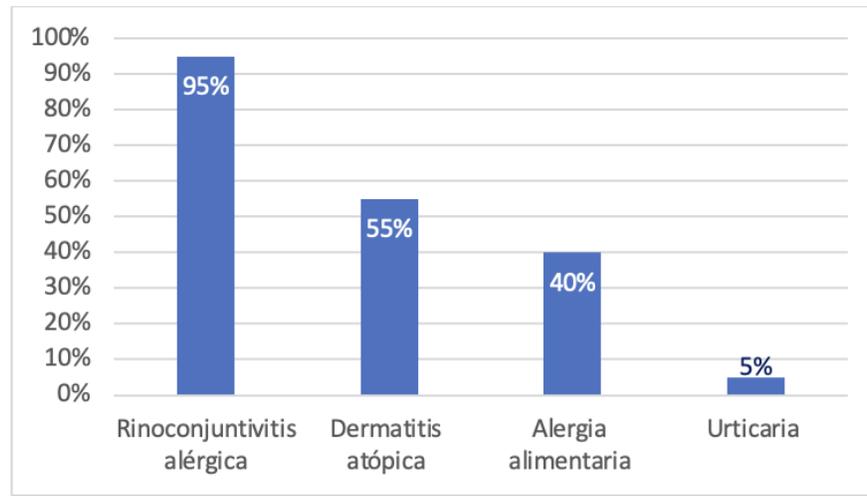
Edad (años)	12 (6-17)
Sexo femenino	55%
Comorbilidades	
- Obesidad	35%
- Ansiedad	20%
- Depresión	20%
- Desviación septal	5%

De cada expediente se reportó el número de hospitalizaciones por descontrol de asma, frecuencia de ciclos cortos de esteroide sistémico, dosis de esteroide inhalado y el uso de rescates para el control del asma previo y al menos 4 meses después del inicio del biológico.

Dentro de los parámetros de laboratorio se revisaron los niveles de eosinófilos séricos e IgE total encontrando un promedio de 491.50 cel/dL (DE 321.9) eosinófilos y un promedio de 1843 UI/mL (DE 580.33) de IgE total de manera basal y posterior al uso del medicamento se reportó un promedio de 240 cel/dL (DE 261.31) eosinofilos y 1382 I/mL (DE 1461.896) de IgE total.

Las pruebas funcionales que se describieron fueron la espirometría y la fracción exhalada de Óxido Nítrico. En el 95% de los pacientes se realizó espirometría, encontrando un patrón obstructivo en el 35% de los casos de manera basal, con reversibilidad posterior al uso de broncodilatador en el 42% de los pacientes, el resto de los pacientes tuvo una espirometría normal sin reversibilidad al broncodilatador. Posterior al uso de medicamentos monoclonales el 65% de los pacientes se les realizó espirometría, de los cuales únicamente un paciente persistió con patrón obstructivo y reversibilidad posterior a broncodilatador, el resto reportó una espirometría normal sin reversibilidad a broncodilatador.

Las manifestaciones atópicas que presentaron los pacientes con AGNC se presentan en la grafica 1, siendo la rinoconjuntivitis alérgica la más frecuente seguida de dermatitis atópica y alergia alimentaria.



Gráfica 1. Manifestaciones atópicas en los pacientes con AGNC.

Para evaluar el control clínico de asma se utilizó el test de control de asma o “ACT” por sus siglas en inglés, observando un ACT menor a 20 puntos o asma descontrolad en el 80% de los pacientes previo al inicio del monoclonal y unicamente uno de los pacientes persistió con descontrol de asma o ACT menor a 20 puntos posterior al tratamiento, alcanzando un control de asma en el 95% de los pacientes. (Tabla 2).

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó efectos adversos relacionados al uso de monoclonales.

El total de los pacientes estudiados presentaron sensibilización a aeroalérgenos, estos fueron determinados mediante pruebas cutáneas y en el 55% además se les realizó mediciones de IgE específicas a aeroalérgenos.

Se observó un predominio de sensibilización a ácaros en el 90% de los pacientes, seguida de 50% a árboles, finalmente 35% para pastos y epitelios; el 45% de los pacientes recibieron tratamiento con inmunoterapia específica.

**Tabla 2. Dosis de esteroides inhalados antes y después del tratamiento.**

Esteroides inhalados	Previo a uso de monoclonales n (%)	Posterior a uso de monoclonales n (%)
Dosis bajas	4 (19)	7 (47.6)
Dosis medias	5 (23.8)	10 (47.6)
Dosis altas	11 (57.2)	1 (4.7)

De manera adicional y aunque no forman parte de los objetivos del estudio, se analizó la respuesta de los medicamentos monoclonales con base a parámetros clínicos (ACT) y bioquímicos (Eosinófilos e IgE total) a través de pruebas no paramétricas (ver tabla 3), encontrando diferencias significativas en el nivel de eosinófilos y el control del asma con ACT posterior al inicio de monoclonales.

Se exploró la relación de la dosis de esteroides inhalados y se observó una disminución con relevancia clínica y con tendencia a la significancia estadística ( $p < 0.095$ ) a través de la prueba Chi cuadrada con Mantel-Haenszel.

**Tabla 3. Prueba de Wilcoxon. Parámetros bioquímicos, clínicos y funcionales antes y después del tratamiento.**

	Previo a uso de monoclonales	Posterior a uso de monoclonales	Z	p
FENO	38.9 (5-102)	12.67 (9-15)	-1.00	0.31
EOSINÓFILOS	491.5 (100-1200)	240.00 (0-900)	-2.99	0.03
IGET	1843 (118-5000)	1382.83 (60-5000)	-1.51	0.13
ACT	19 (12-25)	24.00 (28-26)	-3.73	0.00

## 8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que el 50% de los pacientes presentaron una comorbilidad asociada a mal control de asma, por tanto coincidimos con la importancia de establecer un enfoque alternativo con un abordaje integral e identificación de comorbilidades potencialmente tratables que complican el manejo del asma y pueden afectar significativamente el control del asma. <sup>(23)</sup>

La principal complicación encontrada en el estudio fue la obesidad presente en el 35% de nuestros pacientes, acorde a lo reportado por Beuther et. al en un metanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos en los que se evaluaron la presencia de sobrepeso y obesidad, el cual incluyó 7 estudios con más de 330 mil pacientes pediátricos, encontrando que la incidencia del asma aumenta en un 50% en personas con sobrepeso u obesidad y confirieron un aumento de las probabilidades de la incidencia de asma, con una relación de probabilidades (OR) de 1,51 (IC95%, 1,27-1,80). <sup>(25)</sup> Otro factor relevante que se encontró en el estudio fueron los problemas psicológicos (ansiedad y depresión) presente en el 40% de los pacientes, similar a lo reportado en un metanálisis realizado en Australia el cual incluyó 43 estudios que incluyeron pacientes entre 8 y 18 años de edad, encontrando que los adolescentes con asma también tenían un mayor número de trastornos de ansiedad, en comparación con aquellos sin asma ( 0.37, IC95%: 0.24-50-5, p 0,001), y niveles más altos de sintomatología de ansiedad que los jóvenes sin asma (0.29, IC95%: 0.19-0.39, p 0,001). <sup>(26)</sup>

Se ha demostrado que las terapias complementarias que utilizan agentes farmacológicos no biológicos o biológicos mejoran el control de los síntomas y proporcionan una estrategia de reducción de dosis para limitar los efectos secundarios de la terapia con corticosteroides. Las terapias complementarias más recientes y aún en rápido progreso son agentes biológicos, como los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente a las moléculas inflamatorias.

Cabe destacar que nuestro estudio ninguno de nuestros pacientes requirió hospitalizaciones o ciclos cortos de esteroide compatibles con una revisión sistemática y metanálisis publicada en 2022 <sup>(22)</sup> en la que se evaluaron 21 estudios con pacientes mayores de 6 años de edad con 1512 participantes a quienes se les dio seguimiento durante dos años, en la que se evaluó la eficacia del uso de mepolizumab, dupilumab y benralizumab, encontrando que la introducción de biológicos redujo significativamente la tasa de exacerbaciones anuales de asma con benralizumab, mepolizumab y reslizumab en  $-3,79$  (IC 95%:  $-4,53$ ,  $-3,04$ ). Asimismo, se observaron mejoras en el VEF1 ( $0,17$  L IC 95%:  $0,11$  a  $0,24$ ) y FeNO ( $-14,23$  ppb IC 95%:  $-19,71$ ,  $-8,75$ ) después del tratamiento con mepolizumab.

Posterior al tratamiento con omalizumab, mepolizumab y dupilumab nuestros pacientes presentaron mejoría clínica, disminución de dosis de esteroide y uso de rescates para el control del asma, así como mejoría en el patrón obstructivo en la espirometría y los niveles de FeNO, en línea con nuestros resultados, una revisión sistemática para las guías de la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) publicada en el 2020,<sup>(4)</sup> reportó que el uso de dupilumab, mepolizumab y omalizumab en asma grave presentan una reducción de aproximadamente la mitad de las exacerbaciones, y una mejora en las puntuaciones de calidad de vida relacionadas con la salud, control del asma y FEV1.

Finalmente destaca en este estudio la relevancia que tienen el uso de ACT como escala para evaluar el control de asma y niveles de eosinófilos como parámetros en la mejoría de los pacientes posterior al uso de monoclonales, así como la disminución de dosis de esteroides inhalados con relevancia clínica.

Dentro de las limitaciones con las que cuenta el estudio se encuentra el tamaño de la muestra, la falta de controles de laboratorio y de función respiratoria posterior al inicio del biológico, esto debido a la alta demanda de consultas, así como la disponibilidad de realización de FeNO en el Instituto es relativamente nueva, sin embargo, se espera que el presente estudio dé pie a nuevas investigaciones que comprueben su beneficio. Los datos fueron principalmente retrospectivos, por lo que los tamaños del efecto estimados pueden no ser confiables. Se necesitan más datos para adquirir estimaciones precisas del efecto en diferentes subpoblaciones de pacientes.

## **9. CONCLUSIONES**

La elección del medicamento biológico para cada paciente debe ser individualizada y acorde al endotipo de asma que presente, así como las comorbilidades y otras manifestaciones atópicas. Se observó una mejoría de sintomatología, grado de ACT, disminución de eosinofilia e IgE total, así como mejoría en el patrón obstructivo en la espirometría y niveles de FeNO en los pacientes posterior a inicio de tratamiento adyuvante con terapia biológica en los pacientes con asma grave no controlada en el Instituto Nacional de Pediatría. En nuestro estudio no se reportaron efectos adversos con el uso de monoclonales para el AGNC.

### **Recomendaciones de estudio.**

Consideramos de suma importancia establecer protocolos para la evaluación integral de los pacientes con evaluaciones para todos los pacientes con AGNC por los servicios de nutrición, salud mental y otorrinolaringología previo y durante la terapia biológica, ya que las comorbilidades son potencialmente tratables y mejoran los resultados del tratamiento. Además de llevar un seguimiento de control no solamente de acuerdo con la evolución del paciente, sino con fechas establecidas como protocolo para toma de pruebas bioquímicas y funcionales con el fin de evaluar de manera objetiva la respuesta al tratamiento.

La existencia de una clínica de asma donde se capacite al paciente y a su familia en los hábitos higiénico dietéticos, así como la técnica adecuada del uso de inhaladores podría mejorar la respuesta al tratamiento para asma.

**Cronograma de Actividades**  
**Servicio de Alergia e Inmunología Pediátrica**  
**Instituto Nacional Pediatría 2023**

Actividades	Abril	Mayo	Junio	Julio	Ago
MARCO TEÓRICO Antecedentes Planteamiento del Problema	X				
Justificación, Objetivo general y específicos.	X				
Material y métodos	X	X			
Plan de análisis			X		
Recolección de la información				X	
Procesamiento de la información				X	
Análisis de la información				X	
Redacción de la Tesis					X
Presentación de tesis					X

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. Vol. 90, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2021. p. 45–51.
2. Baena-Cagnani CE, Badellino HA. Diagnosis of allergy and asthma in childhood. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Feb;11(1):71–7.
3. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. Vol. 135, *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 1141–55.
4. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Jan 1;76(1):14–44.
5. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. Vol. 46, *Seminars in Immunology*. Academic Press; 2019.
6. Wangberg H, Woessner K. Choice of biologics in asthma endotypes. Vol. 21, *Current opinion in allergy and clinical immunology*. NLM (Medline); 2021. p. 79–85.
7. Global Asthma Network The Global Asthma Report [Internet]. 2018. Available from: [www.globalasthmanetwork.org](http://www.globalasthmanetwork.org)
8. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. Vol. 46, *Seminars in Immunology*. Academic Press; 2019.
9. Del-Río-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, Navarrete-Rodríguez EM, García-Almaraz R, Ellwood P, et al. Global Asthma Network Phase i study in Mexico: Prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations-a cross-sectional study. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Dec 2;7(1).
10. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. Vol. 135, *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 1141–55.
11. Handoyo S, Rosenwasser LJ. *Asthma Phenotypes*. 2009;
12. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 Jul 1;5(4):918–27.
13. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. Vol. 77, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 3538–52.
14. Larenas Linnemann DES, del Río Navarro BE, Luna Pech JA, Romero Lombard J, Villaverde Rosas J, Cano Salas MC, et al. Recommendations for the prevention and diagnosis of asthma in children: Evidence from international guidelines adapted for Mexico. Vol. 46, *Allergologia et Immunopathologia*. Elsevier Doyma; 2018. p. 291–303.
15. Guía Española para el manejo del asma [Internet]. Available from: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
16. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. Vol. 76, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 3390–407.
17. Sindher SB, Barshow S, Tirumalasetty J, Arasi S, Atkins D, Bauer M, et al. The role of biologics in pediatric food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders. Vol. 151, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Inc.; 2023. p. 595–606.

18. Guida G, Carriero V, Bertolini F, Pizzimenti S, Heffler E, Paoletti G, et al. Exhaled nitric oxide in asthma: From diagnosis to management. Vol. 23, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 29–35.
19. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Vol. 12, *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. SAGE Publications Ltd; 2018.
20. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, Poirier C, Bel EH, Kaneko N, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *European Respiratory Journal*. 2022 Jan 1;59(1).
21. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 Sep 2;15(9):2129–39.
22. Charles D, Shanley J, Temple S. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022 Feb 2; 52:616–627.
23. Cazzola, M., Rogliani, P., Ora, J., Calzetta, L., & Matera, M. G. Asthma and comorbidities: recent advances. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, 2022. 132(4)
24. Cazzola M, Segreti A, Calzetta L, Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19: 36-41.
25. Beuther, D. A., & Sutherland, E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007.175(7), 661–666.
26. Dudeney, J., Sharpe, L., Jaffe, A., Jones, E. B., & Hunt, C. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 2017. 52(9), 1121–1129.

## APÉNDICES

### Definición de las Variables

En la siguiente **tabla**, se definen las variables utilizadas en este estudio.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
<b>Edad</b>	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de esta variable es determinar grupo de mayor riesgo y definir la prevalencia por edades.	Intervalo	Años con meses
<b>Sexo</b>	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
<b>Nivel Socioeconómico</b>	Nivel asignado por estudio socioeconómico, desde nivel X a nivel 7	Categórica	0. Nivel X 1. Nivel 1 2. Nivel 2 3. Nivel 3 4. Nivel 4 5. Nivel 5 6. Nivel 6 7. Nivel 7
<b>ATOPIA</b>	La atopia es definida por la Academia Europea de Alergia como la tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE específicos en respuesta a dosis bajas de alérgenos, normalmente proteínas (sensibilización) y que clínicamente (alergia) se expresa como dermatitis-eccema, asma bronquial y rinoconjuntivitis	Nominal	0. Sin otra enfermedad alérgica 1. Rinitis alérgica 2. Conjuntivitis alérgica 3. Dermatitis atópica 4. Alergia alimentaria 5. Alergia a medicamentos 6. Anafilaxia 7. Urticaria

<b>Comorbilidades</b>	"Morbilidad asociada", es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Nominal	1.- Sin comorbilidad 2.- Obesidad 3.- Ansiedad 4.- Neumopatía 5.- Cardiopata 6.- Poliposis nasosinusal 7.- Otros
<b>SENSIBILIZACION A AEROALERGENOS</b>	Respuesta inmunológica contra epitopos antigénicos de aeroalérgenos. Ej. Ácaros, pólenes de pastos, malezas, árboles, epitelios de animales.	Nominal	0. SI 1. NO
<b>SENSIBILIZACION POR PRUEBAS CUTÁNEAS (PRUEBAS IN VIVO)</b>	Determinación de la sensibilización a aeroalérgenos a través de pruebas realizadas sobre la piel del paciente tras colocar extractos de alérgenos y provocar una pérdida de la continuidad de la epidermis.	Nominal	0. NINGUNO 1. DPT 2. EPITELIOS 3. PASTOS 4. ARBOLES
<b>INMUNOTERAPIA ESPECIFICA A AEROALERGENOS</b>	Único tratamiento etiológico de los que dispone el médico en el tratamiento de la alergia respiratoria (rinitis, rinoconjuntivitis y/o asma alérgica) capaz de modificar el curso natural de la enfermedad	Nominal	0. SI 5. NO
<b>Medicamento biológico</b>	Los anticuerpos monoclonales constituyen una opción terapéutica disponible para tratar de un modo más eficiente a los pacientes con asma persistente grave no controlada (AGNC). Sin embargo, se objetiva un infratratamiento teniendo en cuenta la prevalencia de AGNC.	Nominal	1. Omalizumab 2. Mepolizumab 3. Dupilumab
<b>Presencia de efectos adversos asociados al uso de monoclonales</b>	Se entiende como reacción adversa a medicamentos (RAM) el efecto indeseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéuticas, diagnósticas o profilácticas.	Nominal	0.- No 1.- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema) 2.- Eosinofilia 3.- Infecciones parasitarias 4.- Dolor de cabeza 5.- Dolor abdominal

<b>Dosis de esteroides inhalados</b>	Dosis de esteroides inhalados por edad, ya sea medias o altas.	Nominal	0.- Dosis medias 1.- Dosis altas
<b>Broncodilatadores</b>	Los broncodilatadores conocidos como agonistas beta-2 adrenérgicos actúan relajando el músculo liso bronquial y son medicamentos muy importantes en el tratamiento del asma bronquial.	Nominal	0. SABA 1. LABA
<b>Antileucotrienos</b>	Los <i>antileucotrienos</i> son fármacos sintetizados para la inhibición de la 5-lipooxigenasa, bloquear la formación de leucotrienos y antagonizar al receptor.	Nominal	0. SI 1. NO
<b>Curso de esteroide sistémico</b>	Consumo de esteroides para el control de asma por 5-7 días.	Nominal	0. SI 1. NO
<b>Hospitalizaciones</b>	Todo ingreso a un hospital para recibir asistencia médica por descontrol de asma.	Nominal	0. SI 1. NO
<b>FeNO</b>	La prueba de óxido nítrico exhalado ( <i>FeNO</i> ) se utiliza para medir de forma indirecta el grado de inflamación de las vías aéreas.	Nominal	0. < 20 1. ≥20
<b>Espirometría/Oscilometría</b>	Prueba de función respiratoria más estandarizada y conocida. Evalúa las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y es el estándar de oro para identificar obstrucción al flujo aéreo. Mide flujos y volúmenes de aire exhalado desde una inspiración máxima.	Nominal	0. NORMAL 1. OBSTRUCCION LEVE 2. OBSTRUCCION MODERADA 3. OBSTRUCCION SEVERA 4. OTRO PATRÓN

<p><b>Test de control de asma (ACT)</b></p>	<p>Test que evalúa el control del asma. Tiene una puntuación máxima de 25 puntos indica un control completo del asma. Una puntuación entre 20 y 25 representa asma bien controlada, mientras que una puntuación de 19 o menos representa asma no bien controlada, y una puntuación inferior a 16 indica asma muy mal controlada.</p>	<p>Nominal</p>	<p>0. CONTROLADO 1. NO CONTROLADO</p>
<p><b>SENSIBILIZACION POR ESTUDIOS MOLECULARES (PRUEBAS IN VITRO)</b></p>	<p>Determinación de la sensibilización a aeroalergenos a través de técnicas moleculares, obteniendo el nivel de IgE específica contra el aeroalérgeno.</p>	<p>Nominal</p>	<p>0. DER P 1. DER F 2. FEL D 3. CAN F 4. PHL P 5. PHL P 6. CUP A 7. ALN G 8. LIG V 9. QUE A 10. FRAX E</p>
<p><b>TIEMPO DE TRATAMIENTO CON MONOCLONAL</b></p>	<p>Tiempo en meses de manejo con omalizumab, mepolizumab o dupilumab.</p>	<p>Nominal</p>	<p>0. &lt;6 meses 1. 6-12meses 2. &gt;12 meses</p>