



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA.**

**FENOTIPOS EN PACIENTES CON
ASMA MODERADO GRAVE
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
DIPLOMA EN ESPECIALIDAD EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:
NANCY VALERIA LÓPEZ MORENO**

**TUTORES:
DRA. DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ.
DR. LEONEL GERARDO DEL RIVERO HERNANDEZ**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


**"FENOTIPOS EN PACIENTES CON ASMA MODERADO GRAVE EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL"**



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

**JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



DOCTORA

DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA



DOCTOR

LEONEL GERARDO DEL RIVERO HERNÁNDEZ

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

DICTAMEN DE APROBADO

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL (360) (5 x2)

Registro COPEPRIS 17 CI 00 015 034
Registro COMBOÉTICA COMBOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FFCM Martes, 02 de noviembre de 2021

M.E. DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Fenotipos en pacientes con asma moderado grave en un hospital de tercer nivel**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-211

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

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

ÍNDICE

	TEMA	PAGINA
1	Resumen	6
2	Marco teórico	7
3	Planteamiento del problema	10
4	Justificación	11
5	Pregunta de investigación	11
6	Hipótesis	11
7	Objetivos	12
8	Material y métodos	14
9	Diseño de estudio	14
10	Criterios de selección	14
11	Tamaño de muestra	14
12	Análisis estadístico	15
13	Definición de variables	16
14	Consideraciones éticas	23
15	Recursos, financiamiento y factibilidad	24
16	Resultados	25
17	Discusión	26
18	Conclusiones	31
19	Referencias bibliográficas	38
20	Bibliografía	41
21	Anexos	46

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno:	López
Apellido materno:	Moreno
Nombre (s):	Nancy Valeria
Teléfono:	844 307 2926
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Alergia e Inmunología Clínica
Número de cuenta:	521213309
2. DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno:	Herrera
Apellido materno:	Sánchez
Nombre (s):	Diana Andrea
Apellido paterno:	Del Rivero
Apellido materno:	Hernández
Nombre (s):	Leonel Gerardo
3. DATOS DE LA TESIS	
Título	"Fenotipos en pacientes con asma moderado grave en un hospital de tercer nivel"
Año	2022
Número de registro	R-2021-3601-211

“Fenotipos en pacientes con asma moderado grave en un hospital de tercer nivel”

López-Moreno NV*, Herrera-Sánchez DA*, Del Rivero-Hernández LG*

*Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ciudad de México

Introducción: La guía GINA 2022 establecen que pacientes en paso 4 o 5 de tratamiento, son candidatos a clasificarse por fenotipo, basado en características clínicas y biomarcadores, con la finalidad de otorgar tratamiento personalizado. El objetivo de este estudio fue identificar los fenotipos de asma en pacientes de una clínica de asma de difícil control en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: se realizó un estudio observacional y descriptivo, donde se recabó los antecedentes personales patológicos y no patológicos de cada paciente, tratamiento actual, resultado de cuestionario Asthma Control Test (ACT) y Test de Adhesión a Inhaladores (TAI), resultado de pruebas cutáneas realizadas, biometría hemática, química sanguínea, inmunoglobulina E, coproparasitoscópico, espirometría con y sin prueba de broncodilatador, y tomografía axial computarizada de alta resolución de senos paranasales y tórax.

Resultados: El fenotipo fue alérgico en 11 (17.1%), eosinofílico 28 (43.7%) y 24(37.5%) con sobreposición alérgico-eosinofílico. A pesar de que el 30% se encuentran controlados, el resto, aun cuentan con diversos factores por modificar, como el nivel de adhesión y cumplimiento del tratamiento con inhaladores, el tabaquismo, la obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Conclusiones: El fenotipo eosinofílico demostró mayor disminución del FEV1, y se demostró que la edad de inicio tardía del asma es estadísticamente significativa para el mismo. El algoritmo implementado, fue efectivo y práctico para realizar la evaluación por fenotipos en nuestro medio.

Palabras clave: Asma. Fenotipos. Asma eosinofílica. Biomarcador.

Fenotipos en pacientes con asma moderado-grave en un hospital de tercer nivel

Marco teórico

El asma se define por la presencia de sibilancias, opresión torácica, disnea y tos acompañados de limitación variable del flujo espiratorio. Afecta entre el 1 al 18% de la población mundial.¹ En México se estima una prevalencia de 7-17%% en adultos, promedio 7.4%.¹

El diagnóstico se hace mediante una historia clínica y examen físico detallado. ²Se deberá confirmar objetivamente la limitación variable del flujo espiratorio, con una o más pruebas de las siguientes: prueba de broncodilatación positiva, variabilidad excesiva en el pico espiratorio máximo obtenido dos veces al día durante dos semanas, incremento significativo en la función pulmonar después de 4 semanas de tratamiento con anti inflamatorio, prueba de reto de ejercicio positivo o excesiva variación en función pulmonar entre visitas. ²

La Guía Internacional GINA 2022 (Global Initiative for asthma), establece el tratamiento del asma en 5 escalones, basados en manejo de control y rescate. El paso 1, 2 y 3 corresponde a asma leve, paso 4 asma moderado y paso 5 asma grave. En el escalón 1 y 2 se usará por razón necesaria dosis baja de corticoesteroide inhalado (CEI) con una beta agonista de acción prolongada (LABA) como formoterol. En el paso 3, se indicarán dosis bajas del mismo y en el paso 4 dosis medias. En el paso 5 se usarán dosis altas, y si no se logra el control adecuado de síntomas se agregará un segundo controlador como un antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) y referir para tratamiento especializado guiado por fenotipo. ²

Otras opciones como parte del tratamiento controlador consisten en dosis diarias de antagonistas de receptor de leucotrienos (LTRA), inmunoterapia sublingual, azitromicina y ciclos de corticoesteroides orales (CSO). ^{2,3}

El asma de difícil control es aquella que permanece descontrolada a pesar de dosis media o alta de CSI (corticoesteroides inhalados) con un segundo controlador (usualmente LABA, long-acting beta-agonist) o corticoesteroides orales como mantenimiento. ^{2,3}

El asma grave es un subtipo de asma de difícil control, que se caracteriza por: ^{2,3}

- Permanecer descontrolada a pesar de una adecuada y óptima adherencia de dosis alta de ICS más LABA, con tratamiento y/o control de factores contribuyentes.
- Empeoramiento cuando se disminuyen las dosis altas de corticoesteroides inhalados.

Se estima que el 24% de los pacientes asmáticos tienen dosis medias o altas de corticoesteroides inhalados, de ellos el 17% corresponde a asma de difícil control y el 3.7% tienen asma grave. ^{2,3}

El ACT (Asthma Control Test) es una herramienta numérica para evaluar el control del asma, de esta forma se clasifica como bien controlada (≥ 20 puntos), parcialmente controlada (16 a 19 puntos) y descontrolada (≤ 15 puntos). ^{2,3,4}

El Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI) es un nuevo cuestionario dirigido a pacientes con asma o EPOC que, de forma sencilla y fiable, permite: Identificar al paciente con baja adhesión, establecer la intensidad de la adhesión: buena, intermedia o mala y orientar sobre el tipo o patrón de incumplimiento del paciente: errático, deliberado o inconsciente. ⁵

Los factores potencialmente modificables que propician el descontrol del asma incluyen: la incorrecta técnica de inhalación (observada > 80% de los pacientes), adherencia subóptima (75% de los casos) y la presencia de comorbilidades como ansiedad, depresión, obesidad, rinosinusitis crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño, bronquiectasias, enfermedades cardíacas y cifosis. ^{6,7}

El fenotipo corresponde a las características observables del paciente, a diferencia del endotipo que describe los mecanismos fisiopatológicos a nivel celular y molecular que conducen a las manifestaciones clínicas. ⁸

Se han identificado 2 endotipos principales en asma grave (tabla 3): T2 alta y T2 baja. El T2 alto se caracteriza por citocina tipo Th2, presencia de atopia y/o inflamación eosinofílica en vías respiratorias, reflejada como eosinofilia en esputo o sangre, pero sin umbrales universalmente aceptado. El endotipo T2 bajo no está claro, suele definirse por la ausencia de marcadores de inflamación Th2, y se caracteriza por infiltración neutrofílica o paucigranulocítico (Figura 2)^{9,10}.

Los fenotipos se dividen en (Tabla 4):^{9,10, 11}

1.- Asma predominante alérgica: Asma de inicio temprano, con pruebas cutáneas positivas con alergias clínicamente significativas, IgE >100 UI/mL, rinitis alérgica, FeNO alto 20-50 ppb, eosinófilos basales <300 células/mm³

2.- Asma predominantemente eosinofílica: Asma de inicio tardío, con pruebas cutáneas negativas con alergias clínicamente significativas, IgE <100 UI/mL, poliposis nasal, FeNO alto >50 ppb y eosinófilos basales >300 células/mm³

3.- Asma eosinofílica sobrepuesta con alérgica: Cuenta con características tanto de asma alérgica como eosinofílica.

Se clasifican acorde al mayor número de características que cumpla el paciente.

A nivel internacional, cohortes de asma grave, establecieron la importancia de clasificar en fenotipos el asma grave, y muestran las características demográficas de dichas poblaciones tales como el estudio ENFUMOSA ¹² (Red Europea para el entendimiento de mecanismos de asma grave, 2003), BIOAIR¹³ (Evaluación longitudinal de curso clínico y biomarcadores

en enfermedad crónica grave de las vías aéreas, 2014), BSAR¹⁴ (Registro Belga de Asma Grave, 2014) Y U-BIOPRED¹⁵ (Biomarcadores imparciales para la predicción de pronóstico de enfermedades respiratorias).

Establecer el fenotipo en pacientes con asma moderado-grave, es decir, en paso 4 o 5 de GINA, constituye parte de la acción diagnóstica para evaluar el tratamiento más adecuado para cada paciente, personalizar el tratamiento acorde al tipo de anticuerpo monoclonal que más le favorezca acorde a biomarcadores y comorbilidades, y en algunos casos, incluso permite la disminución de la dosis de esteroide inhalado evitando sus efectos adversos. (Figura 3 y 4).

Planteamiento del problema

Los pacientes clasificados en el grupo de asma grave tienen un gran impacto en su calidad de vida a causa de las exacerbaciones frecuentes y limitación de las actividades diarias que la enfermedad conlleva, sin omitir su repercusión sobre el ausentismo laboral y/o escolar. Además de la mayor incapacidad a largo plazo, resultado de la disminución gradual de la función pulmonar secundaria a la remodelación de la vía aérea.

A nivel internacional las características de cada fenotipo de asma se encuentran bien definido en conjunto con la respuesta a cada blanco terapéutico existente, sin embargo, en México debido al sub diagnóstico del asma grave y los escasos recursos terapéuticos por el alto costo de éstos, no hay estudios que nos permitan conocer la prevalencia de cada fenotipo y hacer proyecciones hacia posibles blancos terapéuticos.

Dada la heterogeneidad de esta enfermedad existe la posibilidad de superposición entre ellos fenotipos en un mismo paciente, no obstante, las características clínicas y comorbilidades, principalmente obesidad que diferencia a México con otros países, nos

permitirán establecer una terapia personalizada y con ello ofrecer un mejor pronóstico a los pacientes, además de disminuir los costos al Sector Salud.

Justificación

La clasificación del asma en fenotipos permite otorgar una terapia personalizada a los pacientes portadores de asma moderada-grave, para generar un mejor control de los síntomas del paciente, con el menor costo de recursos posible.

El 3.7% de los pacientes con asma continúan con descontrol de los síntomas, exacerbaciones continuas, visitas a urgencias con el consiguiente impacto sobre sus actividades diarias, incluyendo el ausentismo laboral y/o escolar, a pesar de un apego adecuado al tratamiento, correcta técnica de inhalación y dosis altas de esteroides inhalados.

Los pacientes que se encuentran en paso 4 o 5 de GINA, y persisten descontrolados a pesar del adecuado tratamiento de las comorbilidades exacerbantes de asma, son candidatos a la identificación de biomarcadores que les permitan ser tipificados en un fenotipo particular y una terapia personalizada.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los fenotipos de asma moderada-grave en un hospital de tercer nivel?

Hipótesis:

- H0: el fenotipo asmático más frecuente no es el alérgico, seguido del eosinofílico y sobreposición en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

- H1: el fenotipo asmático más frecuente es el alérgico, seguido del eosinofílico y sobreposición en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Objetivos:

Generales

- Identificar los fenotipos de asma en los pacientes del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Específicos

- Describir las características demográficas, epidemiológicas y bioquímicas de los pacientes con asma moderada-grave en un hospital de tercer nivel.
- Conocer el nivel de control del asma evaluado por la escala ACT en pacientes con asma-moderada grave en un hospital de tercer nivel.
- Identificar las comorbilidades alérgicas y no alérgicas en pacientes con asma moderada-grave.

Cronograma de actividades del protocolo: “Fenotipos en pacientes con asma moderado-grave en un hospital de tercer nivel”:

Actividad	Julio 2021	Agosto 2021	Sept. 2021	Oct 2021	Nov 2021	Dic 2021	Enero 2021	Feb 2021	Marzo 2021	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Sept. 2022
Elaboración de protocolo	X	X											
Registro del protocolo ante el Comité de Investigación			X	X									
Colección de información					X	X							
Captura de datos					X	X	X	X					
Análisis de datos									X				
Interpretación de resultados										X			
Formulación de reporte											X	X	
Redacción de artículo científico										X	X	X	
Aprobación de publicación													X

Material y métodos

Diseño de estudio:

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes de la Clínica de Asma de Dificil Control que cumplan con los criterios diagnósticos de GINA del 2022 del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del servicio de Alergia Clínica e Inmunología Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Mayores de 18 años

Criterios de exclusión

- Rechazo a participar en el estudio.

Criterios de eliminación

- Pacientes que aceptaron participar y cuentan con datos incompletos en la base de datos.

Tamaño de muestra:

Se incluyeron a todos los pacientes pertenecientes a la clínica de asma de difícil control del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda".

Plan de análisis estadístico:

Se realizó análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de variable a analizar. Se utilizó prueba de Kolmogorov Smirnov para determinar distribución normalidad.

Para variables cuantitativas de distribución normal, se utilizó media y desviación estándar; para las cuantitativas de libre distribución se usó mediana y rangos. Para las cualitativas se empleó frecuencias y porcentajes.

Para identificación de diferencias de medias, medianas o porcentajes se utilizó las pruebas estadísticas de ANOVA, Kruskal Wallis de acuerdo al tipo de variable.

Metodología

Se realizó una búsqueda en los expedientes clínicos de los pacientes, por lo cual no se requirió de consentimiento informado, dado que no se vio personalmente a los pacientes. Se recabó los antecedentes personales patológicos y no patológicos de cada paciente, tratamiento actual, resultado de cuestionario Asthma Control Test y Test de Adhesión a Inhaladores (TAI), resultado de pruebas cutáneas, biometría hemática, química sanguínea, inmunoglobulina E, coproparasitoscópico seriado de 3 muestras, espirometría con y sin prueba de broncodilatador realizada por personal técnico acreditado, y tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax y senos paranasales realizado por servicio de imagenología de esta unidad o externo experto con interpretación por un médico radiólogo experto.

Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de análisis
Variables independientes				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio.	Edad cumplida en años, desde el nacimiento hasta su valoración	Cuantitativa discontinua	Años en números enteros
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen hombres y mujeres	Femenino: mujer Masculino: hombre	Cualitativa dicotómica	0=Femenino 1= Masculino
Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades que ocurren al mismo tiempo y que una puede afectar a la otra.	Enfermedades que han sido diagnosticadas al paciente por un médico especialista en el área competente antes o durante la evaluación por Alergia e Inmunología Clínica Comorbilidades alérgicas: Incluye historial personal de alergia a fármacos, alimentos, látex, dermatitis atópica y/o rinitis alérgica. Obesidad: Índice de masa corporal (IMC) mayor de 30.	Cualitativa politómica	1.- Comorbilidades alérgicas 2.-Enfermedad por reflujo gastroesofágico 3.- Síndrome de apnea obstructiva del sueño 4.- Obesidad 5.- Ansiedad y/o depresión 6.- Fibromialgia 7.- Rinosinusitis crónica 8.- Poliposis nasal 9.-Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina 10.- Uso crónico de AINES o IECAS.
Control del asma	Medida en que las manifestaciones del asma,	Evaluación mediante Asthma Control Test (ACT): 0= Bien controla: ≥ 20 puntos	Cualitativa Ordinal	0= Bien controlada 1=Parcialmente controlada

	se han reducido o eliminado mediante el adecuado tratamiento	1=Parcialmente controlada: 16-19 puntos 2=Mal controlada: ≤15 puntos.		2= Mal controlada
Adhesión a inhaladores	Apego al tratamiento con inhaladores.	Nivel de apego al tratamiento con inhaladores según puntaje de 10 ítems en el cuestionario Test de Adhesión a Inhaladores (TAI) 0=Buena, 50 puntos (Paciente cumplidor) 1=Intermedia, 46-49 puntos (Incumplidor moderado) 2=Mala, ≤45 puntos. (Paciente incumplidor).	Cualitativa ordinal	0=Buena adhesión 1=Adhesión Intermedia 2=Mala Adhesión
Tipo de incumplimiento de aplicación de inhaladores	Omisión de aplicación de tratamiento	Tipo de incumplimiento del tratamiento con inhaladores según puntaje de 12 ítems en el Test de Adhesión a Inhaladores (TAI) 0=Errático. Ítems del 1 al 5 (≤25 puntos). Paciente que olvida la medicación. 1=Deliberado. Ítem 5 al 10 (≤25 puntos). Paciente que no toma la medicación porque no quiere hacerlo. 2=Inconsciente. Ítems del 11 al 12 (≤4 puntos). Paciente que no toma la medicación correctamente por desconocimiento de la pauta terapéutica y de la utilización del dispositivo inhalador.	Cualitativa ordinal.	0=Errático 1=Deliberado 2=Inconsciente
Eosinófilos	Tipo de célula inmunitaria que tiene gránulos (partículas pequeñas) con enzimas que se liberan durante las infecciones,	Cantidad de eosinófilos presentes en sangre periférica, medida a través de biometría hemática.	Cuantitativa discontinua	Eosinófilos séricos absolutos /μl

	reacciones alérgicas y asma.			
IgE sérica total	Biomarcador de enfermedades alérgicas consistente en tipo de anticuerpo o isotipo de inmunoglobulina presente en plasma implicada en la respuesta de alergia o hipersensibilidad tipo I y en la respuesta inmune contra parásitos.	Cantidad de inmunoglobulina tipo IgE en sangre periférica.	Cuantitativa continua	IgE sérica total por U/ml
Coproparasitoscópico	Examen que consiste en detectar parásitos intestinales como los protozoarios y gusanos en sus fase móviles.	Examen de laboratorio en heces al microscopio, ya sea único o de tres muestras.	Cualitativa dicotómica	0=Normal 1=Patológico
Tomografía axial computarizada de senos paranasales	Procedimiento para el que se usa una computadora conectada a una máquina de rayos X a fin de crear una serie de imágenes seriadas de senos paranasales.	Resultado de estudio de gabinete realizado por servicio de imagenología de esta unidad o externo enfocado en senos paranasales, con interpretación por un médico radiólogo experto.	Cualitativa politómica	0=Normal 1=Rinosinusitis crónica 2=Sinusitis/ pan sinusitis 3=Desviación septal 4=Poliposis nasal 5= Mastoiditis crónica 6= Quiste de retención 7=Obstrucción del complejo osteomeatal 8=Hipertrofia de cornetes

Tomografía axial de alta resolución de tórax	Procedimiento para el que se usa una computadora conectada a una máquina de rayos X a fin de crear una serie de imágenes seriada de tórax.	Resultado de estudio de gabinete realizado por servicio de imagenología de esta unidad o externo experto en tórax con interpretación por un médico radiólogo experto.	Cualitativa politómica	0=Normal 1=Atelectasias 2=Granuloma 3=Cambios inflamatorios bronquiales crónicos 4= Cisuritis 5= Bronquiectasias 6=Nódulo 7= Engrosamiento intersticial 8=Engrosamiento pared bronquial
Pruebas cutáneas	Herramienta diagnóstica que consiste en depositar una pequeña cantidad de aero alérgeno sobre la piel y con una lanceta pincharla para reproducir una roncha en aquellos con anticuerpos IgE específicos.	Resultado positivo o negativo de pruebas cutáneas realizadas al paciente acorde a medición de las mismas y relación con clínica presente.	Cualitativa dicotómica	0= Negativas 1=Positivas
Edad de inicio de asma	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de síntomas de asma.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de tos, disnea, sibilancias, opresión torácico o uso de inhaladores. 1= Temprano: inicio de síntomas antes de los 12 años de edad. 2= Tardío: Inicio de síntomas después de los 12 años.	Cualitativa dicotómica	1= Temprano 2= Tardío

Incapacidad laboral por asma	Documento legal que justifica la imposibilidad de un trabajador para acudir a sus labores.	Documento emitido por el Instituto Mexicano del Seguro Social para justificar la ausencia a labores por exacerbación de síntomas de asma en últimos 12 meses.	Cuantitativa discontinua	Números enteros
Exacerbación es por asma	Incremento en la severidad de síntomas de asma	Incremento de gravedad de síntomas de asma en últimos 12 meses.	Cuantitativa discontinua	Números enteros
Ciclos de esteroide oral recibidos	Toma de varias dosis de esteroides durante un periodo corto de tiempo.	Numero de ciclos de 5 a 7 días recibidos de prednisona vía oral 50mg cada 24 horas o equivalente en el último año a causa de exacerbación asmática.	Cuantitativa discontinua	Números enteros
Espirometría	Prueba de funcionamiento y capacidades pulmonares.	Prueba de funcionamiento y capacidad pulmonar. 1=Obstrutivo: $VEF_1/CVF \leq 70\%$. 2= Sugerente de restricción: $VEF_1/CVF \leq 70\%$ y $FVC \leq 80\%$. 3=Normal: $VEF_1/CVF \geq 70\%$ y $FVC \geq 80\%$.	Cualitativa politómica	1=Patrón obstructivo 2=Patrón sugerente de restricción 3=Normal
Grado de obstrucción bronquial	Severidad de obstrucción en vía respiratoria.	Grado de obstrucción en vía respiratoria medido por FEV1. 1=Leve: $FEV_1 \geq 70\%$ 2=Moderada: $FEV_1 60-69\%$ 3=Moderadamente grave: $FEV_1 50-59\%$ 4=Grave $35-49\%$ 5=Muy grave $<35\%$	Cualitativa ordinal	1=Leve 2=Moderada 3=Moderadamente grave 4=Grave 5=Muy grave
Asma de difícil control	Asma que permanece descontrolado a pesar de estar bajo tratamiento con dosis media o alta de CSI con un segundo	Asma que permanece descontrolado a pesar de estar bajo tratamiento con dosis media o alta de CSI con un segundo controlador (usualmente LABA) o en mantenimiento con corticoesteroides	Cualitativa dicotómica	1= Si 0=No

	controlador (usualmente LABA) o en mantenimiento con corticoesteroides orales, o que requieren dosis altas de esteroides para mantener buen control de síntomas.	orales, o que requieren dosis altas de esteroides para mantener buen control de síntomas.		
Asma severa	Es un subtipo de asma de difícil control, el cual permanece descontrolado a pesar de adecuada adherencia a dosis máxima optimizada de dosis alta de ICS-LABA, y tratamiento de factores contribuyentes. O que empeora cuando se disminuyen las dosis altas de corticoesteroides. Es un diagnóstico retrospectivo.	Es un subtipo de asma de difícil control, el cual permanece descontrolado a pesar de adecuada adherencia a dosis máxima optimizada de dosis alta de ICS-LABA, y tratamiento de factores contribuyentes. O que empeora cuando se disminuyen las dosis altas de corticoesteroides. Es un diagnóstico retrospectivo.	Cualitativa dicotómica	1= Si 0=No
Variable dependiente				
Fenotipos	Características físicamente observables en un paciente asmático.	Se clasifican acorde al mayor número de características que cumpla el paciente. Fenotipo alérgico Asma de inicio temprano ≤ 12 años de edad. Pruebas cutáneas a aero alérgenos positivos con correlación clínica IgE sérica total >100 UI/mL	Cualitativa politómica.	1= Fenotipo alérgico 2= Fenotipo eosinofílico T2 3= Sobreposición eosinofílico-alérgico

	<p>Comorbilidades: rinitis, conjuntivitis alérgica. Eosinófilos séricos basales <300 células/microlitro</p> <p>Fenotipo eosinofílico Asma de inicio tardío ≥ 12 años de edad. Pruebas cutáneas a aero alérgenos negativas. IgE sérica <100 UI/mL Poliposis nasal. Rinosinusitis crónica Eosinófilos séricos basales >300 células/microlitro</p> <p>Sobreposición eosinofílico-alérgico: Cumple características tanto de perfil alérgico y eosinofílico.</p>		
--	--	--	--

Consideraciones éticas:

Este trabajo acorde a los lineamientos vigentes en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud de nuestro país descrito en el artículo 17, donde de acuerdo a los proyectos de investigación científica y de formación de recursos humanos para la salud, se considera como una investigación sin riesgo, ya el proyecto solo consiste solo en la aplicación de cuestionarios a aquellos pacientes asmáticos del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, que lo acepten y la realización de preguntas relacionadas a su patología. Tampoco atenta contra ninguno de los puntos implícitos en el código de Helsinki debido a que en la información que se recopila se identificará a través de número de folios.

Esta y toda la información recabada será usada solo por los investigadores, los cuales se rigen bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes, se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad de los mismos.

Se apega a los principios éticos fundamentales del Informe Belmont; el respeto, que incluye por lo menos dos convicciones éticas. La primera es que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y la segunda, que todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a ser protegidas. Beneficencia la cual se entiende en sentido más radical, como una obligación. Dos reglas generales han sido formuladas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia entendidos en este sentido: No causar ningún daño, y maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños y justicia concebida como el principio de afirmar que los iguales deben ser tratados con igualdad.

El valor de este estudio reside en dar a conocer el fenotipo de los pacientes con asma, y con ello, sentar la base para posteriormente le sea establecido otras de las nuevas opciones de tratamiento optimizado y de forma individualizada.

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

Fue sometido a evaluación y aprobado, con folio R-2021-3601-211, por el Comité de ética local, del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos, financiamiento y factibilidad:

Recursos Humanos:

- Dra. Nancy Valeria López Moreno
- Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez
- Dr. Leonel Gerardo del Rivero Hernández

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

Recursos Físicos (lugar y condiciones):

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

Resultados:

Se incluyeron a 100 pacientes, de los cuales 36 se eliminaron por no contar con datos completos. De los 64 pacientes restantes ($n=64$), 20 (31.2%) fueron hombres, 44 (68.7%) mujeres. La mediana de edad fue 47.5 años (20-72). La mediana de IMC fue 28.8 kg/m² (18-50). El 65.6% fueron fumadores con una mediana de 1.1 paquete/año (0.05-15).

El 93.7% padecieron alguna enfermedad alérgica incluyendo: alergia a fármacos, alimentos, dermatitis atópica y/o rinitis alérgica.

Las comorbilidades no alérgicas más frecuentes fueron: enfermedad por reflujo gastroesofágico 64.1%, obesidad 51.5% y rinosinusitis crónica 28.1%. Todas diagnosticadas por el médico especialista correspondiente (Tabla 1).

El 42.1% estaban controlados. El 64% tuvieron buena adherencia y el 50% un cumplimiento adecuado. El 92% se clasificaron como asma de difícil control y 8% como asma severa. Se usó terapia triple en más del 60%, 3.2% eran tratados con corticoesteroide oral de mantenimiento, y el 67% con anticuerpo monoclonal como tratamiento agregado.

El 78.1% contaban con pruebas cutáneas positivas a aero alérgenos, el resto no contaban con ellas debido a contraindicación para su realización secundario a descontrol del asma.

El 42.5% de los resultados de espirometría fueron normales, la mitad presentaron patrón sugerente de restricción y 25% patrón obstructivo, clasificado como leve en el 11.1%.

La mediana de incapacidades en los últimos 12 meses por crisis asmática fue 0.2 (1-4).

La mediana de eosinófilos fue 332 cel/mm³ y de IgE sérica 391UI/mm³. El 4.6% tuvieron coproparasitoscópico positivo.

Sólo el 4.6% de la tomografía de senos paranasales se encontró sin alteraciones, en cambio la desviación septal fue el hallazgo más frecuente reportada en casi el 50%, seguida de rinosinusitis crónica 45.3%.

En la tomografía de tórax las atelectasias fueron el hallazgo más reportado hasta en 34% seguido de cambios inflamatorios bronquiales crónicos 25%.

El fenotipo más encontrado en esta población fue el eosinofílico en 43.7%, seguido del fenotipo de sobreposición alérgico-eosinofílico en 37.5% y finalmente el alérgico en 17.1%.

Al realizar el análisis bivariado para diferencias de tres grupos (eosinofílico, alérgico y no alérgico), las variables consideradas fueron aquellas que se consideran importantes para definir los fenotipos (edad de inicio de asma, tabaquismo, comorbilidades, nivel de eosinófilos, IgE, positividad de pruebas cutáneas), no hubo diferencias estadísticamente significativas más que para el inicio tardío >12 años para el subgrupo no alérgico ($p \leq 0.01$), de acuerdo al análisis *post hoc*.

Discusión

En este centro de tercer nivel se encontró mayor prevalencia de asma grave: 8% comparado a 3.7% reportado en guías internacionales como GINA 2022², sin embargo, al ser un centro de referencia este resultado se pudo haber visto afectado.

El porcentaje de mujeres que padecen asma moderado grave, es superior que el de hombres, tal como se reporta en la población europea^{12, 13, 14, 15}. La población estudiada, cuenta con mayor índice de masa corporal (28.8% vs 26%¹⁴), propiciado por la dieta occidental comparada con la dieta mediterránea prevalente en Europa, y que coincide también con el tipo de fenotipo que predominó en nuestra población: eosinofílico.

La gran diversidad de estudios a nivel internacional, que clasifican por fenotipos a los pacientes con asma, crean sus propios conglomerados, sin embargo, esto resulta confuso para el médico al llevarlo a su práctica, ya sea por falta de recursos o porque cumplen características de más de un grupo. En este estudio, se tomó como base en los criterios publicados en 2018 por Zervas et al., y adaptados por Purizaca et al., en 2020 para México, los cuales resultan más accesibles y prácticos, en especial al momento del manejo de gran cantidad de pacientes y con pocos recursos auxiliares tal como sucede en el sector público de este país.

Respecto al estudio BIOAIR¹³, llevado a cabo en pacientes con asma grave en Reino Unido, se muestra mayor prevalencia de antecedentes alérgicos (93.7% vs 43.2%) incluso más que en la población belga (70%)¹⁴, esto puede deberse al tipo de Sector Público Mexicano, en donde se deriva por niveles de atención y llegan a tercer nivel solo los que tienen un alta sospecha clínica.

La rinosinusitis fue la comorbilidad más frecuente en la población belga¹⁴ (49%), seguido de reflujo gastroesofágico (36%) y obesidad (47%), comparado con la población mexicana donde la más frecuente es el reflujo gastroesofágico (64.1%), obesidad (51.5%) y rinosinusitis crónica (28.1%), esta diferencia seguramente está influenciada por el tipo de población mexicana obesa y los hábitos culinarios propios del país.

El número de ciclos cortos de esteroide oral recibidos en el año previo es mayor 2.5 (1-10) vs 2.03 (0-7)¹⁴, y que refleja el mal control de la patología.

En cuanto a biomarcadores el promedio de eosinófilos es mayor que en la población Belga¹⁴ e incluso en el estudio en población de Reino Unido.¹⁸ (332 cel/ mm³ vs 240 cel/ mm³ y 300cel/mm³). La mediana de los niveles de IgE es ligeramente menor: 194 (7.6-4607) vs 207 (2-10,000) de otros estudios.¹⁴

Muchos estudios de asma grave, clasifican los fenotipos acorde a la cantidad de eosinófilos o neutrófilos en el esputo, sin embargo, Kupczyk et al., realizaron una cohorte de un año, donde se reporta como la asignación de fenotipos basado en la función pulmonar y la edad de inicio de la enfermedad, fue más estable que la asignación basada en citología de esputo, y con el tiempo, estos últimos podían cambiar de fenotipo asignado. ¹⁶ La cuantificación de células en esputo, representa una limitación en el estudio del paciente en nuestro país, dado que no siempre se cuenta con un técnico capacitado en el área.

En general, el patrón obstructivo en la espirometría, fue leve, comparado con ENFUMOSA, y BSAR, donde el patrón de obstrucción fue predominantemente moderado. En este último, se hace énfasis en que, existieron varios pacientes con FEV₁ normal, que al igual que en nuestro estudio, (40% de los pacientes), tenían síntomas respiratorios graves a pesar de uso de dosis altas de esteroide inhalado, lo cual refleja, que el asma grave no necesariamente debe ser acompañado por obstrucción grave de la vía aérea, por lo cual podrían tener “enfermedad discordante”.¹⁴

Los resultados de las tomografías tanto de senos paranasales y tórax, provienen de los reportes hechos por médicos radiólogos expertos. En el fenotipo alérgico y de sobreposición, en la TAC de senos paranasales, reflejaron la sinusitis como el hallazgo más frecuente, sin embargo, este estudio no fue de relevancia en fenotipo eosinofílico, donde solo el 5% reportó sinusitis y ninguno poliposis, por lo tanto no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. No se encontraron reportes de este tipo en la literatura.

Por definición, se espera que el porcentaje de pacientes con EREA, sea el mismo que los reportados con poliposis en la TAC de senos paranasales, sin embargo, estos difieren dado que sólo se consideró la presencia de pólipos al momento del estudio, sin tomar en cuenta el antecedente de polipsectomía.

En la TAC de tórax, se reportó menor número de hallazgos tomográficos en el fenotipo alérgico, comparado con la TAC de senos paranasales, donde las imágenes predominantes correspondieron a cambios inflamatorios bronquiales y atelectasias. Este estudio de imagen, tiene mayor relevancia en el fenotipo eosinofílico, donde las atelectasias y bronquiectasias fueron los más frecuentes, esto refleja la mayor gravedad de dicha patología y la falta de precedente en la literatura. Este mismo patrón se repite en el fenotipo de sobreposición alérgico-eosinofílico. Extremera et al²⁴, realizó un reporte de los hallazgos en TAC de pacientes con asma grave en población española en 2022: casi 50% fue normal, contrastando con el 31.2% que se encontró en este estudio. Los hallazgos más frecuentes fueron bronquiectasias (19%), atelectasias (18.2%) y áreas de enfisema (8.3%), estos sin importar el fenotipo de asma. Nuestro estudio solo concuerda con las bronquiectasias (34.3%) como uno de los hallazgos más frecuentes, pero con mayor porcentaje de incidencia. Los otros 2 hallazgos más frecuentes fueron cambios inflamatorios bronquiales crónicos (25%) y granuloma (17.1%). Otros autores tales como Machado et al²⁵, reportan 77.7% de bronquiectasias en asma severa y Gupta et al.²⁶, hasta 62%, ambos mayores que en nuestro estudio, hacen falta estudios en la población mexicana que determinen si existe asociación de las bronquiectasias con mayor número de exacerbaciones, mayor cantidad de eosinófilos séricos, mayor FeNO, y mayor número de exacerbaciones en los últimos 12 meses, ya que la literatura lo reporta como una relación positiva²⁴.

El 10% de prevalencia de granulomas pulmonares detectados por tomografía, revelan la necesidad de establecer diagnóstico diferencial con enfermedades granulomatosas relacionadas o no con asma.

El total de pacientes estudiados (n=64), el fenotipo predominante fue el eosinofílico con 43.7%, seguido del fenotipo de sobreposición alérgico-eosinofílico con 37.5% y finalmente el alérgico con 17.1%. (Tabla 1)

Resalta que dentro del fenotipo de sobreposición, la edad de inicio es estadísticamente significativa en el análisis *post hoc*, especialmente la de inicio tardío (>12 años). La población cuenta con mayor tendencia a un inicio tardío del asma (>12 años) que otras poblaciones¹⁴ (76% vs 67%). De hecho, reportes anteriores lo sustentan^{14, 19}, refiriendo mayor prevalencia de asma eosinofílica en asma de inicio tardío.

El fenotipo eosinofílico se caracterizó por mayor número de pacientes con antecedente de tabaquismo (12%), comparado con el alérgico (3%). No se observó predominio de EREA en ninguno de los fenotipos. La mediana de eosinófilos fue igual (240cel/mm³) en el alérgico y eosinofílico, sin embargo, los rangos difieren en que fueron más amplios en el fenotipo eosinofílico. (50-1120 vs 60-790). La IgE sérica es notablemente mayor para el grupo de fenotipo alérgico. Sobresale que el FEV₁, es similar en el alérgico y el eosinofílico (73% vs 75%), sin embargo, el rango mínimo en el eosinofílico, llega a la obstrucción severa, siendo del 34%, ello refleja el daño mayor del eosinófilo a la vía aérea, por lo cual se espera un peor pronóstico aunado a la pérdida de función pulmonar (Tabla 2).

Una de las fortalezas de este estudio, es que no existen estudios previos en México que clasifiquen una población adulta con asma en fenotipos. Las diversas terapias emergentes para asma grave a base de anticuerpos monoclonales, requieren la identificación del paciente correcto para su indicación médica. Dado que solo existen estudios a nivel internacional, es necesario un algoritmo factible de realizar en todos los niveles de salud en México, para una toma de decisiones adecuada con los recursos disponibles en nuestras instituciones.

Una de las limitaciones, es el tamaño de muestra pequeño, además, al ser un estudio transversal, en algunos casos los pacientes ya se encontraban previamente tratados con corticoesteroide oral o inhalado, lo cual afectó el resultado del FEV₁ y la cantidad de

eosinófilos séricos, dando como resultado un rango muy amplio y en ocasiones con valores normales.

La necesidad de inclusión de otro biomarcador, como el FeNO (fracción espirada de óxido nítrico), incrementaría la capacidad de designar a los pacientes que se clasificaron como fenotipo de sobreposición, sin embargo, es una limitación que existe en todos los niveles de salud pública, por lo cual el valor de esta investigación refleja su utilidad en la vida real.

Conclusiones

Este estudio transversal realizado en población mexicana adulta con asma moderado grave, mostró que el fenotipo eosinofílico es el predominante con un mayor grado de obstrucción de vía aérea de pequeño y mediano calibre. Esto resulta importante para la identificación temprana y envío a unidades especializadas en asma que permitan limitar la pérdida de función pulmonar asociada a exacerbaciones recurrentes.

Es necesaria la educación médica continua que garantice un tratamiento dinámico de la enfermedad y la identificación oportuna de pacientes candidatos a terapia personalizada, además de la disponibilidad de biomarcadores que permitan definir claramente entre los fenotipos de asma y afianzar un tratamiento dirigido que impacte sobre el pronóstico de la función pulmonar y calidad de vida del paciente.

Tabla 1.- Características de paciente con asma moderado-grave.

Variable	<i>n</i>	
Sexo		
Hombres (n, %)	20	31.3%
Mujeres (n, %)	44	68.8%
Edad (años)	47.5	(20-72)
IMC (kg/m ²)	28.8	(18-50)
Tabaquismo		
Si	42	65.6%
No	22	34.4%
Índice tabáquico	1.1	(0.05-15)
Alérgicas		
Si	60	93.7%
No	4	6.3%
ERGE		
Si	41	64.1%
No	23	35.9%
RNC		
Si	18	28.1%
No	46	71.9%
Poliposis		
Si	8	12.5%
No	56	87.5%
EREA		
Si	4	6.3%
No	60	93.8%
Obesidad		
Si	33	51.5%
No	31	48.5%
Síndrome de apnea del sueño		
Sí	9	14%
No	55	86%

Fibromialgia			
Si		5	7.8%
No		59	92.2%
Asthma Control Test *			
No controlado		19	29.6%
Parcialmente controlado		18	28.1%
Controlado		27	42.1%
TAI			
Nivel de adherencia			
Buena		41	64%
Intermedia		17	26.5%
Mala		8	12.5%
Tipo de incumplimiento			
Cumplido		33	51.5%
Errático		10	15.6%
Inconsciente		3	4.6%
Clasificación			
Escalón 4 / Asma moderada		2	3.1%
Escalón 5 / Asma grave		61	95.3%
Asma de difícil control		59	92%
Asma severa		5	8%
Tratamiento en escalón 5			
Terapia triple		40	64.5%
Corticoesteroide oral de mantenimiento		2	3.2%
Anti IgE		38	62.2%
Anti-IL-5		2	3.2%
Anti Rα IL-5		1	1.6%
Pruebas cutáneas			
Positivas		50	78.1%
Negativas		14	21.9%
Espirometría			
Patrón normal		14	21.8%
Patrón sugerente de restricción		23	42.5%

Patrón obstructivo	27	50%
Obstrucción leve	14	25.9%
Obstrucción moderada	6	11.1%
Obstrucción moderadamente grave	1	1.8%
	3	5.5%
Obstrucción grave	2	3.7%
Obstrucción muy grave	2	3.7%
Control del asma		
Incapacidades en últimos 12 meses	0.2	(1-4)
Hospitalizaciones por exacerbación asmática	0.06	(1-2)
Exacerbaciones en últimos 12 meses	2	(1-20)
Ciclos de esteroide oral en últimos 12 meses	2.5	(1-10)
Laboratorio		
Eosinófilos (cel/mm3)	332	
IgE sérica (UI/mm3)	194 (7.6-4607)	
Colesterol mg/dl	184	
Triglicéridos mg/dl	139	
VSG (mmHg)	15	
PCR	1.4	
Coproparasitoscópico positivo	3	4.6%
TAC de SPN		
Si	57	89%
No	7	11%
Sin alteraciones	3	4.6%
Rinosinusitis crónica	29	45.3%
Pansinusitis	26	40.6%
Desviación septal	31	48.4%
Poliposis nasal	5	7.8%
Mastoiditis crónica	3	4.6%
Quiste de retención	14	21.8%

Obstrucción de complejo osteomeatal	2	3.1%
Hipertrofia de cornetes	10	15.6%
TAC de tórax		
Sin alteraciones	20	31.2%
Atelectasias	22	34.3%
Granuloma	11	17.1%
Cambios inflamatorios bronquiales crónicos	16	25%
Cisuritis	3	4.6%
Bronquiectasias	7	10.9%
Nódulo	5	7.8%
Engrosamiento intersticial	5	7.8%
Engrosamiento de la pared bronquial	3	4.6%
Fenotipo de asma		
Alérgico	11	17.1%
Eosinofílico	28	43.7%
Sobreposición	24	37.5%

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

Tabla 2. Diferencias de las características basales entre fenotipos

	Eosinofílico	Alérgico	Sobreposición eosinofílico- alérgico	p
Edad inicio asma ^a				
Inicio temprano (<12 años)	1%	8%	5%	0.001
Inició tardío (>12 años)	27%	3%	19%	
Tabaquismo				
Si	12%	3%	7%	0.81
No	16%	8%	17%	
EREA				
Si	1%	2%	1%	0.07
No	27%	9%	23%	
Eosinófilos séricos totales cel/mm³	240	240	46	0.175
^b	(50-1120)	(60-790)	(30-1540)	
IgE sérica total UI/l ^c	81	381	216	0.06
	(16-1168)	(118- 4607)	(21-1748)	
Pruebas cutáneas a aeroalérgenos ^d				
Si	18%	10%	21%	0.89
No	10%	1%	3%	
FEV1(%) ^e	75%	73%	65%	0.07
	(34-97)	(66-92)	(34-96)	
TAC SNP				
Sinusitis ^f	5%	10%	10%	0.93

Poliposis ^g	0%	2%	2%	
TAC Tórax				
Sin alteraciones	22%	7%	15%	0.64
Atelectasias	10%	3%	9%	0.81
Granuloma	5%	1%	5%	0.94
Cambios inflamatorios bronquiales	5%	4%	7%	0.98
Cisuritis	1%	0%	0%	0.91
Bronquiectasias	6%	0%	1%	0.89
Nódulo	3%	2%	0%	0.81
Engrosamiento de la pared bronquial	2%	0%	1%	0.85

a,b,c,e ANOVA

d,e,g: Kruskal-Wallis

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mancilla-Hernández, E., Hernández-Morales, M. R., & González-Solórzano, E. (2019). Prevalencia de asma y grado de asociación de los síntomas en población escolar de la sierra norte de Puebla [Prevalence of asthma and symptoms association degree in the school population of Sierra Norte de Puebla]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*, 66(2), 178–183. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i2.539>
2. Reddel H., et. Al. (2022). Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022. Available from: www.ginaasthma.org.
3. Plaza, V., Alobid, I., Alvarez, C., Blanco, M., Ferreira, J., García, G., Gómez-Outes, A., Gómez, F., Hidalgo, A., Korta, J., Molina, J., Pellegrini, F. J., Pérez, M., Plaza, J., Praena, M., Quirce, S., & Sanz, J. (2022). Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. *Archivos de bronconeumología*, 58(2), 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.010>
4. Vega, J. M., Badia, X., Badiola, C., López-Viña, A., Olaguíbel, J. M., Picado, C., Sastre, J., Dal-Ré, R., & Covalair Investigator Group (2007). Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 44(10), 867–872. <https://doi.org/10.1080/02770900701752615>
5. Plaza, V., López-Viña, A., Cosío, B. G., & en representación del Comité Científico del Proyecto TAI (2017). Test of Adherence to Inhalers. El test de adhesión a los inhaladores. *Archivos de bronconeumología*, 53(7), 360–361. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.08.006>

6. Melani, A. S., Bonavia, M., Cilenti, V., Cinti, C., Lodi, M., Martucci, P., Serra, M., Scichilone, N., Sestini, P., Aliani, M., Neri, M., & Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (2011). Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory medicine*, 105(6), 930–938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>
7. Denlinger, L. C., Phillips, B. R., Ramratnam, S., Ross, K., Bhakta, N. R., Cardet, J. C., Castro, M., Peters, S. P., Phipatanakul, W., Aujla, S., Bacharier, L. B., Bleecker, E. R., Comhair, S. A., Coverstone, A., DeBoer, M., Erzurum, S. C., Fain, S. B., Fajt, M., Fitzpatrick, A. M., Gaffin, J., ... National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program-3 Investigators (2017). Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(3), 302–313. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419OC>
8. Ellwood, P., Ellwood, E., Rutter, C., Perez-Fernandez, V., Morales, E., García-Marcos, L., Pearce, N., Asher, M. I., Strachan, D., & On Behalf Of The Gan Phase I Study Group (2020). Global Asthma Network Phase I Surveillance: Geographical Coverage and Response Rates. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3688. <https://doi.org/10.3390/jcm9113688>
9. Purizaca-Bazán JP, Ortega-Martell JA. Bloqueo de inmunoglobulina E en el asma grave. *Rev Alerg Mex.* 2020;67 Supl 3:s1-s36.
10. Zervas, E., Samitas, K., Papaioannou, A. I., Bakakos, P., Loukides, S., & Gaga, M. (2018). An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ open research*, 4(1), 00125-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00125-2017>
11. Holguin, F., Cardet, J. C., Chung, K. F., Diver, S., Ferreira, D. S., Fitzpatrick, A., Bush, A. (2019). Management of Severe Asthma: a European Respiratory

- Society/American Thoracic Society Guideline. *European Respiratory Journal*, 1900588. doi:10.1183/13993003.00588-2019.
12. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. (2003). *The European respiratory journal*, 22(3), 470–477. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00261903>
 13. Kupczyk, M., Dahlén, B., Sterk, P. J., Nizankowska-Mogilnicka, E., Papi, A., Bel, E. H., Chanez, P., Howarth, P. H., Holgate, S. T., Brusselle, G., Siafakas, N. M., Gjomarkaj, M., Dahlén, S. E., & BIOAIR investigators (2014). Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*, 69(9), 1198–1204. <https://doi.org/10.1111/all.12445>
 14. Schleich, F., Brusselle, G., Louis, R., Vandenplas, O., Michils, A., Pilette, C., Peche, R., Manise, M., & Joos, G. (2014). Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respiratory medicine*, 108(12), 1723–1732. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.007>
 15. Lefaudeux, D., De Meulder, B., Loza, M. J., Peffer, N., Rowe, A., Baribaud, F., Bansal, A. T., Lutter, R., Sousa, A. R., Corfield, J., Pandis, I., Bakke, P. S., Caruso, M., Chanez, P., Dahlén, S. E., Fleming, L. J., Fowler, S. J., Horvath, I., Krug, N., Montuschi, P., ... U-BIOPRED Study Group (2017). U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 139(6), 1797–1807. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.048>
 16. Kupczyk, M., ten Brinke, A., Sterk, P. J., Bel, E. H., Papi, A., Chanez, P., Nizankowska-Mogilnicka, E., Gjomarkaj, M., Gaga, M., Brusselle, G., Dahlén, B., Dahlén, S. E., & BIOAIR investigators (2014). Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British*

Society for Allergy and Clinical Immunology, 44(2), 212–221.

<https://doi.org/10.1111/cea.12179>

17. Bel, E. H., Sousa, A., Fleming, L., Bush, A., Chung, K. F., Versnel, J., Wagener, A. H., Wagers, S. S., Sterk, P. J., Compton, C. H., & Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation (2011). Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*, 66(10), 910–917. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.153643>
18. Heaney, L. G., Brightling, C. E., Menzies-Gow, A., Stevenson, M., Niven, R. M., & British Thoracic Society Difficult Asthma Network (2010). Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax*, 65(9), 787–794. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.137414>
19. Miranda, C., Busacker, A., Balzar, S., Trudeau, J., & Wenzel, S. E. (2004). Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 113(1), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.041>

BIBLIOGRAFIA

20. Rial, M. J., Álvarez-Puebla, M. J., Arismendi, E., Caballero, M. L., Cañas, J. A., Cruz, M. J., González-Barcala, F. J., Luna, J. A., Martínez-Rivera, C., Mullol, J., Muñoz, X., Olaguibel, J. M., Picado, C., Plaza, V., Quirce, S., Romero-Mesones, C., Salgado, F. J., Sastre, B., Soto-Retes, L., Valero, A., Pozo, V. D. (2021). Clinical and inflammatory characteristics of patients with asthma in the Spanish MEGA project cohort. *Clinical and translational allergy*, 11(1), e12001. <https://doi.org/10.1002/cla2.12001>

21. Kuhlen, J. L., Jr, Wahlquist, A. E., Nietert, P. J., & Bains, S. N. (2014). Identification of asthma phenotypes in a tertiary care medical center. *The American journal of the medical sciences*, 348(6), 480–485. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000346>
22. Hekking, P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L., & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 135(4), 896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
23. Wu, W., Bleecker, E., Moore, W., Busse, W. W., Castro, M., Chung, K. F., Calhoun, W. J., Erzurum, S., Gaston, B., Israel, E., Curran-Everett, D., & Wenzel, S. E. (2014). Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133(5), 1280–1288. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.042>
24. Extremera Ortega, A. M., Moreno Lozano, L., González Jiménez, O. M., Borja Segade, J., Joyanes Romo, J. B., Muñoz Rodríguez, J. R., Feo-Brito, F., & Galindo Bonilla, P. A. (2022). Findings in Chest High-Resolution Computed Tomography in Severe Asthma. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 32(2), 146–147. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0725>
25. Machado, D., Pereira, C., Teixeira, L., Canelas, A., Tavares, B., Loureiro, G., Calado, G., Ribeiro, C., & Chieira, C. (2009). Thoracic high resolution computed tomography (HRCT) in asthma. *European annals of allergy and clinical immunology*, 41(5), 139–145.
26. Gupta, S., Siddiqui, S., Haldar, P., Raj, J. V., Entwisle, J. J., Wardlaw, A. J., Bradding, P., Pavord, I. D., Green, R. H., & Brightling, C. E. (2009). Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*, 136(6), 1521–1528. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0174>

27. Moore, W. C., Bleecker, E. R., Curran-Everett, D., Erzurum, S. C., Ameredes, B. T., Bacharier, L., Calhoun, W. J., Castro, M., Chung, K. F., Clark, M. P., Dweik, R. A., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B., Hew, M., Hussain, I., Jarjour, N. N., Israel, E., Levy, B. D., Murphy, J. R., Peters, S. P., ... National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program (2007). Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 119(2), 405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639>
28. de Carvalho-Pinto, R. M., Cukier, A., Angelini, L., Antonangelo, L., Mauad, T., Dolhnikoff, M., Rabe, K. F., & Stelmach, R. (2012). Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respiratory medicine*, 106(1), 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.013>
29. Bel E. H. (2004). Clinical phenotypes of asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, 10(1), 44–50. <https://doi.org/10.1097/00063198-200401000-00008>.
30. Moore, W. C., Meyers, D. A., Wenzel, S. E., Teague, W. G., Li, H., Li, X., D'Agostino, R., Jr, Castro, M., Curran-Everett, D., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B., Jarjour, N. N., Sorkness, R., Calhoun, W. J., Chung, K. F., Comhair, S. A., Dweik, R. A., Israel, E., Peters, S. P., Busse, W. W., ... National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 181(4), 315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
31. Wenzel S. E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*, 18(5), 716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>

32. Tan, R., Liew, M. F., Lim, H. F., Leung, B. P., & Wong, W. (2020). Promises and challenges of biologics for severe asthma. *Biochemical pharmacology*, 179, 114012. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114012>
33. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E., & Lee, G. B. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 56(2), 219–233. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>
34. Jackson, D. J., Humbert, M., Hirsch, I., Newbold, P., & Garcia Gil, E. (2020). Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Advances in therapy*, 37(2), 718–729. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01191-2>
35. Narendra, D., Blixt, J., & Hanania, N. A. (2019). Immunological biomarkers in severe asthma. *Seminars in immunology*, 46, 101332. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101332>
36. Wenzel, S. E., Schwartz, L. B., Langmack, E. L., Halliday, J. L., Trudeau, J. B., Gibbs, R. L., & Chu, H. W. (1999). Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(3), 1001–1008. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>
37. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care. *Allergol Int.* 2019;68(2):158-166. DOI: 10.1016/j.alit.2019.01.004
38. Schatz, M., & Rosenwasser, L. (2014). The Allergic Asthma Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(6), 645–648. doi:10.1016/j.jaip.2014.09.004 Boushey HA. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.*2001;108(2 Suppl):S77-S83. DOI: 10.1067/mai.2001.116434

39. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes - how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):901-908. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.015
40. Puig-Junoy, J., & Pascual-Argenté, N. (2017). Costes socioeconómicos del asma en la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá: revisión sistemática [Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review]. *Revista española de salud publica*, 91, e201703025.
41. Stapleton, M., Howard-Thompson, A., George, C., Hoover, R. M., & Self, T. H. (2011). Smoking and asthma. *Journal of the American Board of Family Medicine JABFM*, 24(3), 313–322. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.03.100180>
42. Cerveri, I., Cazzoletti, L., Corsico, A. G., Marcon, A., Niniano, R., Grosso, A., Ronzoni, V., Accordini, S., Janson, C., Pin, I., Siroux, V., & de Marco, R. (2012). The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *International archives of allergy and immunology*, 158(2), 175–183. <https://doi.org/10.1159/000330900>.
43. Busse, W. W., Holgate, S. T., Wenzel, S. W., Klekotka, P., Chon, Y., Feng, J., Nirula, A. (2015). Biomarker Profiles in Asthma With High vs Low Airway Reversibility and Poor Disease Control. *Chest*, 148(6), 1489–1496. doi:10.1378/chest.14-2457

ANEXOS:

Carta de consentimiento informado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado:
Fenotipos en pacientes con asma moderado-grave en un hospital de tercer nivel,
que se llevara a cabo en el **servicio de Alergia e Inmunología Clínica** del Hospital de
Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI,

El propósito del estudio es: **Identificar los fenotipos de asma en los pacientes de la clínica de asma de difícil control**, usted está siendo invitado porque se encuentra en tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, 38 personas más, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar se **procederá a recabar su historial clínico, laboratorios, tomografía y espirometría.**

La evaluación clínica que realizaremos **no le causará molestias físicas.**

El beneficio de su participación en este estudio es **recibir un manejo integral y personalizado para el asma.**

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, **de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo, los resultados permitirán **conocer las características de los pacientes de la Clínica de Asma de Difícil Control del servicio.**

La información que nos proporcione para identificarlo(a): **(nombre, teléfono y dirección)**, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación puede comunicarse al teléfono: 55 56 27 69 00 extensión 21814 Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Hoja de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 Unidad Médica de Alta especialidad:
 Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI;
 Ciudad de México. LS 06 AM 09 006 067 SERVICIO DE ALERGIÁ E INMUNOLOGÍA CLÍNICA



PACIENTES CON ASMA

NOMBRE: _____ **TELEFONO:** _____
 _____ **NSS** _____
 _____ **AGREGADO** _____ **FECHA** _____

INSTRUCCIONES: LLENAR POR EL MÉDICO, FAVOR DE ENCERRAR LA RESPUESTA O INDICAR CON EL NUMEROCORRESPONDENTE.

Edad			
Sexo	1=Hombre	2=Mujer	
Edad al momento del diagnóstico			
Antropometría	Peso=	Talla=	IMC=
Años fumando			
Numero de cigarrillos por día			
Índice tabáquico			
Numero de incapacidades al año por asma exacerbada			
Nivel de adhesión por TAI	1=Buena	2=Intermedia	3=Mala
Tipo de incumplimiento por TAI	1=Errático	2=Deliberado	3=Inconsciente
Numero de hospitalizaciones por exacerbación asmática			
Número de exacerbaciones en el último año			
Ciclos de esteroide oral en último año			
Dosis actual de esteroide inhalado	1=Baja	2=Media	3=Alta
Eosinófilos séricos absolutos			
IgE sérica total			
Espirometría		BASAL	POST BRONCODILATADOR
	CVF %		
	FEV1 %		
	REVERSIBILIDAD %		

Su tratamiento actual incluye:	1 Corticoesteroide inhalado 2 Corticoesteroide inhalado + LABA combinado 3 SABA de rescate 4 Anticolinérgico de larga duración 5 Antagonista de receptor de leucotrienos 6 Anti -IL5 7 Esteroide vía oral 8 LAMA/LABA 9 Inmunoterapia específica	
Antecedentes personales patológicos SUBRAYE	1 Alergia a fármacos 2 Alergia a alimentos 3 Alergia a látex 4 Dermatitis atópica 5 Rinitis alérgica 6 ERGE 7 SAOS 8 Obesidad 9 Ansiedad o depresión	10 Fibromialgia 11 Rinosinusitis Crónica 12 Poliposis nasal 13 Enfermedad exacerbada por ASA 14 Uso crónico actual de AINES o IECAS 15 Otro: _____
Resultado de pruebas cutáneas		
Hallazgos tomografía de senos paranasales y tórax		

ACT (TEST DE CONTROL DE ASMA)

NOMBRE : _____

NSS: _____ AGREGADO: _____ FECHA _____

Subraye la respuesta con la que se sienta mayormente identificado según los síntomas que ha presentado sólo durante las últimas 4 semanas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Total:

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



TAI®

Test de Adhesión a los Inhaladores

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

Rangos de puntuación e interpretación

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

TAI 10 ítems		TAI 12 ítems	
Nivel de adhesión		Tipo de incumplimiento*	
PUNTUACIÓN	INTERPRETACIÓN	PUNTUACIÓN	INTERPRETACIÓN
≥ 50 puntos	➤ Buena adhesión	Ítems del 1 al 5 < 25	➤ Incumplimiento errático
Entre 46 y 49 puntos	➤ Adhesión intermedia	Ítems del 5 al 10 < 25	➤ Incumplimiento deliberado
≤ 45 puntos	➤ Mala adhesión	Ítems del 11 al 12 < 4	➤ Incumplimiento inconsciente

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

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

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

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

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

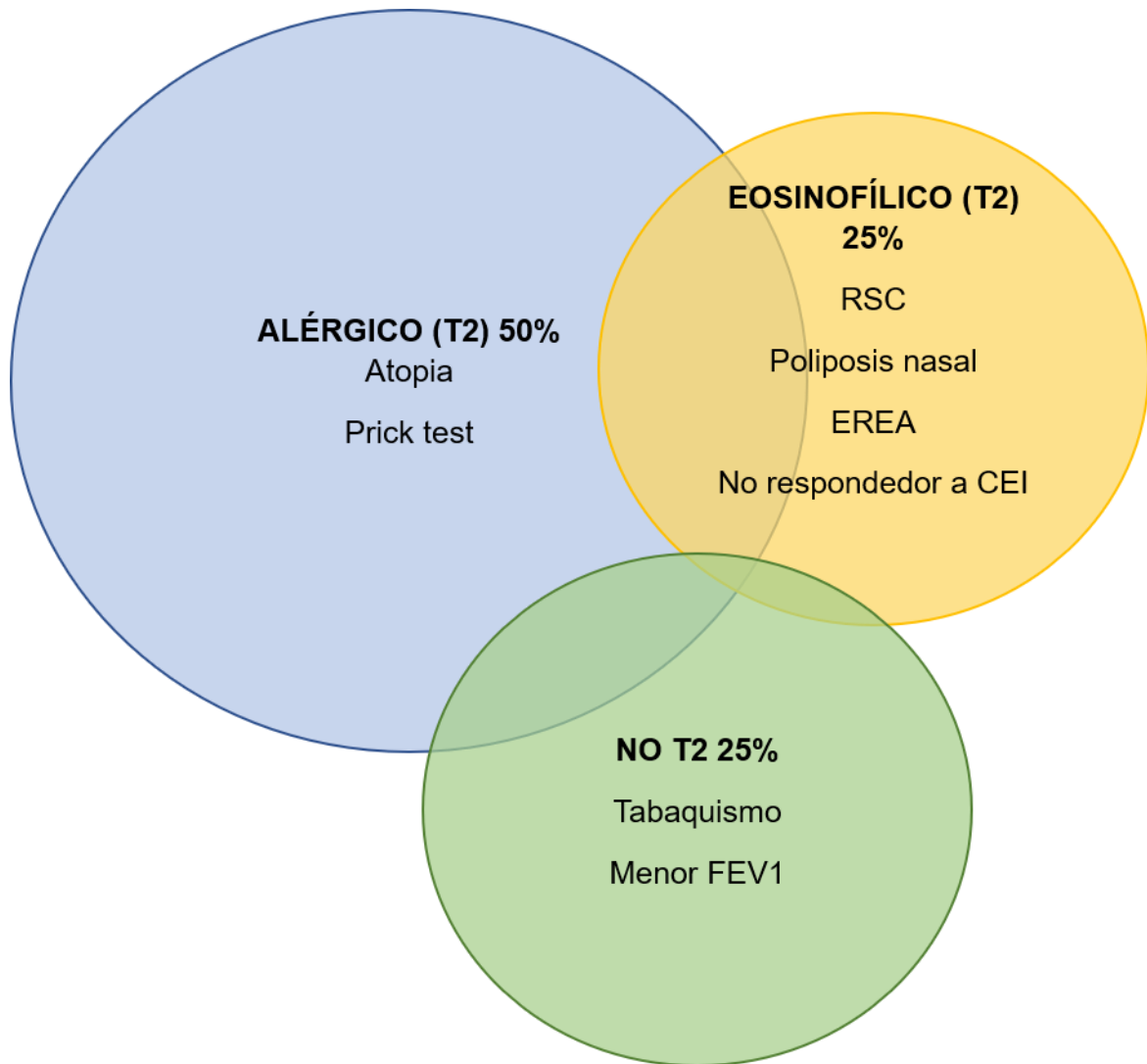


Figura 1.- Fenotipos de asma. RSC (Rinosinusitis crónica). EREA (Enfermedad respiratoria exacerbada por anti inflamatorios no esteroideos). CEI (Corticoesteroides inhalados).³³

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgico (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo.	Glucocorticoides Omalizumab Anti IL-5/IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Anti IL-4 (dupilumab)
Eosinofílico (T2)	Rinosinusitis crónica /poliposis nasal N-ERD (Enfermedad respiratoria exacerbada por AINES) Cortico dependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo. IL-5 Cisteinil leucotrienos	Anti leucotrienos. Anti IL-5/IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Anti IL-4 (dupilumab)
No T2	Menor FEV1 Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Esputo con neutrófilos o paucigranulocítico. Activación Th17 IL-8	Azitromicina

Tabla 3. Fenotipos de asma grave. ³

Columna A Asma predominantemente alérgica	Columna B Asma predominantemente eosinofílica
Asma de inicio temprano	Asma de inicio tardío
Pruebas cutáneas positivas con alergias clínicamente significativas.	Pruebas cutáneas negativas con alergias clínicamente significativas.
IgE >100 UI/mL	IgE <100 UI/mL
Rinitis alérgica	Poliposis nasal
FeNO alto 20-50 ppb	FeNO alto >50 ppb
Eosinófilos basales <300 células/microlitro	Eosinófilos basales >300 células/microlitro

Tabla 4. Diferencias entre asma grave alérgica y eosinofílica. Verificar el número de características relevantes del paciente por columna. Si un paciente tiene más características de la columna A o B, es más probable que tenga asma con predominio alérgico o eosinofílico, respectivamente. Si el paciente comparte características de ambas columnas, es más probable que sufra asma eosinofílica sobrepuesta con asma alérgica ^{9, 10, 11}.

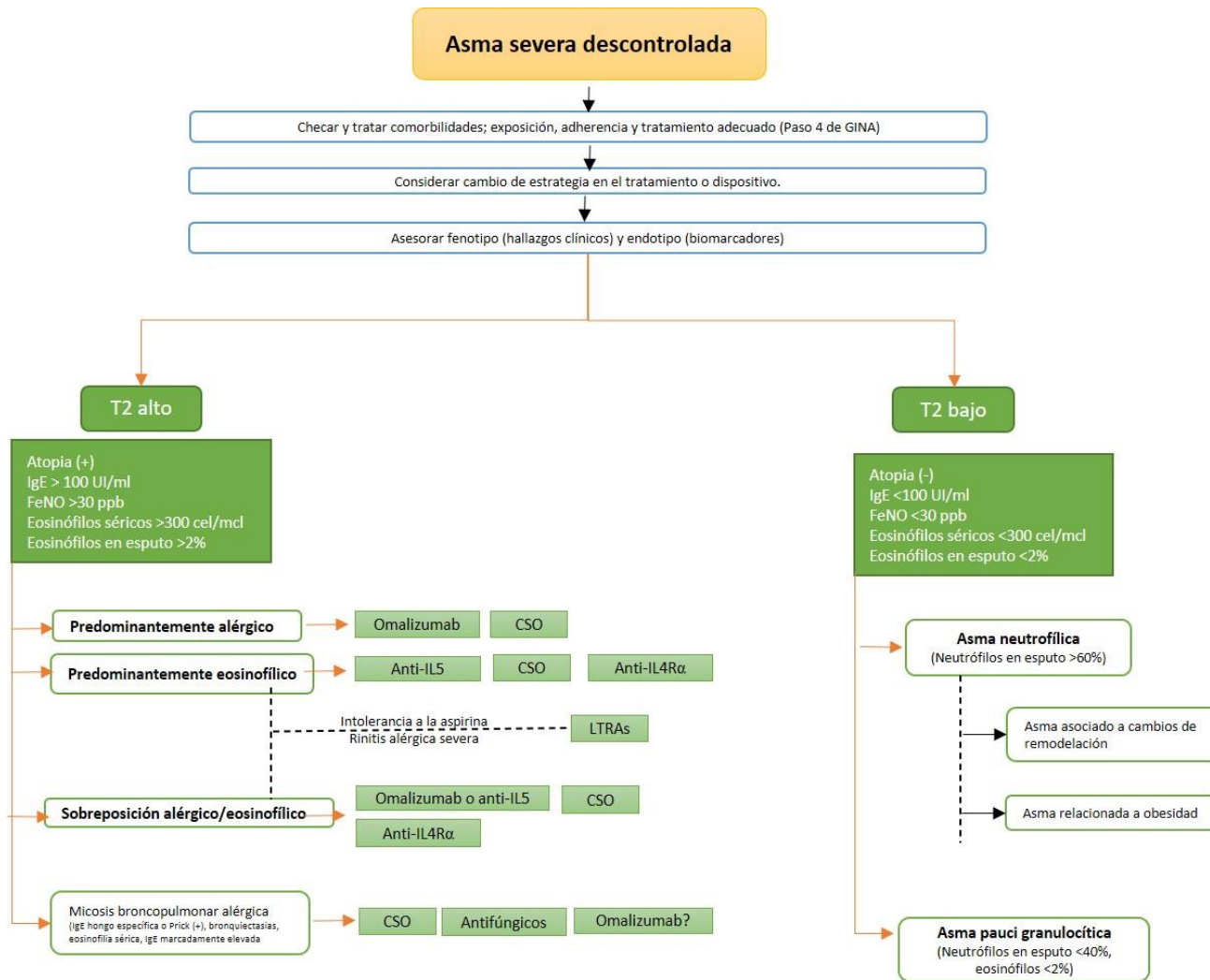


Figura 2.- Fenotipos y endotipos de asma y su implicación en la selección del tratamiento. IgE: Inmunoglobulina E. FeNO: Fracción exhalada de nitrógeno. CSO: corticoesteroides orales. Anti-IL5: anticuerpo anti interleucina 5. Anti-IL4a: Anticuerpo anti receptor alfa de interleucina 4. LTRAs: Antagonistas de receptor de leucotrienos. Algoritmo adaptado de Zervas et al. ¹⁰

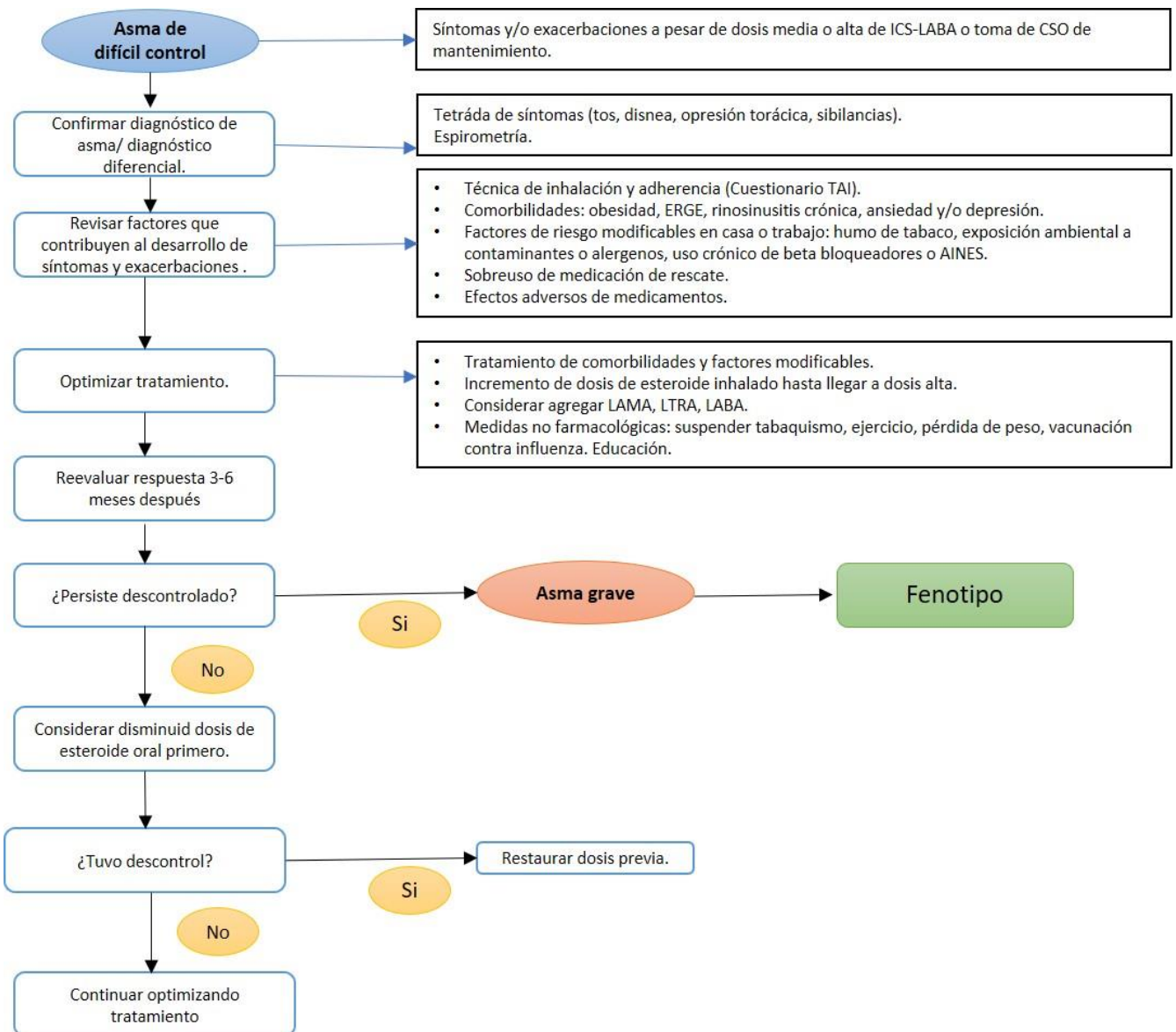


Figura 3.- Algoritmo adaptado de Bel et al, para la evaluación de los pacientes con asma moderado grave.¹⁷

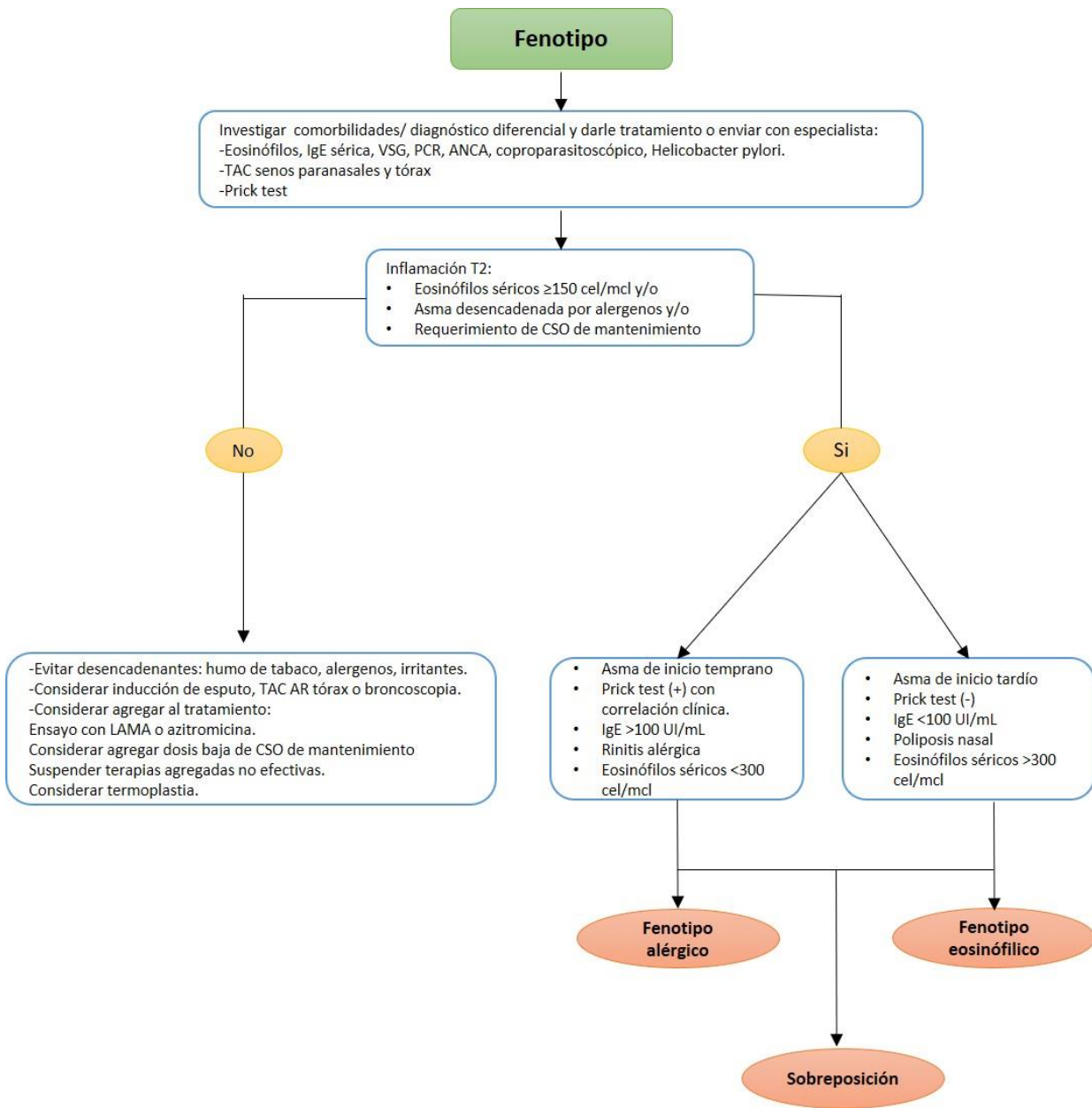


Figura 4.- Algoritmo empleado para la agrupación en fenotipos de los pacientes con asma moderado grave. Adaptado de Zervas et al. ¹⁰

