



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

**ENDOTIPOS Y FENOTIPOS DEL ASMA Y SU RELACIÓN
CON EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE PACIENTES
MAYORES DE 12 AÑOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2022**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

DIEGO BALLESTEROS GONZÁLEZ

DIRECTORAS DE TESIS

**CAROL VIVIAN MONCAYO COELLO
MARÍA ISABEL ROJO GUTIERREZ**



CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

ENDOTIPOS Y FENOTIPOS DEL ASMA Y SU RELACIÓN CON EL
CONTROL Y TRATAMIENTO DE PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS EN
EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2022

NUMERO DE REGISTRO
HJM 034/23-R

DIEGO BALLESTEROS GONZÁLEZ
TESISTA

CAROL VIVIAN MONCAYO COELLO
DIRECTORA DE TESIS

MARÍA ISABEL ROJO GUTIERREZ
CO-DIRECTORA DE TESIS

ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

ERIK EFRAIN SOSA DURAN
JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a aquellas personas que hicieron posible cumplir este sueño.

A mi madre, mi ejemplo de vida, quién estuvo conmigo en las buenas y sobre todo en las malas, quien siempre me ha dado su apoyo incondicional en las decisiones que he tomado y quien nunca descansó para darnos lo mejor. Te amo.

A las doctoras Carol Vivian Moncayo Coello y María Isabel Rojo Gutiérrez, dos grandes personas con quien tuve la suerte de coincidir. Gracias por su apoyo y sobre todo por confiar en mi aun cuando yo no lo hacía. Mi siguiente meta será ser tan grandes como ustedes, aunque sé que me faltaría otra vida para lograrlo, siempre serán mi gran ejemplo a seguir. Para mí siempre será un gran orgullo decir que fueron mis maestras.

A los doctores del servicio de Alergia e Inmunología, Leticia Hernández Nieto, Jaime Mellado Ábrego, Gloria Castillo Narváez y César Daniel Alonso Bello, quienes me orientaron en todo momento en esta disciplina y me permitieron aprender de ellos.

Al Hospital Juárez de México quien desde mi época de estudiante de medicina ha sido mi segundo hogar y donde se me brindaron las herramientas necesarias para cumplir mis objetivos.

A todos los pacientes que tuve la dicha de conocer y atender. Gracias porque a través de sus malestares me permitieron aprender y crecer como persona. Esto es por y para ustedes.

“Tanto si crees que puedes hacerlo como si no, en los dos casos tienes razón.”

-Henry Ford-

ABREVIATURAS

ACT: Asthma Control Test

ATS: American Thoracic Society

CI: corticoesteroide inhalado

FDA: Food and Drug Administration

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: capacidad vital forzada

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma

GINA: Global Initiative for Asthma

IgE: inmunoglobulina E

IL: interleucina

LABA: β 2-agonista de acción prolongada

LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada

MART: tratamiento de rescate y mantenimiento

ppb: partes por billón

SABA: β 2-agonista de acción corta

T2: inflamación tipo 2

TSLP: linfopoyetina estromal tímica

CONTENIDO

1. TÍTULO DE TESIS	1
2. MARCO TEÓRICO.....	1
2.1. INTRODUCCIÓN.....	1
2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA.....	2
2.3. FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA.....	3
2.3.1. <i>Fenotipos del asma</i>	5
2.3.2. <i>Endotipos del asma</i>	8
2.4. DIAGNÓSTICO DEL ASMA	9
2.4.1. <i>Espirometría</i>	11
2.4.2. <i>Prueba de broncodilatación</i>	11
2.4.3. <i>Prueba de provocación bronquial</i>	11
2.5. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN EN EL ASMA	11
2.5.1. <i>Eosinófilos</i>	12
2.5.2. <i>Neutrófilos</i>	12
2.5.3. <i>IgE total</i>	13
2.5.4. <i>Pruebas cutáneas/IgE específica</i>	13
2.5.5. <i>Fracción Exhalada de óxido nítrico (FeNO)</i>	13
2.6. TRATAMIENTO DEL ASMA	15
2.6.1. <i>Relación de los fenotipos y endotipos del asma con el tratamiento</i>	19
2.7. CONTROL DEL ASMA	20
3. JUSTIFICACIÓN	21
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21

5. HIPÓTESIS	21
6. OBJETIVOS	21
6.1. OBJETIVO GENERAL	21
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
7. METODOLOGÍA	22
7.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.	22
7.2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.	22
<i>7.2.1. Tipo de población.....</i>	<i>22</i>
<i>7.2.2. Tamaño de muestra.....</i>	<i>22</i>
<i>7.2.3. Criterios de selección</i>	<i>22</i>
7.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	23
7.4. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	25
7.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
8. RESULTADOS	27
9. DISCUSIÓN	31
10. CONCLUSIONES	33
11. LIMITACIONES	34
12. ASPECTOS ÉTICOS.....	34
13. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.	34
14. BIBLIOGRAFÍA	35
15. ANEXOS.....	39

1. TÍTULO DE TESIS

ENDOTIPOS Y FENOTIPOS DEL ASMA Y SU RELACIÓN EN EL CONTROL Y TRATAMIENTO EN
PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE ENERO A
DICIEMBRE DE 2022

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Introducción

El asma (código J45 en la Clasificación Internacional de Enfermedades) se considera un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías diferentes (1). El asma según la definición de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) menciona que es *“una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o de manera espontánea”* (2). Los factores ambientales, la atopia, el genoma y los determinantes sociales de la salud influyen en la incidencia, la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad relacionadas con este síndrome crónico (3). El asma persistente y grave ocurre con frecuencia al mismo tiempo con una prevalencia del 5% al 10% de todos los pacientes con asma y consume una gran proporción de los recursos generales para el asma (4). A lo largo del tiempo se reconoce cada vez más que el asma cuenta con diferentes mecanismos y vías subyacentes que se traducen en respuestas variables al tratamiento estándar en los diferentes fenotipos clínicos (5). El tratamiento del asma debe realizarse de manera personalizada, para esto, es fundamental definir y seleccionar pacientes para caracterizar las

condiciones clínicas individuales por lo que recientemente se han realizado múltiples estudios que recomiendan definir el endotipo, fenotipo, teratipo y biomarcadores que representan las principales claves en medicina de precisión/personalizada (6). En resumen el asma es una enfermedad heterogénea, con múltiples procesos patológicos subyacentes, donde se describen grupos reconocibles de características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas a menudo se denominan “*fenotipos de asma*” (7). En pacientes con asma más grave, existen algunos tratamientos guiados por fenotipo disponibles (5). La capacidad de definir los endotipos de asma utilizando características clínicas y biomarcadores impulsará a los médicos hacia un manejo aún más personalizado del asma y una atención basada en la precisión en el futuro (8).

2.2. Epidemiología del asma

El asma es un síndrome clínico heterogéneo que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo (9). Es la enfermedad crónica infantil más común (4). La prevalencia, la gravedad y la mortalidad del asma varían a nivel mundial (10). El asma es una enfermedad respiratoria crónica común que afecta al 1-18% de la población en diferentes países (11). El asma es una enfermedad que sufre cerca del 8% de la población en México, entre cuyos factores de incidencia se encuentra la mala calidad del aire de las ciudades (12). El *Global Burden of Disease* en el año 2015 reporta que la prevalencia del asma ha aumentado en todo el mundo, desde 1990 a 2015 se observó un incremento en la prevalencia del 12,6 % y la tasa de mortalidad estandarizada por edad ha disminuido casi un 60 % (13). Este aumento de prevalencia afecta principalmente a personas de mediana edad y a mujeres; esto explicarse por un aumento del asma alérgica, con estabilización de la no alérgica (13). Según la OMS se estima que, en 2019, el asma afectó a 262 millones de personas y causó 461 000 muertes (3). En el año 2020 en México, el asma se ubicó dentro de las primeras 20 causas de enfermedad, y del total de casos registrados, cerca del 24% se presentó en el grupo de edad de 5 a 14 años (14).

2.3. Fisiopatología del asma

Anteriormente se consideraba que el asma era un diagnóstico sencillo con tratamientos estandarizados para todos los pacientes; sin embargo, ahora se reconoce que es un trastorno heterogéneo y multifactorial con una variedad de factores genéticos y ambientales en los que las terapias dirigidas dan como resultado un mejor control del asma (15).

Las causas del asma permanecen desconocidas, pero se han identificado factores de riesgo y las interacciones gen-ambiente son importantes (16). Se sabe que la genética juega un papel, con asma con heredabilidad que oscila entre el 35% y el 95% (17).

Los estudios de asociación del genoma completo del asma en niños y adultos han identificado una asociación entre polimorfismos para *IL33*, *IL1RL1/IL18R1*, *HLA-DQ*, *SMAD3* e *IL2RB9* y el locus en el cromosoma 17q21, incluidos los genes *ZPBP2*, *GSDMB* y *RMDL3*, los cuales implican anomalías en la función de la barrera epitelial y las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas que contribuyen al asma (18).

Los alérgenos, las infecciones, la obesidad, las hormonas, el humo del tabaco, el ejercicio, el aire frío, las mutaciones genéticas y la eosinofilia sistémica se encuentran entre los factores conocidos que inducen la inflamación crónica de las vías respiratorias que conduce a la obstrucción de las vías respiratorias y a la hiperreactividad bronquial (19)(ver tabla 1).

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 las citoquinas (IL25, IL-33 y TSLP),

también llamadas alarminas, lo que estimula la diferenciación y activación de los linfocitos T a Th1 Th2 y Th17 (20).

Factores de riesgo	Evidencia	Asociación
FACTORES DEL HUÉSPED		
Atopia	C	OR 3,5 (2,3-5,3)
Menarquia temprana	C	OR 1,08 (1,04-1,12)
Obesidad	B	RR 1,50 (1,22-1,83)
Hiperrespuesta bronquial	C	OR 4,2 (1,92-9,23)
Rinitis	C	OR 3,21 (2,21-4,71)
	C	OR 4,16 (3,57-4,86)
	C	RR 3,53 (2,11-5,91)
FACTORES PERINATALES		
Edad de la madre	C	OR 0,85 (0,79-0,92) 1,4
Preeclampsia	C	OR 4,01 (1,11-14,43)
Prematuridad	B	OR 2,81 (2,52-3,12) 2
	B	OR 1,37 (1,17-1,62) 3
	C	OR 4,30 (2,33-7,91)
Cesárea	C	HR 1,52 (1,42-1,62)
Ictericia neonatal	C	OR 1,64 (1,36-1,98)
Lactancia	C	OR 0,88 (0,82-0,95) 4
	B	OR 0,70 (0,60-0,81) 4
Consumo de tabaco durante la gestación	C	OR 1,72 (1,11-2,67)
	A	OR 1,85 (1,35-2,53)
	C	OR 2,70 (1,13-6,45)
Dieta de la madre	C	OR 1,65 (1,18-2,31)
	C	OR 0,49 (0,27-0,90) 2,4
	A	OR 0,54 (0,33-0,88) 5,4
	C	OR 0,33 (0,11-0,98) 4
Dieta del lactante	A	OR 0,86 (0,78-0,95) 6,4
	A	RR 0,66 (0,47-0,94) 7,4
Función pulmonar del neonato	C	OR 2,10 (1,12-3,93)
FACTORES AMBIENTALES		
Aeroalérgenos	C	OR 0,49 (0,29-0,83) 1
	C	OR 0,68 (0,49-0,95) 1
Alérgenos laborales	C	RR 2,2 (1,3-4,0)
	C	OR 0,55 (0,43-0,70) 1
Infecciones respiratorias	C	OR 0,52 (0,29-0,92) 1
	C	RR 3,9 (1,7-8,5)
	C	HR 1,43 (1,15-1,77)
Tabaco	C	HR 1,21 (1,00-1,45) 1
Contaminación ambiental	A	OR 1,34 (1,17-1,54)
FÁRMACOS		
Paracetamol	C	OR 1,26 (1,02-1,58)
Antiácidos	A	RR 1,45 (1,35-1,56)
	B	OR 1,12 (0,88-1,42) 1
	C	OR 0,6 (0,4-0,96) 4
Antibióticos	C	HR 1,23 (1,20-1,27) 1
	C	OR 1,75 (1,40-2,17) 1
Terapia hormonal sustitutiva	C	HR (1,54 (1,13-2,09)

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de asma (tomado de referencia 2)

Respuesta Th1: típicamente se activa en infecciones, particularmente virus. Los virus aumentan el IFN- γ y la IL-27, que ayudan a eliminar el patógeno pero también están involucrados en la inflamación de las vías respiratorias (4).

Respuesta Th2: Las células dendríticas en las vías respiratorias presentan alérgenos inhalados a las células T vírgenes, activando la producción de células Th2 que liberan citoquinas Th2 que incluyen: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 que a su vez, estimulan a las células B para que liberen IgE. Luego, la IgE promueve la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores (histamina y leucotrienos) que causan la broncoconstricción. Estos mecanismos son perpetuados por citocinas como IL-25, IL-33 y TSLP. IL-25 induce la expresión de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, mientras que IL-33 activa las células dendríticas para producir IL-5 e IL-13. IL5 es importante para mantener los eosinófilos, mientras que IL-9 e IL-13 contribuyen a la producción de moco (16).

Respuesta Th17: Las células Th17 producen tanto IL-17 como IL-22, que inducen la remodelación de las vías respiratorias del asma. La IL-17 promueve la infiltración de neutrófilos en las vías respiratorias e induce la transición morfológica epitelial a mesenquimatosa de las vías respiratorias, mientras que la IL-22 aumenta la masa del músculo liso (21).

2.3.1. Fenotipos del asma

Como se ha mencionado anteriormente, el asma ahora se considera un diagnóstico general para varias enfermedades con mecanismos distintos (endotipos) y presentaciones clínicas variables (fenotipos) (10,22).

Los fenotipos son características compartidas por algunos pero no todos los pacientes con asma y pueden incorporar datos clínicos, fisiológicos, de laboratorio y/o moleculares. Una ventaja de

clasificar a los pacientes en fenotipos específicos de asma es que puede brindar atención personalizada (20).

En el año 2010, Moore. Et al desarrollaron el Programa de Investigación del Asma Severa (SARP, por sus siglas en inglés) en pacientes con asma grave (aproximadamente el 70 %); se identificaron 5 fenotipos dominantes mediante un análisis de las características clínicas y fisiológicas de la enfermedad, se recopilaron datos demográficos, de función pulmonar y de uso de medicamentos, y se seleccionaron 34 variables fenotípicas centrales para determinar si se podían identificar fenotipos clínicamente significativos ha identificado cinco grupos fenotípicos de asma grave, incluidos tres grupos en adultos y dos grupos en niños. Estos grupos se distinguen por la edad de inicio, la sensibilización a los alérgenos, la función pulmonar, los medicamentos, la utilización de la atención médica y las comorbilidades (23).

Los fenotipos descritos por el SARP y otros estudios realizados sobre determinación de fenotipos de asma se describen en la tabla 2.

Sin embargo, la utilidad de los fenotipos es limitada ya que estos fenotipos están agrupados por características observables sin conexión con el proceso de la enfermedad subyacente (11).

El asma de inicio en la niñez y en la edad adulta difiere en cuanto a la proporción de sexos, los desencadenantes de la exacerbación, las comorbilidades y la gravedad, y la genética, lo que sugiere que estos pueden tener características que no se superponen, la sensibilización medida por niveles elevados de IgE sérica, función pulmonar baja y aumento de la hiperreactividad de las vías respiratorias se han asociado con asma más grave o persistente (24).

En general, el asma de inicio en adultos es más grave, tiene una tasa de remisión más baja y no es tan frecuentemente asociada con alergia en comparación con el asma de inicio en la niñez.

	SARP6	Leicester, Reino Unido ⁷	U-BIOPRED8	Yan et al ¹⁴	Simpson et al ¹³
Metodología	Agrupamiento jerárquico no supervisado de varianza mínima Ward de características clínicas	Agrupación no supervisada de K-medias de características clínicas y porcentajes de eosinófilos en esputo	Partición no supervisada alrededor de medoides agrupación de características clínicas	K-significa agrupación no supervisada de la expresión génica del esputo	Agrupación manual de pacientes que usan cortes de células inflamatorias de esputo
Tamaño del estudio (n. ^o)	726	187	266	100	93
Clústeres	(1) Enfermedad alérgica leve de aparición temprana (2) Enfermedad alérgica moderada de aparición temprana (3) Enfermedad no alérgica eosinofílica de inicio tardío (4) Enfermedad alérgica eosinofílica grave de aparición temprana (5) Asma grave neutrofílica no alérgica de inicio tardío con flujo de aire fijo	(1) Asma grave alérgica de aparición temprana (2) Asma no eosinofílica con mayor predominio femenino (3) Síntoma de inicio temprano predominante con eosinófilos mínimos cuenta (4) Inflamación eosinofílica de inicio tardío con predominio masculino	(1) Moderado a severo asma con alergia y recuentos bajos de eosinófilos (2) Sobrepeso a obeso severo tardío inicio de asma con la menor alergia, obstrucción grave de las vías respiratorias, recuento alto de eosinófilos e historial de tabaquismo (3) Enfermedad grave de inicio tardío similar al grupo 2 pero más con más alergias y antecedentes de no fumar (4) Pacientes mujeres obesas con asma severa y exacerbaciones frecuentes pero función pulmonar normal y alergia	(1) Asma grave con asma casi fatal ataques, recuentos altos de eosinófilos y niveles más bajos prebroncodilatador FEV1 (2) Asma grave con antecedentes de más hospitalizaciones y menos alérgico (3) Asma atópica leve con el uso más bajo de corticosteroides inhalados	(1) eosinofílica (2) neutrofílica (3) Granulocítico mixto (recuentos altos de eosinófilos y neutrófilos) (4) asma paucigranulocítica (recuento bajo de eosinófilos y neutrófilos)

Tabla 2. Fenotipos de asma (Tomado de referencia 8)

Recientemente, se realizó un estudio que comparó la arquitectura genética del asma de inicio en la niñez y en la edad adulta mediante estudios de asociación del genoma (GWAS) y encontró que el riesgo genético del asma de inicio en la edad adulta es en gran medida un subconjunto del riesgo genético de asma de inicio en la niñez, pero con tamaños de efecto más pequeños en general (15).

En la práctica clínica destacan 3 fenotipos de AGNC con implicaciones en la decisión terapéutica: Fenotipo alérgico-T2, Fenotipo eosinofílico-T2, Fenotipo no T2 (2).

2.3.2. Endotipos del asma

Los endotipos subdividen a los individuos en función de distintos mecanismos funcionales o biológicos que son realizados por una caracterización multiómica, y se han descrito endotipos de asma de acuerdo con perfiles genómicos, transcriptómicos, epigenómicos, proteómicos y/o metabolómicos lo que confiere una gran ventaja al determinar **el perfil inmunológico de un paciente lo cual permite vincular los fenotipos con los endotipos** (25).

En 1999, Wenzel y colaboradores estratificaron el asma en dos endotipos: aquellos con niveles altos y bajos de células T auxiliares tipo 2 (T2). Estos endotipos se denominaron T2 alto y T2 bajo, respectivamente : (17)

- T2 alto generalmente se asocia con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias
- T2 bajo: tiene una inflamación neutrofílica, mixta o paucigranulocítica de las vías respiratorias, medida por citometría cuantitativa de esputo (figura 1).

La definición precisa de los endotipos es fundamental para el tratamiento del asma derivado de las implicaciones terapéuticas y pronósticas inherentes (8).

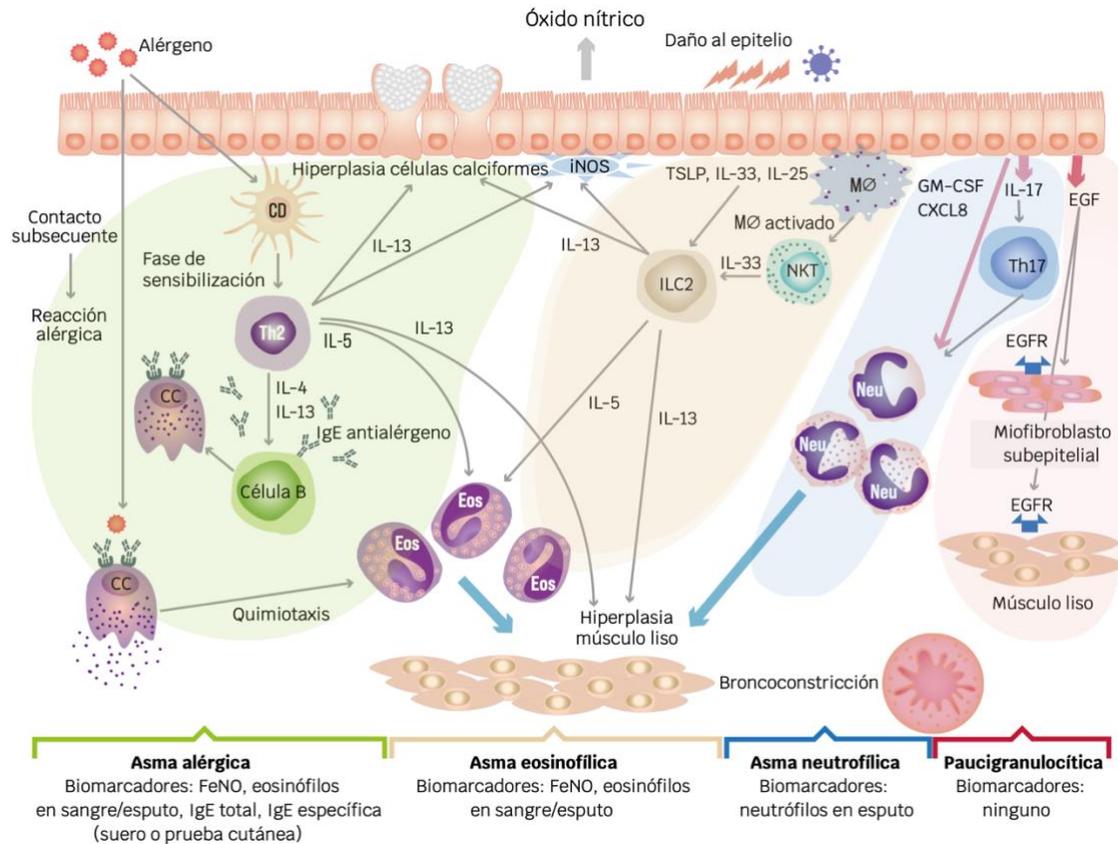


Figura 1. Endotipos de asma (Tomado de referencia 1)

2.4. Diagnóstico del asma

La historia clínica es fundamental para el diagnóstico clínico de asma, los cuatro síntomas y signos cardinales son sibilancias, tos paroxística, disnea y opresión torácica (11).

Los estudios que deben utilizarse para el diagnóstico son aquellos que puedan demostrar la limitación variable al flujo de aire, la respuesta significativa al broncodilatador y pruebas que generen broncoespasmo o hiperrespuesta de la vía aérea a estímulos externos, estos incluyen la espirometría

y pruebas de reto bronquial (figura 2), además para demostrar la sensibilización o no en un paciente se deben realizar pruebas cutáneas con extractos alérgicos para la demostración de asma alérgica (1).

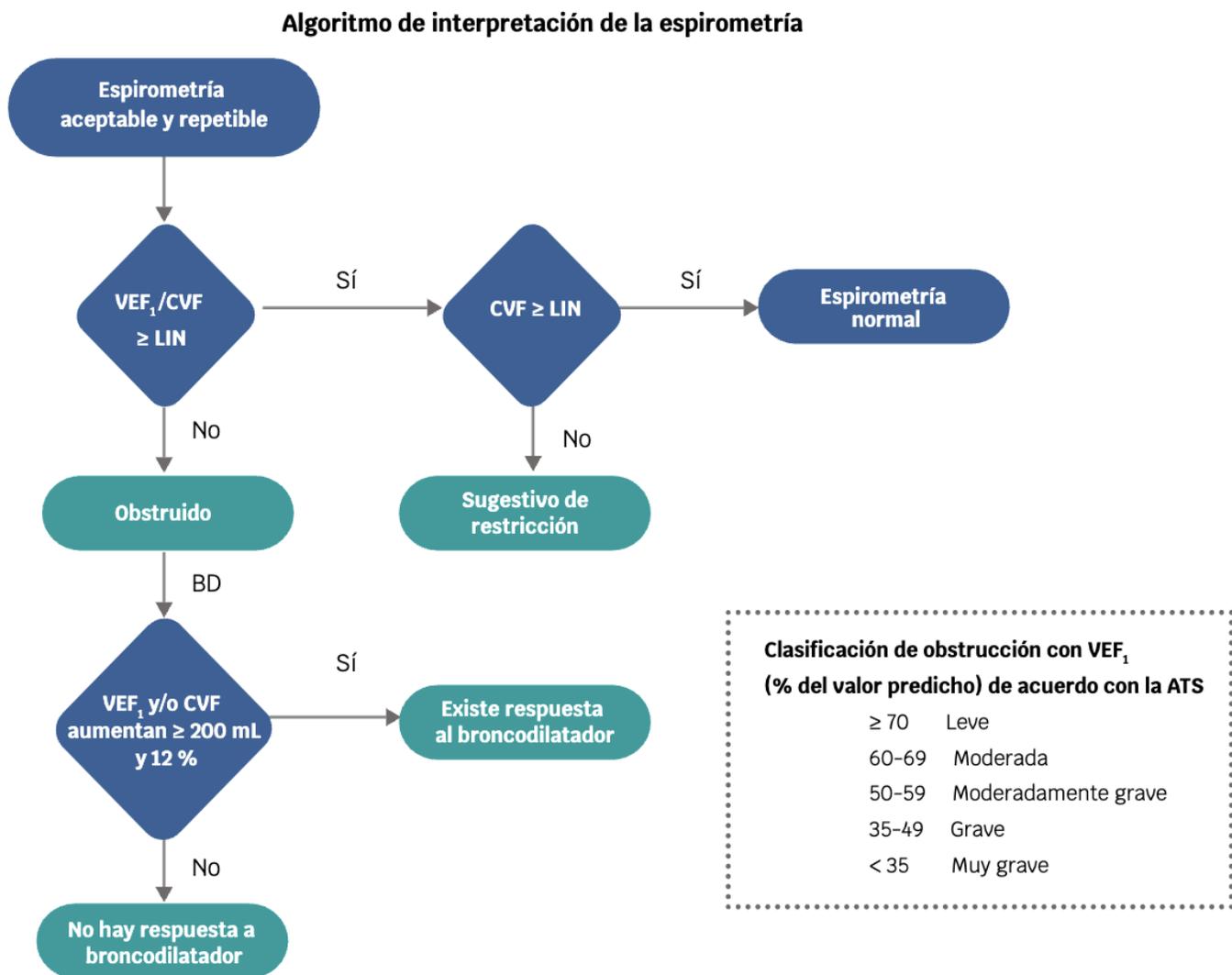


Fig. 2. Interpretación de la espirometría y prueba de broncodilatación (Tomado de referencia 1)

2.4.1. Espirometría

La espirometría es el método diagnóstico de primera elección, los principales parámetros para determinar son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC); los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza de cada paciente. La obstrucción se define como un cociente FEV1 /FVC por debajo de 0.7 (2).

2.4.2. Prueba de broncodilatación

Se administran 4 inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol, o su equivalente y se repete la espirometría a los 15 minutos; se considera como positiva a un aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor basal. Una alternativa a este procedimiento es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) $> 20\%$ (1).

2.4.3. Prueba de provocación bronquial

Se pueden emplear agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, como la adenosina monofosfato, el manitol o la solución salina hipertónica, se considera positiva cuando se produce una disminución del 20 % en el FEV1 con respecto al valor basal (2).

2.5. Biomarcadores de inflamación en el asma

Un biomarcador se define como un indicador medible que demuestra la presencia y/o gravedad de las enfermedades o su respuesta a un tratamiento con puntos de corte claros; en cuanto a la predicción, diagnóstico o seguimiento de enfermedades, los biomarcadores están ganando importancia en la práctica clínica ya que proporcionan una forma objetiva y medible de caracterizar una enfermedad (26).

La inflamación Th2 se ha relacionado con un subconjunto de pacientes con asma grave y se ha centrado principalmente en los niveles de IgE y el recuento de eosinófilos en sangre; un análisis retrospectivo de pacientes con asma, que comparó la reversibilidad de las vías respiratorias alta y baja con broncodilatadores, sugirió que la reversibilidad de las vías respiratorias bajas tiene biomarcadores más altos de respuestas inmunitarias Th2 y un mejor control de la enfermedad (5).

Los biomarcadores de asma tradicionales incluyen eosinófilos, neutrófilos, IgE, periostina, fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y leucotrienos. Si bien se están estudiando muchos otros biomarcadores en el asma, como las citocinas, la dipeptidil peptidasa-4 y los compuestos orgánicos volátiles, existen datos limitados sobre la utilidad del uso de estos biomarcadores en la práctica clínica. (22)

La evaluación de biomarcadores en pacientes con asma puede ayudar en el diagnóstico de endotipos, sin embargo, el manejo dirigido por biomarcadores aún es limitado y actualmente solo es útil en endotipos de asma seleccionados (10).

2.5.1. Eosinófilos.

Los eosinófilos en suero y esputo se pueden usar para diagnosticar el asma eosinofílica y pueden estar elevados tanto en el asma alérgica como en la no alérgica. Aunque la eosinofilia en el esputo es más precisa, la eosinofilia sérica puede servir como marcador sustituto de la eosinofilia en el esputo (1).

2.5.2. Neutrófilos.

Mientras que los eosinófilos suelen estar elevados en los endotipos de asma Th2, el endotipo Th17 predomina en el asma neutrofílica, donde hay un aumento de neutrófilos en suero y esputo.

Sin embargo, algunos pacientes con asma neutrofílica no tienen neutrofilia periférica elevada, aunque todavía se sospecha que tienen asma neutrofílica en ausencia de eosinofilia periférica (16).

2.5.3. IgE total

Es bien sabido que los niveles séricos de IgE y la sensibilización alérgica están elevados en todas las formas de asma alérgica. Las citoquinas Th2 IL-4 e IL-13 activan la recombinación de cambio de clase de IgM para producir niveles elevados de IgE. La inmunoterapia anti-IgE es un tratamiento eficaz en pacientes con asma alérgica, aunque no se recomienda de forma rutinaria la monitorización de los niveles séricos de IgE para evaluar la respuesta al tratamiento (27).

2.5.4. Pruebas cutáneas/IgE específica

Los anticuerpos IgE específicos contra los alérgenos ambientales y las pruebas cutáneas con extractos alérgicos sugieren sensibilización y están asociados con el asma alérgica. Es importante tener en cuenta que la sensibilización por sí sola puede no ser clínicamente relevante porque la interpretación de las pruebas cutáneas y la IgE específica para extractos de alérgenos completos se basa en puntos de corte arbitrarios, que no distinguen entre sensibilizaciones patológicas y benignas. La sensibilización patológica es la sensibilización asociada con síntomas clínicos, mientras que la sensibilización benigna es la sensibilización sin síntomas (21).

2.5.5. Fracción Exhalada de óxido nítrico (FeNO).

La medición del óxido nítrico exhalado tiene ventajas sobre otros biomarcadores porque se mide de forma fácil y no invasiva en el consultorio (28). En las células epiteliales bronquiales, el óxido nítrico es producido por la óxido nítrico sintasa inducible, que está regulada al alza por IL-4 e IL-13. El óxido nítrico puede ser beneficioso en el asma al estimular la broncodilatación y la relajación del músculo liso de las vías respiratorias a través del GMP cíclico, pero también puede ser perjudicial al

aumentar la secreción de moco, la extravasación de plasma y la lesión celular. Se usa más comúnmente como marcador para el asma alérgica (4,8). Se ha demostrado que FeNO disminuye con el tratamiento con omalizumab y con la adherencia a los corticosteroides inhalados (28).

Como hemos mencionado en el presente trabajo, en los diferentes estudios e investigaciones acerca de los endotipos y fenotipos del asma son muy heterogéneos y presentan características inmunopatológicas variadas y por lo mismo un endotipo puede estar presente en varios fenotipos y viceversa. Por lo anterior, y acorde a algunos autores podemos concluir que existen 2 grandes grupos de fenotipos/endotipos de asma y para fines de este trabajo se tomarán en cuenta: **con inflamación T2 alto y T2 bajo.**

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (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/Anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/Anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Tabla 3. Fenotipos/Endotipos del asma (Tomada de referencia 2)

2.6. Tratamiento del asma

La principal meta del tratamiento es lograr y mantener el control de la enfermedad de la manera más pronta posible, prevenir las exacerbaciones y la obstrucción del flujo aéreo, así como reducir la mortalidad (2). Actualmente la GINA considera 5 pasos de tratamiento (figura 3) (11).

El tratamiento debe ser personalizado y se basa en un tratamiento farmacológico ajustado, medidas de supervisión, control ambiental y educación para el asma (2).

Los medicamentos para tratar el asma pueden usarse como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados “de rescate” (23).

Los medicamentos de control o mantenimiento son aquellos que se administran continuamente durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (CI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (LTRA), agonistas b2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab). Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción; entre ellos se encuentran los agonistas b2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (8).

Actualmente se consideran a los glucocorticoides inhalados como los antiinflamatorios principales para el manejo de control en todos los pasos del asma (3).

A partir de las dosis de CI (tabla 4) se llega a los conceptos de *asma difícil de tratar* que se define como el asma que no se controla a pesar del uso de CI-LABA en dosis medias o altas o que requiere un tratamiento con ICS-LABA en dosis altas; y de *asma grave* es el asma que no se controla a pesar de la adherencia al tratamiento optimizado con dosis altas de ICS-LABA, o que empeora cuando se reduce el tratamiento con dosis altas. Aproximadamente del 3 al 10% de las personas con asma tienen asma grave (11).

Corticosteroide inhalado	Adultos y adolescentes		
	Baja	Intermedia	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)*	200–500	>500–1000	>1000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100–200	>200–400	>400
<u>Budesonida</u> (DPI)	200–400	>400–800	>800
<u>Ciclesodina</u> (HFA)	80–160	>160–320	>320
<u>Furoato de fluticasona</u> (DPI)	100	n.a.	200
Propionato de fluticasona (DPI)	100–250	>250–500	>500
Propionato de fluticasona (HFA)	100–250	>250–500	>500
<u>Furoato de mometasona</u>	110–220	>220–440	>440
<u>Acetónido de triamcinolona</u>	400–1000	>1000–2000	>2000

Tabla 4. Corticoesteroides inhalados y dosis (en microgramos) baja, media y alta para asma (Tomada de referencia 11)

Biológicos

Omalizumab: anti-IgE, reduce exacerbaciones en pacientes con sensibilización a aeroalergenos perenne (38-53%), FeNO >20 o Eosinofilos >2% predicen buena respuesta (25)

Dupilumab: Anti-IL-4R α , disminuye exacerbaciones 47.7%, eosinofilos >150, FeNO >20 hasta los 6 años y >25 en >12años (4)

Anti IL-5: Mepolizumab y reslizumab se unen directamente a IL-5 y evitan que IL-5 se una a IL-5Ra en los eosinófilos, mientras que benralizumab se une directamente a IL-5Ra para bloquear la unión de IL-5 a su receptor, se recomiendan como tratamiento complementario para el asma eosinofílica grave (>300 eosinófilos) (29).

ADULTOS Y ADOLESCENTES MAYORES DE 12 AÑOS

Tratamiento personalizado para el manejo de asma:

Evalúe, Ajuste el tratamiento, Revise la respuesta

Síntomas
Exacerbaciones
Efectos secundarios
Función pulmonar
Satisfacción del paciente



Confirmación del diagnóstico de ser necesario
Control de síntomas y factores de riesgo modificables (incluida la función pulmonar)
Comorbilidades
Técnica para usar el inhalador y adherencia al tratamiento
Objetivo del paciente

Tratamiento de los factores de riesgo modificables y comorbilidades
Estrategias no farmacológicas
Educación y formación de habilidades
Medicamentos para el asma

Opciones de medicamentos para el asma:

Aumentar o disminuir el tratamiento según las necesidades individuales del paciente

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO CONTROLADOR PREFERIDO
para prevenir exacerbaciones y controlar síntomas

Otras opciones de tratamiento controlador

TRATAMIENTO DE RESCATE PREFERIDO

Otras opciones de rescate

PASO 1

ICS-formoterol a dosis bajas según sea necesario*

ICS a dosis bajas cada vez que se toma SABA¹

PASO 2

Corticosteroides inhalados a dosis bajas (ICS) diario, o ICS-formoterol a dosis bajas según sea necesario*

Antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA), o ICS a dosis bajas cada vez que se toma SABA¹

ICS-formoterol a dosis bajas según sea necesario*

PASO 3

Dosis bajas ICS-LABA

Dosis intermedias ICS, o dosis bajas ICS+LTRA²

ICS-formoterol a dosis bajas según sea necesario*

PASO 4

Dosis intermedias ICS-LABA

Dosis altas ICS, agregue tiotropio, o agregue LTRA²

PASO 5

Dosis altas de ICS-LABA
Refiera para investigación fenotípica agregue terapia, e.g. tiotropio, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Agregue dosis bajas de OCS, pero considere efectos secundarios

Agonistas beta₂ de acción corta (SABA) según sea necesario

Fig. 3. Tratamiento para el asma (Tomado de referencia 11)

2.6.1. Relación de los fenotipos y endotipos del asma con el tratamiento

Los asmáticos sin una fuerte caracterización de inflamación tipo 2 a menudo muestran una respuesta deficiente a los corticosteroides y pueden ser difíciles de manejar (30).

Fahy en 2015 describe las características clínicas y de tratamiento acorde a los 2 grandes grupos de endotipos del asma: (20)

T2 alto

- Asma más grave
- Eosinofilia sistémica y de las vías respiratorias
- Respuesta a los glucocorticoides
- Capacidad de respuesta a los inhibidores de la inflamación tipo 2

T2 bajo

- Asma menos grave
- Ausencia de vía aérea y eosinofilia sistémica
- Falta de respuesta a los glucocorticoides
- Falta de respuesta a los inhibidores de la inflamación tipo 2

Además como se mencionó previamente, estos biomarcadores pueden predecir la respuesta al tratamiento biológico (13).

2.7. Control del asma

Como se mencionó previamente, el objetivo del tratamiento es disminuir la intensidad y aparición de síntomas y reducir exacerbaciones, la GINA evalúa el control con el cuestionario Asthma Control TEST (ACT) (tabla 5), aunque también se menciona un valor de FEV1<80% como indicativo del descontrol de asma independientemente de los síntomas (20).

<i>En las últimas 4 semanas el paciente ha estado</i>			<i>Bien controlado</i>	<i>Parcialmente controlado</i>	<i>Mal controlado</i>
¿Síntomas diurnos + 2 veces a la semana?	Sí	No	Ninguno de ellos	1-2 de ellos	3-4 de ellos
¿Algún despertar nocturno debido al asma?	Sí	No			
¿Ha precisado medicación de rescate + de 2 veces por semana?	Sí	No			
¿Alguna limitación de la actividad debida al asma?	Sí	No			

Tabla 5. Control del asma (Tomada de referencia 11)

3. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de primera línea del asma son los corticosteroides inhalados ya que controlan la inflamación presente en la enfermedad. Acorde con las guías GINA, GEMA y MIA, los pacientes se consideran como asma de difícil control/asma grave cuando requieren dosis media-altas de estos fármacos con o sin medicamentos controladores adyuvantes; un factor que influye en estas respuestas variables al tratamiento y por lo tanto al control del asma, se atribuyen en gran parte al fenotipo/endotipo del paciente asmático.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación en el tratamiento y el control del asma de acuerdo con el Endotipo/fenotipo encontrado en pacientes mayores de 12 años en el Hospital Juárez de México de enero a diciembre de 2022?

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con fenotipo T2 alto tienen una mejor respuesta al tratamiento con corticosteroides inhalados con o sin otros medicamentos coadyuvantes y un mejor control de la enfermedad.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Determinar la relación de los fenotipos y endotipos de asma con el control de la enfermedad y el tratamiento

6.2. Objetivos específicos

- Determinar los fenotipos/endotipos de asma por medio de biomarcadores
- Correlacionar el fenotipo/endotipo con el control clínico de la enfermedad
- Correlacionar el fenotipo/endotipo de asma con el tratamiento acorde a los pasos de la guía GINA

7. METODOLOGÍA

7.1. Diseño de la investigación.

- Estudio retrospectivo, observacional, muestreo no aleatorio consecutivo, analítico.
- Tamaño de muestra: por conveniencia.
- Análisis estadístico descriptivo e inferencial.

7.2. Definición de la población.

7.2.1. Tipo de población.

Pacientes mayor o igual a 12 años atendidos en consulta externa del Hospital Juárez de México

7.2.2. Tamaño de muestra.

Por conveniencia

7.2.3. Criterios de selección

De inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de asma en el Hospital Juárez de México
- Pacientes mayores o igual a 12 años
- Pacientes con uso de corticoesteroides inhalados por al menos 8 semanas
- Pacientes que nunca han usado un medicamento biológico (omalizumab, dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab) para el manejo del asma.

De exclusión:

- Pacientes que no cumplan con criterios diagnósticos para asma
- Pacientes menores de 12 años
- Pacientes con patologías pulmonares concomitantes (neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiectasias.)

De eliminación

- Mal apego a tratamiento farmacológico: paciente que a pesar de tener acceso a servicios médicos y a los medicamentos para el tratamiento, decide no seguir las indicaciones médicas.

7.3. Definición de variables.

- ***Eosinófilos séricos***
 - Cantidad absoluta de eosinófilos en sangre
 - Se cuantifica en células por decilitro (cels/dL)
 - Cuantitativa discreta
- ***Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)***
 - Cantidad absoluta de óxido nítrico exhalada

- Se cuantifica en partes por billón (ppb)
- cuantitativa discreta
- ***IgE sérica total***
 - Cantidad absoluta de IgE en sangre
 - Se cuantifica en unidades internacionales sobre mililitro (UI/ml)
 - cuantitativa continua
- ***Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)***
 - Se cuantifica en porcentaje (%)
 - cuantitativa continua
- ***Sensibilización por pruebas cutáneas***
 - Positividad de algún extracto alergénico por prueba cutánea
 - cualitativa nominal: sensibilizado, no sensibilizado
- ***Sensibilización por IgE específica***
 - Positividad de algún extracto alergénico por determinación de IgE específica
 - cualitativa nominal: sensibilizado, no sensibilizado
- ***Endotipo/fenotipo de asma***
 - cualitativa dicotómica
 - T2 alto: paciente que presenta al menos 2 de las siguientes características: eosinófilos séricos >150 cels/dL, FeNO >20ppb, sensibilización positiva por pruebas cutáneas o IgE específica, IgE sérica total >100 UI/ml
 - T2 bajo: presenta ≤1 característica de T2 alto
- ***Control del Asma***
 - cualitativa nominal
 - controlado: ningún ítem positivo en cuestionario ilustrado en tabla 4 y FEV1 >70%

- parcialmente controlado: 1-2 items positivos en cuestionario ilustrado en tabla 4 o FEV1 <70%
 - descontrolado: 3-4 items positivos en cuestionario ilustrado en tabla 4 independiente del valor de FEV1
- **Tratamiento del asma**
 - Cualitativa ordinal: Acorde a los pasos de tratamiento de la guía GINA
 - Paso 1-2: CI + LABA de rescate
 - Paso 3: CI + LABA de mantenimiento a dosis baja con o sin otro medicamento controlador
 - Paso 4: CI + LABA de mantenimiento a dosis media +/- otro medicamento controlador o CI + LABA de mantenimiento a dosis alta sin otro medicamento controlador
 - Paso 5: CI + LABA de mantenimiento a dosis alta + otro medicamento controlador

7.4. Extracción de datos

Se realizó una búsqueda sistemática de pacientes que contaran con el diagnóstico de asma por el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Juárez de México y que contaran con medición de todos los biomarcadores para asma disponibles en la institución (eosinófilos séricos, IgE sérica, FeNO, pruebas cutáneas/IgE específica) y por lo menos 6 meses de tratamiento para el asma, con lo que se recabó una base de datos de 111 pacientes. Se eliminaron 10 pacientes por ser menores de 12 años, 2 por infección reciente por SARS-CoV 2, uno por bronquiectasias, uno por síndrome de apnea obstructiva del sueño y 14 por mal apego a tratamiento durante el periodo evaluado, siendo 83 pacientes candidatos al estudio (fig.4).

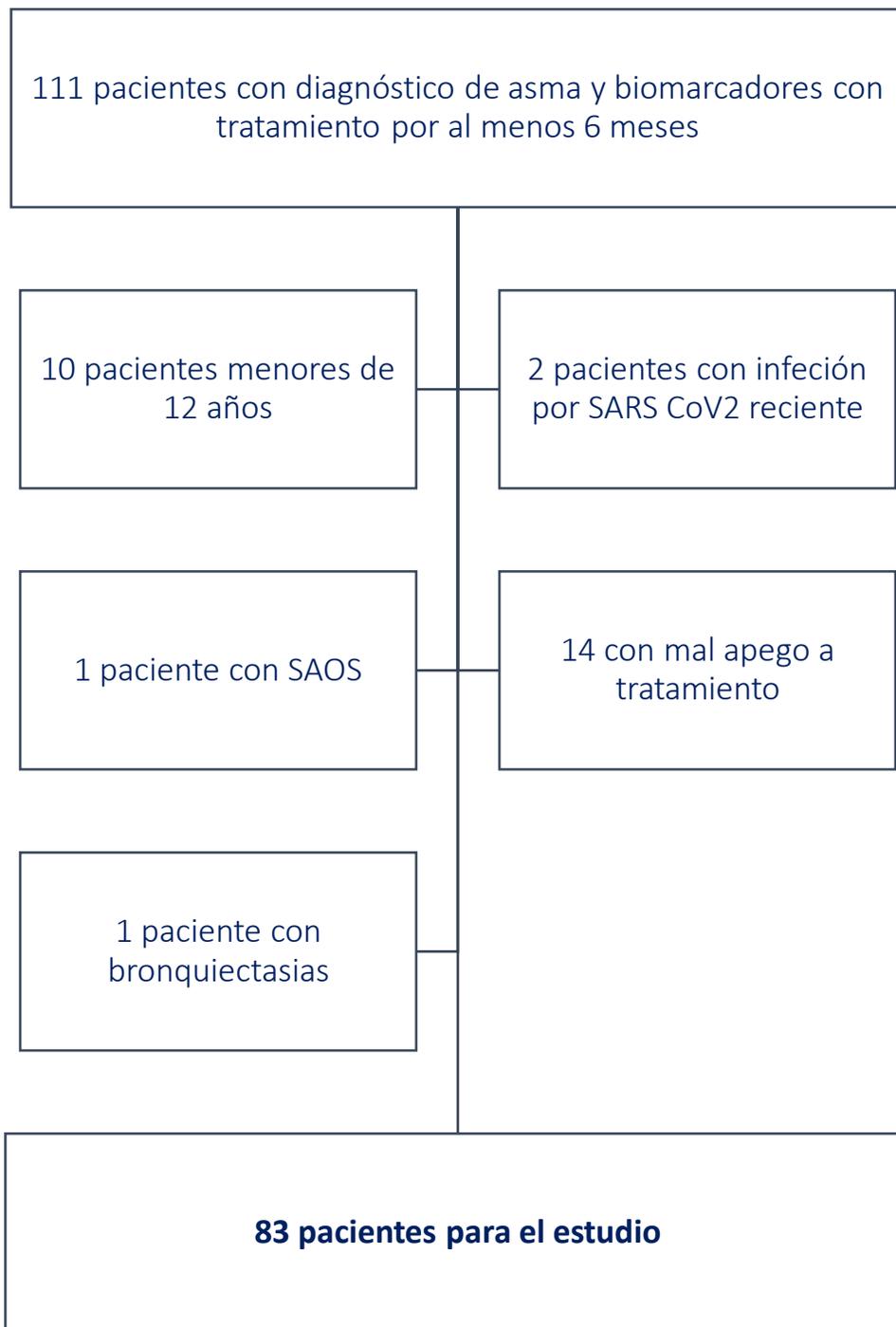


Fig. 4. Selección de pacientes para el estudio

7.5. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para las variables estudiadas. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencia y porcentaje. Para la relación entre variables cualitativas (fenotipo/endotipo con control y tratamiento) se determinará con el coeficiente de correlación de Spearman y Chi cuadrada donde se considera un nivel de significancia estadística aquellos valores de $p < 0.05$. Para el análisis de datos, se utilizó el programa SPSS statistics/IBM versión 29.0.1.0

8. RESULTADOS

Se analizaron los datos de 83 pacientes, de los cuales, 22 pacientes (26.5%) cumplían criterios para fenotipo/endotipo **T2 bajo** y 61 (73.5%) para **T2 alto** (tabla 6).

Del grupo T2 bajo, 2 pacientes (9.1%) pertenecen al sexo masculino y 20 (90.9%) al sexo femenino; según el rango de edad, 5 (22.73%) pacientes se encontraban entre 12-21 años, 14 (63.64%) entre 22 y 59 años y 3 (13.64%) en 60 o más años; 8 pacientes (36%) tenían un IMC normal y 14 (64%) en rangos de sobrepeso/obesidad; en cuanto a comorbilidades, 5 (23%) padecían Diabetes Mellitus, 3 (14%) hipertensión arterial, 5 (23%) tabaquismo, 1 (4.5%) rinitis alérgica, 3 (14%) dermatitis atópica y 5 (23%) enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); los niveles de FEV1 en este grupo se mantuvieron $\geq 70\%$ en 20 (90.9%) pacientes y $< 70\%$ en 2 (9.1%); los niveles de eosinófilos séricos reportan un conteo ≥ 150 en 4 (18.2%) pacientes y 18 (81.8%) con < 150 eosinófilos; los niveles de FeNO ≥ 20 ppb se reportan en 7 (31.8%) pacientes y 15 (68.2%) con niveles < 20 ppb; la sensibilización alérgica se reporta positiva en 1 (4.5%) pacientes y negativa en 21 (95.5%); al momento del estudio se reportan 5 (22.73%) pacientes controlados, 10 (45.45%) parcialmente controlados y 7 (31.82%) descontrolados; en cuanto al tratamiento acorde a los pasos de la guía GINA se reportan 4 (18.18%) en paso 1-2, 13 (59.09%) en paso 3-4 y 5 (22.73%) en paso 5.

Del grupo T2 alto 20 (32.8%) fueron hombres y 41 (67.2%) mujeres; según el rango de edad, 24 (39.3%) pacientes se encontraban entre 12-21 años, 27 (44.3%) entre 22 y 59 años y 10 (16.4%) en 60 o más años; 36 pacientes (59%) tenían un IMC normal y 25 (41%) en rangos de sobrepeso/obesidad; en cuanto a comorbilidades, 4 (6.6%) padecían Diabetes Mellitus, 7 (11.5%) hipertensión arterial, 3 (4.9%) tabaquismo, 37 (60.7%) rinitis alérgica, 6 (9.8%) dermatitis atópica y 2 (3.3%) enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); los niveles de FEV1 en este grupo se mantuvieron $\geq 70\%$ en 48 (78.7%) pacientes y $< 70\%$ en 13 (21.3%); los niveles de eosinófilos séricos reportan un conteo ≥ 150 en 54 (88.5%) pacientes y 7 (11.5%) con < 150 eosinófilos; los niveles de FeNO ≥ 20 ppb se reportan en 48 (78.7%) pacientes y 13 (21.3%) con niveles < 20 ppb; la sensibilización alérgica se reporta positiva en 46 (75.4%) pacientes y negativa en 15 (24.6%); al momento del estudio se reportan 34 (55.74%) pacientes controlados, 16 (26.23%) parcialmente controlados y 11 (18.03%) descontrolados; en cuanto al tratamiento acorde a los pasos de la guía GINA se reportan 9 (14.75%) en paso 1-2, 49 (80.33%) en paso 3-4 y 3 (4.92%) en paso 5.

PACIENTES CON ASMA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2022				
n=83				
Característica	T2 alto (n=61)		T2 Bajo (n=22)	
Edad (años)	n	%	n	%
12-21	24	39.3	5	22.73
22-59	27	44.3	14	63.64
≥ 60	10	16.4	3	13.64
Sexo	n	%	n	%
Hombres	20	32.8	2	9.1

Mujeres	41	67.2	20	90.9
IMC	n	%	n	%
Normal	36	59	8	36
Sobrepeso/obesidad	25	41	14	64
Comorbilidades	n	%	n	%
Diabetes mellitus	4	6.6	5	23
Hipertensión	7	11.5	3	14
Tabaquismo	3	4.9	5	23
Rinitis alérgica	37	60.7	1	4.5
Dermatitis atópica	6	9.8	3	14
ERGE	2	3.3	5	23
FEV1	n	%	n	%
≥70%	48	78.7	20	90.9
<70%	13	21.3	2	9.1
Eosinófilos	n	%	n	%
≥150	54	88.5	4	18.2
<150	7	11.5	18	81.8
FeNO (ppb)	n	%	n	%
≥20	48	78.7	7	31.8
<20	13	21.3	15	68.2

Sensibilización	n	%	n	%
Positiva	46	75.4	1	4.5
Negativa	15	24.6	21	95.5
Control del asma a los 6 meses	n	%	n	%
Controlado	34	55.74	5	22.73
Parcialmente controlado	16	26.23	10	45.45
Descontrolado	11	18.03	7	31.82
Tratamiento (paso según GINA)	n	%	n	%
1-2	9	14.75	4	18.18
3-4	49	80.33	13	59.09
5	3	4.92	5	22.73

Tabla 6. Características de la población en el estudio

Con respecto al control del asma, en el grupo T2 bajo (n=22), se reportan 5 (22.73%) pacientes controlados, 10 (45.45%) parcialmente controlados y 7 (31.82%) y en el grupo T2 alto (n=61) se reportaron 34 (55.74%) pacientes controlados, 16 (26.23%) parcialmente controlados y 11 (18.03%) descontrolados, con una Rho de Spearman de 0.274 ($p < 0.05$), la prueba de Chi cuadrada reporta un valor de 7.074 (gl 2, $p < 0.05$).

Para el tratamiento del asma, en el grupo T2 bajo (n=22), se reportan 4 (18.18%) en paso 1-2, 13 (59.09%) en paso 3-4 y 5 (22.73%) en paso 5, del grupo T2 alto (n=61) se reportan 9 (14.75%) en paso 1-2, 49 (80.33%) en paso 3-4 y 3 (4.92%) en paso 5, con una Rho de Spearman de -0.248 ($p < 0.05$) y la prueba de Chi cuadrada reporta un valor de 6.541 (gl = 2, $p < 0.05$).

9. DISCUSIÓN

Algunos estudios han demostrado que los diferentes fenotipos de asma pueden variar en su respuesta a los medicamentos y en su pronóstico a largo plazo. Por lo tanto, un enfoque personalizado para el tratamiento del asma, basado en el fenotipo del paciente, puede conducir a una mejoría en el control de los síntomas y a una reducción en las exacerbaciones (20).

Algunos estudios han sugerido que ciertos endotipos de asma, como el endotipo eosinofílico, pueden responder mejor a los corticosteroides inhalados y a la terapia biológica dirigida a los mecanismos inflamatorios específicos asociados con ese endotipo (2).

El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre los fenotipos T2 alto y T2 bajo del asma y su influencia en el control de la enfermedad, así como su relación con el tratamiento. Los resultados del análisis de correlación de Spearman revelaron una correlación positiva moderada pero significativa (0.274, $p < 0.05$) entre los fenotipos T2 alto y T2 bajo del asma y el control de la enfermedad. Esto indica que los pacientes con fenotipo T2 alto tienden a tener un mejor control del asma en comparación con aquellos con fenotipo T2 bajo. Esto puede deberse a que el fenotipo T2 alto está asociado con una respuesta inflamatoria más intensa y una mayor sensibilidad a los desencadenantes alérgicos, lo que dificulta el control de los síntomas y puede aumentar el riesgo de exacerbaciones.

Además, los resultados de la prueba de Chi cuadrada respaldan la dependencia entre el fenotipo del asma y el grado de control de la enfermedad con valor de 7.074 con 2 grados de libertad y $p < 0.05$, lo que indica una asociación significativa entre los fenotipos T2 alto y T2 bajo y el control del asma. Esto sugiere que el fenotipo del asma puede ser un factor importante en la capacidad de controlar la enfermedad.

En cuanto a la relación entre los fenotipos del asma y el tratamiento, los resultados mostraron una correlación significativa negativa (-0.248, $p < 0.05$) según el análisis de correlación de Spearman. Esto indica que los pacientes con fenotipo T2 bajo pueden tener una respuesta menos favorable al tratamiento en comparación con aquellos con fenotipo T2 alto y por lo tanto requerir un tratamiento más intensivo. La prueba de Chi cuadrada también reportó un valor significativo de 6.541 ($gl = 2$, $p < 0.05$), lo que respalda la asociación entre los fenotipos del asma y el tratamiento.

Estos hallazgos sugieren que la caracterización de los fenotipos del asma puede ser importante tanto en el control de la enfermedad como en la elección del tratamiento. Los pacientes con fenotipo T2 alto pueden requerir estrategias de tratamiento más intensivas y específicas para abordar la inflamación subyacente y mejorar el control de los síntomas. Estos pacientes tienden a tener una respuesta más favorable a los medicamentos antiinflamatorios dirigidos a las vías inflamatorias Th2, como los corticosteroides inhalados y los anticuerpos monoclonales como el omalizumab (anti-IgE), dupilumab (anti-IL4R α), mepolizumab, benralizumab y reslizumab (anti IL-5) los cuales han demostrado ser efectivos para controlar la inflamación y reducir los síntomas en pacientes con fenotipo T2 alto. Los pacientes con fenotipo T2 bajo pueden presentar una menor respuesta a los corticosteroides inhalados. En estos casos, se pueden considerar otros enfoques terapéuticos, como los inhibidores de citoquinas específicas (por ejemplo, antagonistas de interleucina-17 o tezepelumab [anti-TSLP]).

Este estudio proporciona evidencia de una relación significativa entre los fenotipos T2 alto y T2 bajo del asma y el control de la enfermedad, así como su relación con el tratamiento. Los resultados destacan la importancia de la caracterización fenotípica del asma para una mejor comprensión de la enfermedad y un enfoque más personalizado en su manejo. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y explorar los mecanismos subyacentes de estas asociaciones en diferentes poblaciones de pacientes.

10. CONCLUSIONES

Los endotipos y fenotipos de asma representan subtipos más específicos de la enfermedad que se basan en los mecanismos subyacentes de la inflamación y la respuesta inmunológica en las vías respiratorias, así como con características específicas en términos de síntomas, gravedad, respuesta al tratamiento y patrones de inflamación. La identificación y comprensión de estos fenotipos son fundamentales para un manejo eficaz del asma y un control adecuado de los síntomas. Se enfatiza la necesidad de estudios adicionales para validar y reforzar la clasificación fenotípica/endotípica y desarrollar enfoques terapéuticos más específicos.

El asma de fenotipo/endotipo T2 alto suele asociarse con una mejor respuesta a los medicamentos antiinflamatorios y un mayor potencial para lograr un buen control del asma. En cambio, el asma de fenotipo T2 bajo puede requerir enfoques terapéuticos diferentes.

Los anticuerpos monoclonales, como el omalizumab, dupilumab, mepolizumab y benralizumab, se dirigen a citocinas específicas involucradas en la respuesta inflamatoria T2 alta. Estos medicamentos se reservan para pacientes con asma grave no controlada, especialmente aquellos con eosinofilia alta.

Las estrategias del tratamiento deben ser individualizadas y adaptadas según el fenotipo/endotipo y la gravedad del asma, el control del asma es multifactorial y depende de diversos elementos más allá del fenotipo, como el control ambiental, la educación del paciente y el apego al tratamiento.

11. LIMITACIONES

Las principales limitaciones encontradas en este estudio son el tamaño de la muestra (n=83) y estudio unicéntrico

12. ASPECTOS ÉTICOS.

Esta investigación no presenta riesgos al ser un estudio observacional descriptivo, del cual se obtienen datos a través de hojas de atención médica con base en la protección de datos personales.

El tratamiento de sus datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realiza con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Juárez de México, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Juárez de México con el código de registro HJM 034/23-R.

13. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

Riesgo nulo; los pacientes no serán sometidos a ninguna maniobra o procedimiento, ya que se trata de un estudio descriptivo y los resultados serán obtenidos del expediente clínico.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Larenas-Linneman D., Salas- Hernández J., Del Río-Navarro B.E., Luna-Pech J.A., Navarrete-Rodríguez E.M., Gochicoa L., et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. *Revista Alergia México*. 2021; 68 Supl 1:s1-s122.
2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. 2022.
3. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: p. 514868.
4. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020; 157(3): p. 516-528.
5. Breiteneder H., Peng Y.Q., Agache I., Diamant Z., Eiwegger T., Fokkens W.J., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K., O'Hehir R.E., O'Mahony L., Pfaar O., Torres M.J., Wang D.Y., Zhang L., Akdis C.A. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020; 75(12): p. 3039-3068.
6. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2018; 12(9): p. 733-743.
7. Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148(6): p. 1430-1441.
8. Kaur, R., & Chupp, G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019; 144(1): p. 1-12.

9. Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(1): p. 5-15.
10. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol.* 2019; 46: p. 101301.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023; Sitio web: ginasthma.org.
12. Asma y calidad del aire en las ciudades. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.gob.mx/comisionambiental/articulos/asma-y-calidad-del-aire-en-las-ciudades?idiom=es>.
13. Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Arriero JM, Campo P, Martínez-Moragón E, Molina J, et al. Working Group for the Consensus Document on the Management of Severe Asthma in Adults in Primary Health Care. Management and referral of patients with severe and poorly controlled asthma in primary care. *Fam Pract.* 2016; 33(6): p. 678-83.
14. Anuario de Morbilidad 1984 – 2020. 20 principales causas de enfermedad nacional. [Online]. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales_nacional.html.
15. Gans, M. D., & Gavrilova, T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric respiratory reviews.* 2020; 36: p. 118–127.
16. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5(Suppl 1): p. S2-6.
17. Heaney LG, Perez de Llano L, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest.* 2021; 160(3): p. 814-830.

18. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018 Feb 24;391(10122):783-800. 2018; 391(10122): p. 783-800.
19. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):219-233. 2019; 56(2): p. 219-233.
20. Fahy J. V. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nature reviews. Immunology*. 2015; 15(1): p. 57-65.
21. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(2): p. 429-440.
22. Agache, I., Eguiluz-Gracia, I., Cojanu, C., Laculiceanu, A., Del Giacco, S., Zemelka-Wiacek, M., Kosowska, A., Akdis, C. A., et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021; 76(11): p. 3390–3407.
23. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: p. 315-23.
24. Rupani H, Teague WG. Blood Eosinophil and Neutrophil Categories Can Differentiate Adult Asthma Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11(3): p. 822-824.
25. Braido F, Tiotiu A, Guidos-Fogelbach G, et al. Manifesto on inhaled triple therapy in asthma: an Interasma (Global Asthma Association- GAA) document. *J Asthma*. 2022; 59(12): p. 2402-2412.
26. Wangberg, H., & Woessner, K. Choice of biologics in asthma endotypes. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2021; 21(1): p. 79-85.
27. Platts-Mills TAE, Schuyler AJ, Erwin EA, et al. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(6): p. 1662–1670.

28. Larenas-Linnemann D, Gochicoa-Rangel L, Macías-Weinmann A, Soto-Ramos M, et al. Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico en asma. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67(Supl 2): p. S1-S25.
29. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13): p. 1198–1207.
30. Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis CA. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15(6): p. 29.

15. ANEXOS



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Investigación

Ciudad de México, a 13 de junio de 2023
No. de Oficio: CI/151/2023
Asunto: **Carta de Aceptación**

DR. DIEGO BALLESTEROS GONZÁLEZ
Médico Residente

Presente

En relación al protocolo de investigación titulado **“ENDOTIPOS Y FENOTIPOS DEL ASMA Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2022”**, con número de registro **HJM 34/23-R**, bajo la dirección de la DRA. CAROL VIVIAN MONCAYO COELLO, fue evaluado por el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan:

“ACEPTADO”

A partir de esta fecha queda autorizado y podrá dar inicio al protocolo. La vigencia para la culminación del proyecto es de un año, al 13 de junio 2024.

Le informo también que los pacientes que ingresen al estudio, solamente serán responsables de los costos de los estudios necesarios y habituales para su padecimiento, por lo que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá contar con los recursos necesarios para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente



Dr. Juan Manuel Bello López
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Juárez de México

JMBL/ NGRV/MALM

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160, Col. Magdalena de las Salinas C.P. 07760, Alcaldía Gustavo A. Madero
Tel: 57-47-75-60 Ext: 7375



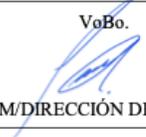
2023
Año de
**Francisco
VILLA**



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	04	julio	2023
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
No. de Registro del área de protocolos	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	Número de Registro	HJM 034/23-R
Título del Proyecto ENDOTIPOS Y FENOTIPOS DEL ASMA Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2022					
Nombre Residente	DIEGO BALLESTEROS GONZÁLEZ				
Director de tesis	DRA. CAROL VIVIAN MONCAYO COELLO				
Director de tesis metodológico					
Ciclo escolar que pertenece	2023-2024	Especialidad	ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA		
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGIUS	PORCENTAJE	19%	
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS			SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS			SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN			SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
RESULTADOS DE ACUERDO CON ANÁLISIS PLANTEADO			SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN			SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS			SI		NO <input checked="" type="checkbox"/>
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
Si	<input checked="" type="checkbox"/>	Comentarios:			
No		Eliminar el cronograma de actividades de la versión final de la tesis. Su tesis queda validada para seguir el proceso de titulación en Enseñanza.			

VoBo.

SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN