



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado



Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Sur de la Ciudad de México
UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
"Dr. Bernardo Sepúlveda"

**Hallazgos tomográficos y tapones mucosos en pacientes con asma
grave.**

TESIS QUE PRESENTA:

JULIO ANGEL LOPEZ PORRAS

(Medico Residente)¹

Para obtener el diploma en la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica

Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez
(Asesor de tesis)¹

Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos
(Co-Asesor de Tesis)¹

Ciudad de México, 2024.

1. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, UMAE, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, DF. Teléfono (55) 56276900 Ext Fax 55194745. Correo: julio.anpo@gmail.com



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.

DICTAMEN DE APROBADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 23 de febrero de 2023**

M.C. DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Hallazgos tomográficos y tapones mucosos en pacientes con asma grave** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-037

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA


Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

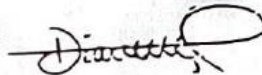
IMSS

SEGURO Y SOLIDARIDAD SOCIAL

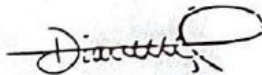
Hallazgos tomográficos y tapones mucosos en pacientes con asma grave.



Dra. Victoria Mendoza Zubieta.
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud.
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.



Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez.
Titular de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica.
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.



Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez.
Tutora de Tesis
Jefa del Servicio de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica.
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.



Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos.
Co-Tutora de Tesis
Profesor Adjunto de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica.
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

UNAM –Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso



DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

CARTA DE CESION DE DERECHOS.

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, graficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo, este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección julio.anpo@gmail.com , si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente de este.

AUTORES

AUTORES	CONTRIBUCIÓN
<p>Dr. López Porras Julio Ángel Matrícula 96154508 UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN SXXI, IMSS. Médico Residente 2do año Alergia e Inmunología Clínica Correo electrónico: julio.anpo@gmail.com Teléfono: 2281033022</p>	<p>Elección del tema de investigación Redacción de protocolo Revisión de bibliografía Inclusión de sujetos de estudio Recolección de datos</p>
<p>Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez Matrícula: UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN SXXI, IMSS. Jefa de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Correo electrónico: dianaaherrera@outlook.com Teléfono: 556276900, extensión 21546</p>	<p>Revisión de bibliografía Asesoría en análisis estadísticos Interpretación de Resultados</p>
<p>Dra. Patricia María O’Farrill Romanillos Matrícula: UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN SXXI, IMSS. Profesora Adjunta del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Correo electrónico: dra.patyofarrill@gmail.com Teléfono: 556276900, extensión 21546</p>	<p>Revisión de bibliografía Asesoría en análisis estadísticos Interpretación de Resultados</p>

Tabla de contenido

AUTORES	5
RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO	10
OBJETIVOS.....	17
HIPÓTESIS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	20
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	27
FACTIBILIDAD, ASPECTOS ÉTICOS Y RECURSOS.....	28
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFIA.....	37
ANEXOS.....	40

RESUMEN

TITULO:

Hallazgos tomográficos y tapones mucosos en pacientes con asma grave.

López-Porras JA¹, Herrera-Sánchez DA², O´Farrill Romanillos PM²

1.- Residente del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

2.- Médico adscrito del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

ANTECEDENTES

Las guías internacionales de diagnóstico y tratamiento de asma clasifican a los pacientes de asma grave como aquellos pacientes que no alcanza el control de los síntomas a pesar de dosis altas de esteroides inhalados y glucocorticoides orales.

Al menos el 80% de los pacientes con asma grave tienen alguna alteración estructural en la tomografía de alta resolución de tórax, los hallazgos radiográficos más frecuentes observados son engrosamiento de la pared bronquial 65%, taponamiento mucoso 62% y bronquiectasias en 35%.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es identificar la prevalencia de alteraciones morfológicas observadas en tomografía de alta resolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, obteniendo la información mediante revisión de expedientes, **en el centro médico nacional siglo XXI, dentro del servicio de Alergia e inmunología Clínica en la clínica de asma de difícil control la cual se encuentran bajo tratamiento y seguimiento pacientes con asma grave**, se recabó los antecedentes personales patológicos y no patológicos el tratamiento actual, biomarcadores y se realizó una reinterpretación de la tomografía computarizada de tórax con el fin de determinar la cantidad de tapones mucosos presentes.

RESULTADOS

Se obtuvieron los resultados de espirometría basal; 54,8% (n = 17) de los pacientes no presentaba obstrucción respiratoria, 22,6% (n = 7) tenían obstrucción leve (FEV1 entre 69% y 60%), 16,1% (n = 5) obstrucción moderada (FEV1 entre 59% y 50%), el 4,7% (n = 2) tenía obstrucción grave (FEV1 entre 49% y 35%) y ningún paciente se encontraba en la categoría de obstrucción muy grave (FEV1 \leq 34%).

Después del uso de terapia broncodilatadora solo el 9.6% de los pacientes presentaba respuesta positiva al uso del broncodilatador, definida como el aumento del FEV1 mayor o igual al 12%.

Las alteraciones tomográficas más frecuentemente reportadas fueron las siguientes, engrosamiento bronquial en el 67.7% de la muestra, atelectasia 29.3%, granuloma 12.9% y bronquietasias 6.4%.

CONCLUSIONES.

Las alteraciones tomográficas en pacientes con asma grave son frecuentes, entre ellas el engrosamiento bronquial es el más prevalente en nuestra población además de las atelectasias. Se necesitan aún más estudios para saber las repercusiones que esto puede tener en el cambio del tratamiento de los pacientes.

Palabras clave: Asma Grave. Fenotipos. Asma eosinofílica. Tapón mucoso.

1. DATOS DEL ALUMNO

Apellido paterno:	López
Apellido materno:	Porras
Nombre (s):	Julio Angel
Teléfono:	2281033022
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
	Facultad de Medicina
Facultad o escuela:	Alergia e Inmunología Clínica
Especialidad:	
Número de cuenta:	

1. DATOS DE LOS ASESORES

Apellido paterno:	Herrera
Apellido materno:	Sánchez
Nombre (s):	Diana Andrea
Apellido paterno:	O´Farril
Apellido materno:	Romanillos
Nombre (s):	Patricia María

1. DATOS DE LA TESIS

Título	“ Hallazgos tomográficos y tapones mucosos en pacientes con asma grave.”
Año	2023
Número de registro	

MARCO TEÓRICO

El asma es un trastorno complejo caracterizado por limitación del flujo aéreo espiratorio, sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que puede variar en el tiempo y en intensidad. Es una enfermedad crónica, inflamatoria de la vía respiratoria, cuyas características incluyen inflamación de la vía aérea, hiperreactividad bronquial, hipersecreción de moco e hipertrofia del músculo liso, que producen sus síntomas principales como tos, sibilancias y dificultad respiratoria (1–3), afecta a casi 400 millones de personas en todo el mundo(4).

El International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) es el estudio internacional más grande sobre asma en Latinoamérica que estimó una incidencia de la enfermedad del 17% (5,6). Un estudio reciente de Fase I de Global Asthma Network revela un aumento en la prevalencia del asma en 1.9%.(7)

El diagnóstico de asma es establecido cuando en un paciente con síntomas sugestivos, se realiza una prueba de función pulmonar objetiva, la de elección es la espirometría donde característicamente se observa obstrucción de la vía aérea con reversibilidad al uso de broncodilatador (7–11).

La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad, que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas. Tradicionalmente se clasificaba por gravedad, según parámetros clínicos y funcionales en 4 categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave(12,13).

La Guía Internacional GINA (Global Initiative for asthma), establece el tratamiento del asma en 5 escalones, basados en la capacidad de respuesta a la terapia y el nivel de control del asma alcanzado(14). El paso 1, 2 y 3 corresponde a asma leve, paso 4 asma moderado y paso 5 asma grave. En el escalón 1 y 2 se usará por razón necesaria dosis baja de corticoesteroide inhalado (CEI) con una beta agonista de acción prolongada (LABA) como formoterol. En el paso 3, se indicarán dosis bajas del mismo y en el paso 4 dosis medias. En el paso 5 se usarán dosis altas, y si no se logra el control adecuado de síntomas se agregará un segundo controlador como un antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) y referirá para tratamiento especializado orientado por fenotipo (1,12).

El asma es una enfermedad heterogénea impulsada por interacciones entre la regulación epigenética y la exposición ambiental (15), es por ello por lo que se clasificó en fenotipos y endotipos de desde 1947(16). Los fenotipos se definen como "características observables que resultan de una combinación de influencias hereditarias y ambientales"(17–19).

Se han realizado varios estudios multicéntricos para identificar los fenotipos de asma. Los estudios más grandes son The largest studies are from the Severe Asthma Research Program (SARP) en los Estados Unidos, el estudio de Leicester realizado en el Reino Unido (RU) y el estudio U-BIOPRED realizado en 11 países, incluidos el Reino Unido, Italia, Polonia, Hungría, Francia, Suecia, Dinamarca, Alemania, Suiza, Bélgica, Noruega y los Países Bajos. (15)

Derivado es estos estudios se ha quedado obsoleto el dogma tradicional solo basado en la respuesta exagerada de células T colaboradoras (TH2) e hiperreactividad bronquial. Ahora el asma se considera un diagnóstico general para una colección de otras enfermedades distintas (endotipos) y fenotipos variables (jóvenes atópicos, obesos de mediana edad y ancianos).

A través de los años la definición de asma grave ha cambiado, una de las primeras definiciones internacionales fue la Organización Mundial de la Salud (OMS) quien la definió como "un asma no controlada que puede provocar riesgo de exacerbaciones graves frecuentes (o la muerte) y/o reacciones adversas a la medicación y/o morbilidad crónica"(14). Esta definición englobaba tres grupos de asmáticos: (1) *asma grave no tratada* que representa a pacientes que no pueden recibir tratamiento porque no pueden permitirse los tratamientos o no tienen acceso a él, (2) *asma grave difícil de tratar* en pacientes que reciben tratamiento pero que no responden a él por no ser adherentes o no recibir los tratamientos adecuados, y (3) *asma grave resistente al tratamiento* en la que no se consigue el control o no se puede mantener a pesar del nivel más alto de tratamiento recomendado.

Según la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y la Sociedad Torácica Americana (ATS) el asma grave es "un asma que requiere tratamiento con dosis altas de medicamentos controladores de síntomas, CEI, además de un segundo controlador (y/o esteroides sistémicos) para evitar que se convierta en 'no controlada', a pesar de esta terapia".(20)

Además, se define como asma descontrolada al menos uno de los siguientes.

1. Mal control de los síntomas: Asma consistentemente $\geq 1,5$ ACT < 20 (o "no bien controlado" según las directrices de GINA).
2. Exacerbaciones graves frecuentes: dos o más cursos cortos de glucocorticoides sistémicos (≥ 3 días cada uno) en el año anterior
3. Exacerbaciones graves: al menos una hospitalización, estancia en UCI o ventilación mecánica en el año anterior
4. Limitación del flujo de aire: después de una retención adecuada de broncodilatadores FEV1 $< 80\%$ predicho (ante una reducción del FEV1/FVC definida como inferior al límite inferior de la normalidad)
5. Asma controlada que empeora al disminuir estas dosis altas de CEI o corticoesteroide sistémico (o biológicos adicionales)

Los factores que más comúnmente se asocian a un descontrol del asma deben ser descartados antes de realizar el diagnóstico de asma grave, los más frecuentes son:

- a. Técnica incorrecta de inhalación (observada $> 80\%$ de los pacientes)
- b. Adherencia subóptima (75% de los casos)
- c. Comorbilidades asociadas como ansiedad, depresión, rinosinusitis crónica.
- d. Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- e. Apnea del sueño
- f. Obesidad
- g. Bronquiectasias(1,9,21).

Todo paciente con considerado con asma grave debe evaluarse en búsqueda de comorbilidades e identificación de un fenotipo, el cual resulta en un desafío debido a la falta de marcadores específicos y validados. Muchos fenotipos se han basado en datos epidemiológicos, patrón de síntomas, estado atópico, patrón de obstrucción bronquial y con frecuencia se superponen y pueden cambiar con el tiempo. (17)

La GINA ha reconocido características demográficas, clínicas y características fisiopatológicas que se agrupan en distintos fenotipos de asma: asma alérgica, asma no alérgica, asma de inicio tardío, asma con limitación fija del flujo de aire de flujo de aire, y asma con obesidad.

- Fenotipo alérgico: es el más frecuente (50% adultos) y fácilmente reconocible, se asocia a otras comorbilidades alérgicas, responde bien al tratamiento con CEI (1). Histológicamente se caracteriza por infiltración mucosa con eosinófilos, CD4, mastocitos, expresión de receptores IgE de alta afinidad en células inflamatorias, hiperplasia de células caliciformes, engrosamiento de la membrana basal reticular e hipertrofia del músculo liso. (1,22).
- Asma no alérgica: tienen menor respuesta a CEI a corto plazo, ya que su perfil celular del esputo puede ser neutrofílico, eosinófilo o contener sólo unas pocas células inflamatorias (paucigranulocítico).
- Asma de inicio en la edad adulta (de inicio tardío): algunos adultos, sobre todo mujeres, presentan asma por primera vez en la vida adulta, que suele ser no alérgica, y a menudo requieren dosis más altas de CEI o son refractarios a ellos.
- El asma ocupacional: el asma debida a exposiciones en el trabajo que debe descartarse en los pacientes que presentan asma de inicio en la edad adulta.
- Asma con limitación del flujo aéreo persistente: se considera que se debe a la remodelación de la pared de las vías respiratorias.
- Asma con obesidad: tienen poca inflamación eosinofílica y el 16% de los adultos con asma recientemente diagnosticada pueden experimentar una remisión clínica en un plazo de 5 años. (1)

Los endotipos mejor descritos son los denominados asma de tipo 2 y no de tipo 2 que reflejan la presencia o ausencia de un papel central de las citocinas de tipo 2, IL-4, IL-5 e IL-13, en la inflamación de las vías respiratorias. El asma de tipo 2 es responsable de aproximadamente el 50% del asma y se caracteriza por un asma más grave, eosinofilia en las vías respiratorias y sistémica, respuesta a los glucocorticoides (pero no en todos los casos, especialmente en los pacientes de mayor edad con una enfermedad más grave) y respuesta a los inhibidores específicos de la inflamación de tipo 2.

Cada vez está más reconocido que el asma grave no es una única enfermedad, ya que muestra una gran variedad de presentaciones clínicas, características fisiopatológicas y resultados terapéuticos, es por ello por lo que se han desarrollado biomarcadores que permitan la identificación de fenotipos para una medicina más personalizada. Entre estos biomarcadores se encuentran la IgE, eosinófilos

séricos, óxido nítrico exhalado, perióstica, interleucinas etc., nuevas investigaciones intentan incluir estudios imagenológicos como nuevos biomarcadores. Se pueden englobar a los pacientes en dos fenotipos, tabla 1.

<u>Asma predominantemente alérgica</u>	<u>Asma predominantemente eosinofílica</u>
Inicio de los síntomas de asma antes de los 12 años	Inicio de los síntomas de asma después de los 12 años
Pruebas cutáneas positivas con alergias clínicamente significativas.	Pruebas cutáneas negativas con alergias clínicamente significativas.
IgE >100 UI/mL	IgE <100 UI/mL
Rinitis alérgica	Poliposis nasal
FeNO alto 20-50 ppb	FeNO alto >50 ppb
Eosinófilos basales <150 células/microlitro	Eosinófilos basales >150 células/microlitro

Tabla 1. Diferencias entre asma grave alérgica y eosinofílica.

Los estudios de imagen pueden proporcionar una comprensión más detallada de los cambios estructurales en pacientes asmáticos y es conocido que los hallazgos más comunes en la tomografía de tórax incluyen engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias y atrapamiento de aire, (23) además de ayudar a descartar diagnósticos alternativos.

La Tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) es una modalidad no invasiva para evaluar, la extensión, distribución y gravedad de los cambios morfológicos en las vías respiratorias y parénquima pulmonar. Actualmente se sugiere por GINA el uso de TACAR para identificar afecciones comórbidas tales como aspergilosis broncopulmonar y el síndrome de Churg-Straus. Aproximadamente el 80% de los pacientes con asma grave cuentan con alguna anomalía en TACAR (24,25).

Se han utilizado TACAR para identificar los tapones de moco en las vías respiratorias de pacientes asmáticos, definidos como áreas de opacificación dentro de la luz de las vías respiratorias, contiguas a la luz de las vías respiratorias permeables a lo largo de cortes transversales secuenciales. Estas opacidades eran menos radiodensas que los vasos sanguíneos adyacentes y la oclusión de la luz por estas opacidades podría ser parcial o completa. Estos tapones de moco se observan predominantemente en las vías respiratorias subsegmentarias, apareciendo como opacidades focales o ramificadas en ausencia de dilatación bronquial(26)

En el 2018 Ducan *et al*, propusieron que la utilización de TACAR podía identificar tapones mucosos se realizó una puntuación quedando agrupados en tres grupos: mucosidad Cero, mucosidad baja y mucosidad alta (26) y considerarlos como un biomarcador, que indique obstrucción luminal del bronquio, la cual es característica de asma mortal, ya que en estudios pos-mortem previos, se demostró la presencia de oclusión mucosa de vías respiratorias en estos pacientes(27).

Se propusieron demostrar la asociación de la cantidad de moco intraluminal y una obstrucción del flujo respiratorio en pacientes con asma inscritos en el Programa de investigación sobre el asma grave SARP, además de examinar la asociación entre los tapones de moco de las vías respiratorias y la obstrucción del flujo de aire en el asma grave y explorar si los eosinófilos desempeñan un papel fisiopatológico en la formación de estos tapones.

Basado en esto se realizó una puntuación de tapones mucosos

Mucosidad 0: Pacientes asmáticos con puntuación de 0.

Mucosidad baja: Pacientes asmáticos con puntuación de 0.5 a 3.5

Mucosidad alta. Pacientes asmáticos con mucosidad entre 4 y 20

Las puntuaciones de los segmentos de cada lóbulo se sumaron para generar una puntuación total de moco para ambos pulmones, lo que arrojó una puntuación agregada que va de 0 a 20.

Con esta puntuación se contrastaron pacientes de la cohorte SARP y paciente sin asma, los pacientes con asma se encontraron los siguientes hallazgos los TM estaban presentes en el 58%

(85/146) de los pacientes asmáticos en al menos un segmento explorado y en los pacientes sin asma solo en 4.5% (1/22). Los pacientes que se clasificaban como mucosidad alta el 90% permanecía en esta clasificación tres años después, se correlaciono inversamente los pacientes con función pulmonar disminuida y la presencia de TM. El uso de broncodilatadoras, GCI y glucocorticoides sistémicos no revirtió la obstrucción pulmonar en los pacientes mucosidad alta.

Tang *et al* propusieron que los pacientes con tapones mucosos en las vías respiratorias son un mecanismo de obstrucción de la vía aérea y que se podía obtener una correlación inversa entre el aumento de tapones mucosos y obstrucción de la vía aérea. Este grupo investigo la persistencia de TM atraes del tiempo y la obstrucción prebroncodilatador de la vía aérea, tratando de definir un nuevo fenotipo. Este estudio demostró que los pacientes que tenían una puntuación de tapones mucosos mayor a 4 en la primera tomografía en el año 3 el 90% persistía con una puntuación igual o mayor. Los cambios en las puntuaciones a lo largo del tiempo se asocian con aumento de obstrucción del flujo aéreo, el atrapamiento de aire y los eosinófilos en esputo y además probaron que el tratamiento convencional, con esteroide inhalado y broncodilatador no modificada la puntuación.

Un tercer estudio se realizó comparando a pacientes con asma, EPOC (Enfermedad Obstructiva Crónica) y con el fenotipo de solapamiento Asma-EPOC. Y se demostró que los tapones mucosos están presentes en los pacientes con asma y asma-EPOC. Hubo una correlación entre la puntuación de Tapones mucosos y biomarcadores tipo 2 y el grupo de EPOC era en subgrupo de pacientes con menor cantidad de tapones mucosos²⁹).

Estos hallazgos no son nuevos, ya que hace más de 50 años, Dunnill *et al* mostraron descripciones gráficas de asma mortal en las que se observaba "un cuadro sorprendente con numerosos tapones mucosos grises y brillantes diseminados por las vías respiratorias"⁽²⁹⁾ y el papel de los tapones mucosos asociados con disminución del FEV₁, aumento de marcadores Inflamatorios tipo 2^(26,28,30).

OBJETIVOS

Generales

- Identificar las alteraciones tomográficas más frecuentes en pacientes con asma grave
- Identificar la frecuencia de tapones mucosos en pacientes con asma grave.

Específicos

- Describir las características epidemiológicas tales como edad, sexo, comorbilidades, fenotipo de los pacientes con asma grave.

HIPÓTESIS

H1.

- a. La frecuente de alteraciones estructurales en la tomografía de alta resolución de tórax es mayor al 80% en pacientes con **asma grave**

H0

- a. La frecuente de alteraciones estructurales en la tomografía de alta resolución de tórax es menor al 80% en pacientes con asma grave

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL ESTUDIO:

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" Centro Médico Nacional Siglo XX. Instituto Mexicano del Seguro Social.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Se realizo un estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo.

UNIVERSO:

Todos los pacientes de la Clínica de asma grave del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Se incluirán a todos los pacientes con asma grave de la clínica de asma de difícil control.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de asma grave de acuerdo con criterios clínicos como historial de esteroides sistémicos, dosis altas de esteroides inhalados, exacerbaciones asmáticas graves y frecuentes de la clínica de asma de difícil control del servicio de Alergia e inmunología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se integra con conveniencia y se incluirán a todos los pacientes pertenecientes a la clínica de asma de difícil control del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda".

MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se realizó una búsqueda en los expedientes clínicos de los pacientes pertenecientes a la Clínica de Asma Grave, esto planeado en los meses de abril - mayo del 2023, recabaron datos como antecedentes personales no patológicos y patológicos de cada paciente (incluyendo comorbilidades asociadas como obesidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico, rinosinusitis, poliposis nasosinusal), inicio de la sintomatología compatible con asma, tratamiento de acuerdo a la guía GINA, TACAR con fecha no mayor a tres años realizada e interpretada por un experto en TACAR del servicio de Imagenología de esta unidad. Además de la identificación de hallazgos tomográficos, se evaluará la existencia de tapones mucosos y se clasificarán. Se tomarán los resultados del cuestionario Asthma Control Test y Test de Adhesión a Inhaladores (TAI), que de forma rutinaria se aplica en toda consulta de pacientes con asma grave.

Se Recabaron los resultados de biomarcadores como inmunoglobulina E, resultado de pruebas cutáneas a aeroalérgenos, eosinófilos séricos totales, y espirometría pre y pos-broncodilatador realizada por personal con certificación vigente.

Los datos se concentrarán en una hoja de datos y posteriormente en una base de datos para posteriormente el análisis estadístico con el programa SPSS versión 28.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con asma de grave pertenecientes a la Clínica de asma grave del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del servicio de Alergia Clínica e Inmunología Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplan con los criterios de ATS 2014
- Pacientes > 18 años.
- Pacientes que cuenten con TACAR realizada durante ingreso a la clínica de asma grave menor a 3 años

Criterios de exclusión

- Rechazo a participar en el estudio.

Criterios de eliminación

- Pacientes con datos incompletos

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de análisis
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio.	Edad cumplida en años, desde el nacimiento hasta su valoración, sin puntos decimales.	Cuantitativa Discontinua	Años en números enteros
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen hombres y mujeres. Basadas en el Fenotipo de los órganos sexuales al nacer.	Como fue asignado por el fenotipo de los órganos sexuales al nacer Femenino: mujer Masculino: hombre	Cualitativa dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades que ocurren al mismo tiempo además de ser un factor potencialmente agravante del proceso base.	Enfermedades que han sido diagnosticadas, por un médico especialista en el órgano o sistema que atañe a la enfermedad durante su evaluación para ingresar a la clínica de asma grave. Las comorbilidades en la que el expertis del alergólogo e inmunólogo	Cualitativa politómica	0. Sin comorbilidades 1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico 2. Síndrome de apnea obstructiva del sueño 3. Obesidad 4. Rinosinusitis crónica 5. Poliposis nasal

		se incluyen, también serán tomadas en cuenta como: alergia documentada a: fármacos, alimentos, látex. dermatitis atópica y/o rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, pólipos nasales		6. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
Control del asma	Medida en que las manifestaciones del asma se han reducido o eliminado mediante el adecuado tratamiento	Evaluación mediante el cuestionario validado Asthma Control Test (ACT): 0: Bien controla: <input type="checkbox"/> 20 puntos 1: Parcialmente controlada: 16-19 puntos 2: Mal controlada: <input type="checkbox"/> 15 puntos.	Cualitativa Ordinal	0: Bien controlada 1: Parcialmente controlada 2: Mal controlada
Adhesión a inhaladores	Apego al tratamiento con inhaladores.	Nivel de apego al tratamiento con inhaladores según puntaje de 10 ítems en el cuestionario Test de Adhesión a Inhaladores (TAI) 0: Buena, 50 puntos (Paciente cumplidor) 1: Intermedia, 46-49 puntos (Incumplidor moderado) 2: Mala, <input type="checkbox"/> 45 puntos. (Paciente incumplidor).	Cualitativa ordinal	1: Buena adhesión 2: Adhesión Intermedia 3: Mala Adhesión
Tipo de incumplimiento de	Omisión de aplicación de tratamiento	Tipo de incumplimiento del tratamiento con inhaladores según puntaje de 12	Cualitativa ordinal.	1: Errático 2: Deliberado 3: Inconsciente

aplicación de inhaladores		<p>ítems en la prueba de Adhesión a Inhaladores (TAI)</p> <p>0: Errático. Ítems del 1 al 5 (□25 puntos). Paciente que olvida la medicación.</p> <p>1: Deliberado. Ítem 5 al 10 (□25 puntos). Paciente que no toma la medicación porque no quiere hacerlo.</p> <p>2: Inconsciente. Ítems del 11 al 12 (□4 puntos). Paciente que no toma la medicación correctamente por desconocimiento de la pauta terapéutica y de la utilización del dispositivo inhalador.</p>		
eosinófilos séricos totales	Biomarcador de asma que consiste en un nivel de eosinófilos absolutos en sangre periférica.	Cantidad de eosinófilos presentes en sangre periférica, medida a través de biometría hemática.	Cuantitativa discontinua	Numero de eosinófilos por milímetro cubico
IgE sérica total	Biomarcador de enfermedades alérgicas consistente en tipo de anticuerpo o isotipo de inmunoglobulina	Cantidad de inmunoglobulina tipo IgE en sangre periférica.	Cuantitativa continua	UI/L

	<p>presente en plasma implicada en la respuesta de alergia o hipersensibilidad tipo I y en la respuesta inmune contra parásitos.</p>			
Pruebas cutáneas	<p>Herramienta diagnóstica que consiste en depositar una pequeña cantidad de aeroalérgeno sobre la piel y con una lanceta pincharla para reproducir una roncha en aquellos con anticuerpos IgE específicos.</p>	<p>Resultado positivo o negativo de pruebas cutáneas realizadas al paciente acorde a medición de estas y relación con clínica presente.</p> <p>Se considera positiva si al menos obtiene una diferencia mayor de 3 mm con el control negativo de la prueba.</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>0: Negativas 1: Positivas</p>
Edad de inicio de asma	<p>Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de síntomas de asma.</p>	<p>Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de tos, disnea, sibilancias, opresión torácico o uso de inhaladores.</p> <p>1= Temprano: inicio de síntomas antes de los 12 años. 2= Tardío: Inicio de síntomas después de los 12 años.</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>1: Temprano 2: Tardío</p>

Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo	Volumen espiratorio en el primer segundo de una maniobra de Capacidad Vital Forzado.	Resultados en litros de aire por segundo	Cualitativa ordinal	Numérica continua
Fenotipos	Características físicamente observables en un paciente asmático.	<p>Fenotipo alérgico Asma de inicio temprano \leq 12 años Pruebas cutáneas a aeroalérgenos positivos con correlación clínica IgE sérica total >100 UI/mL</p> <p>Comorbilidades: rinitis, conjuntivitis alérgica. Eosinófilos séricos basales <300 células/microlitro</p> <p>Fenotipo eosinofílico Asma de inicio tardío \geq 12 años. Pruebas cutáneas a aeroalérgenos negativas. IgE sérica <100 UI/mL Poliposis nasal. Rinosinusitis crónica Eosinófilos séricos basales >300 células/microlitro</p> <p>Sobreposición eosinofílico-alérgico:</p>	Cualitativa politómica.	1: Fenotipo alérgico 2: Fenotipo eosinofílico T2 3: Sobreposición eosinofílico-alérgico

		Cumple características tanto de perfil alérgico y eosinofílico.		
Variable dependiente				
Hallazgos en TACAR	Toda imagen que se observa durante la TACAR y que difiere de la imagen que debería observarse de una persona	Toda imagen que se observa durante la TACAR y que difiere de la imagen que debería observarse de una persona y que será identificada e interpretada por un radiólogo experto en TACAR.	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atelectasias 2. Granuloma 3. Cambios inflamatorios bronquiales 4. Cisiritis 5. Bronquiectasias 6. Nódulo 7. Engrosamiento de la pared bronquial 8. Tapón Mucoso 9. Otros
Tapón mucoso	Se define como la oclusión completa de un bronquio.	<p>Numero de oclusiones bronquiales completas en pulmón derecho o izquierdo en diferentes segmentos broncopulmonares.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Posterior 	Cualitativa dicotómica	<p>Si</p> <p>No</p>

Puntuación de tapones mucosos	Número que consiste en la cantidad de tapones mucosos encontrados en todos los 20 segmentos broncopulmonares, definido como la oclusión completa de un bronquio.	Cantidad de tapones mucosos encontrados en una TACAR, independientemente de su distribución.	Cualitativa Ordinal	0: Mucosidad 0. Puntuación igual a 0 1: Mucosidad baja: Puntuación entre 0.5 y 3.5 2: Mucosidad Alta Puntuación Comprendida entre 4 y 20
--------------------------------------	--	--	---------------------	--

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

DESCRIPCIÓN GENERAL DE ESTUDIO

Se identificaron a los pacientes con asma grave de la clínica de asma de difícil control del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se recolectaron los datos clínicos y epidemiológicos requeridos de los expedientes clínicos en los meses de abril y mayo del 2023, salvaguardando su confidencialidad. Se solicitó la interpretación de la tomografía de alta resolución de tórax. Y esta información se transfirió a una hoja de recolección de datos (anexo 3). Dichos documentos fueron archivados con un folio de identificación de cada paciente para posteriormente transferir los registros a una base de datos electrónica y poder llevar a cabo el análisis estadístico.

ANÁLISIS DE DATOS

Plan de análisis estadístico:

Se realizó análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el tipo de variable a analizar. Se utilizó prueba de Kolmogorov Smirnov para determinar distribución normalidad. Para variables cuantitativas de distribución normal, se utilizó media y desviación estándar; para las cuantitativas de libre distribución: mediana y rangos. Para las cualitativas, frecuencias y porcentajes.

FACTIBILIDAD, ASPECTOS ÉTICOS Y RECURSOS

FACTIBILIDAD:

Este estudio es factible ya que se cuenta con la infraestructura, así como los recursos necesarios que se emplean en el proceso asistencial de estos pacientes, además, no se van a realizar acciones que cambien o modifiquen la evolución de los pacientes. No se requiere de financiamiento para su realización

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio cumplió con los aspectos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64ª Asamblea General, celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013. Se ajusta a los siguientes principios: principios generales, riesgos, costos y beneficios, requisitos científicos y protocolos de investigación, comités de investigación, privacidad y confidencialidad.

También se apega al Informe Belmont es un documento que establece principios éticos para la conducta de la investigación con seres humanos. Estos principios incluyen el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia.

Los participantes no obtuvieron un beneficio directo de la realización de este estudio, ni información nueva y no se realizarán modificaciones a la terapéutica empleada en estos pacientes.

Como parte de la beneficencia los investigadores se aseguraron de que la investigación tenga un beneficio potencial para los pacientes con asma grave, como conjunto, no de forma individual, el principal beneficio será la acumulación de evidencia sobre la presencia de alteraciones tomográficas y la posible asociación con FEV1 disminuido.

El proyecto tiene validez científica que asegurará la obtención de resultados con suficiente poder estadístico para que los resultados puedan ser aplicables.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014):

El proyecto consiste en la recolección de datos del expedientes físicos, electrónico y/o imagenológico de los pacientes con asma grave en el servicio de Alergia e inmunología clínica, se recabarán los datos que se obtienen de forma rutinaria durante esta consulta tales como, edad, sexo, control del asma mediante ACT y uso correcto de los inhaladores mediante TAI, TACAR la cual será interpretada por un experto en

tomografía computarizada y para determinar la cantidad de alteraciones morfológicas identificadas y realizar la puntuación de tapones mucosos.

De acuerdo con el Título Segundo de los Aspectos de la investigación en seres humanos, Capítulo I Disposiciones comunes Artículo 17, se considera como riesgo de la investigación la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño, como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Esta dentro de la categoría I. Investigación sin riesgo. El presente estudio es observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, obteniendo la información mediante revisión de expedientes, no se realizará ninguna modificación o intervención médica en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio al cumplir estas características no se requiere Carta de Consentimiento Informado (CCI) el cual se sustituye por la Excepción a la CCI.

Se garantizará la confidencialidad de la información al asignarles un folio a los participantes y de esta manera no se incluirán sus nombres, no se recabarán datos sensibles como domicilio, número de teléfono ni dirección de correo electrónico.

Las hojas de recolección de la información, las encuestas y la base de datos electrónica que se integre serán resguardadas por la investigadora principal por un término de 5 años.

Los resultados de la investigación se referirán de manera global sin hacer alusión a ningún caso en particular.

Se evaluó cuidadosamente los posibles riesgos que pudiera generar el presente proyecto de investigación, se evaluó el diseño del estudio y de acuerdo al el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se clasifico como categoría I sin riesgo. Además, cumple con las declaraciones de Helsinki y los principios de Belmont. La privacidad será resguardada y no se presentarán de ninguna forma datos individuales, se tomarán todas las medidas necesarias para proteger la confidencialidad y privacidad de los datos recopilados y la información generada se expondrá solo para beneficio general de los pacientes con asma grave, con el objetivo de avanzar con la medicina de precisión, y generar información para poder realizar fenotipos y Endotipos más precisos y poder dilucidar las vías de inflamación y obstrucción del flujo respiratorio en este tipo de pacientes.

El presente protocolo de estudio se sometió a evaluación por los Comités de Ética en Investigación y Local de Investigación en Salud, con sede en Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Ciudad de México.

RECURSOS HUMANOS

Investigador Principal

Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez Médico

Jefe de Servicio Alergia e Inmunología Clínica CMN Siglo XXI

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión, conclusiones y análisis de datos.

Tesista

Dr. Lopez Porras Julio Ángel

Residente de Alergia e Inmunología Clínica

Elaboración y diseño del protocolo, captura de datos en hojas de recolección, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones Co-asesor

MC. Patricia María O'Farril Romanillos Médico

Profesor Adjunto del Posgrado en Alergia e Inmunología Clínica

Participación: co-asesor en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión, conclusiones y análisis de datos.

Experiencia de Grupo

Los investigadores cuentan con una formación sólida en investigación clínica, educativa, comportamiento organizacional y admiración humana (diplomados, Maestrías y doctorados) Así como el uso de métodos cualitativos y mixtos para la investigación en Salud.

Cada uno de los investigadores tiene experiencia en investigación y en la problemática relacionada con el tema a estudiar.

La Dra. Herrera tiene una amplia experiencia en diagnosticar, tratar, fenotipificar y endotipificar a los pacientes con asma grave, dar seguimiento a un grupo específico de pacientes con múltiples comorbilidades además del asma. La Dra. O'Farrill cuenta con más de 10 años de experiencia en este tópico, además de ser la encargada de la Clínica de Errores Innatos de la Inmunidad. El tesista Dr. Lopez Porras en su formación como residente de Alergia e Inmunología Clínica ha estado en contacto con este

grupo de pacientes desde el diagnóstico, instauración de tratamiento, adiestramiento en uso correcto de inhaladores además del seguimiento y control de los pacientes catalogados con asma grave.

Recursos Físicos (lugar y condiciones):

La realización de este estudio fue factible ya que se cuenta con la Clínica de Asma Grave, perteneciente al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos a partir de la evaluación de 36 pacientes, de los cuales 5 se excluyeron debido a la falta de datos completos.

Características demográficas, las cuales se encuentra completas en la tabla 1.

De los 31 pacientes con diagnóstico de asma grave y en tratamiento con omalizumab, se observó que el 35,5% (11) eran hombres y el 64,5% (20) mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 48,19 años, (DE +/-11.7). Se estableció una distinción entre el inicio temprano del asma (menor a 12 años) y el inicio tardío, encontrando que el 16.2% (5) correspondía al primer grupo y el 83.8% (26) al segundo.

En cuanto al peso, la mediana es de 78,9 kg (45-136 kg). La estatura media fue de 1,62 m (DE +/-0.09). El índice de masa corporal (IMC) para hombres y mujeres tiene una media de 29.57 kg/m² (DE +/- 0.98). Se observó que el 100% de los pacientes masculinos presentaban obesidad y de las pacientes, 7 padecían esta comorbilidad.

Se identificaron diversas comorbilidades en los pacientes estudiados. La presencia de rinitis alérgica se registró en el 22,5% (7) de los casos. En cuanto a la dermatitis atópica, se observó en el 4,7% (n = 2) de los pacientes.

Respecto a la enfermedad por reflujo esofágico (ERGE), el 41,9% (13) de los pacientes la padece. En relación con el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) el 32,6% (10) presenta esta comorbilidad. En las biometrías hemáticas de los pacientes se buscó el conteo de eosinófilos absolutos se encontró una mediana de 632 células/mm³ (130- 1970). Aquellos con eosinofilia, definida como una concentración superior a 150 células/mm³ representaron el 96,8% (30).

Al agrupar los niveles de eosinófilos en categorías, se obtuvieron los siguientes resultados: 2% (1) sin eosinofilia, 12,9% (4) con eosinofilia leve (151-249 células/mm³), 35,5% (11) con eosinofilia moderada (250-499 células/mm³) y 48% (15) con eosinofilia severa (≥ 500 células/mm³).

Se obtuvieron los resultados de espirometría basal; 54,8% (n = 17) de los pacientes no presentaba obstrucción respiratoria, 22,6% (n = 7) tenían obstrucción leve (FEV1 entre 69% y 60%), 16,1% (n = 5) obstrucción moderada (FEV1 entre 59% y 50%), el 4,7% (n = 2) tenía obstrucción grave (FEV1 entre 49% y 35%) y ningún paciente se encontraba en la categoría de obstrucción muy grave (FEV1 $\leq 34\%$).

Después del uso de terapia broncodilatadora solo el 9.6% de los pacientes presentaba repuesta positiva al uso del broncodilatador, definida como el aumento del FEV1 mayor o igual al 12%.

Las alteraciones tomográficas más frecuentemente reportadas fueron las siguientes, engrosamiento bronquial en el 67.7% de la muestra, atelectasia 29.3%, granuloma 12.9% y bronquietasias 6.4%.

Tabla 1. Resultados demográficos y hallazgos tomográficos en pacientes con asma grave.		
Sexo		
Hombres^a	11	35.5%
Mujeres^a	20	64.5%
Edad (años)^b	48	DE 11.72
Peso (Kg)^c	78.9	45 – 136
Talla (m)	1.62	DE 0.09
IMC (kg/m²)^c	28.8	18-50
Asma de inicio temprano^a	5	15.%
Asma de inicio Tardío^a	25	83.8%
Rinitis alérgica^a	7	22.5%
Dermatitis atópica	2	4.7%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico^a	13	41.9%
Obesidad^a	13	41.9%
Eosinófilos (media, células/mm³)^c	632	130- 1970
Eosinofilia leve 151-249 células/mm³ ^a	11	35,5%
Eosinofilia moderada 250-499 células/mm³ ^a	11	35,5%
Eosinofilia Severa (≥500 células/mm³)^a	15	48%
Espirometría		
Basal		
Sin Obstrucción^a	17	54.8%
Obstrucción leve, FEV1 69 – 60% (n,%)^a	7	22.6%
Obstrucción moderada FEV1 59-50% (n,%)^a	5	16.1%
Obstrucción grave FEV1 49-35% (n,%)^a	2	6.4%

Obstrucción muy grave FEV1 ≤ 34% (n,%)^a	0	0%
Post-Broncodilatador		
Sin Obstrucción^a	20	64%
Obstrucción leve, FEV1 69 – 60%^a	6	19.3%
Obstrucción moderada FEV1 59-50%^a	2	6.4%
Obstrucción grave FEV1 49-35%^a	3	9.6%
Obstrucción muy grave FEV1 ≤ 34%^a	0	
Cambio mayor 12% en FEV1^a	3	9.6%
TAC de tórax		
Engrosamiento bronquial^a	21	67.7%
Atelectasias^a	9	29.03%
Bronquiectasia^a	2	6.4%
Granuloma^a	3	9.6%

IMC índice de masa corporal, ERGE enfermedad por reflujo gastroesofágico, RNC rinosinusitis crónica, EREA Enfermedad Respiratoria Exacerbada por analgésicos no esteroideos, TAI test de adhesión a los inhaladores, IgE Inmunoglobulina E, IL-5 Interleucina 5, R α IL-5 Subunidad alfa del receptor de interleucina 5, VSG velocidad de sedimentación globular, PCR proteína C reactiva, TAC tomografía axial computarizada, SPN senos paranasales.

^a Frecuencias y porcentajes

^b Media y Desviación Estándar

^c Mediana y Rangos

DISCUSIÓN

En el centro de tercer nivel de atención se encontró una población de asma grave bien definida, con cambios estructurales en el parénquima pulmonar, los cambios más frecuentemente reportados en la literatura son cambios estructurales en la pared bronquial (fibrosis subepitelial, hipertrofia del músculo liso, edema hipersecreción de moco, probablemente secundarios a la inflamación crónica y afectan a las vías respiratorias altas y bajas.

El cambio más prevalente encontrada en el presente estudio fue el engrosamiento bronquial en el 67% de los pacientes, lo cual mayor que la prevalencia encontrada por García-Clemente, en una corte de 108 pacientes con asma grave, la cual reportaba solo 33%(31).

En 2020 Zamarron y Cols abordaron la necesidad de realizar tomografías en pacientes con asma grave, en España, encontraron que el 28% de los pacientes explorados con asma grave tenían Atelectasias

comparados con 29% de nuestra muestra, pero diferían por completo en la presentación de bronquitis.
(32)

En cuanto a las bronquitis solo se presentaron en el 6.4% de los pacientes de nuestra muestra contrastando con el 33% de García-Clemente y 33.6% de Padilla-Galo y colaboradores, esta diferencia es consistente en lo reportado en la literatura por que puede variar desde el 2.2% al 77%. Esto puede ser debido al método de selección de pacientes, excluir a fumadores, incluir a pacientes con diferentes niveles de gravedad de asma(33).

En conclusión, las alteraciones tomográficas, en este caso la mas prevalente el engrosamiento bronquial, puede ser un reflejo de la remodelación de la via aerea, la cual se puede observar en este grupo de pacientes debido a que solo el 9.6% de ellos aun muestran aumento del FEV1 después de la maniobra de broncodilatación de la espirometría.

La principal limitación de nuestro estudio fue su análisis retrospectivo, además de un cambio en el sistema de visualización de las imágenes de tomografía en centro medico nacional siglo XXI, además del pequeño tamaño muestral que pudimos incluir. Con respecto a la función pulmonar, solo se incluyó parámetros de espirometría, es importante en un futuro incluir el atrapamiento del aire.

CONCLUSIONES

En esta corte de pacientes con asma grave, todos bajo tratamiento biológico con omalizumab, las alteraciones tomográficas más frecuentes fueron engrosamiento bronquial, este puede ser reflejo de la remodelación de la via aerea, la cual se ve reflejada en la baja tasa de reversibilidad en una espirometría con broncodilatador. Este hallazgo puede ser importante para estudios posteriores para poder buscar un endotipo en nuestra población que se vea beneficiado por una terapéutica específica.

BIBLIOGRAFIA

1. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021. Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Arch Bronconeumol.* enero de 2022;58(1):35–51.
2. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology: Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* septiembre de 2015;5(S1):S2–6.
3. Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, Yamaguchi M, Horiguchi T, Hozawa S, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergol Int.* octubre de 2020;69(4):519–48.
4. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. *Allergy.* enero de 2021;76(1):14–44.
5. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg México.* el 29 de junio de 2017;64(2):188–97.
6. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M, et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol.* diciembre de 2000;30(6):439–44.
7. 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.* diciembre de 2020;7(1):e000658.
8. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. *Arch Bronconeumol.* febrero de 2022;58(2):150–8.
9. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. *Rev Alerg México* [Internet]. el 26 de julio de 2021 [citado el 10 de agosto de 2022];68(5). Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/880>
10. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. *Allergy Asthma Proc.* el 1 de noviembre de 2019;40(6):385–8.
11. Jain VV, Allison DR, Andrews S, Mejia J, Mills PK, Peterson MW. Misdiagnosis Among Frequent Exacerbators of Clinically Diagnosed Asthma and COPD in Absence of Confirmation of Airflow Obstruction. *Lung.* agosto de 2015;193(4):505–12.
12. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, Lemanske RF, Pace W, Schatz M. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA.* el 8 de diciembre de 2020;324(22):2301.

13. Humbert M, Holgate S, Boulet LP, Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy* [Internet]. febrero de 2007 [citado el 31 de diciembre de 2022];62(2). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2006.01308.x>
14. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2010;126(5):926–38.
15. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. julio de 2019;144(1):1–12.
16. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carriero V, Sprio AE. Asthma phenotypes and endotypes. *Minerva Med* [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 11 de agosto de 2022];112(5). Disponible en: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R10Y2021N05A0547>
17. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. abril de 2019;56(2):219–33.
18. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. el 2 de septiembre de 2018;12(9):733–43.
19. Pijnenburg MW, Frey U, De Jongste JC, Saglani S. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes. *Eur Respir J*. junio de 2022;59(6):2100731.
20. 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. *Eur Respir J*. febrero de 2014;43(2):343–73.
21. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch*. julio de 2020;2(3):158–74.
22. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. febrero de 2020;8(2):429–40.
23. Trivedi A, Hall C, Hoffman EA, Woods JC, Gierada DS, Castro M. Using imaging as a biomarker for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2017;139(1):1–10.
24. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative Analysis of High-Resolution CT Scans in Severe Asthma. *Chest*. diciembre de 2009;136(6):1521–8.
25. Kim S, Lee C, Jin K, Cho S, Kang H. Severe Asthma Phenotypes Classified by Site of Airway Involvement and Remodeling via Chest CT Scan. *J Investig Allergol Clin Immunol*. el 22 de octubre de 2018;28(5):312–20.
26. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. el 5 de febrero de 2018;128(3):997–1009.
27. Fahy JV, Dickey BF. Airway Mucus Function and Dysfunction. *N Engl J Med*. el 2 de diciembre de 2010;363(23):2233–47.

28. Tamura K, Shirai T, Hirai K, Nakayasu H, Takahashi S, Kishimoto Y, et al. Mucus Plugs and Small Airway Dysfunction in Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2022;14(2):196.
29. Dunican EM, Watchorn DC, Fahy JV. Autopsy and Imaging Studies of Mucus in Asthma. Lessons Learned about Disease Mechanisms and the Role of Mucus in Airflow Obstruction. *Ann Am Thorac Soc.* noviembre de 2018;15(Supplement_3):S184–91.
30. Tang M, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebler ML, Huang BK, et al. Mucus Plugs Persist in Asthma, and Changes in Mucus Plugs Associate with Changes in Airflow over Time. *Am J Respir Crit Care Med.* el 1 de mayo de 2022;205(9):1036–45.
31. García-Clemente M, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Escobar-Mallada B, Arias-Guillén M, López-González FJ, et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma.* el 3 de mayo de 2020;57(5):505–9.
32. Zamarron E, Romero D, Fernández-Lahera J, Villasante C, Pinilla I, Barranco P, et al. Should we consider paranasal and chest computed tomography in severe asthma patients? *Respir Med.* agosto de 2020;169:106013.
33. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-Garcia L, Marco-Galve I, Plata AJ, Alvarez A, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res.* diciembre de 2018;19(1):43.

ANEXOS

Anexo 1

ACT (TEST DE CONTROL DE ASMA)

NOMBRE : _____
NSS: _____ AGREGADO: _____ FECHA _____
Subraye la respuesta con la que se sienta mayormente identificado según los síntomas que ha presentado sólo durante las últimas 4 semanas.

1.- ¿Cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en la casa o trabajo?

- Siempre 1 punto
- La mayoría del tiempo 2 puntos
- Algo de tiempo 3 puntos
- Un poco 4 puntos
- Nunca 5 puntos

2.- ¿Con qué frecuencia le ha faltado el aire?

- Más de 1 vez al día 1 punto
- 1 vez a día 2 puntos
- De 3-6 veces por semana 3 puntos
- 1-2 veces por semana 4 puntos
- Nunca 5 puntos

3.- ¿Con qué frecuencia por semana sus síntomas del asma (pillido, tos, falta de aire, o presión en el pecho) le han despertado por la noche?

- 4 noches o más 1 punto
- 2-3 noches 2 puntos
- 1 noche 3 puntos
- 1-2 noches en las 4 semanas previas 4 puntos
- nunca 5 puntos

4.- ¿Con qué frecuencia ha utilizado el inhalador de rescate?

- 3 o más veces 1 punto
- 1 o 2 veces al día 2 puntos
- 2 o 3 veces por semana 3 puntos
- 1 vez o menos por semana 4 puntos
- Nunca 5 puntos

5.- ¿Cómo diría que ha estado su asma durante las últimas 4 semanas?

- Descontrolada 1 punto
- Mal controlada 2 puntos
- Algo controlada 3 puntos
- Bien controlada 4 puntos
- Controlada 5 puntos

Total:

Buen control: mayor o igual a 20 Parcial 16-19 Mal menor o igual a 15

Anexo 1: ACT Test de control de asma.

Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated.

La Prueba de Control del Asma es una marca comercial de QualityMetric Incorporated. La Prueba de Control del Asma es para las personas asmáticas de 12 años de edad en adelante.

Referencias: 1. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU, Institutos Nacionales de la Salud, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3 2007). Ítem de NIH No

Anexo 2.

 **TAI**® Test de Adhesión a los Inhaladores

	Puntuación
1. En los últimos 7 días ¿cuántas veces olvidó tomar sus inhaladores habituales? <input type="checkbox"/> 1. Todas <input type="checkbox"/> 2. Más de la mitad <input type="checkbox"/> 3. Aprox. la mitad <input type="checkbox"/> 4. Menos de la mitad <input type="checkbox"/> 5. Ninguna	<input type="text"/>
2. Se olvida de tomar los inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
3. Cuando se encuentra bien de su enfermedad, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
4. Cuando está de vacaciones o de fin de semana, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
5. Cuando está nervioso/a o triste, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
6. Deja de tomar sus inhaladores por miedo a posibles efectos secundarios: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
7. Deja de tomar sus inhaladores por considerar que son de poca ayuda para tratar su enfermedad: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
8. Toma menos inhalaciones de las que su médico le prescribió: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
9. Deja de tomar sus inhaladores porque considera que interfieren con su vida cotidiana o laboral: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
10. Deja de tomar sus inhaladores porque tiene dificultad para pagarlos: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
Las dos siguientes preguntas las deberá responder el profesional sanitario responsable del paciente según los datos que figuran en su historial clínico (pregunta 11) y tras comprobar su técnica de inhalación (pregunta 12)	
11. ¿Conoce o recuerda el paciente la pauta (dosis y frecuencia) que se le prescribió? <input type="checkbox"/> 1. No <input type="checkbox"/> 2. Si	<input type="text"/>
12. La técnica de inhalación del dispositivo del paciente es: <input type="checkbox"/> 1. Con errores críticos <input type="checkbox"/> 2. Sin errores críticos o correcta	<input type="text"/>
PUNTUACIÓN TOTAL	<input type="text"/>

Anexo 2.1

Inicio ▾ Cuestionario TAI ▾ Documentos de interés ▾ Solicitud de uso

Rangos de puntuación e interpretación

A continuación se detallan los rangos de puntuación para el nivel de adhesión y el tipo de incumplimiento que permite identificar el test TAI.

TAI 10 ítems		Nivel de adhesión	
PUNTUACIÓN			INTERPRETACIÓN
=50 puntos	>		Buena adhesión
Entre 46 y 49 puntos	>		Adhesión intermedia
≤ 45 puntos	>		Mala adhesión

TAI 12 ítems		Tipo de incumplimiento*	
PUNTUACIÓN			INTERPRETACIÓN
Ítems del 1 al 5 < 25	>		Incumplimiento errático
Ítems del 5 al 10 < 25	>		Incumplimiento deliberado
Ítems del 11 al 12 < 4	>		Incumplimiento inconsciente

**Un mismo paciente puede presentar más de un tipo o patrón de incumplimiento; y un paciente con 50 puntos en el TAI de 10 ítems puede ser luego incumplidor inconsciente en el TAI de 12 ítems.*

Los niveles de adhesión que identifican el TAI de 10 ítems son los siguientes:

- o **Buena adhesión:** paciente cumplidor.
- o **Adhesión intermedia:** paciente incumplidor moderado.
- o **Mala adhesión:** paciente incumplidor.

El significado de los tipos de incumplimiento que puede identificar el TAI de 12 ítems es el siguiente:

- o **Incumplimiento errático:** paciente que olvida la toma de la medicación.
- o **Incumplimiento deliberado:** paciente que no la toma porque no quiere hacerlo.
- o **Incumplimiento inconsciente:** paciente que no toma la medicación correctamente por desconocimiento de la pauta terapéutica y de la utilización del dispositivo inhalador.

Anexo 2 y 2.1 Test de adhesión a inhaladores Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016;29(2):142-152. DOI: 10.1089/jamp.2015.1212

Anexo 3.

Hoja de recolección de datos

Número de Seguridad social		
Fecha		
Edad en años cumplidos		
Sexo	1: Femenino	2: Masculino
Comorbilidades	0. Sin comorbilidades	
		Presente
	1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
	2. Síndrome de apnea obstructiva del sueño	
	3. Obesidad	
	4. Rinosinusitis crónica	
	5. Poliposis nasal	
	6. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina	
Control del Asma	ACT	
	0: controlada ACT Mayor a 20 puntos	
	1: Parcialmente controlada: 16:19 puntos	
	2: Mal Controlada; Menos o igual a 15 puntos	
adhesión a inhaladores	Nivel de apego al tratamiento con inhaladores según puntaje de 10 ítems en el cuestionario Test de Adhesión a Inhaladores (TAI).	
	0: Buena, 50 puntos (Paciente cumplidor)	
	1: Intermedia, 46-49 puntos (Incumplidor moderado)	
	2: Mala, <input type="checkbox"/> 45 puntos. (Paciente incumplidor).	
Tipo de incumplimiento del tratamiento con inhaladores según puntaje de 12 ítems en la prueba de Adhesión a Inhaladores (TAI)	0: Errático. Ítems del 1 al 5 (<input type="checkbox"/> 25 puntos). Paciente que olvida la medicación.	
	1: Deliberado. Ítem 5 al 10 (<input type="checkbox"/> 25 puntos). Paciente que no toma la medicación porque no quiere hacerlo.	
	2: Inconsciente. Ítems del 11 al 12 (<input type="checkbox"/> 4 puntos). Paciente que no toma la medicación correctamente por desconocimiento de	

	la pauta terapéutica y de la utilización del dispositivo inhalador.
eosinófilos séricos Totales expresado en células /mm ³	
IgE Sérica Total U/L	
Pruebas Cutáneas	0: Negativa 1: Positiva
Edad de inicio de asma En años	
Volumen Espiratorio forzado en el primer segundo. L/seg	

Numero de Tapones Mucosos. Hoja entregada al médico Radiólogo

NSS		
Fecha		
Iniciales del Experto en Tomografía		
Segmento Broncopulmonar Explorado	Tapón mucoso	
Lóbulo superior derecho (LSD) Apical		
Lóbulo superior derecho (LSD) Posterior		
Lóbulo superior derecho (LSD) Anterior		
Lóbulo medio derecho (LMD) Lateral		
Lóbulo medio derecho (LMD) Medial		
Lóbulo inferior derecho (LID) anterior		
Lóbulo inferior derecho (LID) Medial		
Lóbulo inferior derecho (LID) Lateral		
Lóbulo Superior Izquierdo (LSI) Apical		
Lóbulo Superior Izquierdo (LSI) Anterior		
Lóbulo Superior Izquierdo (LSI) Posterior		
Língula (LUL) Superior		
Língula Inferior (LUL) inferior		
Lóbulo inferior izquierdo (LII) Superior		
Lóbulo inferior izquierdo (LII) medial		
Lóbulo inferior izquierdo (LII) anterior		
Lóbulo inferior izquierdo (LII) Lateral		
Lóbulo inferior izquierdo (LII) Posterior		
Puntuación de tapones mucosos.		
Mucosidad cero	Puntuación 0	0
Mucosidad Baja	Puntuación 0.5 a 3.5	1
Mucosidad alta	Puntuación mayor a 4	2

Alteración morfología	Descripción y localización
1. Atelectasias	
2. Granuloma	
3. Cambios inflamatorios bronquiales	
4. Cistitis	
5. Bronquiectasias	
6. Nódulo	
7. Engrosamiento de la pared bronquial	
8. Tapón Mucoso	
9. Otro	