



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**IMPACTO EN EL CONTROL DEL ASMA EN PACIENTES CON ASMA DIFÍCIL DE
TRATAR TRAS SEIS AÑOS DE TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. ERICK OSWALDO CABRERA BUENDIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASESOR DE TESIS
DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
42.2022

CIUDAD DE MÉXICO
2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

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

DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Impacto en el control del asma en pacientes con asma difícil de tratar tras seis años de tratamiento con Omalizumab

Cabrera EO, López JJ

Antecedentes: El asma es un problema de salud mundial prevalente y desafiante, con una tendencia a consumir valiosos recursos de atención médica y llegar a todas las áreas del mundo. Además, la pérdida de productividad tiene un impacto económico considerable en los enfermos de asma. Omalizumab es un anti-IgE monoclonal humanizado que se utiliza para tratar el asma alérgica grave, si bien la eficacia clínica de la terapia biológica ha sido bien documentada, en el siguiente trabajo se pretende conocer un seguimiento en vida, cambios clínicos, espirométricos y el impacto en el control en pacientes con asma difícil de tratar que han recibido omalizumab durante seis años.

Objetivo: Evaluar el impacto en el control del asma en pacientes con asma difícil de tratar después de seis años de tratamiento con omalizumab.

Material y Métodos: Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo en pacientes con asma difícil de tratar moderados a graves del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (ISSSTE), en la Ciudad de México, seleccionados mediante muestreo no probabilístico intencional, se obtuvo información incluyendo sexo, edad, tratamiento, variables espirométricas, uso de corticoides orales, hospitalizaciones por asma, eosinófilos, IgE, uso de omalizumab y prueba de control de asma (ACT).

Resultados: Se incluyeron en la muestra un total de 82 pacientes de las cuales fueron mujeres 80.5%, hombres 19.5%, con una media de 49.4 ± 17.5 años. Se observaron otras diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de edad entre los grupos con Omalizumab y sin Omalizumab así como en el tratamiento farmacológico respecto al uso de LABA, LAMA, GCI así como en las combinaciones terapéuticas. El uso de corticoides antes y después de Omalizumab (45.8% vs 28.8%), la media del número de usos de corticoide oral (0.94 ± 1.46 vs 0.47 ± 0.88), la tasa de uso de beclometasona (49.2% vs 22.0%), la dosis promedio de beclometasona (1068.2 ± 388.8 vs 500.0 ± 193.7 mcg), el promedio del nivel de control del asma 16.8 ± 3.1 vs 18.3 ± 4.3 puntos) y la tasa de asma controlada (27.1% vs 42.4%) presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: En el grupo de pacientes con Omalizumab, observamos una menor tasa de uso de corticoides orales, una menor tasa de uso de GCI, una dosis promedio de GCI más baja y un menor número de usos de corticoides orales después del tratamiento con el fármaco. El promedio del nivel de control del asma en la escala ACT de los pacientes fue mayor después del Omalizumab, de igual forma la tasa de asma controlada que incrementó de 27.1 a 42.4% después del uso del fármaco, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Palabras clave: Asma, omalizumab, prueba de control del asma.

ABSTRACT

Impact on asthma control in patients with difficult-to-treat asthma after six years of treatment with Omalizumab.

Cabrera EO, López JJ

Background: Asthma is a prevalent and challenging global health problem, with a tendency to consume valuable health care resources and reach all areas of the world. In addition, the loss of productivity has a considerable economic impact on asthma sufferers. Omalizumab is a humanized monoclonal anti-IgE used to treat severe allergic asthma, although the clinical efficacy of biologic therapy has been well documented, in the following work we aim to know a lifetime follow-up, clinical changes, spirometric changes and impact on control in patients with severe asthma who have received omalizumab for six years.

Objective: To evaluate the impact on asthma control in patients with difficult-to-treat asthma after six years of treatment with omalizumab.

Material and Methods: An analytical, observational, retrospective study was conducted in patients with moderate to severe difficult-to-treat asthma at the Licenciado Adolfo López Mateos Regional Hospital (ISSSTE), in Mexico City, selected by non-probabilistic purposive sampling, information was obtained including sex, age, treatment, spirometric variables, use of oral corticosteroids, hospitalizations for asthma, eosinophils, IgE, use of omalizumab and asthma control test (ACT).

Results: A total of 82 patients were included in the sample, of which 80.5% were female, 19.5% male, with a mean age of 49.4 ± 17.5 years. Other statistically significant differences were observed between the age averages between the groups with Omalizumab and without Omalizumab as well as in the pharmacological treatment with respect to the use of LABA, LAMA, GCI as well as in the therapeutic combinations. Corticosteroid use before and after Omalizumab (45.8% vs 28.8%), mean number of oral corticosteroid uses (0.94 ± 1.46 vs 0.47 ± 0.88), rate of beclomethasone use (49.2% vs 22.0%), mean dose of beclomethasone (1068.2 ± 388.8 vs 500.0 ± 193.7 mcg), mean asthma control level 16.8 ± 3.1 vs 18.3 ± 4.3 points) and rate of controlled asthma (27.1% vs 42.4%) presented statistically significant differences.

Conclusions: In the Omalizumab group of patients, we observed a lower rate of oral corticosteroid use, a lower rate of IGC use, a lower average IGC dose and a lower number of oral corticosteroid uses after treatment with the drug. The average level of asthma control on the ACT scale of patients was higher after Omalizumab, likewise the rate of controlled asthma which increased from 27.1 to 42.4% after the use of the drug, these differences were statistically significant.

Key words: Asthma, omalizumab, asthma control test.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme la oportunidad para poder lograr un objetivo más en mi formación profesional.

Le doy gracias a mis padres, Juan Cabrera y Mary Buendía, por haberme apoyado y alentado en todo momento, por inculcarme el sentido de la responsabilidad y el deseo superación, por hacerme entender que con esfuerzo todo puede lograrse, por apoyarme de una u otra forma para salir adelante y cumplir mis sueños, sé que nada será suficiente para pagar el cariño, tiempo y dedicación entregados para poder tener una mejor educación y mejores oportunidades, una vez más, este logro también es por y de ustedes.

Agradezco a mi hermana por el apoyo incondicional, por confiar en que puedo ser mejor y siempre demostrarme el amor de una hermana.

Finalmente, pero nunca menos importante, agradezco a mi compañera de vida, Carmen, quien a lo largo de estos años me ha inspirado para ser mejor, en lo profesional y en lo personal, por su paciencia, su entrega, su comprensión, pero sobre todo, por ser esa esperanza y apoyo en momentos de debilidad, gracias por demostrarme que para el amor no hay obstáculos, estoy seguro que todo esfuerzo al final habrá valido la pena.

A todos aquellos que durante mi formación han estado conmigo, muchas gracias.

Índice	
Resumen.....	4
Introducción.....	9
Antecedentes	9
Definición	10
Epidemiología	11
Etiología.....	11
Patogénesis	12
Manifestaciones clínicas.....	13
Diagnóstico	14
Prueba de control del asma.....	16
Comorbilidades	16
Tratamiento.....	17
Planteamiento del problema	20
Justificación.....	21
Objetivos	23
Objetivo general	23
Objetivos secundarios	23
Hipótesis	23
Metodología	24
Diseño del estudio.....	24
Población y Muestra.....	24
Criterios de selección	24
Definición de variables	25
Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.	27
Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	28
Consideraciones éticas	29
Consentimiento informado.....	30
Bioseguridad	30

Recursos	31
Recursos humanos	31
Recursos materiales.....	31
Recursos financieros.....	31
Resultados	32
Análisis monovariado	32
Análisis bivariado	32
Tablas.....	35
Gráficas	41
Discusión	48
Conclusiones.....	51
Bibliografía	52
Anexos.....	54
Anexo 1. Consentimiento informado.	54

INTRODUCCIÓN

La inflamación crónica de las vías respiratorias superiores, como la otitis media crónica, la rinitis crónica, la sinusitis crónica, la faringitis crónica y la laringitis crónica, abarcan una amplia gama de posibles causas y afecciones. Sin embargo, el asma es más específico que la inflamación crónica del tracto respiratorio inferior, pues aún representa un conjunto heterogéneo de condiciones clínicas que varían en gravedad, aparición, factores de riesgo, desencadenantes, respuesta al tratamiento, genética e historia natural.¹

El asma, una de las enfermedades crónicas no transmisibles más comunes en niños y adultos, se caracteriza por síntomas respiratorios variables y limitación variable del flujo de aire. Es una consecuencia de complejas interacciones gen-ambiente, con heterogeneidad en la presentación clínica y el tipo e intensidad de la inflamación y remodelación de las vías respiratorias. El objetivo del tratamiento del asma es lograr un buen control del asma, es decir, minimizar la carga de síntomas y el riesgo de exacerbaciones. Los tratamientos antiinflamatorios y broncodilatadores son el pilar del tratamiento del asma y se utilizan de forma escalonada. El tratamiento farmacológico se basa en un ciclo de valoración y reevaluación del control de síntomas, factores de riesgo, comorbilidades, efectos secundarios y satisfacción del paciente mediante decisiones compartidas. El asma se clasifica como grave cuando requiere un tratamiento de alta intensidad para mantenerlo bajo control o si permanece sin control a pesar del tratamiento. Las nuevas terapias biológicas para el tratamiento del asma grave, junto con el desarrollo de biomarcadores, presentan oportunidades para intervenciones específicas de fenotipo y la realización de un tratamiento más personalizado.²

Antecedentes

El asma es una palabra griega que significa jadeo o dificultad para respirar. Fue utilizado por primera vez por Homero, uno de los poetas épicos de la antigua Grecia, en la "Ilíada".

El asma se describió en el 2600 a. C. en el libro de medicina Huangdi Neijing, también conocido como El Canon Interior de Huangdi o Canon Interior del Emperador Amarillo. Este es un antiguo texto médico chino que ha sido tratado como la fuente doctrinal fundamental de la medicina china durante más de 2 milenios. Escrito en forma de diálogo entre el emperador y seis de sus ministros igualmente legendarios, el emperador analiza las causas de la respiración ruidosa y agitada.

Aulus Cornelius Celsus (circa 25 a. C. a 25 d. C.) fue un enciclopedista romano, conocido por su extenso trabajo médico, De Medicina. Estaba familiarizado con el fuerte ruido respiratorio con espiración complicada del asmático y sugirió que la causa era un estrechamiento del tracto respiratorio.³

Areteo el Capadocio (120-180 d. C.), uno de los médicos griegos antiguos más célebres, hizo la primera y también la mejor descripción del asma en la antigüedad, describió el asma como una inflamación de los pulmones, aunque su comprensión de la inflamación era muy diferente a la actual.⁴ Su sutil descripción clínica incluía comentarios sobre la hiperreactividad bronquial. Describió el peligro de muerte del estado asmático y localizó la enfermedad en el pulmón.³

Caelius Aurelianus (alrededor del año 400 d.C.), recomendó que los asmáticos permanecieran cerca de la orilla del mar y cerca del agua en general. Aureliano todavía añadió algunos matices a la descripción clínica de Areteo. Describió sibilancias claras durante la espiración, dolor en el pecho y sensación de ansiedad con el asma.⁵

Bernardino Ramazzini fue el primero en describir sistemáticamente las enfermedades profesionales, entre ellas el asma de los panaderos, pensaba que el asma del panadero era el resultado de un bloqueo de las vías respiratorias provocado por la harina, formando una pasta. A principios del siglo XVIII, la anatomía de los bronquios y los pulmones se describió con mayor precisión y ayudó a comprender la fisiopatología del asma.³

El médico inglés Henry Hyde Salter era asmático y publicó su tratado sobre el asma en Londres en 1860. Sugirió que la obstrucción bronquial era el producto de una "acción de excitación motora o refleja" iniciada por "material deletéreo" en los bronquios, fue el primero en describir los eosinófilos en el esputo de los asmáticos.⁴

En 1873, Charles Blackley demostró que el polen era la causa de la fiebre del heno y el "asma del heno".⁵ En 1985 se estableció que la inflamación crónica era una característica del asma en todas sus etapas. Sobre esta base, se introdujeron terapias antiinflamatorias para limitar las cascadas inflamatorias que condujeron a la remodelación de las vías respiratorias con alteraciones funcionales permanentes. Los glucocorticoides ofrecieron la primera esperanza en esta área.³

Finalmente, en 1991, se alcanzó el primer consenso internacional sobre el diagnóstico y el tratamiento del asma, un gran paso adelante en el control mundial de la enfermedad.⁴

Definición

De acuerdo a la Estrategia Global para el Manejo y Prevención del Asma (GINA), actualizada en 2021, se define al asma como una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Está definida por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica o tos, que varían en intensidad y tiempo, junto con limitación variable de flujo espiratorio.⁶

Sin embargo, la terminología más comúnmente aceptada para "asma severa" (también conocida como asma severa refractaria, asma resistente a la terapia o asma difícil de tratar), definida por la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Americana de Tórax es: "La enfermedad que permanece sin control a pesar del tratamiento de GINA (Global Initiative for Asthma) paso 4 o 5 durante el año anterior, o tratamiento con corticosteroides sistémicos durante al menos la mitad del año pasado, o si la enfermedad solo puede ser controlado con estos tratamientos".⁷

Epidemiología

El asma es un síndrome clínico heterogéneo que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo,⁸ alrededor del 4,3% de la población.⁹ La prevalencia, la gravedad y la mortalidad del asma varían a nivel mundial.

En 2017, la prevalencia general del asma en los EE. UU. fue del 7,9%, con tasas más altas en niños (<18 años, 8,4%) que en adultos (18+ años, 7,7%).⁸ Según las estadísticas actuales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima un aumento de 100 millones de personas en la prevalencia mundial del asma en la próxima década.

Uno de los estudios más importantes con respecto a la prevalencia del asma es el Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Niñez (ISAAC, por sus siglas en inglés). En México se han realizado estudios basados en la metodología del ISAAC, encontrándose también una gran variabilidad en la prevalencia del asma en diversas ciudades de la república. En general, se ha estimado que la incidencia anual de asma en adultos es de 4.6 a 5.9 por 1,000 en mujeres y de 3.6 a 4.4 por 1,000 en hombres. Se sabe que la frecuencia de asma tiene una relación inversa con la altitud sobre el nivel del mar, es decir, mientras más altitud tiene una región, menor es la frecuencia de esta enfermedad.¹⁰

En México, con el Cuestionario Diagnóstico de Asma para Estudios Epidemiológicos, en alumnos escolares y adolescentes se encontró una prevalencia de asma de 14 % en Puebla, Puebla; 17 % en Tulancingo, Hidalgo; 14 % en Cancún, Quintana Roo; 7 % en Tlaxcala, Tlaxcala; y 11.9 % en Cuernavaca, Morelos. En un estudio realizado en la zona fronteriza de Estados Unidos y México en escuelas de educación media, con el cuestionario de ISAAC se encontró una proporción mayor de asma en estudiantes de origen mexicano en escuelas de Arizona: 25.8 % *versus* 8.4 % en escuelas de Sonora, México, y de sibilancias en los últimos 12 meses de 16.9 % y 9.6 %, respectivamente.¹¹

Etiología

Se desconoce la causa del asma, pero se han identificado factores de riesgo y las interacciones gen-ambiente son importantes. Se sabe que la genética juega un papel importante, con asma con heredabilidad que oscila entre el 35% y el 95%.¹

Los factores de riesgo en la edad temprana que aumentan el riesgo de un individuo de desarrollar asma e influyen en la persistencia del asma hasta la edad adulta incluyen el sexo femenino, la exposición al humo, la atopia y la gravedad de los síntomas en la infancia.¹²

Genética

Desde hace mucho tiempo se reconoce que el asma tiene un componente genético. Varios estudios han demostrado que los hijos de padres asmáticos tienen un mayor riesgo de desarrollar asma, y el asma materna es un riesgo mayor que el asma paterna. Estudios de asociación de todo el genoma que buscan diferencias genéticas entre poblaciones de personas con y sin asma en todo el genoma humano han identificado de manera más consistente el locus 17q21.

Microbioma

Aunque los Bacteroidetes predominan en las vías respiratorias sanas, las Proteobacterias y el aumento de la diversidad bacteriana se han asociado con el asma. La diversidad del microbioma intestinal inferior en la infancia se ha asociado con el asma a los 7 años. Aún no se ha determinado si estas relaciones juegan un papel causal en el asma, pero el papel de las bacterias comensales ha generado interés.¹

Patogénesis

El asma es una afección heterogénea tanto en niños como en adultos. Las características observables (fenotipo) del asma, incluidas las características clínicas de la enfermedad y sus mecanismos subyacentes (Endotipo), son complejas y representan una multitud de interacciones huésped-ambiente.²

La patogenia del asma implica una red compleja de factores que interactúan en todos los niveles y escalas de la enfermedad, desde el genético al celular, al tejido y al órgano. Se han identificado numerosas asociaciones de genes para el asma, incluidos los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) que se encuentran en el cromosoma 2 (IL18R1 e IL1RL1), el cromosoma 6 (región HLA-DQ del gen del complejo principal de histocompatibilidad), el cromosoma 9 (flanqueando el gen IL33), cromosoma 15 (SMAD3) y cromosoma 22 (IL2RB). El gen IL33 codifica la producción de la citocina interleucina (IL)-33, que está presente en las células epiteliales de las vías respiratorias y, en particular, en los tejidos dañados.¹² IL-33 estimula la producción de citocinas inflamatorias asociadas a Th2 IL-4, IL-5 e IL-13, que desempeñan numerosas funciones importantes en la patogénesis del asma.⁴

La mayoría de los asmáticos tienen inflamación tipo 2, llamada así por el linfocito de células T cooperadoras tipo 2. La inflamación de tipo 2 se asocia con ciertos perfiles de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) y células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos, basófilos, linfocitos T cooperadores tipo 2 e inmunoglobulina E [IgE] producida por células plasmáticas). También se ha identificado que las células epiteliales de las vías respiratorias desempeñan un papel importante en la regulación de la inflamación de tipo 2 a través de citocinas (IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico - TSLP).¹

OX40 y su ligando OX40L, y la TSLP derivada del epitelio, son estimuladores tempranos de procesos inflamatorios mediados por Th2. Después de la exposición a alérgenos, la TSLP que se origina en el epitelio estimula directamente la actividad de los mastocitos y desencadena la maduración de las células dendríticas inmaduras. Las células dendríticas maduras producen OX40L y migran a los ganglios linfáticos. En este caso, provocan la diferenciación de células T CD4 + vírgenes en células Th2 inflamatorias,¹² produciendo IL-5, IL-4 e IL-13.⁴ La IL-5 es una citocina obligada para la supervivencia y maduración de los eosinófilos. El reclutamiento de eosinófilos en la mucosa pulmonar está mediado por las quimiocinas del receptor 3 de quimiocinas con motivo C-C y otros quimioatrayentes de eosinófilos, como la prostaglandina D2 derivada de mastocitos.² En el tejido pulmonar, la supervivencia de los eosinófilos se ve prolongada por la IL-5 y el Factor

Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos (GM-CSF) producidos localmente. Las proteínas básicas específicas liberadas por los eosinófilos ubicados en el tejido pulmonar causan daño al epitelio bronquial (proteína catiónica de eosinófilos - ECP, neurotoxina derivada de eosinófilos - EDN, peroxidasa de eosinófilos - EPO, proteína básica principal - MBP).¹³

La IL-4 impulsa el cambio de isotipo de células B y la síntesis de IgE, que se une a los receptores de IgE de alta afinidad de los mastocitos, lo que lleva a la activación de los mastocitos después de la unión de IgE mediada por alérgenos.

En el asma eosinofílica no alérgica, las células linfoides innatas (ILC) producen IL-5 e IL-13 en respuesta a prostaglandina D2 y alarminas derivadas del epitelio IL-33, IL-25 y TSLP liberadas después del daño epitelial por contaminantes y microbios.²

El asma no eosinofílica se ha descrito en adultos y niños. Algunos pacientes tienen enfermedad con predominio de neutrófilos con liberación de citocinas de células Th1, células Th17 o ILC de tipo 3, con activación de macrófagos y liberación de quimiocinas de neutrófilos como el ligando de quimiocinas del motivo CXC 8.⁴

Remodelación de la vía aérea

La remodelación de las vías respiratorias abarca varios cambios estructurales en las vías respiratorias que incluyen cambios epiteliales, hiperplasia de las glándulas mucosas, engrosamiento de la capa de colágeno subepitelial, aumento de la deposición de la matriz submucosa, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de la vía aérea y localización y desgranulación de mastocitos en el haz del músculo liso de la vía aérea,^{14,15,16} lo que conduce a vías respiratorias más estrechas y aumenta la producción de moco durante los episodios de asma.¹

Manifestaciones clínicas

Se cree que la inflamación subyacente al asma está presente de forma crónica en la mayoría de los casos; sin embargo, el asma a menudo se presenta clínicamente en forma de ataques o episodios. La inflamación subyacente puede estar presente con ausencia de síntomas.¹ Los síntomas del asma no son específicos e incluyen sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos.

El asma alérgica de inicio en la niñez se asocia comúnmente con eccema, rinitis o alergia a los alimentos, antecedentes familiares de asma y sibilancias o tos. Un tercio de los niños con sibilancias tienen sibilancias persistentes hasta la edad adulta; la probabilidad de persistencia, o recaída posterior, aumenta con la sensibilización temprana a alérgenos, el sexo femenino y el tabaquismo. Los niños con asma más grave pueden tener una limitación persistente del flujo de aire en la edad adulta o un deterioro acelerado de la función pulmonar.

La broncoconstricción inducida por el ejercicio podría ser el único síntoma de asma, particularmente con ejercicio aeróbico de alta intensidad o exposición al aire frío seco o piscinas cloradas.²

Se han identificado muchos fenotipos clínicos de asma. Algunos de los más comunes son:

- Asma alérgica: este es el fenotipo de asma más fácilmente reconocible, que a menudo comienza en la infancia y es asociado con historia familiar de enfermedad alérgica como eczema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o medicamentos. El examen del esputo inducido de estos pacientes antes del tratamiento a menudo revela inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Los pacientes con este fenotipo de asma generalmente responden bien al tratamiento con corticosteroides inhalados (CSI).
- Asma no alérgica: algunos pacientes tienen asma que no está asociada con alergia. El perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser neutrofílico, eosinofílico o contener solo unas pocas células inflamatorias (paucigranulocíticas). Los pacientes con asma no alérgica a menudo demuestran menos respuesta a corto plazo al CSI.
- Asma de inicio en adultos (de inicio tardío): algunos adultos, en particular mujeres, presentan asma por primera vez en la vida adulta. Estos pacientes tienden a no ser alérgicos, y a menudo requieren dosis más altas de CSI o son relativamente refractarios al tratamiento con corticosteroides. Se debe descartar el asma ocupacional (es decir, asma debido a exposiciones en el trabajo) en pacientes que presentan asma de inicio en adultos.
- Asma con limitación persistente del flujo de aire: algunos pacientes con asma de larga evolución desarrollan una limitación del flujo de aire que es persistente o incompletamente reversible. Se cree que esto se debe a la remodelación de la pared de las vías respiratorias.
- Asma con obesidad: algunos pacientes obesos con asma tienen síntomas respiratorios prominentes y poca inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.⁶

Diagnóstico

El asma es una enfermedad cuyo diagnóstico de sospecha se establece por parámetros clínicos. A continuación, el diagnóstico puede ser confirmado por pruebas que documentan la limitación del flujo aéreo (utilizando pruebas de función pulmonar) y el proceso inflamatorio, para posteriormente categorizar la enfermedad de acuerdo con su control, riesgo futuro, gravedad y fenotipo, con el objeto de individualizar el mejor tratamiento.

La historia clínica es fundamental para la sospecha clínica de asma. En pacientes mayores de 5 años, los cuatro síntomas y signos clave son sibilancias, tos paroxística, disnea y opresión del pecho. El médico sospechará asma con la presencia de dos o más de ellos, especialmente si son variables en tiempo e intensidad y si exacerban con la exposición a factores irritantes o alérgenos.¹⁷ Existen factores que incrementan la posibilidad diagnóstica, particularmente si los síntomas son frecuentes, empeoran en la noche o la madrugada, con ejercicio, llanto, risa, cambios de temperatura o humedad ambiental o exposición a alérgenos.⁶

El diagnóstico definitivo requiere, además de las manifestaciones clínicas, pruebas de función respiratoria que demuestren la obstrucción variable al flujo de aire, especialmente durante la

expiración. Los estudios que pueden utilizarse para el diagnóstico son los que puedan demostrar la limitación variable al flujo de aire, limitación al flujo de aire que responde de forma significativa al broncodilatador y los que generan broncoespasmo o hiperrespuesta de la vía aérea a estímulos externos:

- Espirometría antes y después de la administración de broncodilatador.
- Flujometría con medición seriada del flujo espiratorio máximo.
- Pruebas de reto bronquial.

Espirometría

La espirometría es una prueba que evalúa la mecánica respiratoria y que mide el volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF1), la capacidad vital forzada (CVF) y el cociente VEF1/CVF. Habitualmente, la espirometría es normal en una persona con asma que se encuentra controlada y sin síntomas; sin embargo, incluso en estos sujetos, la espirometría puede mostrar un patrón de tipo obstructivo, esto es, una disminución del cociente VEF1/CVF por debajo del límite inferior de la normalidad o percentil 5.¹⁷

Es importante administrar un broncodilatador de acción corta para evaluar si el individuo responde o no a este medicamento, se comparan los resultados de VEF1 y CVF antes y después del broncodilatador. Se considera una prueba positiva para el diagnóstico de asma si existe un aumento ≥ 200 mL y ≥ 12 % en VEF1, aun cuando la espirometría inicial haya sido normal.⁶

Flujo espiratorio máximo

La medición del flujo espiratorio máximo o flujo espiratorio pico (PEF - peak expiratory flow) es una prueba de mecánica respiratoria que evalúa el máximo flujo que un individuo puede generar rápida y “fuertemente” después de una inhalación máxima. Esta prueba puede realizarse mediante espirometría o flujómetros mecánicos.¹⁸

Cuando se utiliza para fines diagnósticos se sugiere realizar flujometría en la mañana y en la noche durante 15 días seguidos y calcular la variabilidad de la prueba mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Variabilidad} = (\text{valor más alto} - \text{valor más bajo}) / \text{valor más alto}$$

Se considera positiva si el resultado es ≥ 20 %.¹⁷

Pruebas de reto bronquial

Las pruebas de reto bronquial pueden ser directas (metacolina) o indirectas (ejercicio) y el objetivo es provocar un estrechamiento de la vía aérea (broncoconstricción). Esta prueba está indicada en los sujetos con espirometría normal sin respuesta al broncodilatador, pero en quienes clínicamente la sospecha de asma es alta.¹⁹

En la mayoría de los centros en México se realiza prueba de reto bronquial con ejercicio, la cual consiste en realizar una espirometría basal, posteriormente se solicita al individuo realizar un ejercicio estandarizado (ya sea en banda o cicloergómetro), en un ambiente con temperatura de

aproximadamente 20 °C y con menos de 50 % de humedad relativa. Al término del ejercicio se solicita nuevamente realizar maniobras de espirometría cada cinco minutos por 30 minutos. La prueba se considera positiva cuando el VEF1 disminuye $\geq 10\%$.¹⁷

Aunque el diagnóstico se basa principalmente en la clínica y la demostración de obstrucción reversible al flujo de aire, la mayoría de los pacientes tiene asma eosinofílica (alérgica o no), por lo que encontrar los biomarcadores TH2 elevados puede aumentar la probabilidad de asma.¹⁹

Los de primera línea son los siguientes:

- Eosinófilos en sangre $\geq 4\%$ o $\geq 300/\mu\text{L}$.
- Inmunoglobulina E (IgE) total elevada (los valores de corte dependen de la edad) o IgE específica positiva a aeroalérgenos.

Los de segunda línea son:

- Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) ≥ 40 ppb (adulto) y ≥ 35 ppb (niños).
- Eosinófilos en esputo $\geq 2\%$ solo en adultos, en centros especializados siempre y cuando el asma se encuentra estable.

Una vez confirmado el diagnóstico de asma se procede a clasificar el nivel de control del asma.¹⁷

Prueba de control del asma

El ACT (*Asthma Control Test*) es una herramienta multidimensional, estandarizada y validada y la herramienta más utilizada para evaluar el control del asma en pacientes con asma. El ACT cuantifica el control del asma como una variable continua y proporciona un valor numérico para distinguir entre asma controlada y no controlada. El ACT es un cuestionario centrado y completado por el paciente que recuerda la experiencia del paciente en 5 ítems: síntomas de asma (nocturnos y diurnos), el uso de medicamentos de rescate, el efecto del asma en la actividad diaria y la percepción del paciente sobre el control del asma durante las 4 semanas anteriores. Cada ítem incluye 5 opciones de respuesta correspondientes a una escala de calificación tipo Likert de 5 puntos. Posteriormente, las respuestas para cada uno de los 5 ítems se suman para obtener una puntuación que varían de 5 (control deficiente del asma) a 25 (control total del asma).²⁰

Comorbilidades

El asma difícil de controlar se asocia con una carga médica y financiera significativa.²¹ Varios factores pueden contribuir a un control deficiente del asma, como la baja adherencia al tratamiento, los factores ambientales y las comorbilidades que son comunes en el asma grave.²²

Las comorbilidades son más comunes en el asma grave que en el asma leve a moderada o en individuos sanos.²¹ Las comorbilidades en el asma grave pertenecen a dos grandes dominios: comorbilidades pulmonares (rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, poliposis nasal, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica – EPOC, aspergilosis broncopulmonar alérgica) y extrapulmonares (ansiedad, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedad metabólica, enfermedad por reflujo gastroesofágico – ERGE, obesidad).²²

Tratamiento

El tratamiento del asma implica un enfoque personalizado, que incluye educación para el autocuidado, un plan de acción para el asma escrito y capacitación en inhaladores, tratamiento de comorbilidades y factores de riesgo modificables, tratamiento no farmacológico y tratamiento farmacológico, que se puede ajustar para encontrar la dosis mínima eficaz de cada paciente.

El ajuste del tratamiento se basa en un ciclo de evaluación y reevaluación del control de los síntomas, los factores de riesgo, las comorbilidades, los efectos secundarios y la satisfacción del paciente o de los padres de cada paciente.²

Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico escalonado para adultos y niños son las siguientes.

Paso 1

Para el primer paso del tratamiento farmacológico del paciente con asma con síntomas de no más de dos días al mes, también llamada asma con síntomas esporádicos se recomienda utilizar CSI (dosis baja) + formoterol a demanda en un solo dispositivo o la inhalación de un CSI (dosis baja) cada vez que se utiliza un SABA (Short Acting β_2 Agonist) de rescate.

Paso 2

En pacientes con Síntomas 3 o más veces al mes, pero no diario, se utiliza el paso 2 de tratamiento, existen dos opciones de primera elección. Una es el uso diario de dosis bajas de CSI, sobre todo para disminuir los síntomas, pero también el riesgo de exacerbaciones graves, de hospitalizaciones, los síntomas inducidos por el ejercicio y para mejorar la función pulmonar. Junto con este manejo de CSI (dosis baja) diario recomendamos como tratamiento de rescate dos inhalaciones adicionales de CSI (dosis baja) cada vez que se ocupe SABA. Como alternativa con mayor frecuencia de crisis asmáticas a largo plazo sugerimos rescatar solo con SABA.⁶

Un manejo alternativo de control con mantenimiento son los antileucotrienos. Son menos eficaces que los CSI, pueden ser utilizados cuando los pacientes presentan efectos adversos con los CSI o en pacientes con asma muy leve y rinitis alérgica concomitante. Sin embargo, recientemente la FDA (*Food and Drug Administration*) emitió una alerta acerca de la posibilidad de efectos adversos neuropsiquiátricos graves con los antagonistas de los receptores de leucotrienos, en pacientes susceptibles a presentarlos probablemente por predisposición genética.

Existe otra opción de primera elección para el paso 2 muy efectiva para reducir la frecuencia de crisis asmáticas, especialmente útil para pacientes que prefieren no inhalar diariamente CSI o para pacientes con pobre adherencia que pueden correr el riesgo de terminar por solo usando SABA de rescate. En ellos sugerimos dar manejo de control únicamente con el rescate con CSI + formoterol en un inhalador, con la finalidad de reducir el riesgo de exacerbaciones graves, inminentes cuando se sigue utilizando solo SABA.

Paso 3

En pacientes con síntomas iniciales frecuentes, varios días por semana, es preferible iniciar con el tratamiento paso 3.¹⁷ También en pacientes no controlados con tratamiento paso 2. Al encontrarse frente a un paciente con pobre control, antes de decidir subir al siguiente paso del tratamiento siempre se debe revisar primero la técnica inhalatoria y la adherencia al manejo. El manejo de control recomendado en este paso es mantenimiento con CSI (dosis baja) + LABA (*Long-Acting β_2 Agonist*) diariamente. Para LABA se tienen tres opciones: formoterol, salmeterol o vilanterol.⁶

Como manejo alternativo, para el control en paso 3, se puede considerar duplicar la dosis del CSI a dosis media, o usar un antileucotrieno en combinación con el CSI (dosis baja).

En cuanto al tratamiento de rescate, si se opta por mantenimiento con CSI (dosis baja) + formoterol, se puede utilizar el mismo inhalador de mantenimiento y rescate (técnica MART – Maintenance And Reliever Therapy), especialmente en los pacientes con crisis asmáticas.

Paso 4

En los pacientes que al inicio de la enfermedad diariamente presentan síntomas o los no controlados con tratamiento paso 3, se pasará a tratamiento paso 4, subiendo la cantidad del CSI. Así, de CSI (dosis baja) + LABA se escala a CSI (dosis media) + LABA. Si aun así no se controla el asma, a partir de este paso se puede agregar un LAMA (Long-Acting Muscarinic Agonist), como tiotropio. En los pacientes que recibieron CSI (dosis media) como monoterapia, el ajuste recomendado será agregar un LABA. Solo en aquellos con contraindicación para β_2 -agonistas (por ejemplo, por cardiopatía isquémica especialmente con arritmias cardíacas o intervalo QT alargado) se podría subir a CSI (dosis alta) o agregar un segundo controlador no LABA, como tiotropio o montelukast, con la advertencia correspondiente respecto a este último.¹⁷

Paso 5

Los pacientes de cualquier edad con síntomas persistentes o exacerbaciones a pesar de la técnica correcta del inhalador y la buena adherencia con el tratamiento del Paso 4 y en los que se han considerado otras opciones de controlador, deben ser derivados a un especialista con experiencia en investigación y manejo del asma grave.⁶

Una vez que se ha confirmado que se trata de asma y que se han manejado las comorbilidades, se define como asma grave a aquella que necesita tratamiento con CSI (dosis altas) aunado a un segundo controlador o corticosteroides sistémicos para evitar el descontrol o que persiste en descontrol incluso con ese tratamiento. En conclusión, el asma grave es aquella que necesita tratamiento paso 5 para mantener el control o que se encuentra descontrolada incluso con este.¹⁷

Los glucocorticosteroides sistémicos no solo se utilizan como tratamiento de control en el asma grave, sino también para tratar las exacerbaciones agudas del asma en la población general con asma, lo que amplía los límites de su uso más allá del grupo de asma grave.²³

Cuando se observa una falla del tratamiento con CSI (dosis media) + LABA en el paso 4, existen varias alternativas. La primera será aumentar a CSI (dosis alta) + LABA, sobre todo en pacientes con asma Th2; otras opciones son agregar un tercer agente controlador o un biológico. Como tercer controlador se incluyen antagonistas muscarínicos o macrólidos o, incluso montelukast.¹⁷

El tratamiento biológico del asma grave, en el contexto de un enfoque más personalizado de los pacientes, parece ser una terapia ahorradora de esteroides bien tolerada y eficaz.²⁴

Omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado hace dos décadas para el uso en asma alérgica grave. Es un anticuerpo humanizado anti-IgE.¹⁷ Omalizumab se une selectivamente a los dos dominios C3 de la IgE humana, formando así complejos inmunes de IgE. Debido a que omalizumab interactúa específicamente con el dominio C3, este anticuerpo humanizado impide la unión de IgE a receptores de alta y baja afinidad, evitando así todos los eventos celulares mediados por IgE involucrados en el asma.²⁵ La dosis usual es de 0.016 mg/kg/IgE (IU/mL) por vía subcutánea en una o dos dosis cada cuatro semanas. En México, el omalizumab está aprobado para asma alérgica moderada a grave a partir de los seis años.¹⁷

En un gran grupo de pacientes, los eosinófilos desempeñan un papel mayor en el daño pulmonar por asma, parte de estos pacientes tiene alergia y podrían manejarse con omalizumab, pero una parte tienen inflamación eosinofílica no alérgica. La IL-5 promueve la formación de eosinófilos a nivel de la médula ósea y aumenta su supervivencia y actividad. Por ello, los anticuerpos anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) o dirigidos contra IL-5R α , la unidad alfa de su receptor (benralizumab), han mostrado eficacia en asma eosinofílica grave.

Otras dos interleucinas cruciales en la inflamación Th2 son IL-4 e IL-13. La IL-13 estimula la hipertrofia del músculo liso y de las células caliciformes y la producción de óxido nítrico y junto con IL-4 estimula el cambio de clase de inmunoglobulina de IgG hacia IgE. Por ello, al ejercer un efecto inhibitorio específico de esta vía inmunológica, el dupilumab ha mostrado eficacia en patologías con inflamación Th2, como el asma eosinofílica grave.²⁶

En relación con omalizumab, un estudio mostró que después de cinco años de uso se logró en algunos pacientes espaciar la dosis de omalizumab y, finalmente, retirarlo, continuando únicamente con manejo de mantenimiento farmacológico.²⁷ Otra serie de casos reportó acerca de la discontinuación exitosa del manejo de omalizumab después de seis años en pacientes con asma alérgica grave con alergia al gato, que simultáneamente recibieron inmunoterapia específica.^{28,29}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma sigue siendo un problema de salud mundial prevalente y desafiante, con tendencia a consumir valiosos recursos de atención médica y llegar a todas las áreas del mundo. Además, la pérdida de productividad tiene un impacto económico considerable en los enfermos de asma. El impacto financiero también se reconoce a nivel nacional, porque el asma se ha convertido en una carga económica en términos de gasto médico nacional relacionado con su tratamiento y control.¹⁰

En el presente trabajo se pretendió conocer un seguimiento en vida, cambios clínicos, espirométricos y el impacto en el control en pacientes con asma difícil de tratar que han recibido omalizumab durante seis años y que son atendidos en la consulta externa del turno matutino del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Con base en lo anteriormente expuesto, se resolvió la siguiente interrogante:

¿Cuál es el impacto en el control del asma en pacientes con asma difícil de tratar tras seis años de tratamiento con omalizumab?

JUSTIFICACIÓN

Un modelo farmacoeconómico italiano reciente para predecir los costos de los eventos adversos relacionados con los corticosteroides en los asmáticos graves, aplicado a datos basados en registros de la vida real mostró que el costo anual total estimado relacionado con los eventos adversos de los corticoesteroides orales fue de aproximadamente 242 millones de euros que, en comparación con la población con asma moderada y no asmática, representó un gasto incremental de aproximadamente 110 millones y 75 millones, respectivamente.⁷

El costo total estimado del asma para la sociedad, incluidos los gastos médicos (\$50.1 mil millones de dólares por año), la pérdida de productividad resultante de la ausencia al trabajo y la escuela (\$3.8 mil millones de dólares por año) y la muerte prematura (\$2.1 mil millones de dólares por año), fue de \$56 mil millones de dólares en 2007, lo que representa un aumento del 6% de los \$53 mil millones de dólares que se gastaron en 2002. Cada año, desde 2002 hasta 2007, cada persona con asma en los Estados Unidos cuesta aproximadamente \$3300 dólares en gastos médicos, pérdida de productividad y muertes prematuras.⁹

Como parte de la estrategia de ahorro de glucocorticoides, estamos experimentando un gran avance dentro del campo de los agentes biológicos. Con nuestro conocimiento cada vez mayor de los mecanismos subyacentes del asma especialmente grave, existe un desarrollo paralelo de un gran número de terapias biológicas y otras terapias dirigidas para permitir opciones de tratamiento personalizadas en pacientes individuales.⁶ El tratamiento biológico del asma grave, en el contexto de un enfoque más personalizado de los pacientes, parece ser una terapia ahorradora de esteroides bien tolerada y eficaz.²⁴

Entre los datos de la vida real, el estudio de Lafeuille et al. incluyó a 644 pacientes con asma no controlada tratados con omalizumab en un estudio de cohorte retrospectivo, en el que se observó una reducción de la dosis de corticoesteroide oral en aproximadamente la mitad de los sujetos.²⁴

Estudios en pacientes con asma moderada a grave han demostrado que un tratamiento adicional con omalizumab atenuó significativamente los síntomas del asma y disminuyó las exacerbaciones del asma, las admisiones hospitalarias, el acceso a urgencias, visitas no programadas e ingesta de glucocorticoides sistémicos.

Los beneficios relevantes obtenidos en términos de control de síntomas y función pulmonar, evaluados como incrementos significativos en la puntuación de la prueba de control del asma (ACT) y el FEV1, respectivamente, persisten y mejoran progresivamente durante el tratamiento a largo plazo con omalizumab.

Es obligatorio realizar un cribado muy cuidadoso de los pacientes asmáticos potencialmente elegibles para la terapia anti-IgE con omalizumab en el tratamiento del asma alérgica grave. En nuestra práctica clínica diaria de la vida real, los resultados más exitosos se pueden lograr agregando omalizumab al tratamiento del asma alérgica grave caracterizada por un control inadecuado de la

enfermedad, así como por exacerbaciones recurrentes y dependencia de glucocorticoides orales. En estos pacientes, con frecuencia observamos disminuciones drásticas en las exacerbaciones del asma, asociadas con reducciones marcadas de la ingesta de corticosteroides orales, mejoras relevantes en la función pulmonar caracterizadas por aumentos notables en ambos FEV1 y FEV1/FVC, y también con caídas dramáticas de los recuentos de eosinófilos en sangre periférica.²⁵

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar el impacto y terapéutico en el control del asma en pacientes con asma difícil de tratar después de seis años de tratamiento con omalizumab.

Objetivos secundarios

- Identificar el grado de control del asma de pacientes con asma difícil de tratar tras un tratamiento por seis años con omalizumab
- Conocer la prevalencia de asma difícil de tratar en el servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos
- Conocer la incidencia de asma difícil de tratar en el servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos
- Evaluar la función pulmonar de los pacientes con asma difícil de tratar mediante espirometría durante 6 años de seguimiento atendidos en el servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.
- Evaluar las modificaciones que se suscitaron en el ACT posterior a 6 años de tratamiento con omalizumab en pacientes con asma difícil de tratar atendidos en el servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos .
- Identificar los cambios en la dosis usada de esteroide inhalado como variable en el control del asma de pacientes con asma difícil de tratar tras un tratamiento por seis años con omalizumab.
- Identificar el grado de control del asma de pacientes con asma difícil de tratar tras un tratamiento por seis años con omalizumab mediante el uso de tratamiento con esteroides sistémicos.

Hipótesis

Hipótesis alterna (H_1)

El uso del omalizumab tiene un impacto clínico y terapéutico positivo en pacientes con asma difícil de tratar.

Hipótesis nula (H_0)

El uso del omalizumab no tiene un impacto clínico y terapéutico positivo en pacientes con asma difícil de tratar.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo.

Población y Muestra

Lugar o sitio del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (ISSSTE), en la Ciudad de México

Población

Pacientes con asma difícil de tratar, reclutados en la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (ISSSTE), en la Ciudad de México.

Tamaño de la muestra

No se calculó el tamaño de muestra por lo que se consideró de tipo censal.

Forma de selección de los sujetos de estudio

No probabilístico intencional o de conveniencia por casos consecutivos.

Definición de las unidades de observación

Se obtendrá información a través del expediente clínico y ACT realizado a los pacientes mayores de 6 años con diagnóstico de asma difícil de tratar en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Se evaluarán las siguientes unidades de observación:

- ACT < 20.
- Dos o más exacerbaciones graves con manejo de un ciclo corto de CSO (>30mg/día de prednisona o equivalente durante tres o más días cada uno) en el año previo.
- Una o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación $VEF_1/CVF < 70\%$ o $VEF_1 < 80\%$, postretiro oportuno de broncodilatadores), pero que revierte tras un ciclo de CSO (30 mg/día durante dos semanas).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Mayor de 6 años de edad con diagnóstico de asma grave
- Pacientes con tratamiento con omalizumab de manera sostenida durante 6 años.

- Pacientes que acepten participar en el estudio previo llenado y firma de consentimiento informado (Anexo 1).

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan criterios de asma difícil de tratar
- Pacientes con asma grave que tengan alguna comorbilidad como enfermedad pulmonar obstructiva crónica per se, asma ocupacional, bronquiectasias, aspergilosis broncopulmonar alérgica, fibrosis quística, insuficiencia cardíaca grado 3 o superior según la clasificación de la New York Heart Association, enfisema pulmonar severo, trastornos que causan obstrucción laríngea o traqueal, enfermedad oncológica de vía respiratoria, hipertiroidismo, apnea obstructiva del sueño y trastornos psiquiátricos.
- Pacientes que no acepten contestar el cuestionario ACT o no participar en el estudio.
- Pacientes que no acepten firmar el consentimiento informado.
- Pacientes con expediente clínico incompleto

Criterios de eliminación

- Pacientes con un intervalo inaceptable de aplicación del omalizumab entre dos dosis.
- Pacientes que interrumpan tratamiento con omalizumab.
- Pacientes que concluyan su vigencia institucional.
- Pacientes que posterior a firmar consentimiento informado decidan retirar su participación.

Definición de variables

Género: Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendiendo este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.

Edad: Tiempo que ha vivido una persona o ser vivo desde su nacimiento.

Administración de omalizumab: La administración de medicamentos es el procedimiento a través del cual se proporciona un fármaco a un paciente para conseguir determinado efecto. El medicamento puede administrarse a través de diferentes vías.

Asthma Control Test (ACT): es una herramienta multidimensional, estandarizada y validada y la herramienta más utilizada para evaluar el control del asma en pacientes con asma. El ACT cuantifica el control del asma como una variable continua y proporciona un valor numérico para distinguir entre asma controlada y no controlada. El ACT es un cuestionario centrado y completado por el paciente que recuerda la experiencia del paciente en 5 ítems: síntomas de asma (nocturnos y diurnos), el uso de medicamentos de rescate, el efecto del asma en la actividad diaria y la percepción del paciente sobre el control del asma durante las 4 semanas anteriores. Cada ítem incluye 5 opciones de respuesta correspondientes a una escala de calificación tipo Likert de 5 puntos.

Posteriormente, las respuestas para cada uno de los 5 ítems se suman para obtener una puntuación que varían de 5 (control deficiente del asma) a 25 (control total del asma). Se realizarán 2 cuestionarios, uno previo a inicio de tratamiento con omalizumab y uno posterior a 6 años de tratamiento con omalizumab.

Prueba de función pulmonar (espirometría): La espirometría es una prueba que evalúa la mecánica respiratoria y que mide el volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF₁), la capacidad vital forzada (CVF) y el cociente VEF₁/CVF. Habitualmente, la espirometría es normal en una persona con asma que se encuentra controlada y sin síntomas; sin embargo, incluso en estos sujetos, la espirometría puede mostrar un patrón de tipo obstructivo, esto es, una disminución del cociente VEF₁/CVF por debajo del límite inferior de la normalidad o percentil 5.

Evaluación de control de asma: Para definir el nivel de control del asma existen herramientas en forma de cuestionarios, como el ACT, además del cual, existen algunos otros parámetros de control, especialmente de interés para el asma grave, pero pueden servir para cualquier gravedad del asma.

Para el diagnóstico clínico de asma grave se debe considerar que existe falta de control del asma si se cumple por lo menos uno de los siguientes:

- ACT < 20.
- Dos o más exacerbaciones graves con manejo de un ciclo corto de CSO (>30mg de prednisona o equivalente durante tres o más días cada uno) en el año previo.
- Una o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación VEF₁/CVF < 70 % o VEF₁ < 80 %, postretiro oportuno de broncodilatadores), pero que revierte tras un ciclo de CSO (30 mg/día durante dos semanas).

Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Escala	Estadístico	Indicador
Evaluación de control del asma (previo al uso del medicamento biológico)	Dependiente	Cuantitativa Discreta	Media Mediana Moda	Cantidad de visitas a urgencias
Evaluación de control del asma (previo al uso del medicamento biológico)	Dependiente	Cualitativa Nominal	Porcentaje X ² Mc Nemar •	Uso de corticoesteroide sistémico durante al menos 3 días consecutivos y posterior a 6 años de tratamiento
Evaluación de control del asma	Dependiente	Cuantitativa Discreta	Media Mediana	Cantidad de visitas a urgencias

(posterior a 6 años de tratamiento)			Moda	
Evaluación de control del asma (posterior a 6 años de tratamiento)	Dependiente	Cualitativa Nominal	Porcentaje X^2 Mc Nemar •	Uso de corticoesteroide sistémico durante al menos 3 días consecutivos
Prueba de función pulmonar (espirometría)	Dependiente	Cualitativa Nominal	Porcentaje X^2 Mc Nemar •	VEF ₁ prebroncodilatador en porcentaje del valor predicho
Prueba de función pulmonar (espirometría)	Dependiente	Cualitativa Nominal	Porcentaje X^2 Mc Nemar •	VEF ₁ y su reversibilidad postbroncodilatador,
Administración de Omalizumab	Independiente	Cualitativa nominal	Porcentaje R-R	Presente Ausente
<i>Asthma Control Test</i> (ACT) (pre-tratamiento)	Dependiente	Cualitativa Ordinal	Porcentaje Mc Nemar R-R	Control deficiente del asma Control total del asma
<i>Asthma Control Test</i> (ACT) (postratamiento)	dependiente	Cualitativa Ordinal	Porcentaje R-R Mc Nemar	Control deficiente del asma Control total del asma
Edad	Interviniente	Cuantitativa continua	Media Mediana Rangos	Años
Género	Interviniente	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	Hombre Mujer

Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se aplicó el Cuestionario *Asthma Control Test* (ACT) (Anexo 2) a todo paciente mayor de 6 años de edad con diagnóstico de asma grave que acudieron a la consulta de Alergia e Inmunología Clínica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Se tomará de su expediente clínico edad, género, diagnóstico y resultados de espirometría, así como cantidad de visitas a urgencias y ciclos de esteroide sistémico de al menos 3 días consecutivos y se recolectarán a través de una hoja de recolección de datos en el programa Excel.

El ACT (*Asthma Control Test*) es una herramienta multidimensional, estandarizada y validada y la herramienta más utilizada para evaluar el control del asma en pacientes con asma. El ACT cuantifica el control del asma como una variable continua y proporciona un valor numérico para distinguir entre asma controlada y no controlada. El ACT es un cuestionario centrado y completado por el paciente que recuerda la experiencia del paciente en 5 ítems: síntomas de asma (nocturnos y diurnos), el uso de medicamentos de rescate, el efecto del asma en la actividad diaria y la percepción del paciente sobre el control del asma durante las 4 semanas anteriores. Cada ítem incluye 5

opciones de respuesta correspondientes a una escala de calificación tipo Likert de 5 puntos. Posteriormente, las respuestas para cada uno de los 5 ítems se suman para obtener una puntuación que varían de 5 (control deficiente del asma) a 25 (control total del asma).²⁰

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Los datos recolectados a través de hoja de datos y cuestionario ACT, fueron codificados y posteriormente analizados en el programa estadístico. Para las variables cualitativas, se describieron en términos de porcentajes o proporciones. Las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar). La información se resumió en tablas de frecuencia y se representaron visualmente con gráficos de pastel y barras (variables cualitativas) histogramas de frecuencia (variables cuantitativas). Para representar las relaciones entre variables se utilizaron diagramas de caja y gráficos de dispersión.

Las variables dicotómicas se analizaron utilizando chi cuadrada. Se aplicó t de Student para comparar las variables continuas. Para todas las pruebas se utilizó un nivel de significancia estadística de 5% ($p \leq 0.05$). El análisis estadístico de los datos se realizó con el software IBM SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación se basó en las Normas Éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Última Reforma DOF 02-04-2014.

En la declaración de Helsinki adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y ha sido enmendada siete veces, la última en la Asamblea General de octubre de 2013. La actual versión (2013) es la única oficial, todas las versiones anteriores han sido reemplazadas y no deben ser utilizadas o citadas, excepto para fines históricos. Se adoptaron todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad. Después de asegurarse de que el individuo había comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente solicitó entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se pudiera otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

En el párrafo 31 se enfatiza en que: el médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

Finalmente, en el párrafo 32 se puntualiza que: para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

La clasificación de este estudio es considerado clase I (sin riesgo), de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de la Ley General del Salud en Materia de Investigación para la Salud artículos 13 y 17 (inciso 1) donde se menciona estudios que emplean técnicas y métodos de investigación en los que se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que es indispensable el consentimiento informado por escrito.

El siguiente estudio se realiza de acuerdo con lo legislado en la Constitución de los Estados Unidos Mexicanos y la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud conforme a lo siguiente:

- Artículo 13: Se establece que toda investigación en la que el ser humano sea objeto de estudio, deberá prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos humanos y bienestar.
- Artículo 14: La investigación que se realice en humanos deberá realizarse conforme a los principios científicos y éticos que se justifiquen en el consentimiento informado.
- Artículo 16: se protegerá la privacidad de los individuos sujetos a investigación.
- Artículo 17 en la categoría I: Investigación sin riesgo. Siendo estos los Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Así mismo, se siguieron las normas del código de Núremberg y la Declaración de Helsinki, las cuales se concentran en promover los beneficios bioéticos, de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia, en los estudios de investigación, resaltando que el deber del médico o investigador es promover y velar por la salud de los pacientes, Informando a los participantes sobre los objetivos del estudio así como haciendo entrega de un consentimiento informado (Anexo 1), donde ellos de manera voluntaria aceptaran su participación, garantizando su derecho de privacidad de datos.

No se reportaron ni se presentaron ningún tipo de conflictos de interés por parte de los investigadores ni de la Institución.

Consentimiento informado

Se anexa consentimiento informado (Anexo 1).

Bioseguridad

El estudio no presentó riesgos ni consideraciones de bioseguridad.

RECURSOS

Recursos humanos

- Investigador Principal
- Investigadores Asociados
- Médicos residentes del Curso de Especialización en Alergia e Inmunología Clínica.

Se solicitó apoyo a médicos residentes del servicio de Alergia e Inmunología Clínica para realizar Cuestionario ACT a los pacientes con asma de difícil control. El investigador principal se encargó de recolectar los datos del expediente clínico, así como aplicación de cuestionario, interpretación y análisis de datos.

Recursos materiales

1. Equipo de cómputo.
2. Equipo celular.
3. Transporte
4. Expedientes
5. Lápices.
6. Plumas.
7. Hojas.
8. Instrumento de Recolección de Datos.
9. Espirómetro.
10. Impresora.
11. Saturómetro.
12. Hojas blancas tamaño carta

Recursos financieros

No se contará con financiamiento de ninguna institución pública o privada, ya que todos los costos de ejecución del estudio serán cubiertos por el alumno.

RESULTADOS

Análisis monovariado

Se revisaron los expedientes de un total de 90 pacientes, 82 pacientes fueron seleccionados al aplicar los criterios de inclusión y exclusión correspondiendo a la muestra final analizada.

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (n=66, 80.5%), 16 pacientes fueron hombres (n=16, 19.5%). La edad de los pacientes fue de 12 a 72 años con una media de 49.4 años (\bar{X} =49.4, s=17.5 años).

En toda la muestra de pacientes, 18 refirieron el uso de corticoide oral durante los últimos 12 meses (n=18, 22.0%). Solo 2 pacientes refirieron hospitalizaciones por asma en los últimos 12 meses (n=2, 2.4%).

Se realizó la espirometría en 59 pacientes, el VEF1 pre broncodilatador fue de 52 a 110% del predicho con una media de 79.8% (\bar{X} =79.8, s=14.2%), el VEF1 postbroncodilatador fue de 52 a 109% con una media de 83.1% (\bar{X} =83.1, s=13.6%). El cociente CVF/FEV1 fue de 58 a 117% con una media de 87.7% (\bar{X} =87.7, s=14.4%).

En el grupo general la puntuación del ACT fue de 8 a 25 puntos con una media de 18.8 puntos (\bar{X} =18.8, s=4.2 puntos), el asma se encontraba bien controlada (ACT \geq 20) en 39 pacientes (47.6%) y no controlada (ACT<20) en 43 pacientes (52.4%).

La cuenta de eosinófilos fue de 40 a 2,500 con una media de 428.3 (\bar{X} =428.3, s=484.6), este parámetro se reportó en 26 pacientes. La IgE sérica fue de 14.2 a 2,500 con una media de 521.2 (\bar{X} =521.2, s=627.2), este parámetro se reportó en 27 pacientes.

Respecto al tratamiento, la mayoría de los pacientes refirieron utilizar SABA (beta agonista de acción corta) (n=69, 84.1%), un total de 66 pacientes usaban LABA (n=66, 80.5%), un total de 72 pacientes usaban GCI (n=72, 87.8%) y 22 pacientes utilizaban algún LAMA (n=22, 26.8%). La combinación de los esquemas fue: SABA+LABA+GCI (n=34, 14.5%), SABA+LABA+LAMA+GCI (n=20, 24.4%), LABA+GCI (n=10, 12.2%), solo SABA (n=10, 12.2%), SABA+GCI (n=5, 6.1), LABA+LAMA+GCI (n=2, 2.4%) y solo GCI (n=1, 1.2%).

Del total, utilizaron Omalizumab 59 pacientes (72.0%), por lo que el grupo Omalizumab fue de 59 pacientes y el grupo sin Omalizumab fue de 23 pacientes (28.0%).

Análisis bivariado

En primer lugar se analizó si las variables cuantitativas presentaban una distribución normal mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov, de no ser así se aplicaron pruebas no paramétricas en el análisis bivariado (U de Mann Whitney) en lugar de pruebas paramétricas (t de Student). Las variables Edad, eosinófilos e IgE no presentaron una distribución normal. Las variables VEF-1

prebroncodilatador, VEF-1 postbroncodilatador, CVF/VEF, escala ACT presentaron una distribución normal.

Se observaron otras diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de edad entre los grupos con Omalizumab (\bar{X} = 54.1, Me= 56.0, s = 14.1 años) y sin Omalizumab (\bar{X} = 37.4, Me=34.0, s = 19.8 años) mediante la prueba U de Mann-Whitney ($p \leq 0.05$), es decir, los pacientes que recibieron Omalizumab fueron de mayor edad que los que no lo recibieron. También se observó diferencia estadísticamente significativa entre el sexo, por una parte el grupo Omalizumab con una proporción mayor de mujeres (n=53, 89.8%) que de hombres (n=6, 10.2%); mientras en el grupo sin Omalizumab la proporción fue casi similar (mujeres n=13, 56.5% vs hombres n=10, 43.5%); lo anterior mediante la prueba de chi cuadrada ($p \leq 0.05$).

En relación al tratamiento farmacológico se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al uso de LABA (Grupo Omalizumab n=53, 89.8% vs Grupo sin Omalizumab n=13, 56.5%, $p=0.01$); uso de LAMA (Grupo Omalizumab n=21, 35.6% vs Grupo sin Omalizumab n=1, 4.3%, $p=0.01$), uso de GCI (Grupo Omalizumab n=56, 94.9% vs Grupo sin Omalizumab n=16, 69.6%, $p=0.01$); no así en el uso de SABA (Grupo Omalizumab n=51, 86.4% vs Grupo sin Omalizumab n=18, 78.3%, $p \geq 0.05$). Las combinaciones terapéuticas presentaron proporciones diferentes estadísticamente significativas entre los grupos con y sin Omalizumab ($p=0.01$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el uso de corticoide oral durante los últimos 12 meses entre los grupos con Omalizumab (n=16, 27.1%) y sin Omalizumab (n=2, 8.7%) ($p \geq 0.05$), ni en el número de ocasiones en que se utilizó este medicamento ($p \geq 0.05$). Tampoco se observaron diferencias significativas en la presencia de hospitalizaciones (Grupo con Omalizumab n=1, 1.7% vs Grupo sin Omalizumab n=1, 4.3%, $p \geq 0.05$).

La media de eosinófilos en el grupo con Omalizumab fue de 447.3 (\bar{X} =447.3, Me=283, s=499.0) y en el grupo sin Omalizumab fue de 200 (\bar{X} =200.0, Me=200.0, s=141.4), estas diferencias no fueron significativas mediante la prueba U de Mann-Whitney ($p \geq 0.05$). La media de IgE en el grupo de Omalizumab fue de 556.2 (\bar{X} =556.2, Me=298.9, s=639.4) y en el grupo sin Omalizumab fue de 84.5 (\bar{X} =84.5, Me=84.5, s=44.5), tampoco estas diferencias fueron significativas ($p \geq 0.05$).

Por otra parte, la media del puntaje ACT en el grupo con Omalizumab fue de 18.3 (\bar{X} =18.3, Me=18, s=4.3) y en el grupo sin Omalizumab de 20.1 (\bar{X} =20.1, Me=20, s=3.9), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas mediante la prueba t de Student ($p \geq 0.05$). En la categorización del control del asma mediante la escala, se observó que la proporción de pacientes con asma no controlada (Grupo con Omalizumab n=25, 42.4% vs Grupo sin Omalizumab n=14, 60.9%) y asma bien controlada (Grupo con Omalizumab n=34, 57.6% vs Grupo sin Omalizumab n=9, 39.1%), estas diferencias fueron diferentes significativamente en la prueba de chi cuadrada ($p=0.04$).

Análisis intragrupo

Se realizó el análisis para el grupo de pacientes con Omalizumab (n=59) para determinar diferencias antes y después del tratamiento. Observamos que en relación al uso de corticoides antes de Omalizumab fue de 45.8% mientras que después de Omalizumab fue de 28.8%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de McNemar para variables dicotómicas en muestras relacionadas ($p \leq 0.05$). También se observaron diferencias en la media del número de usos de corticoide oral antes de Omalizumab ($\bar{X}=0.94$, $s=1.46$ usos) y después de Omalizumab ($\bar{X}=0.47$, $s=0.88$ usos) lo cual fue significativo en la prueba de t de Student para muestras relacionadas ($p \leq 0.05$).

En cuanto al glucocorticoide inhalado, la tasa de uso antes de Omalizumab fue de 49.2% y después de Omalizumab fue de 22.0%, estas diferencias fueron significativas en la prueba de McNemar ($p \leq 0.05$). La dosis promedio de beclometasona antes de Omalizumab fue de 1068.2 mcg ($\bar{X}=1068.2$, $s=388.8$ mcg) y después de Omalizumab fue de 500.0 mcg ($\bar{X}=500.0$, $s=193.7$ mcg), diferencias significativas en la prueba t de Student para muestras relacionadas ($p \leq 0.05$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas antes y después de Omalizumab en las variables espirométricas VEF₁ prebroncodilatador (77.8 ± 13.1 vs 79.8 ± 13.1), niveles de IgE (465.6 ± 960.3 vs 422.5 ± 581.2) y recuento de eosinófilos (329.0 ± 68.4 vs 662.2 ± 737.3) en la prueba t de Student para muestras relacionadas.

El promedio del nivel de control del asma en los pacientes antes del Omalizumab fue de 16.8 puntos ($\bar{X}=16.8$, $s=3.1$ puntos) y después del Omalizumab fue de 18.3 puntos ($\bar{X}=18.3$, $s=4.3$ puntos), siendo esta diferencia estadísticamente significativa en la prueba t de Student para muestras relacionadas ($p \leq 0.05$).

En las categorías de control de acuerdo al puntaje del ACT observamos que los pacientes antes de Omalizumab presentaban asma controlada en 27.1% (n=16, 27.1%) y después de Omalizumab se incrementó a 42.4% (n=25, 42.4%), estas diferencias fueron estadísticamente significativas en la prueba de McNemar ($p \leq 0.05$).

Tablas

Tabla 1. Resumen de las variables cualitativas universales del estudio.

Variable		Recuento	Porcentaje
Sexo	Femenino	66	80.5%
	Masculino	16	19.5%
SABA	Sí	69	84.1%
	No	13	15.9%
LABA	Sí	66	80.5%
	No	16	19.5%
LAMA	Sí	22	26.8%
	No	60	73.2%
GCI	Sí	72	87.8%
	No	10	12.2%
Tratamiento	Glucocorticoide inhalado (GCI)	1	1.2%
	Beta 2 agonista de acción larga (LABA) + GCI	10	12.2%
	LABA + Antimuscarínico de acción larga (LAMA) + GCI	2	2.4%
	Beta 2 agonista de acción corta (SABA)	10	12.2%
	SABA+GCI	5	6.1%
	SABA+LABA+GCI	34	41.5%
	SABA+LABA+LAMA+GCI	20	24.4%
Uso de corticoide oral	Sí	18	22.0%
	No	64	78.0%
Número de veces	1	12	63.2%
	2	3	15.8%
	3	4	21.1%
Hospitalizaciones por asma	Sí	2	2.4%
	No	80	97.6%
Omalizumab	Sí	59	72.0%
	No	23	28.0%
Escala ACT	Asma controlada	43	52.4%
	Asma no controlada	39	47.6%

Tabla 2. Resumen de las variables cuantitativas universales del estudio.

Variable	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Valor p
Edad	49.4	54.0	17.5	12.0	72.0	0.01
VEF1 Pre	79.8	81.0	14.2	52.0	110.0	0.20*
VEF1 Post	83.1	86.0	13.6	52.0	109.0	0.29*
CVF/VEF	87.7	86.0	14.4	58.0	117.0	0.20*
Eosinófilos	428.3	283.0	484.6	40.0	2500.0	0.01
IgE	521.2	270.0	627.2	14.2	2500.0	0.01
ACT	18.8	19.0	4.3	8	25	0.08*
*Variables con distribución normal (p≥0.05, prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra).						

Tabla 3. Especificaciones del tratamiento por grupo de pacientes.

Tratamiento	Grupo Omalizumab	Grupo sin Omalizumab
GCI	0 (0.0%)	1 (43%)
LABA+GCI	6 (10.2%)	4 (17.4%)
LABA+LAMA+GCI	2 (3.4%)	0 (0.0%)
SABA	3 (5.1%)	7 (30.4%)
SABA+GCI	3 (5.1%)	2 (8.7%)
SABA+LABA+GCI	26 (44.1%)	8 (34.8%)
SABA+LABA+LAMA+GCI	19 (32.2%)	1 (4.3%)
*GCI.- Glucocorticoides inhalados, SABA.- Beta agonista de acción corta, LABA.- Beta agonista de acción larga, LAMA.- Antimuscarínico de acción prolongada.		

Tabla 4. Diferencias entre las medias y/o medianas de variables cuantitativas entre los grupos con y sin Omalizumab.

Variable	Omalizumab						Valor de p
	Sí			No			
	Media	Mediana	Desviación estándar	Media	Mediana	Desviación estándar	
Edad	54.1	56.0	14.1	37.4	34.0	19.8	0.01¹
VEF1 Pre	78.5	80.0	13.2	89.0	91.0	19.1	0.12 ²
VEF1 Post	82.8	86.0	13.3	85.4	83.0	17.0	0.69 ²
CVF/VEF	87.4	86.0	14.7	90.1	96.0	13.2	0.70 ²
Eosinófilos	447.3	283.0	499.5	200.0	200.0	141.4	0.50 ¹
IgE	556.2	298.9	639.4	84.5	84.5	44.5	0.10 ¹
ACT	18.3	18.0	4.3	20.1	20.0	3.9	0.08 ²

¹ Prueba U de Mann-Whitney. ²Prueba t de Student para muestras independientes.

Tabla 5. Diferencias entre las proporciones de variables cualitativas entre los grupos con y sin Omalizumab.

Variables		Omalizumab				Valor de p*
		Sí		No		
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
Sexo	Femenino	53	89.8%	13	56.5%	0.01
	Masculino	6	10.2%	10	43.5%	
SABA	Sí	51	86.4%	18	78.3%	0.36
	No	8	13.6%	5	21.7%	
LABA	Sí	53	89.8%	13	56.5%	0.01
	No	6	10.2%	10	43.5%	
LAMA	Sí	21	35.6%	1	4.3%	0.01
	No	38	64.4%	22	95.7%	
GCI	Sí	56	94.9%	16	69.6%	0.01
	No	3	5.1%	7	30.4%	
Tratamiento	GCI	0	0.0%	1	4.3%	0.01
	LABA+GCI	6	10.2%	4	17.4%	
	LABA+LAMA+GCI	2	3.4%	0	0.0%	
	SABA	3	5.1%	7	30.4%	
	SABA+GCI	3	5.1%	2	8.7%	
	SABA+LABA+GCI	26	44.1%	8	34.8%	
	SABA+LABA+LAMA+GCI	19	32.2%	1	4.3%	
Uso de corticoide oral	Sí	16	27.1%	2	8.7%	0.07
	No	43	72.9%	21	91.3%	
Número de veces	1 vez	10	58.8%	2	100.0%	0.05
	2 veces	3	17.6%	0	0.0%	
	3 veces	4	23.5%	0	0.0%	
Hospitalizaciones por asma	Sí	1	1.7%	1	4.3%	0.48
	No	58	98.3%	22	95.7%	
ACT	Asma bien controlada	34	57.6%	9	39.1%	0.04
	Asma no controlada	25	42.4%	14	60.9%	

*Prueba de chi cuadrada de Pearson.

Tabla 6. Diferencias en las medias de variables cuantitativas antes y después de Omalizumab

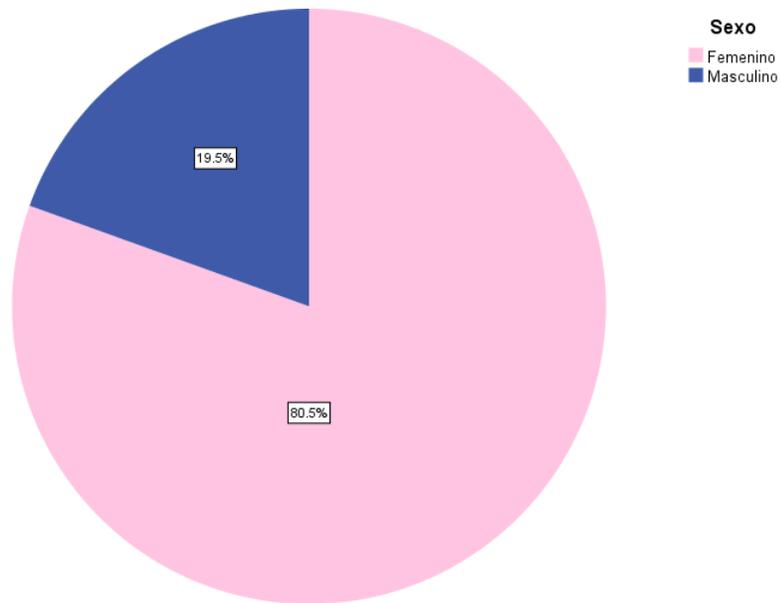
Variable	Media	Desviación estándar	Valor de p
Dosis de Beclometasona antes (mcg)	844.8	445.3	0.001
Dosis de Beclometasona actual (mcg)	480.8	189.9	
Número de usos de corticoide oral antes de Omalizumab	2.1	1.5	0.01
Número de usos de corticoide oral último año	1.6	.9	
VEF1 Prebroncodilatador Antes %	77.8	13.1	0.15
VEF1 Prebroncodilatador Actual %	79.8	13.1	
IgE antes	601.8	1004.1	0.89
IgE actual	556.2	639.4	
Eosinófilos antes	372.3	306.6	0.27
Eosinófilos actual	447.3	499.5	
ACT antes	16.8	3.1	0.001
ACT actual	18.3	4.3	
*Prueba t de Student para muestras relacionadas (antes – después).			

Tabla 7. Diferencias en las proporciones en las variables cualitativas antes y después de Omalizumab.

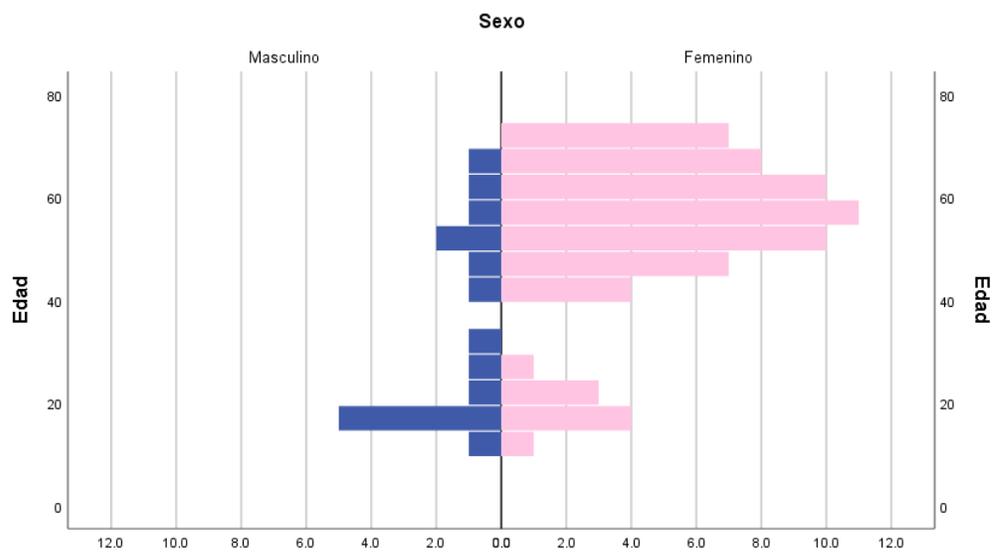
Variable	Categoría	Recuento	Porcentaje	Valor de p
Uso de beclometasona actual	Sí	13	22.0%	0.001
	No	46	78.0%	
Uso de beclometasona antes	Sí	29	49.2%	
	No	30	50.8%	
Uso de corticoide oral antes de Omalizumab	Sí	27	45.8%	0.05
	No	32	54.2%	
Uso de corticoide oral después de Omalizumab	Sí	17	28.8%	
	No	42	71.2%	
Control del asma (ACT) antes	Asma controlada	16	27.1%	0.012
	Asma no controlada	43	72.9%	
Control del asma (ACT) actual	Asma controlada	25	42.4%	
	Asma no controlada	34	57.6%	

* Prueba de McNemar muestras relacionadas (antes – después).

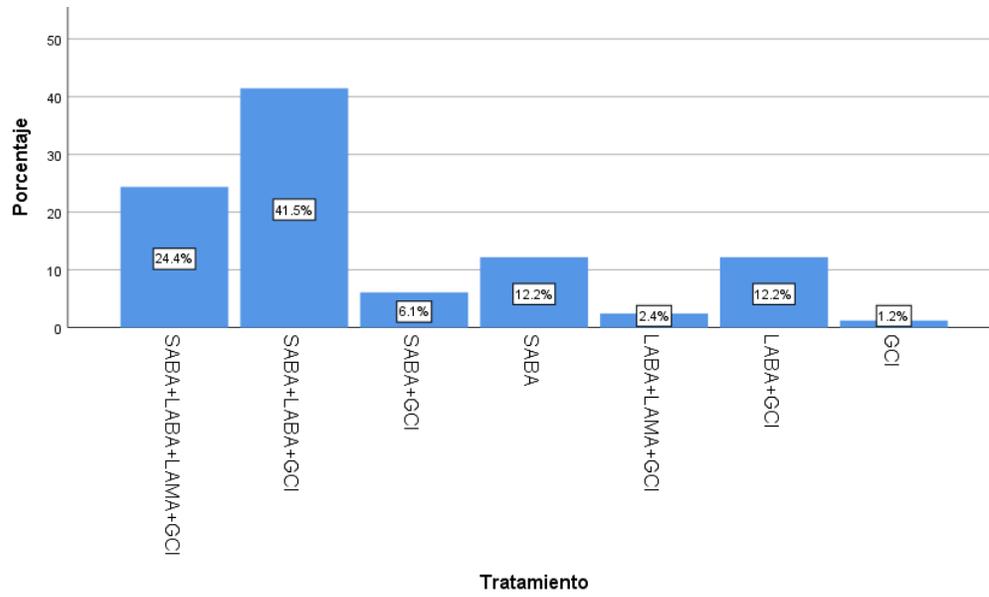
Gráficas



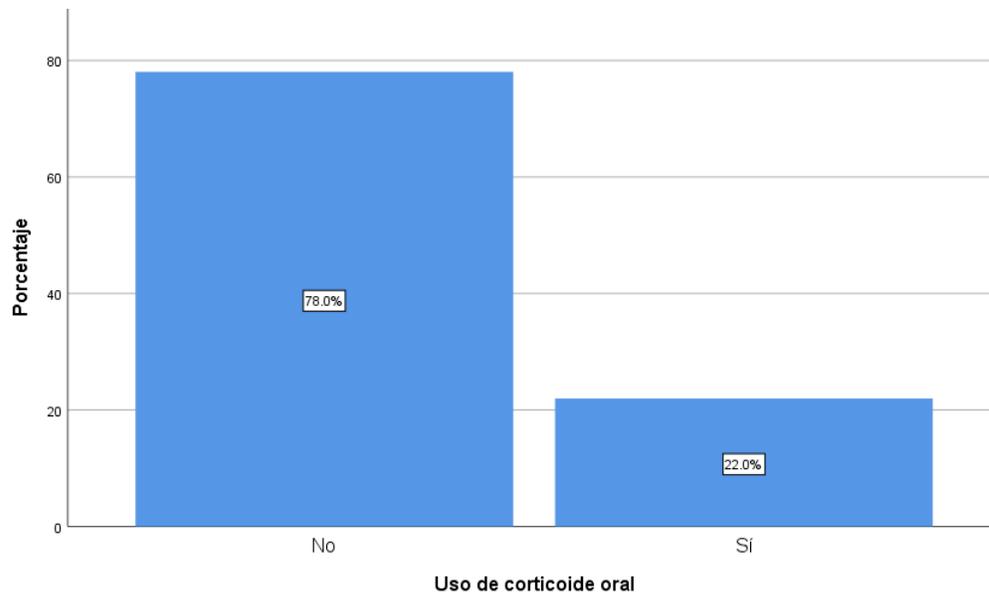
Gráfica 1. Distribución de pacientes por sexo.



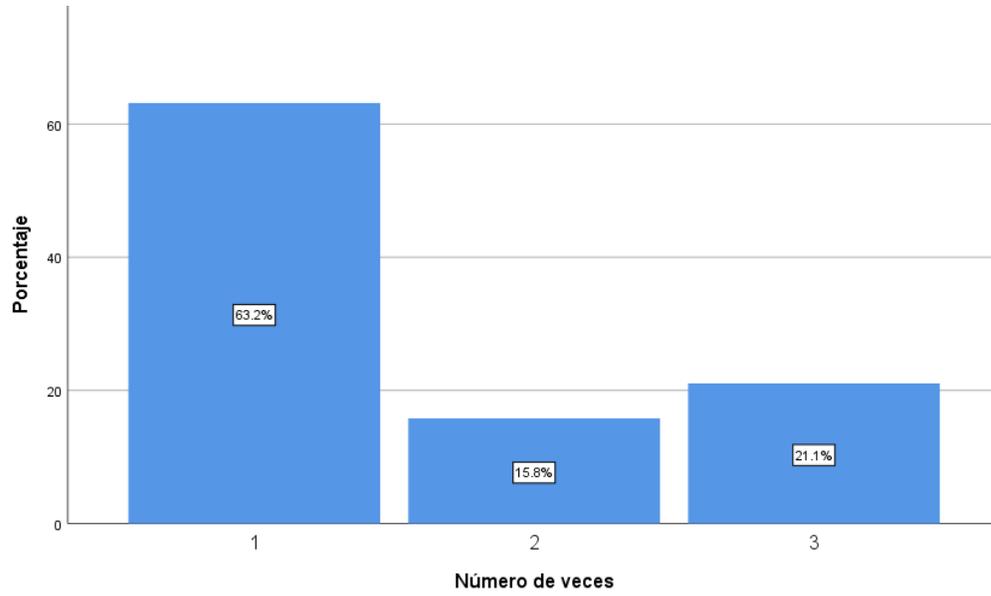
Gráfica 2. Pirámide de sexo y edad en la muestra.



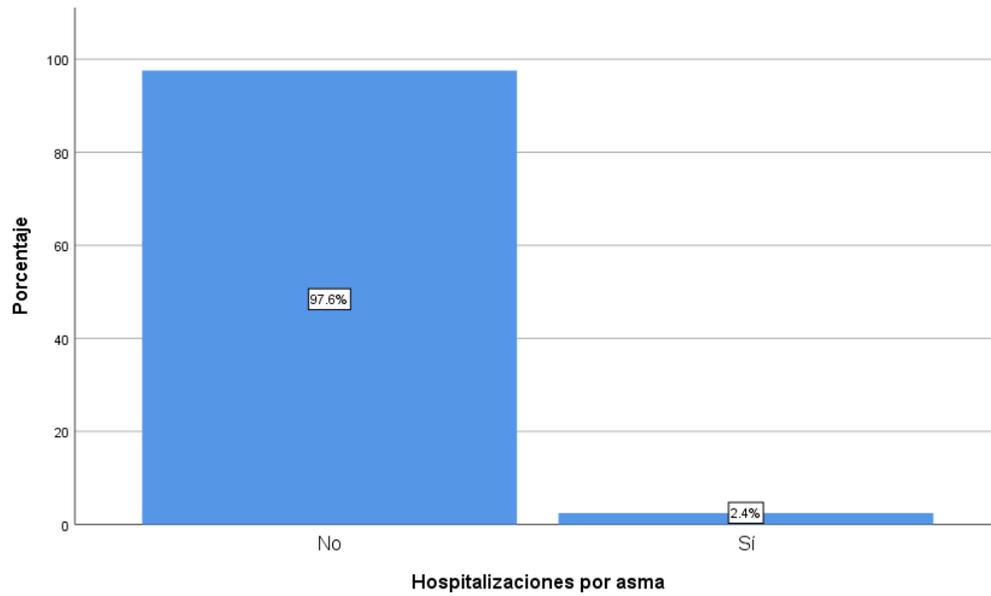
Gráfica 3. Características del tratamiento en los pacientes.



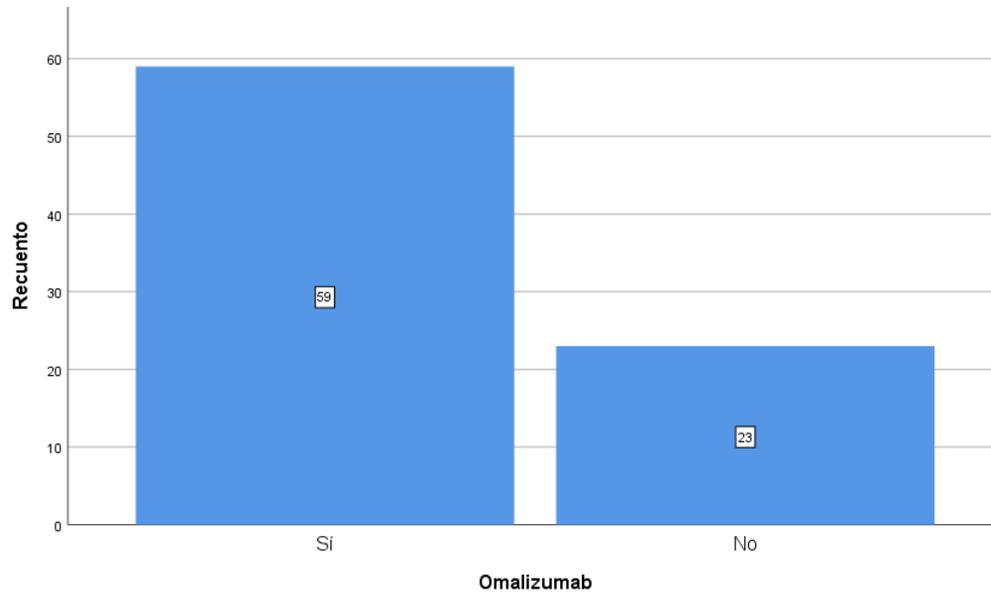
Gráfica 4. Uso de corticoide oral.



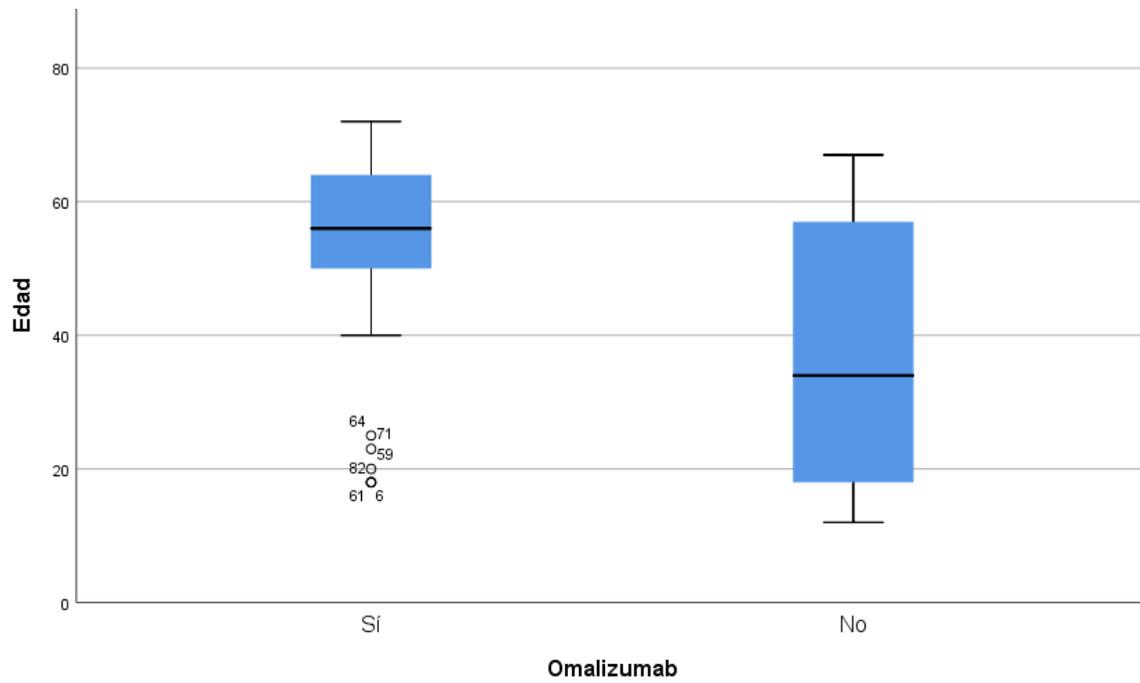
Gráfica 5. Número de veces que utilizó corticoide oral.



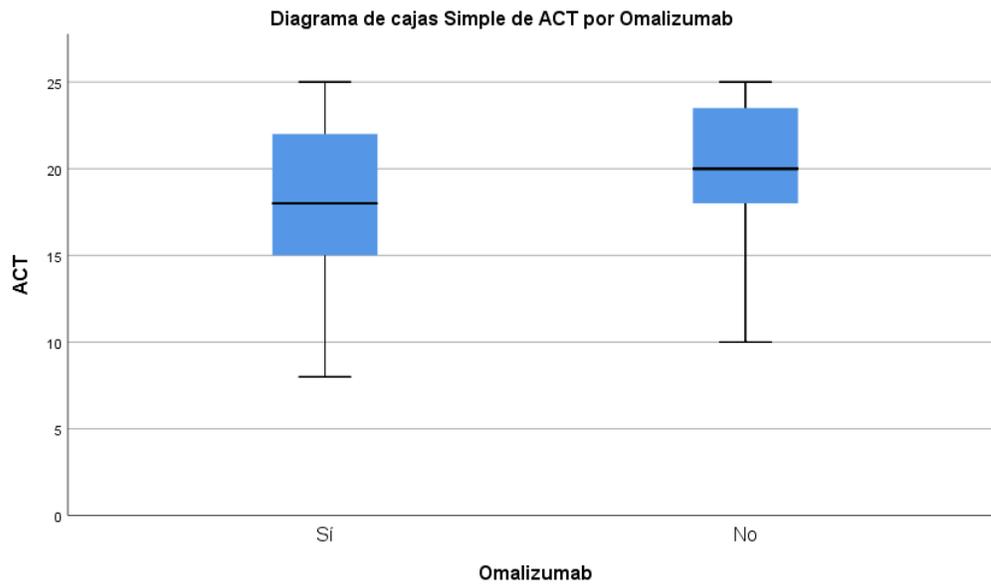
Gráfica 6. Hospitalizaciones por asma.



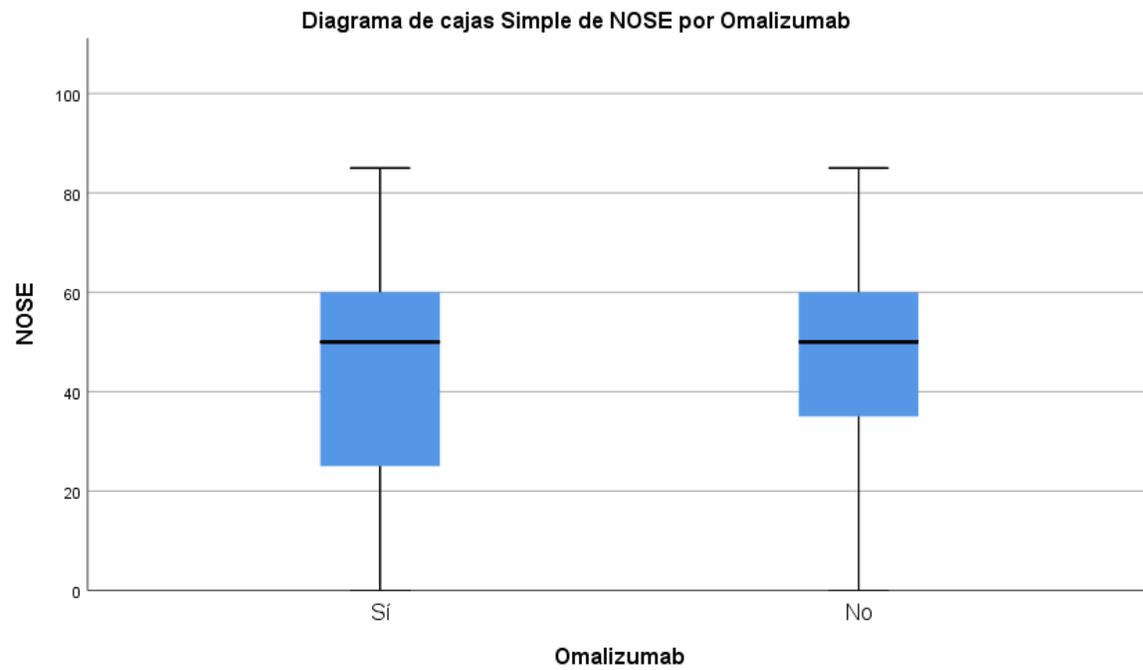
Gráfica 7. Distribución de pacientes según el grupo de tratamiento con y sin Omalizumab.



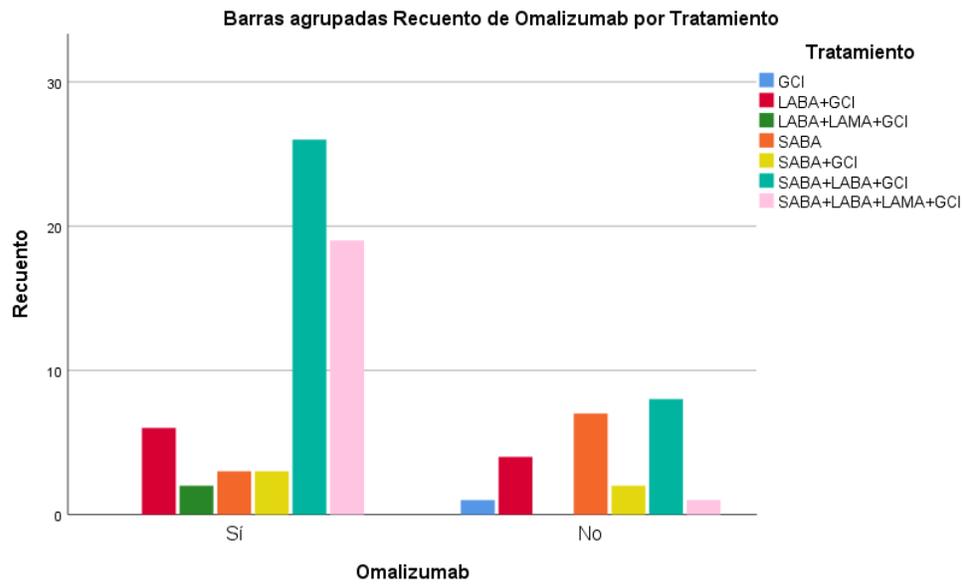
Gráfica 8. Diagrama de cajas de la diferencia de las distribuciones de la edad según el tratamiento $p < 0.05$.



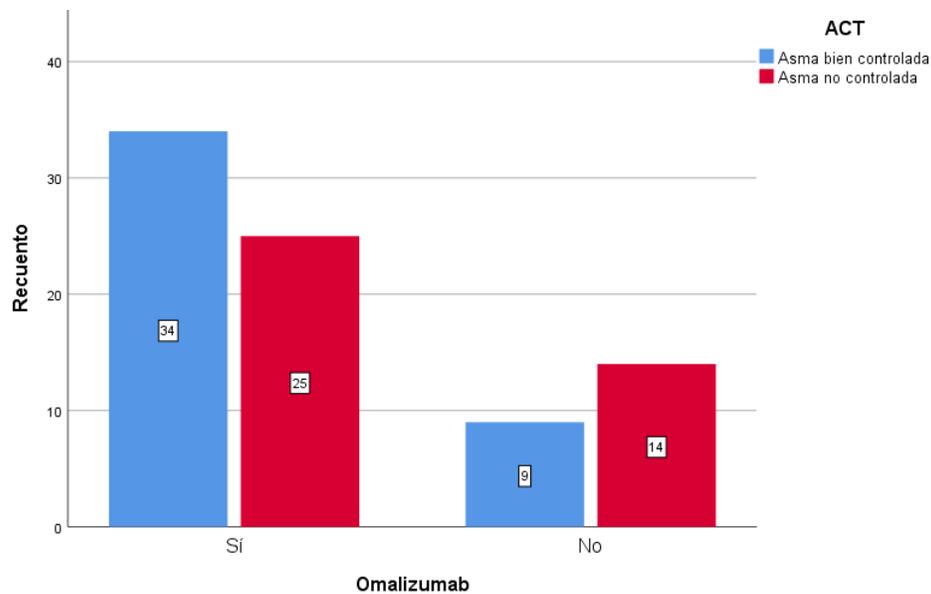
Gráfica 9. Diagrama de cajas de la diferencia de las distribuciones de la edad según el tratamiento.



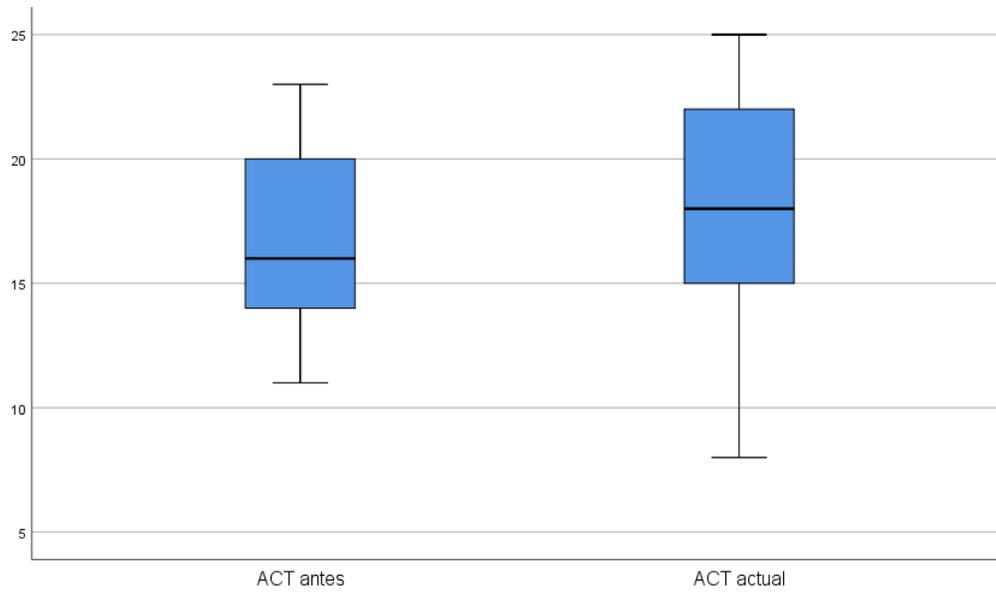
Gráfica 10. Diagrama de cajas de la diferencia de las distribuciones de la edad según el tratamiento.



Gráfica 11. Diferencia en las proporciones de esquemas de tratamiento entre grupos con y sin Omalizumab.



Gráfica 12. Diferencia en las proporciones de control de asma (ACT) entre grupos con y sin Omalizumab.



Gráfica 13. Diagrama de cajas para las distribuciones del puntaje ACT antes y después de Omalizumab.

DISCUSIÓN

Dentro de la estrategia de ahorro de glucocorticoides, se está experimentando un gran avance dentro del campo de los agentes biológicos. Con los nuevos conocimiento cada vez mayores de los mecanismos subyacentes del asma grave, existe un desarrollo paralelo de terapias biológicas dirigidas que permiten opciones de tratamiento personalizadas en pacientes de manera individual.⁶ El tratamiento biológico del asma grave, en el contexto de un enfoque más personalizado, parece ser una terapia ahorradora de esteroides bien tolerada y eficaz.²⁴ El omalizumab es un anti-IgE monoclonal humanizado que se utiliza para tratar el asma alérgica grave, aunque la eficacia clínica de omalizumab en el asma grave ha sido bien documentada, muchos trabajos continúan soportando estas aseveraciones como en el estudio de Lafeuille et al. un estudio de cohorte retrospectivo, en el que se observó una reducción de la dosis de corticoesteroide oral en aproximadamente la mitad de los sujetos.²⁴

En nuestro estudio se observaron otras diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de edad entre los grupos con Omalizumab, también se observó diferencia estadísticamente significativa entre el sexo, el uso de LABA, uso de LAMA, uso de GCI y en las combinaciones terapéuticas de medicamentos inhalados.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el uso de corticoide oral durante los últimos 12 meses entre los grupos con Omalizumab y sin Omalizumab, ni en la presencia de hospitalizaciones. Tampoco se observaron diferencias significativas entre la media de eosinófilos, IgE y variables espirométricas (VEF1 prebroncodilatador, VEF1 postbroncodilatador, CVF/VEF1).

La media del puntaje ACT en el grupo con Omalizumab fue menor (\bar{X} =18.3, Me=18, s=4.3) que en el grupo sin Omalizumab de (\bar{X} =20.1, Me=20, s=3.9), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, posterior a la categorización del control del asma mediante la escala ACT, se observó una proporción menor de asma no controlada y una proporción mayor de pacientes con asma bien controlada en el grupo con Omalizumab que en el grupo sin Omalizumab, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

En el grupo de pacientes con Omalizumab, observamos una menor tasa de uso de corticoides orales, una menor tasa de uso de GCI, una dosis promedio de GCI más baja y un menor número de usos de corticoides orales después del tratamiento con el fármaco. No se observaron diferencias estadísticamente significativas antes y después de Omalizumab en las variables espirométricas VEF₁ prebroncodilatador, niveles de IgE y recuento de eosinófilos.

El promedio del nivel de control del asma en la escala ACT de los pacientes fue mayor después del Omalizumab, de igual forma la tasa de asma controlada que incrementó de 27.1 a 42.4% después del uso del fármaco, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Diversos estudios en pacientes con asma moderada a grave han demostraron que un tratamiento adicional con omalizumab atenuó significativamente los síntomas y disminuyó el número

de exacerbaciones, admisiones hospitalarias, el acceso a urgencias, visitas no programadas e ingesta de glucocorticoides sistémicos.

De acuerdo a la revisión de la literatura, se ha reportado beneficios relevantes obtenidos en términos de control de síntomas y función pulmonar, evaluados como incrementos significativos en la puntuación de la prueba de control del asma (ACT) y el FEV1, respectivamente, los cuales, persisten y mejoran progresivamente durante el tratamiento a largo plazo con omalizumab. En nuestro estudio, si bien la diferencia entre las medias de los puntajes de la prueba de control ACT no fue significativa, posterior a la categorización en Asma bien controlada (ACT <20) y Asma no controlada (ACT ≥ 20), se presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con Omalizumab y sin Omalizumab, destacando una mayor proporción de pacientes que recibieron la terapia biológica con frecuencias superiores de asma bien controlada.

También se observaron diferencias estadísticamente significativas en diversos parámetros del tratamiento, principalmente en el uso de LABA, LAMA y GCI; los esquemas terapéuticos, presentaron una escalada mayor de tratamiento en pacientes con Omalizumab, si bien, nuestro estudio no analizó los cambios en el uso de estos medicamentos tras el inicio de la terapia biológica, se mostraron diferencias en relación directa con la severidad del asma entre ambos grupos de pacientes. En un estudio prospectivo, sería factible determinar si con la mejoría del control en la práctica clínica real, se realice la desescalada de tratamiento inhalado en los pacientes, en su defecto, en el caso de retirar la terapia biológica estos cambios permanecen.

Nuestro estudio refuerza la recomendación de realizar un cribado muy cuidadoso de los pacientes asmáticos potencialmente elegibles para terapia anti-IgE con omalizumab en el tratamiento del asma alérgica grave. En nuestra práctica clínica diaria de la vida real, los resultados más exitosos se pueden lograr agregando omalizumab al tratamiento del asma alérgica grave caracterizada por un control inadecuado de la enfermedad, reduciendo las exacerbaciones recurrentes y la dependencia de glucocorticoides orales. El estudio demostró disminuciones drásticas en las exacerbaciones del asma, asociadas con reducciones marcadas de la ingesta de corticosteroides orales, mejoras relevantes en la función pulmonar de acuerdo a los patrones aumentados tanto en el FEV1 como en la relación FEV1/FVC; adicionalmente, hubo caídas dramáticas de los recuentos de eosinófilos en sangre periférica.²⁵ Sin embargo, no pudimos establecer diferencias significativas en estas variables en nuestros grupos de estudio, resaltando que la relevancia de un estudio prospectivo nos permitirá esclarecer si se presentan cambios en estas variables a lo largo del tiempo, entre una observación basal y observaciones subsecuentes en los pacientes.

Al momento hay información limitada sobre las consecuencias de suspender la terapia después de un período prolongado de respuesta positiva al tratamiento. El modelo farmacocinético/dinámico ha predicho que la producción de IgE disminuye a lo largo del tratamiento, alcanzando un nuevo equilibrio después de aproximadamente 5 años. Se ha planteado la hipótesis de que la producción de IgE aumentaría muy lentamente después de la interrupción, volviendo al

valor inicial después de 15 años, lo que significa que los pacientes no necesitarían omalizumab indefinidamente. Un reciente estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó la persistencia de la respuesta clínica en pacientes que continúan o se retiran de la terapia con omalizumab después de ≥ 5 años de tratamiento.³⁰ La continuación del tratamiento resultó en un mejor mantenimiento del control del asma y un menor riesgo de exacerbación en el seguimiento de 1 año. Sin embargo, aún no hay datos disponibles sobre la progresión del asma después de la interrupción de omalizumab más allá de 1 año. Dichos estudios difícilmente pueden realizarse en forma de ensayos doble ciego controlados con placebo. Por lo tanto, es necesario continuar con la realización de estudios prospectivos y longitudinales de vida real.

CONCLUSIONES

Tras el tratamiento durante 6 años con omalizumab, se observó una disminución estadísticamente significativa en el uso de esteroides orales, una dosis promedio más baja de GCI y un mejor control del asma de acuerdo al ACT, sin embargo, no se demostró una diferencia significativa en la función pulmonar, en los niveles de IgE ni en el recuento de eosinófilos.

Como hallazgo principal, se observó un tratamiento ahorrador de esteroides, esto, se traduce como menores efectos secundarios por el uso de estos medicamentos, y por lo tanto, un balance farmacoeconómico positivo al generar menores gastos, lo que es parte del objetivo del tratamiento con biológicos.

Se propone la realización de un estudio prospectivo en el que se evalúen estas variables a lo largo del tiempo, no solo su comportamiento tras el inicio del Omalizumab sino incluso posterior a su retiro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology: Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5 Suppl 1(S1):S2-6.
2. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800.
3. Bergmann K-C. Asthma. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:69–80.
4. Peebles RS Jr, Aronica MA. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma. *Clin Chest Med*. 2019;40(1):29–50.
5. Siegel SC. History of asthma deaths from antiquity. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(3 Pt 2):458–62.
6. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2021. Chapter 1. Definition, description and diagnosis of asthma.
7. Yılmaz İ. Confusing terminology: Difficult asthma, difficult-to-treat asthma, difficult-to-control asthma, therapy-resistant asthma, severe asthma, and refractory asthma. Which one is truly severe asthma? *Turk Thorac J*. 2018;19(4):235–6.
8. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):5–15.
9. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma: Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5 Suppl 1(S1):S7-10.
10. Vargas BMH. Epidemiología del asma. *Neumol Cir Torax*. 2009;68(Suppl: 2):91-97.
11. Mancilla-Hernández E, Hernández-Morales MR, González-Solórzano E. Prevalencia de asma y grado de asociación de los síntomas en población escolar de la sierra norte de Puebla. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(2):178–83.
12. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(14):1723–35.
13. Brightling CE. Eosinophils, bronchitis and asthma: Pathogenesis of cough and airflow obstruction. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(3):324–7.
14. Sutcliffe A, Hollins F, Gomez E, Saunders R, Doe C, Cooke M, et al. Increased nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 expression mediates intrinsic airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):267–74.
15. Berair R, Brightling CE. Asthma therapy and its effect on airway remodelling. *Drugs*. 2014;74(12):1345–69.
16. Wardlaw AJ, Brightling C, Green R, Woltmann G, Pavord I. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *Br Med Bull*. 2000;56(4):985–1003.
17. Larenas-Linnemann D et al. coordinadores. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. *Rev Alerg Mex*. 2021;68 Supl 1:sl-sll

18. SIGN 158. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline [Internet]. Reino Unido: British Thoracic Society/National Health Service Scotland; 2019.
19. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588.
20. Alzahrani YA, Becker EA. Asthma control assessment tools. *Respir Care*. 2016;61(1):106–16.
21. Hekking P-P, Amelink M, Wener RR, Bouvy ML, Bel EH. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):108–13.
22. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):47–55.
23. Slisz T, Vasakova M. The burden of corticosteroid overload in severe and difficult to treat asthma: how to reduce this?: How to reduce this? *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):90–6.
24. Heffler E, Bagnasco D, Canonica GW. Strategies to reduce corticosteroid-related adverse events in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(1):61–7.
25. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192.
26. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14–44.
27. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Amengual MJ, Monton C, Sogo A, et al. A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):339-348.
28. Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*. 2010;65(1):56-60.
29. Vennera MC, Sabadell C, Picado C, Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax*. 2018;73(8):782-784.
30. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140: S0091–6749.

Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Ciudad de México, a ____ de _____ de 2022

El asma es una entidad clínica la cual se caracteriza por la obstrucción crónica reversible de la vía aérea, el cual, varios factores intervienen para el adecuado control de esta patología algunos de ellos siendo modificables y otros intrínsecos de cada persona. El Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en su constante iniciativa de investigación y educación, está llevando a cabo un total de tres protocolos de investigación relacionado directamente en determinar aquellos factores que intervienen con el adecuado control de pacientes con asma grave por lo cual solicitamos su apoyo para realizar la siguiente encuesta. Las preguntas son de opción múltiple en el que solo debe marcar la respuesta que considere más adecuada para sus síntomas. Es importante mencionar que al participar en esta encuesta, todos los datos que se solicitan serán completamente confidenciales. Por lo anterior, le informamos que usted cumple con los criterios para hacerlo participe en la contestación de la encuesta siendo su información muy valiosa para el estudio en comento, para tal efecto, le solicitamos su consentimiento para participar en el estudio requiriendo la siguiente información:

Nombre del paciente: _____

por medio de la presente, acepto participar en el estudio descrito, el cual, lo datos que yo proporcione serán únicamente para fines de investigación. Comprendo que puedo interrumpir la aplicación del instrumento cuando la realización del mismo me cause algún tipo de inconveniente o en el momento que así lo considere apropiado. El investigador se compromete que los datos proporcionados serán estrictamente confidenciales y que la información recabada se utilizará únicamente para fines académicos y científicos.

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

Firma del paciente y o tutor (menores de 18 años)	Firma del investigador principal y/o asociado

Si usted tiene dudas o comentario con respecto al estudio, al correo electrónico alergoalm@gmail.com

Anexo 2. Prueba de control del asma (ACT)

FOR PATIENTS:

Take the Asthma Control Test™ (ACT) for people 12 yrs and older.
Know your score. Share your results with your doctor.

Step 1 Write the number of each answer in the score box provided.

Step 2 Add the score boxes for your total.

Step 3 Take the test to the doctor to talk about your score.

<p>1. In the past 4 weeks, how much of the time did your asthma keep you from getting as much done at work, school or at home?</p> <p>All of the time (1) Most of the time (2) Some of the time (3) (4) (5)</p>	<div style="background-color: #cccccc; padding: 5px; border: 1px solid black;">SCORE</div> <input style="width: 100%; height: 20px; margin-bottom: 5px;" type="text"/> <div style="background-color: #cccccc; padding: 5px; border: 1px solid black;">TOTAL</div> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
<p>2. During the past 4 weeks, how often have you had shortness of breath?</p> <p>More than once a day (1) Once a day (2) 3 to 6 times a week (3) (4) (5)</p>	
<p>3. During the past 4 weeks, how often did your asthma symptoms (wheezing, coughing, shortness of breath, chest tightness or pain) wake you up at night or earlier than usual in the morning?</p> <p>4 or more nights a week (1) 2 or 3 nights a week (2) Once a week (3) (4) (5)</p>	
<p>4. During the past 4 weeks, how often have you used your rescue inhaler or nebulizer medication (such as albuterol)?</p> <p>3 or more times per day (1) 1 or 2 times per day (2) 2 or 3 times per week (3) (4) (5)</p>	
<p>5. How would you rate your asthma control during the past 4 weeks?</p> <p>Not controlled at all (1) Poorly controlled (2) Somewhat controlled (3) (4) (5)</p>	
<p>Copyright 2002, by QualityMetric Incorporated. Asthma Control Test is a trademark of QualityMetric Incorporated.</p>	

If your score is 19 or less, your asthma may not be controlled as well as it could be. Talk to your doctor.

FOR PHYSICIANS:

The ACT is:

- A simple, 5-question tool that is self-administered by the patient
- Clinically validated by specialist assessment and spirometry¹
- Recognized by the National Institutes of Health

Asthma Control Test™ copyright, QualityMetric Incorporated 2002, 2004. All Rights Reserved. Asthma Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated.

Adapted with permission of QualityMetric, Inc.

Reference: 1. Nathan RA et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.

05081-025 (Revised 9-08) Regional Health Education