



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“RELACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y EL CONTROL
DEL ASMA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
MARICELA CARRILLO CARRILLO**

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

**ASESOR DE TESIS:
DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
606.2016**

2017



CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN**

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
PROFESOR TITULAR

DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: El asma y la obesidad son enfermedades crónicas complejas y multifactoriales. La National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indica que al menos uno de tres pacientes con asma son obesos y que la prevalencia de obesidad en pacientes con asma ha incrementado de 21.3% a 32.8%. El asma relacionada a obesidad muestra un fenotipo distinto y se está convirtiendo en un problema de salud pública en EUA. Con este trabajo se pretende conocer la prevalencia de obesidad entre los pacientes con Asma que se atienden en la consulta externa del turno matutino del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Adolfo López Mateos considerando al índice de masa corporal como un factor que puede estar vinculado al grado de control del asma. El objetivo del presente estudio fue en evaluar la relación entre el índice de masa corporal y el grado de control del asma en estos pacientes así como la asociación con otras comorbilidades.

Material y Métodos: Se incluyeron pacientes igual o mayores a 18 años de edad portadores de asma, vigilados en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Adolfo López Mateos con un seguimiento mínimo de un año. Se evaluó la prevalencia de pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad y su correlación con el grado de control del asma empleando factores de atopia, como niveles de IgE, sensibilidad a alérgenos y función pulmonar medida mediante espirometría, así como puntuación en el Asthma Control Test y nivel de tratamiento de acuerdo a las guías GINA 2017, también se evaluó la correlación con otros padecimientos alérgicos y comorbilidades. Para el análisis de los datos se emplearon técnicas básicas de estadística descriptiva como media y desviación estándar, regresión lineal para el análisis comparativo de las variables y t de student para el análisis estadístico de las variables.

Resultados: La muestra (n=130) estuvo conformada principalmente por mujeres (106), el promedio de edad fue de 50 ± 13 años. De los cuales, el 19% (25 de 130) se ubicó en el rango de peso normal con una media de IMC de 22.53 ± 1.6 , 40% (53 de 130) en el de sobrepeso con una media de IMC de 27.41 ± 1.40 y 41% (52 de 130) en el de obesidad con una media de IMC 34.01 ± 3.15 . La media de IgE sérica total en pacientes con peso normal en $444 \text{ UI/mL} \pm 567.02$, en pacientes con sobrepeso en $343 \text{ UI/mL} \pm 516.47$ y en pacientes con obesidad en $687 \text{ UI/mL} \pm 1015.28$. En relación a los hallazgos obtenidos en los valores de espirometría, se encontró que la media del nivel del porcentaje de FEV1 respecto al predicho entre los pacientes con peso normal fue de $88\% \pm 17.32\%$, con sobrepeso $84\% \pm 17.58\%$ y con obesidad $80\% \pm 19.84$. Respecto al grado de control del asma el cuestionario Asthma Control Test (ACT), arrojó los siguientes resultados: en el grupo de pacientes con peso normal la media de calificación del ACT fue de 24 ± 3.76 mientras tanto, los pacientes en el grupo con sobrepeso obtuvieron una media de 22 ± 3.77 , y por último, los pacientes en el grupo de obesidad mostraron un puntaje de 18 ± 5.32 , cabe destacar que los pacientes que demostraron un IMC considerablemente elevado o encontraron en el rubro de obesidad mórbida, se encontró una media de ACT en 16 puntos. 17 pacientes clasificados con asma de difícil control, el 85% de éste grupo tienen sobrepeso u obesidad. Se realizó un análisis estadístico utilizando T de student con un nivel alfa de 0.05% evaluando el puntaje de ACT entre los grupos: Peso normal y sobrepeso ($p=0.90$), peso normal y obesidad ($p=0.0003$). Se analizaron las diferencias entre los niveles séricos de IgE entre pacientes clasificados como peso normal y sobrepeso ($p=0.53$), peso normal y obesidad ($p=0.24$) y las diferencias entre los grupos del FEV1, peso normal y sobrepeso ($p=0.38$), peso normal y obesidad ($p=0.08$)

En cuanto al promedio de exacerbaciones al año que se registró entre el total de pacientes, fue de 0.81, siendo mayor en el grupo de pacientes obesos (1.20) respecto a pacientes con peso normal (0.24). Entre las comorbilidades que encontramos en el total de pacientes, la más prevalente fue la Rinitis Alérgica, esto es igual en todos los grupos, pudiendo observar diferencias respecto a la prevalencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, que es mayor en pacientes con sobrepeso y obesidad.

Conclusión: Identificar los factores de riesgo y desarrollar intervenciones específicas para controlar las comorbilidades asociadas al asma representa un área de la investigación muy relevante, el tomar en cuenta que la obesidad es un factor tan importante como el reflujo gastroesofágico, la sinusitis y la apnea obstructiva del sueño en el control de los síntomas puede llevarnos a tomar medidas que conduzcan a la

modificación del estilo de vida, introducción de actividad física y cambio en la dieta de los pacientes, ya que esto resulta útil en el control de la enfermedad, esto es poner mayor énfasis en la pérdida de peso como parte del seguimiento en la consulta de pacientes con asma.

Se sugiere la continuidad de este estudio para evidenciar y obtener mayor información sobre los mecanismos que intervienen entre el sobre peso, la obesidad y la gravedad del asma.

Palabras Clave: Asma, Asma de Difícil Control, Obesidad, Sobrepeso

ABSTRACT

BACKGROUND: Asthma and obesity are complex and multifactorial chronic diseases. The National Health and Nutrition Surveillance Examination (NHANES) indicates that at least one of three patients with asthma are obese and the prevalence of obesity in patients with asthma has increased from 21.3% to 32.8%. Obesity-related asthma shows a distinct phenotype and is becoming a public health problem in the USA. This study aims to know the prevalence of obesity among patients with Asthma who attend in the department of the Allergy and Clinical Immunology of the Adolfo López Mateos Regional Hospital, considering the body mass index as a factor that may be linked to the degree of control of asthma.

MATERIAL AND METHODS: Patients aged 18 or older with asthma were monitored at the Allergy and Clinical Immunology department of the Adolfo López Mateos Hospital with a minimum follow-up of one year. The prevalence of patients with normal weight, overweight and obesity and their correlation with the degree of asthma control were assessed using: atopic factors such as IgE levels, sensitivity to allergens and lung function as measured by spirometry, as well as Asthma Control Test and treatment level according to the GINA 2017 guidelines, the correlation with other allergic diseases and comorbidities was also evaluated. For the analysis of the data we used basic techniques of descriptive statistics as mean and standard deviation, linear regression for the comparative analysis of the variables and t of student for the statistical analysis of the variables.

RESULTS: The sample (n = 130) consisted mainly of women (106). The mean age was 50 ± 13 years. Of these, 19% (25 of 130) were in the normal weight range with a mean BMI of 22.53 ± 1.6 , 40% (53 of 130) in the overweight group with a mean BMI of 27.41 ± 1.40 and 41% (52 of 130) in the obesity group with a mean BMI of 34.01 ± 3.15 . The mean total serum IgE was found in patients with normal weight at $444 \text{ IU / mL} \pm 567.02$, in overweight patients at $343 \text{ IU / mL} \pm 516.47$ and in patients with obesity at $687 \text{ IU / mL} \pm 1015.28$. Regarding the findings of spirometry, the mean VEF1 level was significantly lower than that predicted among patients with normal weight, $88\% \pm 17.32\%$, overweight $84\% \pm 17.58\%$, and with obesity $80\% \pm 19.84$. Regarding the degree of asthma control, the Asthma Control Test (ACT) yielded the following results: in the group of patients with normal weight the mean ACT score was 24 ± 3.76 meanwhile, the patients in the group with Overweight had a mean of 22 ± 3.77 , and finally, patients in the obesity group showed a score of 18 ± 5.32 , it is noteworthy that among patients who demonstrated a significantly elevated BMI or found in the category of morbid obesity, an average of ACT was found in 16 points. 17 patients classified as difficult to control asthma, 85% of this group are overweight or obese. A statistical analysis was performed using Student T with an alpha level of 0.05%, evaluating the ACT score between the following groups: Normal and overweight ($p = 0.90$), normal weight and obesity ($p = 0.0003$). Differences between serum levels of IgE among normal and overweight patients ($p = 0.53$), normal weight and obesity ($p = 0.24$) and differences between FEV1, normal weight and overweight groups ($p = 0.38$) were analyzed. The mean number of exacerbations per year among patients was 0.81, being higher in obese patients (1.20) compared to patients with normal weight (0.24). Among the comorbidities, the most prevalent was Allergic Rhinitis, this is the same in all groups, being able to observe differences regarding the prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease, which is higher in overweight and obese patients.

CONCLUSION: Identifying risk factors and developing specific interventions to control comorbidities associated with asthma represents a very relevant area of research, taking into account that obesity is as important a factor as gastroesophageal reflux, sinusitis and obstructive apnea in the control of symptoms can lead us to take measures that lead to lifestyle modification, introduction of physical activity and change in the diet of patients, as this is useful in controlling the disease, that is put greater emphasis on weight loss as part of the follow-up in the follow of patients with asthma. The continuity of this study is suggested to evidence and obtain more information on the mechanisms that intervene between overweight, obesity and the severity of asthma.

Keywords: Asthma, Difficult to Control Asthma, Obesity, Overweight

AGRADECIMIENTOS

A los doctores del servicio de alergia del Hospital López Mateos, por ser buenos maestros y por todo su apoyo, Dr. Gómez, Dr. López Tiro, Dra. Angie. Gracias a Alma y a Luscly, son lo máximo. A mis compañeros, Mayra, Octavio, Eduardo, Karina, Anabel y Ariel.

Sin todos ustedes la vida no será lo mismo.

ÍNDICE

RESÚMEN.....	4
SUMMARY.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	7
INTRODUCCION.....	10
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES.....	19
ANEXOS.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	25

INTRODUCCIÓN

La OMS calcula una prevalencia de 235 millones de pacientes con asma, y a su vez es la enfermedad crónica más frecuente en niños. En 2013 se estimaba una prevalencia de 10 millones de niños americanos con asma y la prevalencia de obesidad en la población general incrementó un 34% de 2000 a 2014 (1, 2,3). Los niños con estilo de vida sedentario son más susceptibles para desarrollar asma o broncoespasmo inducido por ejercicio, por otro lado, en la vejez es menos probable un componente atópico y es más frecuente la infiltración eosinofílica de la vía aérea. (1,2). En cuanto a la relación entre el género y el asma, depende de la edad, siendo los varones los más afectados en la niñez y las mujeres posterior a la pubertad (4).

Entre niños y jóvenes con asma se ha encontrado una clara relación entre la obesidad y el asma y es una hipótesis popular que la obesidad es un factor de riesgo para el asma y sus exacerbaciones.

Ambas, la obesidad y el asma son enfermedades multifactoriales y complejas. La obesidad se ha asociado a inflamación crónica de bajo grado, mediada por incremento en niveles de leptina pro-inflamatoria e inhibidor del activador del plasminógeno, así como decremento de niveles de adiponectina, que es protectora, la IL-6 también proviene del tejido adiposo (3). Concentraciones altas de IL-6 se han asociado con mayor gravedad de asma y peor función pulmonar en dos cohortes provenientes de la Universidad de California San Francisco (UCSF) y el Programa de Búsqueda de Asma Grave (SARP). Se han asociado polimorfismos que asocian la concentración de IL-6 con asma grave y disminución de la función pulmonar (6). En el Hospital Infantil de México se realizó un estudio con 28 niños obesos asmáticos, 46 obesos sin asma, 58 con peso normal con asma y 63 sanos, en quienes midieron leptina y adiponectina encontrando datos similares a los ya reportados en la literatura (9). Incluso hay estudios que relacionan el Índice de Masa Corporal con la sensibilización alérgica en niños (11).

Según la OMS, en 2008 1.4 billones de adultos mayores de 20 años y alrededor de 42 millones de niños tienen sobrepeso u obesidad, la cual puede afectar el calibre de la vía aérea, conduciendo a una menor capacidad pulmonar, aunque en sí no se ha asociado con obstrucción al flujo aéreo, si se ha visto un peor control en enfermedades respiratorias (10,14).

En 1986, Seidel et al hicieron un gran estudio en Holanda mostrando la primera asociación entre asma grave y obesidad en mujeres. En 1999, Camargo et al siguieron una cohorte de 85 911 mujeres de las US Nurses Health Study II que mostraban al Índice de Masa Corporal como un factor asociado, fuerte e independiente para presentar asma (7,12). Los asmáticos obesos suelen ser difíciles de tratar, resistiendo a las terapias convencionales, presentando mayor número de hospitalizaciones y peores resultados comparados con los asmáticos con peso normal, el asma tiende a no ser eosinofílico, ni atópico y suele iniciar en la edad adulta, a diferencia del atópico que es de inicio temprano (8, 12,13,14).

Los obesos asmáticos suelen tener menor capacidad cardiorrespiratoria y menor desempeño físico, lo que los conduce a un estilo de vida sedentario (8,14). Hay estudios que mencionan que la obesidad precede al inicio del asma en la mayoría de los casos (12). En ese mismo sentido, se ha demostrado el efecto benéfico de la pérdida de peso en pacientes obesos con asma, incluso pérdidas de peso modestas (5-10% del peso corporal) se han relacionado con mejoría en el control del asma. Por tanto hay que analizar la conveniencia de tratar la obesidad como una comorbilidad importante, tal como se toma en cuenta el reflujo gastroesofágico y la Apnea Obstructiva del Sueño y tomarlo en cuenta en cada una de las visitas del paciente asmático (3,8, 15). Esto respaldado por estudios que ya se han realizado intervenciones aún más agresivas, como la cirugía bariátrica en los casos indicados de obesidad mórbida (13,14).

JUSTIFICACIÓN

El asma junto con la obesidad, son de los problemas de salud pública más importantes. En México hay aproximadamente 11 millones de personas con Asma y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) nos revela una prevalencia de 39.7 % de adultos con sobrepeso y 29.9% con obesidad. La OMS nos menciona una prevalencia de 300 millones de pacientes con asma y en estadísticas de Estados Unidos, la prevalencia se ha incrementado de 7.3% en 2001 a 8.4% en 2010. En el periodo 2000-2004, la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) manifiesta que 30% de los adultos asmáticos tienen sobrepeso y un adicional 30% son obesos. Se documentan varios estudios que sugieren que la obesidad incrementa la prevalencia de asma y resulta en menor control de la enfermedad y mayores complicaciones. Por esta razón, se pretende con el siguiente estudio, conocer la prevalencia de obesidad y su relación con el grado de control de asma en los pacientes atendidos en el departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE. Estos resultados tendrían el propósito de poder identificar intervenciones que pudieran permitir un mayor conocimiento de la enfermedad así como su control a mediano y largo plazo; por otra parte, esta tesis se está desarrollando con la finalidad de convertirse en un trabajo de investigación inicial para futuros estudios que permitan obtener un mayor conocimiento entre la asociación del asma y la obesidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma y la obesidad son enfermedades crónicas complejas y multifactoriales. La National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indica que al menos uno de cada tres pacientes con asma son obesos y que la prevalencia de obesidad en pacientes con asma ha incrementado, siguiendo la tendencia de la población general. El asma relacionada a obesidad muestra un fenotipo distinto y se está convirtiendo en un problema de salud pública en EUA. Con este trabajo se pretende conocer la prevalencia de obesidad entre los pacientes con Asma que se atienden en la consulta externa del turno matutino del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Adolfo López Mateos considerando al índice de masa corporal como un factor que puede estar vinculado al grado de control del asma.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la correlación entre el Índice de Masa Corporal y el grado de control del asma en pacientes de 18 a 65 años atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar Índice de Masa Corporal en pacientes adultos con asma atendidos en el servicio.

Determinar la prevalencia de Sobrepeso y Obesidad

Establecer el grado de control del asma, según el ACT y los pasos establecidos por GINA 2017.

Evaluar la presencia de otras comorbilidades que pudieran asociarse al grado de control de asma, entre las cuales se incluyen:

- a. Sensibilización alérgica
- b. Rinitis alérgica, Sinusitis
- c. Reflujo gastro esofágico
- d. Enfermedad respiratoria asociada a aspirina

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional, transversal, retrospectivo que incluyó pacientes con diagnóstico de asma CON UN SEGUIMIENTO de al menos un año y que haya sido reportado en un expediente completo. De cada expediente se obtuvieron los datos de edad, peso y talla para realizar el cálculo del índice de Masa Corporal (IMC) y clasificarlos en dos grupos:

1. Pacientes asmáticos con peso normal
2. Pacientes asmáticos con sobrepeso
3. Pacientes asmáticos con obesidad

Todos los expedientes registraron un seguimiento mínimo de un año con el diagnóstico de asma en sus distintos grados de gravedad. Y a cada grupo se le evaluaron las siguientes variables: Datos demográficos generales, índice de masa corporal (IMC) en kilogramos sobre metros cuadrados y

Factores de atopia:

1. Niveles de IgE en unidades internacionales.
2. Sensibilidad a Aero alérgenos mediante reporte de pruebas cutáneas por método de prick o intradermorreacción reportado en milímetros

Función Pulmonar

3. Espirometría determinados por litros por minuto o porcentual de acuerdo a los valores predichos de cada paciente

4. Grado de control del asma

5. Numero de visita a urgencias por asma en el último año.
6. Tratamiento farmacológico empleado de acuerdo al esquema de tratamiento escalonado por las guías GINA 2017
7. El último Cuestionario de control de asma (ACT) registrado en la última visita del paciente.

Se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones para el protocolo:

ASMA: enfermedad crónica, inflamatoria de la vía aérea, que cursa con cuadros de broncoespasmo con reversibilidad en espirometría de >12%, en el que intervienen células inflamatorias como eosinófilos y neutrófilos.

ASMA LEVE INTERMITENTE: síntomas menos de una vez a la semana, exacerbaciones leves con síntomas nocturnos menos o igual a dos veces al mes, FEV1 más o igual que 80% del teórico y variabilidad menor a 20%.

ASMA LEVE PERSISTENTE: síntomas al menos una vez por semana, pero no diario, exacerbaciones que pueden limitar la actividad y afectar el sueño, síntomas nocturnos más de dos veces al mes, FEV1 > o igual que 80% del teórico, variabilidad entre 20 y 30%.

ASMA MODERADA PERSISTENTE: síntomas diarios, exacerbaciones que limitan la actividad y afectan el sueño, síntomas nocturnos más de una vez por semana, FEV1 60-80% del teórico, variabilidad de más de 30%

ASMA GRAVE PERSISTENTE: síntomas continuos, exacerbaciones frecuentes, FEV1 menos o igual a 60% del teórico, variabilidad de FEV1 más de 30%.

ASMA DE DIFÍCIL CONTROL: Paciente con asma que cuenta con un criterio mayor y dos criterios menores de los siguientes: *Criterios mayores:* uso continuo de corticoesteroides orales (> 50% del año), requerimientos de dosis altas de corticoesteroides inhalados (budesonida >1,200 mcg). *Criterios menores:* requerimiento diario de otro medicamento de control, además de los corticoesteroides inhalados, síntomas que requieran uso de β -2 agonistas de corta acción diario o casi diario, obstrucción persistente de la vía aérea (FEV1 < 80% del predicho; variabilidad del PEV > 20%), una o más visitas al año a urgencias, tres o más cursos de esteroides orales por año, deterioro rápido con la reducción en la dosis de esteroides orales o inhalados, un evento de asma casi fatal en el pasado.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL: El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo, que se calcula con el peso en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado, dando resultados que permiten clasificar al paciente en: PESO NORMAL: 18-24 kg/m², SOBREPESO: Índice de masa corporal mayor a 25 kg/m² y OBESIDAD: categorizado por la OMS como Índice masa corporal mayor a 30 kg/m², siendo a su vez catalogada en Grado I: 30- 34.9 kg/m², grado II 35 – 40 kg/m², grado III 40 kg/m² o mayor, considerada como mórbida.

INMUNOGLOBULINA E (IgE) SÉRICA TOTAL: Se reporta en UI/mL, siendo los valores de referencia del laboratorio entre 0- 100 UI/mL.

EXACERBACIÓN DE ASMA: Presencia de síntomas como tos, sibilancias o disnea que ameritan tratamiento urgente con broncodilatadores y esteroides sistémicos, en consultorio o en urgencias.

TEST DE CONTROL DE ASMA (ACT): cuestionario que produce un resultado numérico para evaluar el control del asma, reconocido por los Institutos Nacionales de Salud y validado por espirometría y evaluación de especialistas. Consta de cinco preguntas: 1) En las últimas 4 semanas ¿Cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?, 2) Durante las últimas 4 semanas ¿Con qué frecuencia le ha faltado el aire?, 3) Durante las últimas 4 semanas, ¿Con qué frecuencia los síntomas del asma lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?, 5) ¿Cómo evalúa el control de su asma durante las últimas 4 semanas?. Tiene cinco opciones de respuesta, a las que se da un valor entre 1 y 5, cuya sumatoria de 25 implica un Asma totalmente controlado, de 20-24 Asma Parcialmente Controlado, y < 20 Asma Pobremente Controlado.

TRATAMIENTO ESCALONADO PARA EL CONTROL DEL ASMA, GINA UP DATE 2017:

PASO 1: Broncodilatadores de acción corta (SABA) según necesidad, sin medicación de control o dosis bajas de esteroides inhalados (ICS) y SABA según requerimientos. **PASO 2:** Tratamiento regular con Esteroides inhalados (ICS) en dosis bajas más SABA según las necesidades, se pueden añadir antagonista del receptor de leucotrienos (LTRA) o teofilina a dosis bajas. **PASO 3:** ICS/ Broncodilatadores de acción larga (LABA) en dosis bajas como mantenimiento, más SABA o bien ICS/formoterol como mantenimiento y rescate, se puede también manejar dosis medias o altas de ICS o bajas dosis de ICS más LTRA y/o teofilina. **PASO 4:** Tratamiento de mantenimiento y rescate con ICS/formoterol o bien ICS en dosis intermedias - altas/ LABA como mantenimiento más SABA según las necesidades. Bromuro de Tiotropio, teofilina de liberación lenta y/ Inhibidores de leucotrienos. **PASO 5:** Todo lo anterior más Omalizumab o Mepolizumab, dosis bajas de esteroides orales. Los pacientes que se encuentran en los primeros Pasos (Steps) se encuentran con un mejor control del Asma y los que se encuentran en lo últimos requieren más medicamentos y se encuentran menos controlados.

De igual forma se registró la frecuencia de asociación con las siguientes comorbilidades: Reflujo Gastroesofágico, Apnea Obstructiva del Sueño, Sinusitis y otras.

La toma de la espirometría se realizó en todos los casos en el turno matutino, en el área de Inhaloterapia de la unidad hospitalaria a todos los pacientes se les realizó y post broncodilatador (salbutamol aerosol 100 mcg 2 inhalaciones), la evaluación y reporte de la misma se llevó a cabo en la unidad de inhaloterapia del Hospital.

Las mediciones séricas fueron tomadas en ayuno y después de un tiempo de espera variable. Se almacenaron las muestras en un tubo con EDTA, y se procesaron el mismo día durante el turno matutino. La información se recabó mediante revisión del expediente clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE

Edad de 18 años en adelante y de ambos géneros

Diagnóstico de Asma

Al menos un año de seguimiento en el servicio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Tabaquismo activo

Insuficiencia cardíaca
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Otras enfermedades pulmonares no asociadas a asma

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Seguimiento inadecuado durante el último año
Abandono en el seguimiento

Para el análisis de los datos se emplearon técnicas básicas de estadística descriptiva como media y desviación estándar, regresión lineal para el análisis comparativo de las variables y t de student para el análisis estadístico de las variables.

RESULTADOS

Durante el período de diciembre de 2016 a febrero de 2017 se revisaron un total de 400 expedientes de pacientes de la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Regional Adolfo López Mateos, 165 pacientes presentaron criterios clínicos y paraclínicos de diagnóstico de Asma, 24 fueron excluidos por contar con antecedentes de Tabaquismo activo, Insuficiencia Cardíaca, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, 11 fueron eliminados por no contar con las variables requeridas para incluirse al estudio. 130 pacientes cumplieron plenamente con los criterios de inclusión para llevar a cabo el seguimiento, de este grupo 106 fueron mujeres y 24 hombres, el promedio de edad fue de 50 ± 13 años. De los cuales, el 19% (25 de 130) se ubicó en el rango de peso normal con una media de IMC de 22.53 ± 1.6 , 40% (53 de 130) en el de sobrepeso con una media de IMC de 27.41 ± 1.40 y 41% (52 de 130) en el de obesidad con una media de IMC 34.01 ± 3.15 (Gráfica 1). Los pacientes con sobrepeso y obesidad, la mayoría fueron mujeres (85 mujeres, 20 hombres). Se encontró la media de IgE sérica total en pacientes con peso normal en $444 \text{ UI/mL} \pm 567.02$, en pacientes con sobrepeso en $343 \text{ UI/mL} \pm 516.47$ y en pacientes con obesidad en $687 \text{ UI/mL} \pm 1015.28$ (Gráfica 5).

En relación a los hallazgos obtenidos en los valores de espirometría, se encontró que la media del nivel del porcentaje de FEV1 respecto al predicho entre los pacientes con peso normal fue de $88\% \pm 17.32\%$, la relación FEV1/FVC 94.89 ± 9.72 , con sobrepeso FEV1 $84\% \pm 17.58\%$, relación FEV1/FVC 96.24 ± 9.43 y con obesidad FEV1 $80\% \pm 19.84$, relación FEV1/FVC 94.06 ± 11.14 (Tabla 1, Gráfica 6).

Respecto al grado de control del asma el cuestionario Asthma Control Test (ACT), arrojó los siguientes resultados: en el grupo de pacientes con peso normal la media de calificación del ACT fue de 24 ± 3.76 mientras tanto, los pacientes en el grupo con sobrepeso obtuvieron una media de 22 ± 3.77 , y por último, los pacientes en el grupo de obesidad mostraron un puntaje de 18 ± 5.32 , cabe destacar que de entre los pacientes que demostraron un IMC considerablemente elevado o encontraron en el rubro de obesidad mórbida, se encontró una media de ACT en 16 puntos (Gráfica 4).

Del total de los pacientes ($n=130$), la mayoría (109) tuvieron pruebas cutáneas positivas de alergia a Aeroalérgenos y ácaros del polvo (Tabla 2), siendo los más frecuentes Dermatophagoides pteronyssinus (60 de 130 pacientes), Fresno (41 de 130) y Encino (31 de 130) y Polvo (38 de 130).

Los pacientes con peso normal se encontraron 10 en el step 1, 2 en el step 2, 5 en el step 3, 1 en el step 4 y 7 en el step 5. Los pacientes con sobrepeso se encontraron 20 en el step 1, 2 en el step 2, 17 en el step 3, y los pacientes con obesidad se encontraron 10 en el step 1, 1 en el step 2, 16 en el step 3, 7 en el step 4 y 17 en el step 5 (Gráfica 2).

El promedio de exacerbaciones al año que se registró entre el total de pacientes (contadas como visita a urgencias o uso de esteroides orales) fue de 0.81. Entre pacientes con peso normal fue 0.24, entre pacientes con sobrepeso fue 0.71, y entre pacientes con obesidad fue 1.19 (Gráfica 3).

Entre los pacientes que se consideran con Asma de difícil control, que se encuentran en el Step 5, 3 se encontraron con peso normal, 11 cursan con sobrepeso y 17 cursan con obesidad.

Las comorbilidades que encontramos en el total de pacientes, la más prevalente fue la Rinitis Alérgica (Tablas 3,4).

Se realizó un análisis de regresión lineal simple con las variables: Índice de masa corporal y puntaje de ACT, Índice de masa corporal y niveles de IgE e Índice de masa corporal y porcentaje de FEV 1 en relación con el predicho.

En la relación entre Índice de Masa Corporal y el puntaje de ACT encontramos una correlación negativa, menor puntaje en el cuestionario se corresponde con mayor índice de masa corporal, esto con un coeficiente de determinación de 0.154 (Gráfica 4).

En la relación entre Índice de Masa Corporal y los niveles de IgE, se encuentra discretamente mayores niveles de IgE a mayor peso corporal, sin que tenga un coeficiente de determinación (0.09) relevante (Gráfica 4).

En la relación entre Índice de Masa Corporal y el porcentaje de FEV1, se encuentra también descriptivamente menores niveles de porcentaje de FEV1 a mayor peso corporal, sin que tenga un coeficiente de determinación (0.06) relevante (Gráfica 6).

Se realizó un análisis estadístico utilizando T de student con un nivel alfa de 0.05% evaluando el puntaje de ACT entre los grupos: Peso normal y sobrepeso ($p= 0.90$), peso normal y obesidad ($p=0.0003$). Se analizaron las diferencias entre los niveles séricos de IgE entre pacientes clasificados como peso normal y sobrepeso ($p=0.53$), peso normal y obesidad ($p=0.24$) y las diferencias entre los grupos del FEV1, peso normal y sobrepeso ($p=0.38$), peso normal y obesidad ($p=0.08$)

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La muestra está conformada principalmente por mujeres. La edad promedio es de 50 ± 13 años, la mayoría con sobrepeso (53/130 o 40%) y obesidad (52/130 o 41%). En los obesos, se encontró 6% con obesidad considerada como mórbida, representando el 2% de la muestra total.

Los niveles de IgE sérico en el grupo de pacientes con peso normal fue mayor a los pacientes con sobrepeso sin demostrar diferencias significativa ($p=0.53$) con respecto a los pacientes con peso normal y obesidad ambos también mostraron elevación de la IgE, de la misma forma, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.24$). No hay estudios que relacionen específicamente estas dos variables, pero se ha visto que la obesidad favorece la inflamación y la respuesta TH2 en la vía aérea alérgica. La obesidad induce la expresión de sintasa de óxido nítrico en los macrófagos y los neutrófilos, que se ha asociado a niveles incrementados de Interleucina-4 (IL-4), IL-9, IL-17a, leptina e interferón gamma en los pulmones, también se han reportado mayor número de mastocitos en la vía aérea de ratones obesos (16).

En la función pulmonar medida mediante el valor de FEV1, se encontró menor en pacientes con obesidad, respecto al peso normal (obesidad 80%, peso normal 88%), con una $p=0.08$. La literatura reporta que la obesidad puede afectar el calibre de la vía aérea, conduciendo a una menor capacidad pulmonar (4, 8, 10). Algunos estudios sugieren que la obesidad se asocia a reducción en el FEV1, que es reversible únicamente con la pérdida de peso (9,10).

En el grado de control del asma a través del cuestionario ACT, se estableció que en los pacientes con peso normal la media fue 24 puntos, lo cual, es catalogado como asma controlado, mientras que entre pacientes con obesidad el promedio fue de 18, lo que representa que entre mayor sea el grado de sobrepeso y/u obesidad, se tiene mayor dificultad para lograr un adecuado control, esto fue demostrado principalmente en los pacientes que presentaron obesidad mórbida en donde se encontró una media de ACT de 16, estableciéndose un pobre control del Asma, siendo la diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con peso normal y pacientes obesos ($p=0.0003$).

El 83% de los pacientes presentaron pruebas cutáneas de alergia positivas a aeroalérgenos y ácaros, no encontrándose diferencias entre los grupos.

En el estudio se encontró que los pacientes con peso normal la mayor parte se encuentran entre los Steps 1-2, en contraparte, los pacientes con obesidad requerían un esquema de tratamiento contemplado entre los steps 3-5, lo que implica un paralelismo en el peso del paciente como un posible marcador de control del asma requiriendo un mayor número de medicamentos y una mayor dificultad en su control. Esta observación fue confirmada en los pacientes clasificados como asma de difícil control, ya que el 85% del grupo que estaban clasificados en este grado de severidad del asma, tuvieron sobrepeso u obesidad.

Aunado a los resultados mencionados, se agrega que el promedio de exacerbaciones al año fue mayor en el grupo de pacientes obesos (1.20) en comparación a los pacientes con peso normal (0.24).

Entre las comorbilidades que se encontraron con mayor frecuencia, la Rinitis Alérgica fue la más prevalente sin existir diferencias significativas en todos los grupos, en contraparte, la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico fue también de las más comunes en todo el grupo de estudio, sin embargo, aquí si se hallaron diferencias importantes en cada grupo, siendo que entre mayor índice de masa corporal fue más común la presencia de los defectos funcionales esófago-gástricos.

En 2010 la American Thoracic Society concluyó que los pacientes obesos constituían un fenotipo único de asma. En nuestra muestra de pacientes asmáticos encontramos un total de 41% con obesidad, algo mayor que lo reportado por la literatura, en específico la National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES), que reporta hasta un 32.8% (3). Si consideramos el sobrepeso y obesidad juntos, el 81% de nuestra muestra la padecen, hay que tomar en cuenta la prevalencia de obesidad en nuestro

país, según ENSANUT 2016 en adultos es de 72.5% entre sobrepeso y obesidad en México, siendo un poco mayor lo reportado en el estudio.

La media de edad entre los pacientes de la muestra fue de 50 años, el rol potencial de la obesidad como causa de morbilidad en pacientes adultos mayores permanece aún incierto (1).

Está bien descrito que durante la niñez el asma es más frecuente en hombres, pero después de la adolescencia y en todas las etapas subsiguientes la frecuencia aumenta en mujeres (4), en nuestra muestra encontramos 160 mujeres respecto a 24 hombres, las causas de esta diferencia en la edad adulta, no están aún bien dilucidadas. Camargo et al siguieron una cohorte de 85 911 mujeres de las US Nurses Health Study II que mostraban al Índice de Masa Corporal como un factor asociado, fuerte e independiente para presentar asma (7).

No se encontraron referencias de estudios que evalúen la IgE total respecto al índice de masa corporal, si bien hay varios que evalúan la presencia de atopia en pacientes obesos, en nuestro estudio encontramos que entre los pacientes obesos los niveles de IgE sérica total, observacionalmente son mayores respecto a pacientes con peso normal. Así mismo encontramos estudios que relacionan el IMC con sensibilización alérgica y desarrollo de dermatitis atópica, mientras que en otros estudios no se ha encontrado relación (11,12), en el presente estudio encontramos que el 80% de los pacientes tienen sensibilización alérgica, por lo que se podría concluir que se trata de asma alérgico en muchas ocasiones exacerbado por la obesidad, aunque en la literatura se reporta que el fenotipo asma-obesidad tiende a ser no-eosinofílico, y no atópico, de inicio en la edad adulta, sin embargo la obesidad por sí misma también puede empeorar los síntomas de un asma eosinofílico de inicio temprano (alérgico) (8).

En cuanto el grado de control de asma medido por el cuestionario ACT, entre los pacientes del presente estudio con peso normal la mitad de la puntuación fue 24, que representa un Asma controlado, mientras que entre pacientes con obesidad la media fue de 18, lo que representa Asma no controlado y tomando en cuenta únicamente a pacientes con obesidad mórbida encontramos una media de ACT en 16, lo que representa un peor control del Asma. En cuanto a las exacerbaciones al año se registran más en pacientes obesos, lo que corresponde con lo que se reporta en la literatura, varios estudios epidemiológicos han hallado asociación entre la obesidad y el pobre control del asma (12,15). En el presente estudio, entre los pacientes clasificados como asma de difícil control el 85% tienen sobrepeso u obesidad. Los pacientes obesos con asma suelen ser difíciles de tratar, resistiendo a las terapias convencionales, tienen mayor número de hospitalizaciones y peores resultados comparados con los asmáticos con peso normal (3,8,13)

En relación con lo anterior, encontramos que, de entre los pacientes con peso normal, la mayor parte se ubicaron en los Steps 1-2 de GINA 2017, mientras que los pacientes con obesidad se ubicaron en los steps 3-5, esto implica que los pacientes con obesidad requieren mayor número de medicamentos para lograr un mejor control. Se ha planteado que la respuesta a la medicación, especialmente corticoides inhalados en pacientes con obesidad pueda estar reducida, aunque también se han realizado estudios con el uso de teofilina que arrojan resultados similares, mientras que en el uso de montelukast no se ha encontrado diferencia (15).

El reflujo gastroesofágico (ERGE) y la apnea obstructiva del sueño se reportan como comorbilidades que empeoran el curso del asma, es bien sabido que el ERGE es más común en pacientes con obesidad (15). La comorbilidades más prevalente que se encontró en el total de pacientes fue la Rinitis Alérgica, pudiendo observar que la prevalencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, es mayor en pacientes con sobrepeso y obesidad.

Varios estudios han demostrado que la pérdida de peso puede mejorar la función pulmonar, los síntomas y la morbilidad, así un estudio aleatorizado demostró que una pérdida de peso del 5-10% resultó en un mejor control y calidad de vida de los pacientes (3). Incluso un estudio, en el que se sometió a los pacientes a cirugía bariátrica reportó una significativa mejoría de los síntomas a un año posterior a la misma (3,15).

Una de las muchas cuestiones que se han analizado es que fue primero, la obesidad o el asma, se ha encontrado que la asociación si bien es bidireccional, muestra tendencia a concluir que la obesidad precede y es factor de riesgo para desarrollar asma (7). También en recientes estudios , se analiza la conexión entre la obesidad y el cambio en la microbiota intestinal y cómo esto puede favorecer la aparición de asma y exacerbar el ya existente (13) y el rol del estrés oxidativo en los pacientes asmáticos con obesidad (14). Todo ello requiere aún más estudios y seguimiento.

CONCLUSIÓN

A pesar de la numerosa evidencia de la asociación entre asma y obesidad, aún no hay una conclusión sobre el mecanismo exacto de la misma. En este estudio encontramos de manera descriptiva correlación entre la obesidad y el mal control del asma, hallándose diferencias estadísticamente significativas en el cuestionario de control del asma (ACT) entre pacientes con peso normal y pacientes obesos, así como una mayor limitación en la función pulmonar en relación al sobrepeso y la obesidad, aunque no se encontró diferencia significativa. Así mismo entre los pacientes con obesidad se encontraron mayor número de exacerbaciones y aumento en la necesidad de uso de medicamentos controladores respecto a los pacientes con peso normal.

Cuenta con diversas limitaciones, como el que se trate de un estudio parcial y retrospectivo, con un número pequeño de pacientes de un solo centro, también encontramos una distribución no homogénea de género en nuestro grupo de estudio.

Identificar los factores de riesgo y desarrollar intervenciones específicas contra ellos es un área de la investigación muy importante, tomar en cuenta que la obesidad es un factor tan importante como el reflujo gastroesofágico, la sinusitis y la apnea obstructiva del sueño en el control de los síntomas de los pacientes asmáticos, puede llevarnos a tomar medidas que lleven a la modificación del estilo de vida, introducción de actividad física y cambio en la dieta de los pacientes, ya que esto resulta útil en el control de la enfermedad.

Se sugiere la continuidad de este estudio para evidenciar y obtener mayor información sobre los mecanismos que intervienen entre el sobre peso, la obesidad y la gravedad del asma.

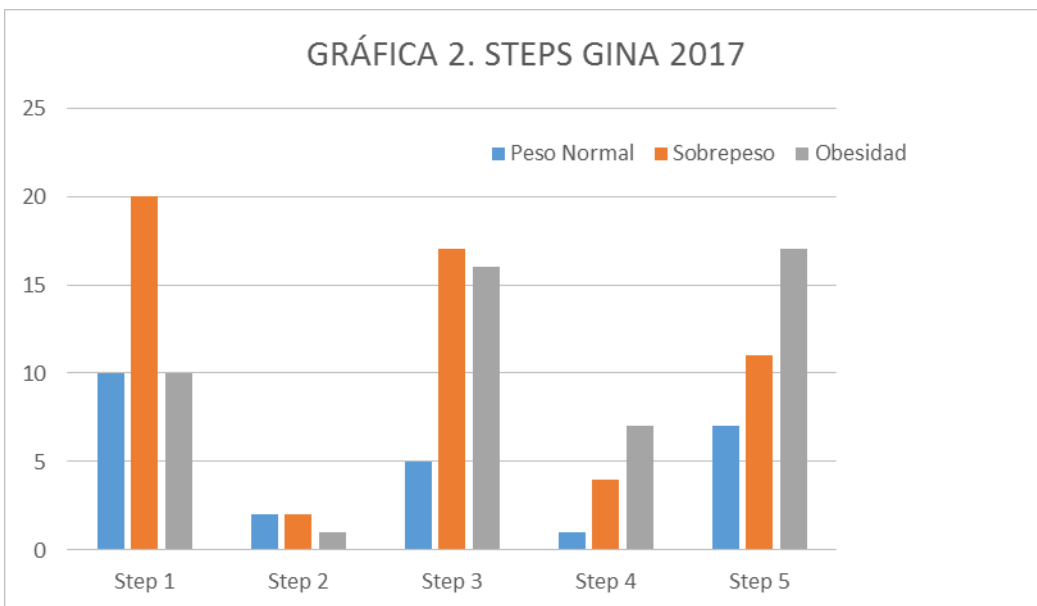
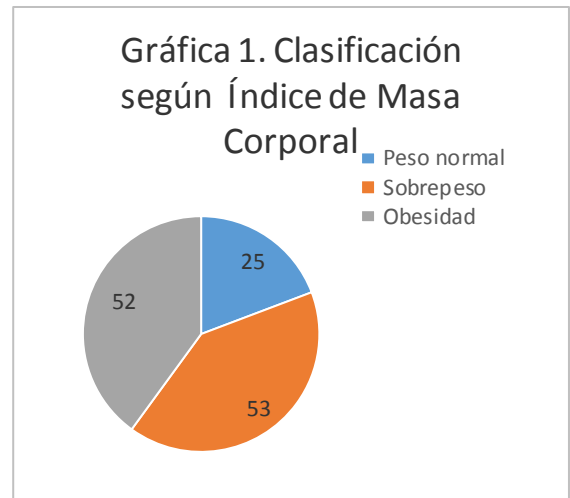
GRÁFICAS Y ANEXOS

TABLA 1. MEDIA DE LOS VALORES DE LAS VARIABLES

CLASIFICACIÓN SEGÚN IMC	IgE sérica total (UI/mL)	FEV1 (% del predicho)	ACT	STEP GINA
NORMAL	444	88	24	1
SOBREPESO	343	84	22	2
OBESIDAD	687	80	18	3

TABLA 2. SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA

PESO NORMAL	21/25
SOBREPESO	46/53
OBESIDAD	42/52



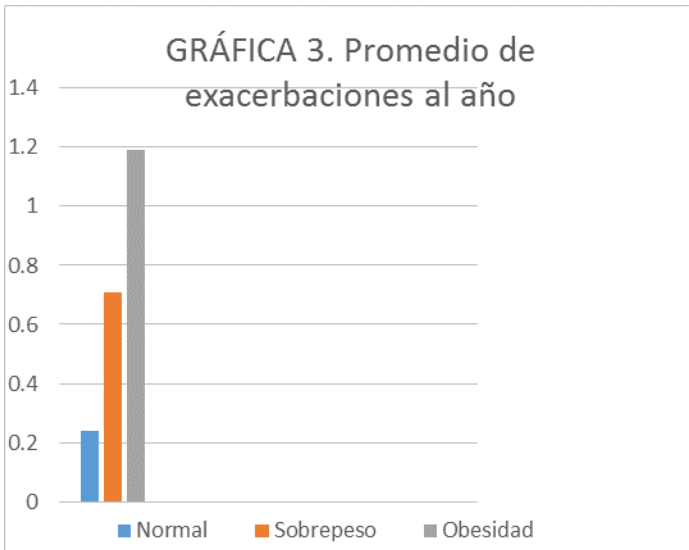


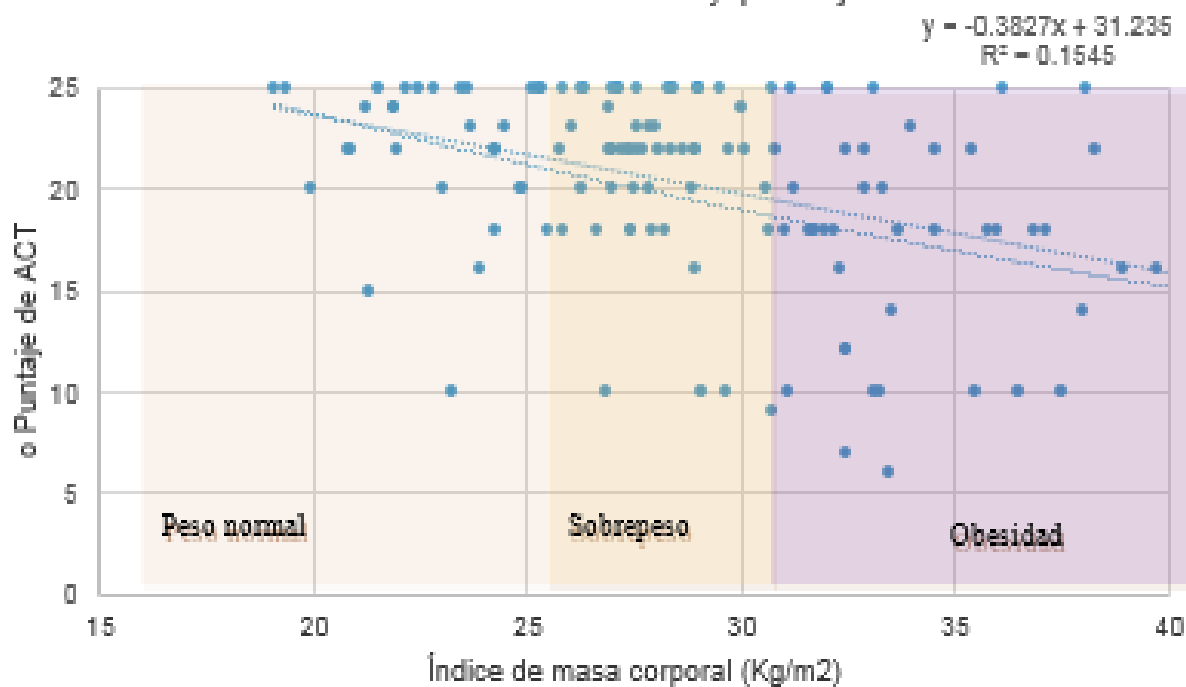
TABLA 3. COMORBILIDADES PRESENTES EN PACIENTES CON IMC NORMAL

<i>RINITIS ALÉRGICA</i>	18
<i>DERMATITIS ATÓPICA</i>	2
<i>POLIPOSIS NASAL</i>	1
<i>ARTRITIS REUMATOIDE</i>	1
<i>ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA</i>	1
<i>SINUSITIS CRÓNICA</i>	0
<i>ERGE</i>	0

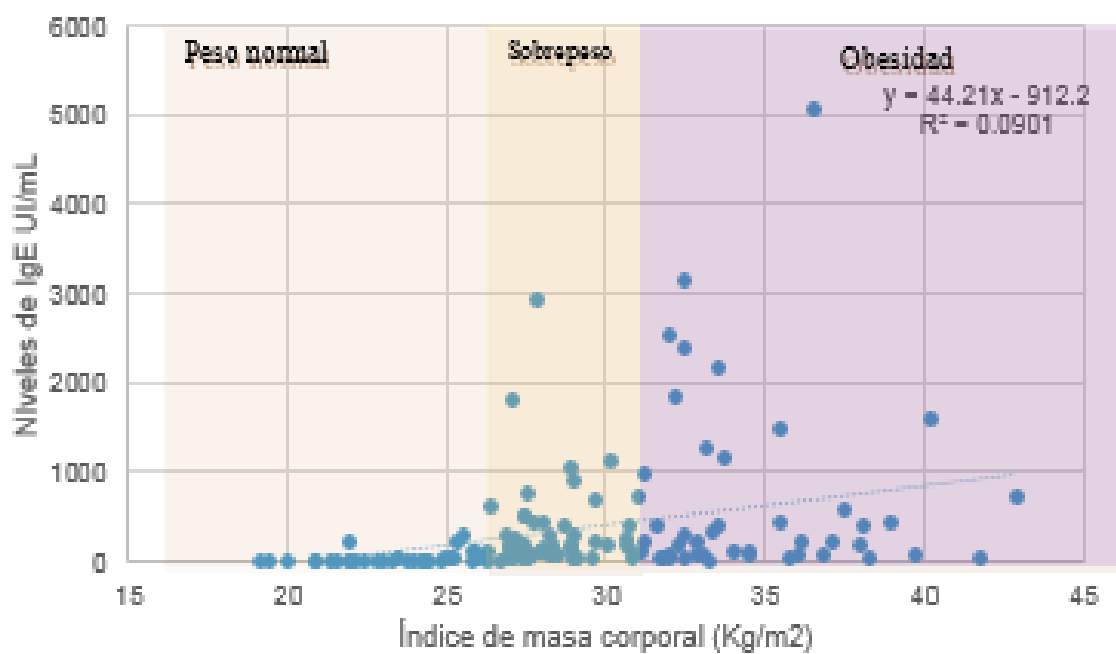
TABLA 4. COMORBILIDADES PRESENTES EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

<i>RINITIS ALÉRGICA</i>	68
<i>DERMATITIS ATÓPICA</i>	6
<i>POLIPOSIS NASAL</i>	8
<i>SINUSITIS CRÓNICA</i>	4
<i>AUTOINMUNIDAD</i>	1 (SAAF), 2 (ARTRITIS REUMATOIDE, VITILIGO)
<i>ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA</i>	3
<i>ERGE</i>	7

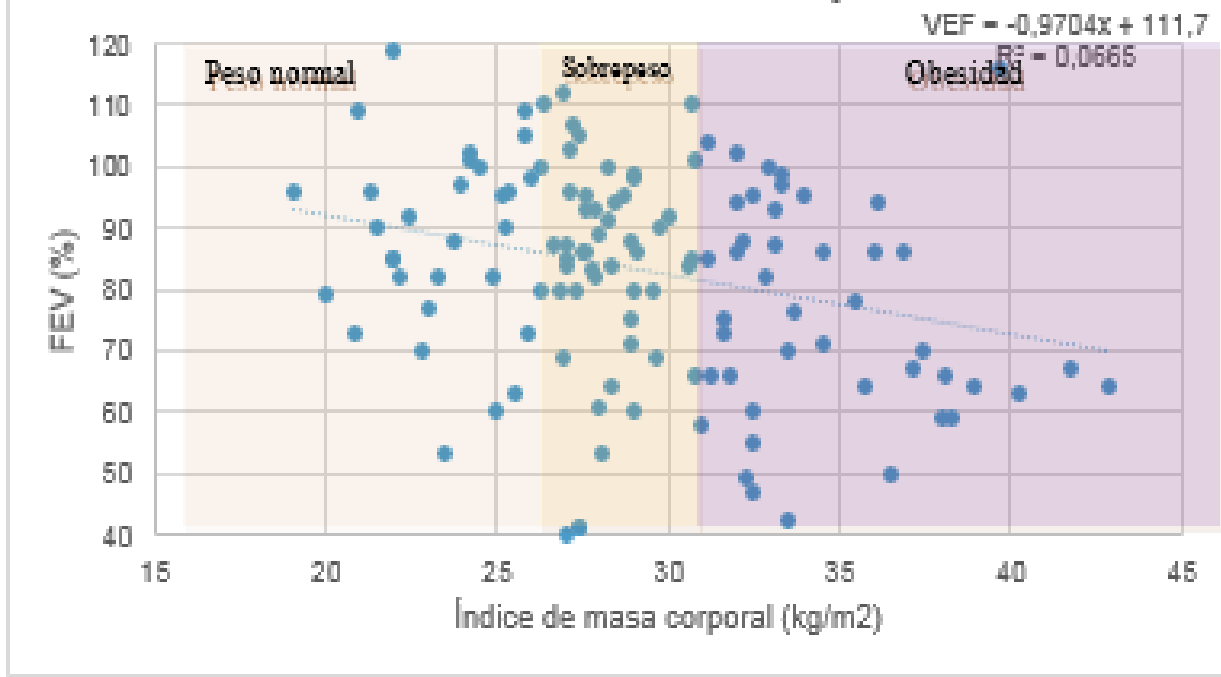
Gráfica 4. Relación entre IMC y puntaje de ACT



Gráfica 5. Relación entre IMC y niveles de IgE



Gráfica 6. Relación entre IMC y FEV1



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Xu KY, Wisnivesky JP, Martynenko M, Mhango G, Busse PJ, Wolf MS, et al. Assessing the association of obesity and asthma morbidity in older adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Jul;117(1):33-7.
- 2) Leinaar E, Alamian A, Wang L. A systematic review of the relationship between asthma, overweight, and the effects of physical activity in youth. *Ann Epidemiol*. 2016 Jul;26(7):504-510.
- 3) Barros R, Moreira P, Padrão P, Teixeira VH, Carvalho P, Delgado L. Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity. *Clin Nutr*. 2016 Jul 9.
- 4) Lu KD, Billimek J, Bar-Yoseph R, Radom-Aizik S, Cooper DM, Anton-Culver H. Sex Differences in the Relationship between Fitness and Obesity on Risk for Asthma in Adolescents. *J Pediatr*. 2016 Sep;176:36-42.
- 5) Park S, Akinbami LJ, McGuire LC, Blanck HM. Association of sugar-sweetened beverage intake frequency and asthma among U.S. adults, 2013. *Prev Med*. 2016 Aug 2;91:58-61.
- 6) Dixon AE, Rincón M. Metabolic dysfunction: mediator of the link between obesity and asthma?. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4(7):533-4.
- 7) Muc M, Mota-Pinto A, Padez C. Association between obesity and asthma - epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutr Res Rev*. 2016 Aug 12:1-8.
- 8) Bhatt NA, Lazarus A. Obesity-related asthma in adults. *Postgrad Med*. 2016 Aug;128(6):563-6.
- 9) Huang F, Del-Río-Navarro BE, Torres-Alcántara S, Pérez-Ontiveros JA, Ruiz-Bedolla E, Saucedo-Ramírez OJ. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J Asthma*. 2016 Jun 23:0.
- 10) Chen YC, Huang YL, Ho WC, Wang YC, Yu YH. Gender differences in effects of obesity and asthma on adolescent lung function: Results from a population-based study. *J Asthma*. 2016 Jul 19:0.
- 11) Byberg KK, Eide GE, Forman MR, Júlíusson PB, Øymar K. Body mass index and physical activity in early childhood are associated with atopic sensitization, atopic dermatitis and asthma in later childhood. *Clin Transl Allergy*. 2016 Aug 24;6(1):33.
- 12) Çelebi Sözüner Z, Aydın Ö, Mungan D, Misirligil Z. Obesity-asthma phenotype: Effect of weight gain on asthma control in adults. *Allergy Asthma Proc*. 2016 Jul;37(4):311-7.
- 13) Cho Y, Shore SA. Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology (Bethesda)*. 2016 Mar;31(2):108-16.
- 14) Liu X, Lin R, Zhao B, Guan R, Li T, Jin R. Correlation between oxidative stress and the NF- κ B signaling pathway in the pulmonary tissues of obese asthmatic mice. *Mol Med Rep*. 2016 Feb;13(2):1127-34.
- 15) Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:538642.
- 16) Silva FMC, Oliveira EE, Gouveia ACC, Brugiolo ASS, Alves CC, Correa JOA et al. Obesity promotes prolonged ovalbumin-induced airway inflammation modulating T helper type 1 (Th1), Th2 and Th17 immune responses in BALB/c mice. *Clin Exp Immunol*. 2017 Jul;189(1):47-59.