



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Control del asma, función pulmonar y  
calidad de vida de pacientes  
pediátricos con asma grave en  
tratamiento biológico

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dra. Daniela García Vargas

TUTORES:

Dra. Blanca Estela del Río Navarro  
Dra. Nayely Reyes Noriega

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





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.

HOJA DE FIRMAS

---

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

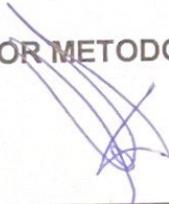
ASESOR ACADÉMICO:



---

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR METODOLÓGICO:



---

DRA. NAYELY REYES NORIEGA  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2023

## DEDICATORIAS

Agradezco a Dios, cada uno de mis días, por permitirme conservar mi salud y fe.

*No son los sanos los que necesitan médico, sino los enfermos. (Mateo 9:12)*

A mis padres, Moisés García y Rosa Vargas, por acompañarme a través de estos 28 años, enseñarme el significado del amor y compromiso, los admiro y admiraré toda mi vida.

A mis hermanos, Jorge, Fernando y Andrea, porque sin su cariño, consejos y nuestras vivencias, mi experiencia no sería la misma.

A mis maestros, que han sabido transmitirme su conocimiento, ganas y deseos de auto superación, y en especial a la Dra. Blanca Estela del Río Navarro por acompañarme a lo largo de estos dos años y adentrarme en este campo que no deja de asombrarme con el paso de los días, y a la Dra. Nayely Reyes Noriega, a quien le estimo y respeto su destacado profesionalismo y dedicación.

A mis pacientes, a los niños sanos y enfermos, que me recuerdan diario que todos los desvelos y lágrimas se compensan con su sonrisa y bienestar.

A mis amigas de la subespecialidad, conocerlas y acompañarlas durante este proceso fue una verdadera dicha.

Por último, a Alfonso, porque en el sentido del tiempo, llegaste en el más exacto, gracias por sostener mis manos mientras andamos.

## ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES.....	5
II.	MARCO TEÓRICO .....	5
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	32
V.	JUSTIFICACIÓN .....	32
VI.	HIPÓTESIS .....	32
VII.	OBJETIVOS (GENERAL, ESPECÍFICOS).....	32
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	33
IX.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	34
X.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....	34
XI.	RESULTADOS .....	36
XII.	DISCUSIÓN .....	38
XIII.	CONCLUSIÓN .....	40
XIV.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	41
XV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
XVI.	LIMITACIÓN DEL ESTUDIO .....	47
XVII.	ANEXOS .....	47

## **I. ANTECEDENTES**

El asma es una condición heterogénea que afecta aproximadamente a 235 millones de personas alrededor del mundo. (1)

El 5% al 10% de los pacientes sufren asma grave, siendo esta prevalencia del 0.23-0.5% en pacientes pediátricos. (2) Esta condición se asocia con una significativa morbimortalidad y representa el 50% de los costos del asma. (1)

En comparación con los adultos, el asma de inicio temprano generalmente se caracteriza por niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE), eosinofilia periférica y polisensibilización a aeroalérgenos. (3)

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **Historia**

Hipócrates ( 400 a. C.) fue el primero en usar el término “Asma” (griego de “viento” o “soplar”) para la dificultad respiratoria. Se atribuye en ser el médico que identificó la relación entre el medio ambiente y las enfermedades respiratorias que correlacionan el clima y la ubicación con la enfermedad. (5)

En China en 2600 a. C. se registró por primera vez la dificultad respiratoria como “respiración ruidosa”. Shen nong, en 2700 a. C. fue la primera persona en probar ephedra, un arbusto conocido por sus propiedades antiasmáticas dentro de la medicina herbal, hace 5000 años. (5)

Los antiguos Egipcios en el 3000-1200 a. C. creían que la respiración era una de las funciones más cruciales en el cuerpo humano, mientras que los greco-romanos en el 1000 a.C.-200 d.C consideraban al asma producto de una posesión demoniaca.(5)

En la época moderna, el químico y físico belga Jean Baptiste Van Helmont dijo “el asma se desarrolla en la tubería del pulmón”. En 1633-1714 Ramazzini reconoció la relación entre asma y el polvo orgánico, además encontró el asma inducida por el ejercicio. En el año 1873, Charles Blackley descubrió la principal causa del “asma del heno” y encontró que el polen estaba relacionado.

En 1900s los agonistas selectivos beta-2 adrenoceptores se usaron como tratamiento del asma. (6)

Fue hasta 1916, que el físico y alergólogo Francis Minot Rackemann reportó que no todo el asma estaba relacionada con alergias; 5 años más tarde en 1921 Kustner y Prausnitz notaron que los asmáticos sufrían de síntomas por irritantes tanto intradomiciliarios como extradomiciliarios. (6)

En 1960-1970s, los avances tecnológicos llevaron al uso de medidores de flujo máximo para medir la obstrucción en vías respiratorias. Después del año 1970s, los corticosteroides inhalados fueron usados como terapia para el asma.

\*En la actualidad se han aprobado anticuerpos monoclonales como tratamiento de asma grave no controlada (6).

## Definición

El asma es una enfermedad heterogénea; en términos de historia natural, gravedad, respuesta a tratamiento, y que usualmente se caracteriza por inflamación crónica de la vía aérea. Es definida por la historia de síntomas respiratorios, como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio. (7)

La definición de asma grave de acuerdo a las diferentes guías internacionales de asma se ilustran en la siguiente tabla 1.

Tabla 1. Definición de asma grave según las guías publicadas

Guía y año	Definición
GINA (2022)	Es un subconjunto de asma difícil de tratar. Significa un asma que no está controlada a pesar de la adherencia con el tratamiento con dosis altas optimizadas máximas de un ICS-LABA y el manejo de factores contribuyentes, o que empeora cuando se disminuye el tratamiento de dosis altas. (7)
GEMA 5.2 (2022) Guía Española para el Manejo del Asma	Se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA). Incluye tanto pacientes controlados como a no controlados. (8)
MIA (2021) Guía para el Manejo integral del asma.	Es aquella que necesita tratamiento con ICS a dosis altas, aunado a un segundo controlador o corticosteroides sistémicos para evitar el descontrol incluso con ese tratamiento.(9)
ERS/ATS (2020) Guía de la Sociedad Respiratoria Europea/ Sociedad Torácica Americana	Cuando el diagnóstico de asma es confirmado y las comorbilidades abodadas, el asma grave se define como el asma que requiere tratamiento con dosis altas de corticoides inhalados más un segundo controlador y/o corticosteroides sistémicos para evitar que se “descontrole” o que permanece “descontrolada” a pesar de esta terapia. (10)

ICS: Corticosteroides inhalados, LABA: Beta agonista de acción larga.

Es importante conocer definiciones tales como asma descontrolada y de asma difícil de tratar, que de acuerdo a la GINA, el asma descontrolada incluye una o dos de las siguientes:

- Pobre control de síntomas (síntomas frecuentes o uso de rescatador, actividad limitada por el asma, despertares nocturnos debido al asma).
- Exacerbaciones frecuentes (>2/año) que requieren corticosteroides orales (OCS), o exacerbación grave (>1/año) que requirió hospitalización.

El asma grave se puede dividir en dos subcategorías. Una proporción sustancial de personas con asma grave tienen síntomas que se deben a factores modificables que incluyen mala o no adherencia y/o una técnica de inhalador deficiente, y se puede considerar que estos niños y adolescentes tienen "asma difícil de tratar". (13)

La técnica del inhalador es generalmente pobre en niños y adolescentes, y esto debe identificarse y resolverse fácilmente. Abordar la mala o la nula adherencia es menos sencillo que abordar la técnica deficiente del inhalador.

La adherencia a la medicación es un comportamiento complejo y la no adherencia puede deberse a una serie de factores que incluyen la denegación del diagnóstico, el miedo al daño causado por el medicamento, la falta de comprensión sobre la importancia de tomar el medicamento, no considerar el asma como una prioridad y tener un beneficio secundario de la presencia de síntomas, por ejemplo, evitar la escuela. (13)

La adherencia se puede clasificar como intencional o no intencional.

La no adherencia puede incluir situaciones en las que nunca se toma medicación, el paciente suspende la medicación y se toma, pero no con la frecuencia que se prescribe. Los factores socioeconómicos a menudo contribuyen a la mala adherencia, y estos incluyen el acceso limitado a los profesionales de la salud y al tratamiento. Los "factores familiares" también pueden contribuir a una mala adherencia, por ejemplo, si la familia tiene poca o ninguna organización en el funcionamiento diario del hogar, entonces es probable que la atención a tomar tratamiento sea pobre, y cuando hay escepticismo o desconfianza hacia los profesionales de la salud, se puede esperar que la adherencia al tratamiento sea pobre.

Sin embargo no debe clasificarse como grave si mejora cuando se abordan factores contribuyentes. (13)

La segunda subcategoría de asma grave se denomina "asma resistente a la terapia" y describe a los niños y adolescentes cuyos síntomas son resistentes (o en algunos casos parcialmente resistentes) a los tratamientos estándar, como los corticosteroides inhalados y orales, los agonistas beta de acción prolongada y los modificadores del leucotrieno. (13)

## Control

De acuerdo a la guía española para el manejo de asma en el asma grave encontramos tanto a paciente controlados como no controlados. (8)

El asma grave no controlada se define como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados/agonistas B2 adrenérgicos de acción larga, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses del mismo periodo. (8)

La falta de control se objetiva por medio de las escalas del control del asma ACT (asthma control test) <20 o ACQ (asthma control questionnaire) >1.5, >2 exacerbaciones graves o haber recibido >2 ciclos de glucocorticoides orales (de > 3 días cada uno) en el año previo, >1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo. (8)

## Epidemiología

Es la enfermedad crónica más común en la infancia, que afecta a niños en todo el mundo. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma afectó a un estimado de 262 millones de personas en todo el mundo en 2019 y causó 455 muertes. (14)

Según el Estudio de Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD) 2019, el asma ocupó el puesto 27 en mortalidad, el puesto 24 entre las principales causas de años vividos con discapacidad (YLDs), el 31 entre las principales causas de años de vida perdidos debido a mortalidad prematura (YLLs), y puesto número 34 entre los principales años de vida ajustados por discapacidad (DALYs). (15)

Si bien la prevalencia del asma es más alta en los países de ingresos altos, la mayoría de la mortalidad relacionada con el asma ocurre en los países de ingresos bajos y medianos, lo que indica un subdiagnóstico en estos países.

El aumento en la prevalencia del asma ha ido acompañado de un aumento similar de otras alergias como la rinitis alérgica y el eccema. (16)

En el Estudio Internacional del Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC); uno de los estudios más importantes que han proporcionado una visión general de la enfermedad, mostró que los países con la mayor prevalencia de asma en niños de seis y siete años son Australia, Costa Rica y Nueva Zelanda (26,5 a 27,1%). Los países con mayor prevalencia en adolescentes de 13 y 14 años fueron Australia, Nueva Zelanda, Omán, Perú, Singapur y el Reino Unido (20,7 a 28,2%). Además, se estimó que la prevalencia mundial de sibilancias era del 11,6% para los niños de 6 a 7 años y del 13,7% para los niños de 13 a 14 años durante el período alrededor de 2001-2003. Además, ISAAC estimó que la prevalencia mundial de asma diagnosticada por médicos notificados por los padres entre niños de 6 a 7 años era del 10,8%, con tasas más bajas en el norte y este de Europa (4,5%), y las tasas más altas en América del Norte (20,0%) y Oceanía (29,2%). Este patrón se repitió en niños de 13 a 14 años, con cifras que

sugieren un pequeño aumento con la edad de 2% en la mayoría de los países, excepto en Europa Occidental (9,1% entre los niños de 6 a 7 años a 16,3% entre los niños de 13 a 14 años). (17)

El asma grave afecta alrededor de 0.5% de la población pediátrica general y a 4.5% de los niños con asma.(6) 12 a 50% de la gente que se asume que tienen asma grave no se encuentra con un diagnóstico correcto.

Un estudio en Países bajos estimó que alrededor de 3.7% de los pacientes con asma tienen asma grave. (GINA)

En una cohorte de nacimientos en Suecia, solo 7 de los 329 niños asmáticos de 12 años tenían asma grave, lo que sugiere una prevalencia del 0,23% en la población general y del 2,1% entre los niños con asma. De los 616 niños de una cohorte de nacimientos noruegos, 67 tenían asma, de los cuales solo 3 se definieron como con una enfermedad grave, con una prevalencia poblacional estimada de asma grave a los 10 años de 0,5 y del 4,5 % entre los niños con asma. (18)

En México, los datos epidemiológicos indican que la prevalencia del asma diagnosticada en población adulta residente en la Ciudad de México y área metropolitana es del 5%, significativamente menor en hombres (3.3%) que en mujeres (6.2%) ( $p=0.03$ ), de acuerdo a lo reportado en un informe adjunto al estudio PLATINO (proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar), llevado a cabo en la Ciudad de México y área metropolitana en 2003 (19);sin embargo, esto cambia en niños y adolescentes, ya que en un estudio comparativo de dos cohortes transversales de población, una de 2009 y otra de 2016 de Morales-Romero et al., la prevalencia reportada paso de 7.8% en 2009 a 12.7% en 2016 ( $p<0.0001$ ). (20)

En un estudio realizado en la Ciudad de México utilizando la metodología ISAAC, la prevalencia de antecedentes de síntomas asmáticos fue del 19,2% en adolescentes y del 17% en niños, enfatizando que estos cambios cuando se informa de antecedentes de sibilancias en los últimos 12 meses, siendo la prevalencia más alta en niños (9,9%) en comparación con los adolescentes (6,8%). (21)

## **Etiología y factores de riesgo**

El asma es un trastorno multifactorial complejo y su etiología se atribuye cada vez más a las interacciones entre la susceptibilidad genética, los factores del huésped y las exposiciones ambientales. Estos incluyen factores ambientales (contaminación del aire, polen, moho y otros aeroalérgenos, y clima), factores del huésped (obesidad, factores nutricionales, infecciones, sensibilización alérgica) y factores genéticos (loci de susceptibilidad al asma en los genes). A continuación menciono los más ampliamente descritos.

## Factores genéticos

El asma tiene un componente genético sustancial, con estimaciones de heredabilidad que oscilan entre el 35% y el 95%. (22)

Muchos genes se han implicado en el desarrollo del asma. Hasta la fecha, ha habido 8 genes clonados posicionalmente para el asma: ADAM33, DPP10, PHF11, NPSR1, HLA-G, CYFIP2, IRAK3 y OPN3. (22)

Uno de los loci más estudiados en genética del asma, a través de estudios de análisis de todo el genoma (GWAS), es el locus 17q21 y contiene varios genes, los más importantes ORMDL3 y GSD3B.

Este locus define un fenotipo de asma de inicio temprano que puede modular las infecciones respiratorias. (22)

Se han implicado más de 100 genes candidatos en la etiología del asma. Estos genes candidatos al asma relativamente más prometedores incluyeron los genes prototípicos de citocinas tipo 2 IL4 (interleucina 4) e IL13 (interleucina 13) y el gen receptor IL4 IL4RA (ahora conocido como IL4R). Además, en más de 10 estudios se ha implicado el gen receptor adrenérgico beta-2 ADRB2, cuya candidatura ha sido respaldada por la eficacia de los beta agonistas en el asma y la influencia del gen en la respuesta de los beta-agonistas, y el candidato posicional ADAM33. Otros genes replicados con frecuencia incluyeron el gen que codifica la subunidad beta del receptor IgE de alta afinidad (FCER1B, ahora conocido como MS4A2), el gen de citoquinas proinflamatorias TNFA, el gen del antígeno de superficie CD14 y los principales genes del locus de histocompatibilidad HLA-DRB1 y HLA-DQB1. (22)

## Asma parental

Un metanálisis de 33 estudios mostró que los niños con asma materna tenían aproximadamente tres veces mayores probabilidades de asma que aquellos sin asma materna. Además, los niños con asma paterna tenían 2,4 veces más probabilidades de asma que aquellos sin asma paterno. En comparación con el asma paterno, el asma materna se asoció con probabilidades significativamente mayores de asma infantil ( $p = 0,04$ ). (23)

## Vitamina D

Se ha descrito recientemente la interacción entre los niveles de vitamina D circulante y las variantes genéticas en el locus del asma.

Se ha demostrado que la vitamina D y la activación del receptor de vitamina D tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Se ha propuesto que a través de este receptor, la vitamina D puede amortiguar los efectos de las respuestas inmunes innatas y adaptativas a través de sus efectos en las células dendríticas, macrófagos y linfocitos T y B, desempeñando también un papel importante en el remodelado de las vías respiratorias, a través de cambios en las células epiteliales y los macrófagos alveolares y guiar la transcripción de citocinas proinflamatorias.

Una variedad de estudios han demostrado una conexión entre la deficiencia de vitamina D y los malos resultados del asma, incluida la mala función pulmonar (bajo FEV1 y FVC tanto en niños como en adultos), una peor sintomatología y exacerbaciones más frecuentes del asma. Además, los bajos niveles maternos de vitamina D durante el embarazo se han asociado con un aumento de la incidencia de sibilancias en los niños. Se demostró que la suplementación prenatal con vitamina D resultó en una reducción del riesgo de asma a los 3 años de edad en la descendencia. Los análisis muestran que en sujetos con un nivel de 25hidroxivitamina D de al menos 30 ng/ml presentan menores fracasos al tratamiento y exacerbaciones. (24)

### Exposición a humo de tabaco

Está bien establecido que el tabaquismo materno durante el embarazo y la infancia aumenta el riesgo de sibilancias y asma infantil. Un estudio finlandés retrospectivo observacional de cohortes de nacimientos tuvo como hallazgo principal que el tabaquismo de los padres, y el tabaquismo especialmente paterno, independientemente del tabaquismo materno, aumentaron el riesgo de asma entre la descendencia. El tabaquismo materno aumentó el riesgo de asma 1.7 veces en comparación con los no fumadores, y el tabaquismo paterno incrementó el riesgo 2.9 veces y cuando ambos padres fumaron el riesgo incrementado fue de 3.7. El cese paterno del tabaquismo durante el embarazo pareció reducir el riesgo de asma independientemente del tabaquismo materno (OR 0.3-0.4). (25)

La exposición in útero al humo de tabaco, especialmente la nicotina que atraviesa fácilmente la placenta, resulta en una disminución del flujo espiratorio máximo y una disminución del compliance pulmonar. (26)

Los estudios en humanos han encontrado perfiles alterados de citocinas en recién nacidos expuestos al tabaco.

Además de disminuir los niveles de interferón- $\gamma$ , el humo en el útero aumenta los niveles de citocinas asociadas con los perfiles inmunitarios Th2. Noakes et al., encontraron que la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos expuestos al humo en el útero tenía niveles elevados de IL-13 después del desafío con el antígeno. (27)

Los cambios en la metilación del ADN, las alteraciones en la expresión génica y una mayor propensión a las vías T helper 2 (Th2) también ocurren con la exposición al humo de tabaco en el útero. (27)

### Prematuridad

Un análisis transversal utilizó datos de los Estados Unidos sobre 90,721 niños menores de 17 años para examinar la relación entre el nacimiento prematuro y el riesgo de asma, se vio que 12 % de los niños fueron reportados como prematuros. La prevalencia del asma diagnosticada fue del 15%, con una relación hombre/mujer de 1,26:1. Los niños que nacieron prematuros fueron 1,64

veces (IC del 95%: 1,45-1,84) más propensos a desarrollar asma en comparación con aquellos que nacieron a término. (28)

### Peso al nacimiento

Un metanálisis de doce estudios que incluyeron 38,115 niños mostró que el bajo peso al nacer (<2.500 g) se asoció con 1,28 a 1,34 veces más probabilidades de asma que un peso al nacer > 2.500 gramos o entre 2.500 gramos y 4.000 gramos, con una heterogeneidad moderada entre los estudios. (29)

### Infecciones virales

Un metanálisis de 15 estudios que incluyeron a 82,008 niños mostró que la hospitalización por infección por virus sincitial respiratorio (VSR) de forma temprana en la vida se asoció con un aumento de 3.84 veces las probabilidades de asma o sibilancias más adelante en la infancia, con heterogeneidad baja a moderada en todos los estudios.

La bronquiolitis aguda constante o sibilancias tempranas se asocia con un mayor riesgo de asma posterior. Esta enfermedad puede persistir hasta la edad adulta temprana, y la asociación más fuerte con un peor pronóstico a largo plazo se observó en niños infectados con el rinovirus-C y -A.

La prevalencia máxima en climas templados se produce a principios de otoño y finales de primavera. En las exacerbaciones del asma, el RV-A y el RV-C son claramente especies etiológicas de RV más comunes que RV-B. La coexpresión de sensibilización aeroalérgica o alelos de riesgo de asma 17q21 aumentó las odds ratios hasta el nivel de 20-45. (30)

### **Inmunopatogénesis**

La característica principal del asma es la obstrucción de las vías respiratorias, causada por una reducción en el diámetro de las vías respiratorias. Este estrechamiento está mediado por la inflamación crónica de la pared de las vías respiratorias, caracterizada por la infiltración y activación de células inmunitarias como células dendríticas (DC), eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, células linfoides innatas (ILC) y mastocitos. Una compleja interacción entre estos tipos de células inmunitarias y otras células estructurales vecinas, como las células epiteliales, conduce al desarrollo de características del asma como la hiperreactividad bronquial. (40) El proceso inflamatorio crónico conduce al llamado remodelado de las vías respiratorias en el que la hiperplasia de células de cáliz, la deposición de colágeno subepitelial, el daño epitelial, la hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias y el aumento de la vascularización son las principales características. (46)

La mayoría de los pacientes con asma muestran una barrera epitelial alterada, con pérdida marcada de E-caderina y claudina-18 que median las uniones estrechas (TJs). La reducción en la integridad de la barrera causa lesión en el epitelio de la vía aérea que juega un rol integral en la patogénesis, facilitando el acceso al tejido estromal por alérgenos y microbios.

Además, los alérgenos que contienen proteasa, como el ácaro del polvo doméstico, son capaces de escindirse directamente a las TJs epiteliales y alterar las estructuras de barrera. Las células epiteliales de las vías respiratorias pueden actuar como células centinela que permiten la detección de agentes microbianos y no microbianos, incluidos los alérgenos, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), respondiendo rápidamente a los estímulos con la liberación de citocinas llamadas alarminas, que luego propagan las vías inmunitarias adaptativas de tipo 2.

Además el desarrollo de tapones de moco de larga duración en vías respiratorias más pequeñas podría explicar la obstrucción fija en pacientes con asma grave, como lo examinado por Dunican et al. encontrando que la obstrucción de moco estuvo presente en al menos 1 de los 20 segmentos pulmonares en el 58 % de sujetos asmáticos, y entre los sujetos con puntuaciones altas de moco, el 71 % tenía eosinofilia con esputo (eosinófilos esputo > 2 %) y el 66 % tenía eosinofilia sistémica (eosinófilos de la sangre > 300 × 10<sup>9</sup>/l). Además, hallaron que la expresión génica de IL-13 e IL-5 en células del esputo fue significativamente mayor en el grupo de moco alto que en los grupos de moco bajo y cero y se mantuvo alta después del tratamiento con corticosteroides sistémicos y la relación entre la expresión génica de MUC5AC y MUC5B en células de esputo fue significativamente mayor en el grupo de moco alto que en el moco bajo y cero. (41)

El asma es una enfermedad heterogénea, que consiste en varios fenotipos diferentes sostenidos por mecanismos biológicos basados en citocinas conocidos como endotipos. Por lo tanto se han agrupado a los pacientes con base en combinaciones de características observables clínicas, biológicas y fisiológicas.

Los médicos a menudo clasifican a los pacientes en fenotipos (de las palabras griegas phainein, que significa "mostrar" y typos que significa "tipo"). Se define el fenotipo como las "propiedades observables de un organismo que se producen por la interacción del genotipo y el medio ambiente." Por lo tanto, el fenotipo es la expresión de la información genética. (31)

Anteriormente se pensó que el asma se manifestaba como dos fenotipos principales, el asma no atópica o "intrínseca", y el asma atópica o "extrínseca". El asma atópica de inicio temprano es más prevalente durante la infancia y hasta la adultez temprana, la forma no atópica predomina entre los grupos de edad avanzada.

Anderson introdujo el término endotipo (una contracción del endofenotipo) en una revisión de los mecanismos patogénicos en el asma en 2008. Definió un endotipo como un subtipo de enfermedad definido funcional o patológicamente por un mecanismo molecular particular o por una respuesta al tratamiento. Esta palabra es una combinación del prefijo endo-, del griego endon, "dentro", y tipo, del griego tupos, "impresión, figura, tipo". (31)

Los endotipos del asma incluyen patrones celulares eosinofílicos, neutrofílicos, mixtos y paucigranulocíticos.

Hace 2 décadas, Wenzel et al. estratificaron el asma corticosteroide-dependiente en 2 diferentes subtipos basado en la presencia de eosinofilia en vía aérea.

Esto condujo posteriormente a la polarización en dos endotipos principales del asma, los cuales son la clasificación actual mejor establecida de los endotipos de asma grave: T2-alto (eosinofílico) y T2-bajo (no eosinofílico).

La inflamación de tipo T2 ocurre en más del 80% de los niños. El asma alérgica y eosinofílica son 2 clasificaciones distintas, ambas impulsadas mecánicamente por la inflamación tipo 2, siendo un recuento elevado de eosinófilos una característica común.

De acuerdo a las directrices de biológicos de la Academia Europea de Alergias e Inmunología Clínica (EAACI) el asma pediátrico grave se ha asociado en la mayoría de los casos con sensibilización grave a aeroalérgenos y múltiples, rinitis alérgica, alergia alimentaria, inflamación eosinofílica de la vía aérea, exposición ambiental al humo de tabaco y remodelación de las vías áreas. (16)

La persistente inflamación eosinofílica de las vías respiratorias que se produce en el asma grave es promovida por las citocinas Th2, el regulador clave de los eosinófilos. IL-5 es la principal citocina responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y supervivencia de los eosinófilos. IL-5 además modula las funciones de basófilos, a resultando en una mayor liberación de histamina. (31)

El papel principal de las células T en las vías respiratorias asmáticas es controlar el perfil celular inflamatorio. Mientras que la actividad de los linfocitos TH2 CD4<sup>+</sup> predomina en el asma de tipo alérgico clásico, se han descrito los roles para una gama de otras células T en diferentes subtipos de asma, incluida la asociación de las células TH1 y las células TH17 con el asma neutrofílica.

En el asma alérgica eosinofílica, y en el asma potencialmente no alérgica, el inicio de las respuestas inmunes de tipo T2 se produce a través de la secreción de las citocinas derivados de las células epiteliales IL-25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Estas citocinas inducen un nuevo subconjunto linfoide innato (células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2)) para producir las citocinas de tipo T2 IL-5, IL-9 e IL-13. (43)

Las interacciones entre célula epitelial y célula dendrítica durante la fase de sensibilización y desafío del asma experimental. Tanto los cDC pulmonares como las células epiteliales expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y pueden ser activados directamente por alérgenos. En respuesta a los alérgenos, las células epiteliales pulmonares producen quimiocinas (CCL2 y CCL20) que atraen pre-cDC inmaduros. Las células epiteliales activadas producen citocinas "instructivas" (por ejemplo, IL-1 $\alpha$ , GM-CSF, IL-25, IL-33 y

TSLP) y señales de peligro (ATP y ácido úrico) que favorecen la maduración de CD11b<sup>+</sup> cDC (que dependen del factor de transcripción IRF4 para maduración y migración). Los CDC CD11b<sup>+</sup> pulmonares activados luego migran a los ganglios linfáticos mediastínicos de drenaje, donde inducen respuestas TH2 y TH17. La migración es estimulada por IL-13 derivada de células ILC2. Algunas células T colaboradoras comienzan a producir IL-21 y adoptan un destino de células T colaboradoras foliculares (TFH) para inducir el cambio de clase a IgE en los linfocitos B. En los ganglios linfáticos, los DC reciben ayuda de basófilos para sostener las respuestas TH2. Los DC CD11<sup>hi</sup> también tienen un papel predominante durante la fase efectora TH2 del asma, cuando los pulmones están expuestos repetidamente a alérgenos. (44)

En particular, la liberación de IL-33 y la TSLP inducen la expresión del ligando OX40 (OX40L) en las DC para promover su movilización a los ganglios linfáticos. Estas células T competentes con IL-4 en los ganglios linfáticos migran a las zonas de células B, donde se diferencian en células T auxiliares foliculares (TFH) y se mueven a la circulación para completar la maduración como células Th2. Las células TFH parafooliculares median el cambio de isotipo, mientras que las células TH2 que migran al epitelio de las vías respiratorias y a la mucosa subepitelial secretan IL-5 e IL-13 para mediar cambios inflamatorios y de remodelación de la mucosa de las ILC2.

### **Endotipo T2 alto**

La inflamación tipo 2 es orquestada por el epitelio de las vías respiratorias. Los linfocitos Th2 pueden liberar interleucina (IL)-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que son los principales factores involucrados en la patogénesis del asma alérgica. Más recientemente, se ha dedicado un gran interés al papel de las células inmunitarias innatas en la producción de estas citocinas. Específicamente, se ha identificado un papel emergente para las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) capaces de producir las citocinas clásicas tipo 2, es decir la polarización de las células T CD4 naive en células TH2 a través de su liberación de IL-13. Las ILC2 se caracterizan por la producción de grandes cantidades de IL-4, IL-5 e IL-13. Las alarminas como IL-25, IL-33 y TSLP que son producidas por células epiteliales activadas o dañadas de la mucosa de las vías respiratorias, activan selectivamente las ILC2. Además, también se ha demostrado que TSLP prolonga la supervivencia de la ILC2. (46)

TSLP es un importante impulsor de la diferenciación celular Th2 mediada por DC. Curiosamente, la DC derivada de monocitos puede producir TSLP tras la estimulación por productos microbianos, lo que sugiere que el TSLP puede actuar de manera autocrina para impulsar aún más la inflamación. El papel de TSLP también parece extenderse a las formas de asma no tipo 2. Las células ILC2 y Th2 colaboran durante las respuestas inmunitarias tipo 2 interactuando de manera recíproca, ya sea de manera directa dependiente del contacto célula-célula a través de la interacción de moléculas costimulatorias o a través de citocinas.

También se ven implicados mastocitos y basófilos como fuentes importantes de citocinas tipo 2. Estas células fenotípicas expresan el gen X2 del receptor acoplado a la proteína G relacionado con Mas, que al ser activado por los péptidos de defensa antimicrobianos del huésped, la sustancia neuropeptídica P, la proteína básica principal y la peroxidasa de eosinófilos se sabe contribuyen a las enfermedades inflamatorias crónicas. (46)

La respuesta de la IgE provocada por la exposición a alérgenos tiene impacto directo no solo en la inflamación de las vías respiratorias a través de su acción sobre los mastocitos sino también en la remodelación.

La hiperplasia de células caliciformes y la hipersecreción de moco de mucina MUC5AC y MUC5B, generalmente consideradas características del remodelado en el asma, son los efectos de una cascada crónica de estímulos. En este contexto, la IL-13 desempeña un papel central al inducir la producción de moco a través de la proliferación de células caliciformes y mantener la inflamación de las vías respiratorias a través del aumento de la producción de FeNO por las células epiteliales. (46)

### **Endotipo T2 Bajo**

El asma no T2 o Th2 bajo abarca las categorías neutrófila y paucigranulocítica; si mecanismos similares impulsan la inflamación neutrofílica.

Es más común en aquellos con enfermedad de inicio adulto, resistencia a los corticosteroides y comorbilidades como obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los desencadenantes para la infiltración neutrófila de las vías respiratorias son diversos e incluyen fumar, contaminación del aire e infecciones bacterianas.

La inmunopatogénesis de este endotipo involucra varios mecanismos distintos, que incluyen anomalías intrínsecas de los neutrófilos, la activación de la vía del inflammasoma y la vía de la IL-17.

El asma neutrofílica (NA) se ha definido como  $\geq 50\%$  neutrófilos en esputo.

La inflamación neutrofílica se acompaña de una mayor colonización bacteriana de las vías respiratorias, ADN extracelular y trampas extracelulares de neutrófilos, lo que conduce a la activación de las respuestas inmunitarias innatas, en particular, la actividad de la caspasa 1 y la IL-1beta, como parte de la activación del inflammasoma NLRP3 (repetición rica en leucina en dominio de unión a nucleótidos y proteína que contiene dominio de pirina 3). (45)

La vía de señalización TH17 que media el reclutamiento de neutrófilos en las vías respiratorias es un mecanismo clave que contribuye al asma grave. Se han observado repetidamente niveles elevados de citocinas TH17 en biopsias bronquiales de pacientes con asma grave que se correlacionan con la infiltración de neutrófilos de las vías respiratorias y aumento de las exacerbaciones.

Las células Th17 secretan citocinas IL-17, incluida la IL-17A, que promueven el reclutamiento de neutrófilos en las vías respiratorias al actuar sobre las células epiteliales de las vías respiratorias (AEC) para secretar quimiocinas de neutrófilos como CXCL1 y CXCL8.

La IL-17 también induce la secreción de IL-6 de las AEC, lo que puede estimular la inflamación neutrófila al conducir células T colaboradoras ingenuas a la diferenciación Th17. La IL-6 está implicada en el asma neutrofílica grave.

Las citocinas inflamatorias Th1 también están implicadas en el asma neutrofílica. En un informe, el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) de pacientes con asma grave mostró un mayor número de células Th1 y neutrófilos acompañado de niveles más altos de interferón gamma, una citocina Th1 característica. Estos investigadores vincularon el interferón gamma a la hiperrespuesta bronquial a través de la supresión del inhibidor secretor de la proteasa leucocitaria, una proteína expresada por células epiteliales de las vías respiratorias y asociada con el tono normal del músculo liso bronquial.

El dominio de oligomerización de unión a nucleótidos, la repetición rica en leucina y el dominio de pirina que contiene 3 inflamasoma (NLRP3) e IL1-beta son sensores intracelulares de señales microbianas y otras señales de peligro importantes para la inmunidad innata. NLRP3 e IL1-beta están regulados al alza en el esputo de pacientes con asma neutrofílica. (45)

El asma paucigranulocítica se caracteriza por la ausencia de un aumento de los niveles de neutrófilos o eosinófilos en esputo, junto con características estereotipadas, principalmente hipertrofia del músculo liso de las vías respiratorias, obstrucción reversible de las vías respiratorias e hiperrespuesta de las vías aéreas.

Hay varios mecanismos propuestos para el asma paucigranulocítica, incluida la modulación de mediadores neuronales, la síntesis esfingolípida y los reguladores de la señalización broncoconstrictiva. (45)

Los nervios eferentes en las vías respiratorias están controlados por neuronas colinérgicas postganglionares y parasimpáticas y provocan la contracción de músculo liso bronquial. Los cambios en su regulación pueden provocar hiperrespuesta de vías aéreas (AHR). Un modelo murino demostró que la administración del factor de crecimiento nervioso (NGF) provoca grados similares de AHR que la sensibilización. En un estudio que utilizó biopsias bronquiales humanas, los pacientes asmáticos mostraron una mayor densidad nerviosa colinérgica en relación con los controles sanos. Una mayor expresión de la quinasa B del receptor de tropomiosina en las vías respiratorias asmáticas puede impulsar esta diferencia, que es independiente de los niveles de eosinófilos de las vías respiratorias. Las personas con asma grave T2 alta exhibieron mayores niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro en esputo y en células epiteliales de vías aéreas, en comparación con T2 baja.

Los polimorfismos asociados con la sobreexpresión de oromucoide tipo 3 (ORMDL3) pueden subyacer al asma paucigranulocítico. ORMDL3 inhibe el paso limitante de velocidad en la síntesis de esfingolípidos, por lo tanto aumento de la AHR y remodelación asmática de las vías respiratorias sin inflamación de las vías respiratorias. (45)

Finalmente, los receptores acoplados a proteínas (GPCR) de unión a nucleótidos de guanina (G) son los principales mediadores del tono de las vías respiratorias. La contracción del músculo liso bronquial ocurre cuando los ligandos o espasmógenos provocan cambios conformacionales en los GPCR, lo

que resulta en la señalización de la subunidad G-alfa-q, que causa aumentos intracelulares de calcio y fosforilación de la cadena ligera de la miosina. El regulador de las proteínas de señalización de proteína G (RGS) modula los GPCR a través de la terminación de la señal, y varias proteínas RGS han sido implicadas en el asma. Las células mononucleares de sangre periférica de pacientes asmáticos y tejido pulmonar en casos de asma mortal expresan niveles más bajos de proteína RGS2 en comparación con los controles no asmáticos. (45)

## **Clínica**

Los síntomas del asma son normalmente de naturaleza intermitente y pueden no estar presentes en el momento de la revisión clínica, lo que hace que el diagnóstico sea difícil en algunos casos.

Se ha informado que hasta el 27 % de las personas con asma tienen síntomas diarios. (41) Hasta el 80% de los niños con asma desarrollan síntomas antes de los 5 años de edad.

Los niños con asma suelen presentarse con una triada sintomática de sibilancias, disnea o dificultad para respirar y tos.

Las sibilancias son una característica distintiva del asma en la infancia y, si no están presentes, es poco probable el diagnóstico de asma, sin embargo su presencia no es necesaria para diagnosticarla. Las sibilancias se definen como un sonido musical, agudo y silbante producido por turbulencias de flujo de aire que ocurre debido a que pasa a través de los bronquiolos estrechos.

Hasta el 50 % de todos los niños en edad preescolar experimentan 1 episodio de sibilancias antes de los 6 años, aunque solo el 40 % de estos niños desarrollarán sibilancias recurrentes en una etapa infantil posterior. (39)

El estudio prospectivo TUCSON (Tucson Children's Respiratory Study), fue un estudio a largo plazo que se desarrolló para estudiar las interacciones de los factores de riesgo para enfermedades del tracto respiratorio inferior y enfermedades respiratorias obstructivas crónicas más tarde en la vida, en un total de 1246 recién nacidos, identificándose fenotipos de sibilancias en la primera infancia y sus resultados hasta los 16 años de edad. De 16 a 22 años de edad, la incidencia de asma fue de 12,6/1000 años-persona. A los 22 años de edad, el 27 % de los casos de asma eran nuevos y el 73 % eran casos de asma crónicos o recidivante. Las cifras fueron del 13% (nuevo) y el 59% (crónicas o recidivantes) después de sibilancias persistentes tempranas y solo 9 y 13%, respectivamente, después de sibilancias transitorias tempranas.

La tos generalmente nocturna, y que se repite estacionalmente o en respuesta a exposiciones específicas o que dura más de tres semanas debería hacer sospechar de asma, en algunos estudios se ha informado que aproximadamente el 60 al 80% de los niños con asma presentan tos como uno de sus síntomas principales, sin embargo son estimaciones generales y pueden variar.

La opresión torácica, un síntoma subjetivo, es referido frecuentemente como dolor torácica generalizado, una sensación de congestión torácica o dificultad con la inspiración profunda, sin embargo esta queja es inespecífica y es observada en condiciones diversas entre ellas cardiacas, pulmonares y gastrointestinales. Este también puede ser el único síntoma o puede ser parte de una constelación de síntomas. Desafortunadamente, esta queja no es

específica y se observa en múltiples afecciones cardíacas, pulmonares y gastrointestinales. (42)

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de asma en niños generalmente implica una combinación de la historia clínica; en la que deberá indagar el personal médico antecedentes familiares de atopia, exploración física y pruebas de función pulmonar que nos ayuden a confirmar el diagnóstico de asma, como una espirometría o flujo pico espiratorio (PEF).

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de asma en niños pequeños puede ser desafiante, ya que sus síntomas pueden ser más difíciles de identificar y pueden imitar otras afecciones respiratorias, para esto se recomienda monitorear los síntomas con el tiempo o realizar pruebas adicionales para descartar otras posibles afecciones.

Las guías NICE para el diagnóstico de asma en niños sugieren para los niños menores de 5 años con sospecha de asma, tratar los síntomas basados en la observación y el juicio clínico, y evaluar al niño de forma regular. Si persisten los síntomas a los 5 años, se deben realizar pruebas objetivas, pero si no es capaz de realizarlas se debe continuar el tratamiento basado en la observación y juicio del médico, y repetir pruebas cada 6 a 12 meses hasta que se obtengan resultados satisfactorios.

De acuerdo a la guía MIA 2022, en menores de 5 años la limitación al flujo de aire no puede comprobarse con pruebas de función pulmonar, por lo que la sospecha de asma en este grupo de edad se basa en la recurrencia de los síntomas y signos clave de la enfermedad en presencia o ausencia de infecciones respiratorias virales, y de actividad física disminuida, empeoramiento ante la exposición a ejercicio, irritantes o alérgenos, estacionalidad de los síntomas o atopia personal o familiar. El diagnóstico en los preescolares se corrobora con una respuesta clínica positiva a una “prueba terapéutica”: mejoría de síntomas con corticosteroide inhalado (ICS) a dosis baja y B2-agonista de acción corta por razón necesaria durante dos a tres meses y empeoramiento al suspenderlos. Pueden ser necesarias alternativas diagnósticas, optándose por realizar una oscilometría, y eventualmente óxido nítrico exhalado (FeNO), flujo espiratorio máximo (FEM), índice predictivo de asma modificado (mAPI).

Los diversos índices de asma tienen el objetivo de predecir la probabilidad de persistencia de sibilancias hasta la edad escolar mediante la suma de distintos parámetros, que constituyen factores de riesgo para desarrollar asma. El índice predictivo del asma (API) se propuso por primera vez en 2000 y se basó en los datos de la cohorte de nacimiento de Tucson. La API consta de 2 criterios mayores (antecedentes parentales de un asma diagnosticada por un médico y dermatitis atópica diagnosticada por un médico en el niño) y 3 criterios menores. La presencia de 1 criterio mayor o 2 criterios menores está asociada con el asma. Aunque la API se ha utilizado clínicamente, tiene un valor predictivo positivo relativamente bajo. Uno de los índices con mayor razón de verosimilitud+ (21) es el mAPI con criterios objetivos, el cual es positivo cuando un paciente tiene

≥4 episodios de sibilancias en un año, lo que llamamos el umbral primario. El paciente también debe cumplir con lo que llamamos umbral secundario, que se cumple con al menos 1 criterio mayor o al menos 2 criterios menores. Los criterios mayores incluyen antecedentes parentales de asma, dermatitis atópica diagnosticada por médico y sensibilización alérgica a al menos 1 aeroalérgeno. Los criterios menores incluyen sibilancias no relacionadas con resfriados, eosinófilos en sangre periférica ≥4% y sensibilización alérgica a la leche, el huevo o los cacahuates. Un mAPI positivo aumenta la probabilidad de un diagnóstico de asma en la infancia tardía al 90% en una población selecta de niños preescolares de alto riesgo con un padre con enfermedad atópica.

El FeNO, según lo recomendado por las guías NICE se puede ofrecer a adultos (mayores de 17 años) si se está considerando un diagnóstico de asma considerando un nivel de FeNO de 40 partes por mil millones (ppb) o más como positivo. En niños y jóvenes (de 5 a 16 años) considerar realizar el FeNO si hay incertidumbre diagnóstica después de la evaluación inicial y tienen una espirometría normal o espirometría obstructiva con una prueba de reversibilidad broncodilatadora negativa, considerando una prueba positiva con un nivel de FeNO de 35 ppb.

La guía GINA 2023 establece criterios diagnósticos para asma tanto en adultos, adolescentes, y niños entre 6 y 11 años de edad, los siguientes:

1. Historia de síntomas respiratorios variables típicos: Sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos. Las características que apoyan el diagnóstico de asma es 1) la presencia de más de un tipo de síntoma respiratorio, 2) síntomas variables en el tiempo y en intensidad, 3) síntomas que a menudo empeoran por la noche o al despertar, 4) síntomas que a menudo se desencadenan por el ejercicio, la risa, los alérgenos, el aire frío, 5) los síntomas a menudo aparecen o empeoran con la infección viral.
2. Confirmación de limitación de flujo espiratorio variable
  - a. Variabilidad excesiva documentada en la función pulmonar (uno o más de los siguientes):
    - i. Test de respuesta positiva a broncodilatador (BD) (reversibilidad)
    - ii. Variabilidad excesiva en dos mediciones diarias de PEF durante 2 semanas.
    - iii. Incremento en la función pulmonar después de 4 semanas de tratamiento. Adultos: aumento del FEV1 en >12% y >200 ml (o PEF >20%) desde el inicio después de 4 semanas de tratamiento que contiene ICS, infecciones respiratorias externas
    - iv. Test positivo de reto con ejercicio. En adultos: caída en el FEV1 de >10% y >200 ml del basal, y niños: caída en el FEV1 de >12% prevista, o PEF >15% del basal.
    - v. Test positivo de reto bronquial (usualmente sólo en adultos). La caída en el FEV1 basal ≥20% con dosis estándar de metacolina, o ≥15% con hiperventilación estandarizada, solución salina hipertónica o desafío de manitol.

- vi. Variación excesiva en la función pulmonar entre visitas (buena especificidad pero pobre sensibilidad). (Adultos: variación en el FEV1 de >12% y >200 ml entre visitas, fuera de infecciones respiratorias. Niños: variación en el FEV1 de >12% en el FEV1 o >15% en la PEF<sub>†</sub> entre visitas (puede incluir infecciones respiratorias).
- b. Y Limitación espiratoria al flujo aéreo documentada.
  - i. En el momento en que el FEV1 está reducida, confirme que el FEV1/FVC también esté reducido en comparación con el límite inferior de la normalidad (generalmente es >0,75–0,80 en adultos, >0,90 en niños).

De acuerdo a Barsky et al, el enfoque práctico para el asma grave en niños, se ha demostrado que hasta el 30 % de las referencias por asma grave se diagnostican mal ya que existen numerosas afecciones alternativas que pueden simular o disfrazarse de asma. Hasta el 55 % de los pacientes referidos por asma grave finalmente caerán en la categoría de difícil de tratar. (47)

La guía MIA establece que para el diagnóstico clínico de asma grave debe considerarse que existe falta de control del asma si se cumple por lo menos uno de los siguientes parámetros en la tabla.

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

### Diagnóstico diferencial

Se requiere de una evaluación multidisciplinaria para excluir comorbilidades y factores modificables, para así confirmar el diagnóstico e iniciar un tratamiento apropiado. (6)

Estos pueden incluir condiciones primarias como rinitis alérgica, la cual se presenta en un 55-68% de pacientes con asma grave. La rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales, ocurre en el 45-50%. La disfunción de las cuerdas vocales ocurre en el 19-50%. El reflujo gastro esofágico afecta al 46-63% de los pacientes con asma grave, obesidad en el 21-48%, apnea obstructiva del sueño se observa en 88-96%, ansiedad y depresión afecta al 80% y 31% de la población con asma grave respectivamente. (8)

El diferencial "tradicional" para el asma incluye además fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, cuerpo extraño, deficiencia inmune, patologías

congénitas de las vías respiratorias como la traqueomalacia, y estas son generalmente consideraciones para los menores de 5 años. (13).

## **Manejo y tratamiento**

Se han aprobado varios agentes innovadores de anticuerpos monoclonales para dirigirse a mediadores inflamatorios específicos tipo 2 y mejorar el asma grave no controlada cuando se agregan al tratamiento basal.

La guía de asma GINA recomienda un árbol de decisiones para el diagnóstico y manejo del asma grave con tareas distintas para la atención primaria y especializada, al tiempo que refuerza el valor de la atención prospectiva y colaborativa del paciente por parte de médicos de atención primaria, especialistas y otros profesionales de la salud. A nivel especializado, se recomienda la evaluación del fenotipo grave del asma durante las dosis altas de tratamiento con ICS o la dosis más baja posible de corticosteroides orales (OCS) y de los factores que contribuyen a los síntomas, la calidad de vida y las exacerbaciones.

En la primera sección (verde) de los algoritmos la pauta es investigar y manejar el asma difícil de tratar en adultos y adolescentes, en donde consideramos referir al especialista o a alguna clínica de asma grave, al tener un diagnóstico de asma difícil de tratar, **1)** se debe confirmar el diagnóstico de asma y descartar diagnósticos diferenciales, **2)**, buscar factores contribuyentes a síntomas, exacerbaciones y calidad de vida pobre, con atención en: -técnica incorrecta de inhalador, -adherencia subóptima, -comorbilidades (obesidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico, rinosinusitis crónica, etc.), -factores de riesgo modificables y desencadenantes en casa o trabajo, incluyendo tabaquismo, exposiciones ambientales, exposición a alérgenos (si existe sensibilización), medicamentos como beta bloqueadores o AINES, -sobreuso de rescate con SABA, -efectores adversos a medicamentos y -ansiedad, depresión y dificultades sociales, **3)** optimizar el manejo, incluyendo: -educación del asma, -optimizar tratamiento (revisar y corregir técnica de inhalación y adherencia, -cambio a ICS-formoterol de mantenimiento y terapia de rescate si está disponible, -considerar intervenciones no farmacológicas (ej. Interrumpir el tabaquismo, ejercicio, pérdida de peso, aclaramiento de moco, influenza y vacunación a COVID-19), -tratar comorbilidades y factores de riesgo modificables, -considerar agregar terapia no biológica (ej. LABA, LAMA, LM/LTRA, si aún no se utilizan), -considerar ensayo con altas dosis de ICS-LABA si no se ha implementado, **4)** Revisar respuesta después de 3-6 meses, si es asma se ha controlada se considera descender el tratamiento, empezando por los OCS si son usados, si el asma persiste descontrolada o se descontrola cuando se desciende el tratamiento se restaura dosis previa y se continúa optimizando el tratamiento, si se realiza el diagnóstico de asma grave, si el paciente aún no es visto por el especialista se refiere si es posible. Continúando con el siguiente árbol de decisión (azul) algoritmo sobre la evaluación y tratamiento de los fenotipos de asma grave, **5)** investigar aún más y brindar apoyo al paciente, -investigar comorbilidades/diagnósticos diferenciales, y tratar

o referir como es apropiado (considerar solicitar: BH, PCR, inmunoglobulinas, precipitinas fúngicas, radiografía de tórax y/o tomografía de alta resolución; DLCO; scan DEXA, pruebas cutáneas o IgE específica a alérgenos relevantes, considerar tamizaje para insuficiencia adrenal en pacientes con OCS de mantenimiento o altas dosis de ICS; si los eosinófilos periféricos  $>300/\mu\text{l}$ , se buscar y tratar causas no debidas a asma, incluyendo parásitos, como serología a Strongyloides, o examinación de heces; si hay hipereosinofilia ej  $<15007/\mu\text{l}$ , considerar saucas como EGPA; otras evaluaciones directas como ANCA, TAC de senos paranasales, BNP, ecocardiograma, basado en sospecha clínica; considerar apoyo psicológico/social, involucrar un equipo de cuidado multidisciplinario e invitar al paciente a registrarse (si es posible) a un ensayo clínico, 6) evaluar el fenotipo de asma grave; una inflamación tipo 2 (eosinófilos periférico  $>150/\mu\text{l}$  y o, FeNO  $>20$  ppb y/o eosinófilos en esputo  $>2\%$ , y/o asma es clínicamente conducida por alérgeno, con medida repetida de eosinófilos periféricos y FeNO hasta 3 veces, sobre todo cuando el asma empeore, antes de dar OCS, o al menos 1-2 semanas después de un curso de OCS, o en la dosis menor posible de OCS; cabe mencionar que estos biomarcadores pueden ser suprimidos frecuentemente por OCS, que que no son los criterios para agregar una terapia biológica, 7) si se considera una inflamación T2 se debe considerar adherencia a test, considerar incrementar ICS por 3 a 6 meses, considerar agregar un tratamiento no biológico específico para fenotipos clínicos tipo 2, como enfermedad respiratoria exacerbada por AINES, aspergilosis broncopulmonar alérgica, rinosinusitis crónica, poliposis nasales y dermatitis atópica; si no hay evidencia para inflamación de vía aérea tipo 2, revisar las bases adherencia, técnica de inhalador, diagnóstico diferencial, comorbilidades, efectos adversos; evitar exposiciones a irritantes, alérgenos, tabaco; considerar investigar inducción de esputo, TACAR, broncoscopia, considerar ensayo de tratamientos como LAMA, azitromicina a dosis bajas, anti-IL4Ra, si está con OCS de mantenimiento, anti-TSLP (pero no hay suficiente evidencia en pacientes con OCS de mantenimiento), y como última alternativa, considera agregar dosis bajas de OCS, pero implementar estrategias para minimizar efectos colaterales; considerar termoplastia bronquial, y parar de agregar terapias ineficaces. Si no es costeable y posible una agregar una terapia tipo 2 biológica, consideramos dosis más altas de ICS, LAMA, LM/LTRA, dosis bajas de azitromicina, y como última alternativa, dosis bajas de OCS pero con estrategias para minimizar los efectos adversos, y detener terapia inefectiva y nos dirigimos a nuestro punto 10) en donde nos sugiere continuar optimizando el manejo como en el punto 3 de forma colaborativa, cada 3 a 6 meses, incluyendo: técnica de inhalador, adherencia, manejo de comorbilidades, estrategias no farmacológicas, necesidades sociales/emocionales del paciente, medidas clínicas del asma (control de síntomas; exacerbaciones; función pulmonar), factores de riesgo del paciente para exacerbaciones. De lo contrario, 8) considerar agregar tratamiento biológico dirigido a T2, donde se debe considerar terapia adicional biológica dirigida Tipo 2 para pacientes con exacerbaciones o pobre control de síntomas en altas dosis de ICS-LABA, que tengan evidencia de inflamación tipo 2, así como también costo, criterios de elegibilidad, comorbilidades y predictores de respuesta cuando se elija entre las terapias disponibles, preguntándonos cual biológico es apropiado iniciar

primero: anti-IgE (omalizumab); si el paciente es candidato para anti-IgE para asma alérgica grave, será candidato si hay sensibilización en pruebas cutáneas o IgE específica, IgE total en suero y peso dentro del rango de sois y existencia de exacerbaciones en último año; sino es así, considerar elegir terapia anti-IL5/anti-IL5R (es decir, benralizumab, mepolizumab, reslizumab), si el paciente tiene asma eosinofílica grave, con exacerbaciones en el último año, eosinófilos en sangre  $>150/\mu\text{l}$  o  $>300/\mu\text{l}$ ; sino es así, considerar elegir anti-IL4Ra (dupilumab), si el paciente tiene asma grave tipo 2/eosinofílica, con exacerbaciones en el último año, eosinófilos en sangre  $>150$  y  $<1500/\mu\text{l}$ , o FeNO  $>25$  ppb, o que tome OCS de mantenimiento; sino es así considerar agregar anti-TSLP (tezepelumab), si el paciente tiene asma grave con exacerbaciones en el último año.

Los factores que predicen una buena respuesta para asma a un anti-IgE son eosinófilos en sangre  $>260/\mu\text{l}$ , FeNO  $>20$  ppb, síntomas desencadenados por alérgenos, asma de inicio en la infancia; a un anti-IL5/5R son eosinófilos en sangre elevados, más exacerbaciones en año previo, asma de inicio en la vida adulta y poliposis nasal; a un anti-IL4Ra y anti-TSLP son eosinófilos en sangre elevados y FeNO elevado.

Se elige uno de los biológicos si es candidato; se utiliza por al menos 4 meses y se evalúa la respuesta, sino está clara la respuesta, se extiende el tratamiento por 6 a 12 meses, si no hay buena respuesta se considera parar y cambia el tipo de terapia T2, si es candidato. 9) Si hay buena respuesta a la terapia T2 dirigida se reevalúa la respuesta del paciente cada 3 a 6 meses; para tratamiento oral: se considera descender o parar primero el OCS (y revisar la insuficiencia adrenal), luego parar otra terapia agregada; para tratamiento inhalado: se considera descender después de 3 a 6 meses; continuar al menos dosis moderada de ICS-LABA; reevaluar la necesidad de continuar terapia biológica y ordenar la reducción de los tratamientos basado en el beneficio observado, efectos adversos potenciales, costo y preferencia del paciente. Si no hay buena respuesta a la terapia T2 dirigida; se para el biológico, se revisa los básicos como diagnóstico diferencial, técnica de inhalador, adherencia, comorbilidades, efectos adversos, apoyo emocional, se considera realizar una TAC pulmonar de alta resolución (si aún no se hace), se reevalúa el fenotipo y las opciones de tratamiento, si está disponible el esputo inducido, considerar agregar azitromicina a dosis bajas, considerar broncoscopia para diagnósticos alternativos/adicionales, y como última fuente, considerar agregar OCS a dosis baja, pero implementando estrategias para minimizar efectos adversos, y la termoplastia bronquial, y detener terapias inefectivas sin parar los ICS. Se brindan algunos esquemas representativos de la toma de decisiones para investigar y manejar el asma difícil de tratar en pacientes adolescentes y adultos en la sección de **Anexos 1, 2, 3 y 4.**

Un enfoque tentativo para la orientación biológica de primera línea dirigida a la vía T2 se basa en biomarcadores y predictores de respuesta, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad, el costo, la frecuencia de dosificación, la ruta (subcutánea o intravenosa) y la preferencia del paciente. La respuesta al biológico se evalúa después de 4 meses y, si es favorable, el biológico continúa con una reevaluación cada 3-6 meses. Si el paciente no responde al agente inicial pero sigue siendo elegible para el tratamiento dirigido a T2, GINA recomienda cambiar a otro biológico.

Actualmente, se aprueban cinco productos biológicos para el asma grave (en orden alfabético): benralizumab; dupilumab; mepolizumab; omalizumab; y reslizumab.

Omalizumab, disponible para uso clínico desde 2003, es un anticuerpo anti-IgE indicado para su uso en pacientes con asma alérgica de moderada a grave. El anticuerpo monoclonal humanizado se une al dominio de unión a FcεRI de la IgE de circulación libre, inhibe la unión de IgE a sus receptores y disminuye los niveles de IgE libre en suero.

En el estudio OSMO (Omalizumab Switch to Mepolizumab study), realizado a pacientes >12 años de edad con diagnóstico de asma de 2 años de evolución, y con cuenta de eosinófilos periféricos >150 células/ μL en la visita 1 o >300 células/ μL en los 12 meses previos a la visita 1, quienes documentaron uso de altas dosis de ICS durante 12 meses antes de la visita 1 más un controlador adicional (agonista B2 de larga acción [LABA], antagonistas de los receptores de leucotrienos [LTRA], anticolinérgicos de larga acción, o teofilina) con o sin corticosteroides orales de mantenimiento. Los pacientes que se consideraron con control subóptimo en terapia con omalizumab tuvieron puntuación de ACQ-5 >1.5 en visitas 1 y 2, e historia de >2 exacerbaciones que requirieron SCS (intramuscular, intravenosa u oral) en los 12 meses previos a la visita 1, a pesar del tratamiento por al menos 4 meses.

En este estudio casi la mitad de la población estudiada (45%) logró una disminución en la escala de ACQ-5 de >0.5 puntos para la semana 8, mientras que para la semana 32 se obtuvo reducción de 1.5 puntos en la semana 32, en comparación con 1% al inicio del estudio.

Como resultados secundarios, las tasas anualizadas de exacerbaciones clínicamente significativas o las que requirieron visita a urgencias u

hospitalización se redujo un 64% y 69% respectivamente, comparado con el año previo al estudio.

A pesar de experimentar  $\geq 2$  exacerbaciones durante el tratamiento con mepolizumab, el 25% pacientes de este subgrupo experimentaron una reducción  $\geq 10\%$  en la tasa de exacerbación mientras estaban en tratamiento en comparación con los 12 meses anteriores al estudio.

## Mepolizumab

Mepolizumab se estudió por primera vez en pacientes con asma a finales de la década de 1990, y fue aprobado como un tratamiento adicional de primera clase para adultos con asma eosinofílica grave en 2015.

Desde entonces, ha sido aprobado para pacientes pediátricos y adultos (de  $\geq 6$  años) con asma eosinofílica grave, para pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) y para pacientes de  $\geq 12$  años con síndrome hipereosinofílico (HES).

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (inmunoglobulina G1-k) que se une con alta afinidad y especificidad a la IL-5 humana. Este enlace evita que la IL-5 se una a la cadena alfa del complejo receptor de IL-5 expresada en la superficie de los eosinófilos y posteriormente inhibe la señalización. La neutralización resultante de la IL-5 después de la unión al mepolizumab conduce a una reducción en la tasa de producción y supervivencia de los eosinófilos, proporcionando así un efecto terapéutico en el asma grave del tipo eosinofílico. También se ha demostrado que este medicamento disminuye los progenitores de eosinófilos CD34+IL-5Ra+ en la mucosa bronquial de los individuos atópicos. En noviembre de 2015, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó mepolizumab (Nucala, GlaxoSmithKline), un antagonista de la IL-5 indicado para su uso como terapia de mantenimiento adicional para el asma eosinofílica grave en pacientes de 12 años o más. Mepolizumab es el segundo anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el control del asma, pero es la primera terapia IL-5 dirigida al fenotipo para el asma eosinofílica grave. (31)

Se ha demostrado un buen control de la eosinofilia periférica junto con la traducción en una reducción significativa de las exacerbaciones del asma y un efecto ahorrador de OCS, aunque su efecto sobre el control del asma, la calidad de vida y la función pulmonar es menos claro. (15)

La evidencia que existe de los estudios pivotaes representativos se resumen en la siguiente tabla 2.

Estudio (Autor, Año, y Lugar)	Tipo de estudio	Población y Muestra	Criterios inclusión	Intervenciones	Desenlace principal	Desenlaces secundarios
DREAM (35)  (Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab in severe asthma).  Pavord et al.	Ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 81 centros en 13 países entre el 9 de noviembre de 2009 y el 5 de diciembre de 2011.	Pacientes entre 12-74 años  N=616.	PEF variable 20% al menos 3 días en 2 semanas, mejoría del FEV1 de >12% y 200 ml después de 200 ug de salutamol inhalado en la visitar 1 o 2 o en los 12 meses previos o una concentración provocadora de metacolina inhalada necesaria para reducir el FEV1 en 20% de 8 mg/ml o menos en los 12 meses anteriores al inicio del estudio.  Evidencia de inflamación eosinofílica 2 o > criterios: cuenta de eosinófilos en esputo del 3%, FeNO de 50 ppb o más, Eosinófilos en sangre periférica de 0.3x10(9) por L, deterioro del control del asma después de la reducción del 25% o menos en los corticosteroides orales o inhaladores de mantenimiento.	Pacientes asignados aleatoriamente (radio 1:1:1:1) 1 a 3 dosis diferentes de mepolizumab intravenoso a 75 mg, 250 mg, o 750 mg o placebo 100 ml de NaCl 0.9% en 13 infusiones con intervalos cada 4 semanas (52 semanas).  Midieron espirometría pre y postBD, ACQ-6, AQLQ y eosinófilos en sangre.	La tasa de exacerbaciones clínicamente significativas fue de 2,40 por paciente al año en el grupo de placebo, 1.24 en el grupo de 75 mg de mepolizumab (reducción del 48 %, IC del 95% 31-61%; p<0.0001), 1.46 en el grupo de 250 mg de mepolizumab (reducción del 39 %.  Comparado con placebo, 75 mg de mepolizumab redujo el número de exacerbaciones clínicamente significativas por paciente por año en un 48% (IC del 95% 31-61%; p<0.0001). Hazard ratio [HR] Dosis de 75 mg (HR 0.45 IC 0.33-0.61; p<0.0001), 250 mg (HR 0.6, 0.45-0.80, P=0.0005) y 750 mg (HR 0.46, 0.34-0.63; p<0.0001) .  Reducción de eosinófilos sanguíneos (0.22 [IC 95% 0.18-0.27]) con 75 mg, p<0.0001; 0.14 [0.12-0.18] en 250 mg, p<0.001; 0.12 [0.09-.14] en 750 mg, p<0.0001)	
MENSA (36)  (Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma)  Ortega et al.	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, fase 3, controlado con placebo, de octubre de 2012 hasta enero de 2014.	Pacientes entre 12 y 82 años de edad.  N=576	Pacientes participantes con diagnóstico clínico de asma por parte de un médico y un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) de menos del 80% del valor predicho (en el caso de adultos) o un FEV1 inferior al 90% del valor previsto o una relación del FEV1 con la capacidad vital forzada (FVC) inferior a 0.8. Además, 1 o más de los siguientes tres resultados de la prueba: reversibilidad del FEV1	Pacientes fueron asignados al azar para recibir mepolizumab, administrado como una dosis intravenosa de 75 mg o una dosis subcutánea de 100 mg, o placebo cada 4 semanas durante 32 semanas	La tasa de exacerbaciones se redujo en un 47 % (IC del 95%, 29 a 61) entre los pacientes que recibieron mepolizumab intravenoso y en un 53 % (IC 95 %, 37 a 65) entre los que recibieron mepolizumab subcutáneo, en comparación con los que recibieron placebo	En la semana 32, el aumento medio desde el inicio en el FEV1 fue 100 ml mayor en los pacientes que recibieron mepolizumab intravenoso que en los que recibieron placebo (P = 0,02) y 98 ml mayor en los pacientes que recibieron mepolizumab subcutáneo que en

			<p>de más del 12%, resultados positivos en metacolina o prueba de manitol en la visita 1 o 2 o durante el año anterior, y variabilidad del FEV1 (<math>\geq 20\%</math>) entre dos visitas clínicas en los últimos 12 meses. Con al menos 2 exacerbaciones del asma en el año anterior que fueran tratadas con glucocorticoides sistémicos mientras recibían tratamiento con al menos 880 <math>\mu\text{g}</math> de propionato de fluticasona o el equivalente por inhalación al día y al menos 3 meses de tratamiento con un controlador adicional. Con un recuento de eosinófilos de al menos 150 células por microlitro en la sangre periférica en el momento de la evaluación o al menos 300 células por microlitro en algún momento durante el año anterior.</p>	<p>(<math>P &lt; 0,001</math> para comparaciones).</p> <p>Las exacerbaciones que requirieron visitas u hospitalización al departamento de urgencias se redujeron en un 32% en el grupo de mepolizumab intravenoso (<math>p=0,03</math>) y en un 61% (<math>p=0,02</math>) en el grupo que recibió víasubcutáneo.</p>	<p>los que recibieron placebo (<math>P = 0,03</math>).</p> <p>El aumento medio del basal en el FEV1 post BD fue 146 ml mayor en el grupo intravenoso de mepolizumab que en el grupo placebo (<math>P=0,003</math>) y 138 ml mayor en el grupo subcutáneo-mepolizumab que en el grupo placebo (<math>P=0,004</math>).</p> <p>La mejoría del basal en la puntuación SGRQ fue la reducción 6,4 puntos y 7,0 puntos en los grupos de mepolizumab intravenoso y subcutáneo, respectivamente, (<math>p &lt; 0,001</math>) que en el grupo de placebo (cambio mínimo clínicamente importante, 4 puntos).</p> <p>Mejoría en puntuación ACQ-5 fue de 0,42 puntos y 0,44 puntos mayor en los dos grupos respectivamente, que en el grupo de placebo (cambio mínimo clínicamente importante, 0,5 puntos) (<math>p &lt; 0,001</math> para todas las comparaciones).</p> <p>Mepolizumab disminuyó los recuentos de eosinófilos en la semana 4; los recuentos alcanzaron un nadir alrededor de la semana 12 (con reducciones del 83% en el grupo intravenoso y del 86% en el grupo subcutáneo), y las disminuciones se mantuvieron durante el estudio.</p>
--	--	--	---	--	--

<p>MUSCA (38)</p> <p>Mepolizumab adjuvante therapy in subjects with Severe eosinophilic Asthma</p> <p>Chupp et al.</p>	<p>Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, fase 3b.</p>	<p>Pacientes de 12 años o más.</p> <p>N= 551</p>	<p>Pacientes de 12 años o más con asma eosinofílica grave y antecedentes de al menos dos exacerbaciones que requirieran tratamiento en los 12 meses anteriores antes de la detección a pesar del uso regular de dosis altas de corticosteroides inhalados más otros medicamentos de control.</p>	<p>Se asignó aleatoriamente a los participantes (1:1) por país a recibir una inyección subcutánea de mepolizumab 100 mg o placebo, más atención estándar, cada 4 semanas durante 24 semanas (la dosis final se administró en la semana 20).</p> <p>274 pacientes asignados a mepolizumab 100 mg y 277 asignados a placebo.</p>	<p>El tratamiento con mepolizumab mejoró significativamente la puntuación total de SGRQ desde el inicio en comparación con el placebo en la semana 24 (desde el inicio -15.6 vs -7.9, una diferencia de tratamiento de -7.7 (IC 95% -10.5 a -4.9; p&lt;0.0001).</p> <p>El tratamiento con mepolizumab también ha demostrado significativamente las puntuaciones del dominio SGRQ (síntomas, actividad e impacto) desde el inicio en la semana 24 en comparación con placebo (tabla 2; figura 3). El número de respondedores de puntuación total de SGRQ (mejoría ≥4 puntos) en la semana 24 fue mayor en el grupo de mepolizumab que en el grupo de placebo. (73% vs 55%), diferencia de tratamiento de 2.2 (1.6 a 3.2; p&lt;0.0001).</p>	<p>El cambio medio desde el inicio en la puntuación ACQ-5 en la semana 24 fue mayor para los pacientes tratados con mepolizumab vs. placebo (-0.4 vs &lt;0.8), una diferencia de tratamiento de -0.4 (IC 95% -0.6 A -0.2; P&lt;0.0001)</p> <p>Los cambios medios desde el inicio en FEV1, FVC y FEF25-75 prebroncodilatadores en la semana 24 fueron mayores para los pacientes tratados con mepolizumab vs placebo</p> <p>Las tasas medias anualizadas de exacerbaciones clínicamente significativas, y las exacerbaciones que requirieron una visita a la sala de emergencias o ingreso hospitalario, fueron significativamente más bajas en el grupo de mepolizumab en comparación con el grupo de placebo, lo que resultó en reducciones anuales de la tasa del 58 % y el 68 %, respectivamente.</p>
<p>SIRIUS (37)</p> <p>(Steroid Reduction with Mepolizumab Study)</p> <p>Bel et al.</p>	<p>Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos en cuatro fases: optimización del régimen oral de glucocorticoide, inducción, reducción de la dosis oral de glucocorticoide y mantenimiento.</p>	<p>Pacientes &gt;12 años.</p> <p>N=135</p>	<p>Los pacientes elegibles tuvieron al menos 6 meses de historia de tratamiento de mantenimiento con glucocorticoide sistémicos (5 a 35 mg al día de prednisona o su equivalente) antes de ingresar al estudio. La presencia de inflamación eosinofílica determinada por un nivel de eosinófilos en sangre de 300 células o más por microlitro durante el período de 12 meses antes de la detección o 150 células</p>	<p>Los pacientes se sometieron a aleatorización en una proporción 1: 1 para recibir mepolizumab (a una dosis de 100 mg) o placebo por inyección subcutánea y entraron en la fase de inducción (semanas 0 a 4), durante la cual recibieron el fármaco asignado y continuaron recibiendo su dosis optimizada de glucocorticoide orales. Durante la</p>	<p>El resultado principal de eficacia fue la reducción porcentual en la dosis diaria de glucocorticoide orales durante las semanas 20 a 24 en comparación con la dosis determinada durante la fase de optimización.</p> <p>Más pacientes en el grupo de mepolizumab que en el grupo de placebo tuvieron una reducción del 90 al 100% en la dosis oral de glucocorticoide</p>	<p>Las tasas anualizadas de exacerbaciones fueron de 1,44 por año en el grupo de mepolizumab y de 2,12 en el placebo. (RR 0.68; IC 95%, 0.47 a 0.99; p=0.04).</p> <p>Las mejoras en las puntuaciones de ACQ-5 se observaron ya en la semana 2 en el grupo de mepolizumab y se mantuvieron hasta la semana 24</p>

			<p>o más por microlitro durante la fase de optimización. Todos los pacientes fueron tratados con dosis altas de glucocorticoides inhalados y un controlador adicional.</p>	<p>fase de reducción (semanas 4 a 20), la dosis oral de glucocorticoide se redujo de acuerdo con un programa preestablecido en 1,25 a 10 mg al día cada 4 semanas. Durante la fase de mantenimiento (semanas 20 a 24), no se realizó ningún otro ajuste en la dosis oral de glucocorticoides.</p> <p>Los pacientes registraron datos sobre el flujo espiratorio máximo, los síntomas del asma y las puntuaciones de ACQ-5</p>	<p>(23% vs. 11%) y una reducción del 70 a menos del 90% (17% vs. 8%). Estos análisis dieron como resultado una odds ratio general para una reducción en la categoría de dosis oral de glucocorticoide en el grupo de mepolizumab de 2,39 (IC del 95%, 1,25 a 4,56; P = 0,008). La mediana de reducción porcentual desde el inicio en la dosis diaria de gluco-corticoide oral fue del 50% entre los pacientes del grupo de mepolizumab, en comparación con ninguna reducción entre los del grupo de placebo (P = 0,007).</p> <p>El tratamiento con mepolizumab, en comparación con placebo, resultó en mejoras significativas en todos los resultados secundarios de la reducción oral de glucocorticoide (P≤0,03), excepto el resultado de una interrupción total de los glucocorticoides orales diarios (P = 0,41).</p>	<p>(diferencia entre grupos, -0,52 puntos; IC del 95%, -0,87 a -0,17; P=0,004). También se observó una mejora en la puntuación SGRQ en la semana 24 (diferencia entre grupos, -5,8 puntos; IC del 95%, -10,6 a -1,0; P = 0,02).</p> <p>En la semana 24, hubo una tendencia no significativa hacia mayores cambios desde el inicio en el FEV1 antes y después de la broncodilatación en el grupo de mepolizumab que en el grupo de placebo. Hubo diferencias entre grupos de 114 ml antes de la broncodilatación (p=0,15) y 128 ml después de la broncodilatación (P=0,06).</p> <p>Mepolizumab redujo significativamente los recuentos de eosinófilos en sangre durante todo el estudio (p&lt;0,001).</p>
--	--	--	--	---	---	--

En el estudio DREAM un análisis multivariable identificó solo dos variables asociadas con la eficacia de la terapia biológica implementada: el recuento basal de eosinófilos en sangre periférica y la frecuencia de exacerbación en el año anterior.

Las concentraciones de IgE y el estado atópico al inicio no se asociaron con una respuesta al mepolizumab, lo que potencialmente diferencia el tratamiento del omalizumab.

### Pronóstico y seguimiento

Las guías GINA publicadas en 2022 sugiere un ensayo inicial del tratamiento biológico por al menos 4 meses, y los siguientes posibles predictores de buena respuesta al tratamiento anti-IL5: 1) eosinófilos sanguíneos elevados, 2) mayor

número de exacerbaciones graves en el año anterior, 3) asma de inicio en adultos, 4) poliposis nasal, 5) corticosteroides de mantenimiento, y 6) función pulmonar disminuida.

Las guías NICE sugieren reevaluar al paciente después de 12 meses y continuar el tratamiento si las exacerbaciones se redujeron >50%.

Un documento de consenso sobre el manejo del asma eosinofílica grave recomienda un sistema de semáforos para pacientes que sugiere una evaluación 4 meses después de comenzar un tratamiento biológico. Se sugieren tres categorías y líneas de acción: (i) No respondedores, para quienes se debe interrumpir la terapia; (ii) Respondedores intermedios para los que la terapia debe continuar durante un año y luego reevaluarse; (iii) Superrespondedores para los que debe continuar la terapia. Las categorías no están definidas, pero la función pulmonar, los síntomas, la calidad de vida y la historia de exacerbación se sugieren como métricas para juzgar la respuesta. (44)

Una encuesta de médicos realizada como un proceso Delphi por Upham et al. concluyó que los criterios mayores para un superrespondedor deben incluir la eliminación de todas las exacerbaciones del asma, una gran mejora en el control del asma ( $\geq 2$  veces el cambio mínimo clínicamente importante) y el cese de los esteroides orales. Otros criterios menores sugeridos incluyen una reducción del 75% en las exacerbaciones, tener asma bien controlada (ACQ <1 o ACT >19) y 500 ml o una mejoría mayor en el FEV1. Un súper respondedor o mejoría debe cumplir con 3 criterios o más (al menos 2 de ellos mayores) y debe evaluarse en 12 meses nuevamente. (45)

El grupo de trabajo de MIA sugiere aplicar a pacientes con asma grave el Cuestionario Simplificado de Calidad de Vida Específico para Pacientes con Asma, desarrollado por el grupo de trabajo de la doctora Elizabeth Juniper (miniAQLQ), que consiste en 15 preguntas que aportan información sobre diversas esferas (dominios) del paciente con asma, como síntomas, limitación en actividades físicas, función emocional y estímulos ambientales. Cada una de estas preguntas se responde con base en una escala de 1 al 7, en donde 1 representa la máxima limitación y 7 ausencia de limitación. La suma de las 15 preguntas se promedia y da un resultado global, cuyo valor varía entre 1 y 7. Se ha definido que una modificación de 0.5 en el promedio de la puntuación global o de cada dominio tras una intervención terapéutica equivale a un cambio mínimo clínicamente importante.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con asma grave requieren de tratamiento regular con altas dosis de corticosteroides inhalados además de un controlador adicional o corticosteroides sistémicos. Sin embargo, a pesar de este manejo, un subconjunto de pacientes continúan con enfermedad descontrolada y la clasificación clínica o fenotipo del asma no puede predecir la respuesta a terapias biológicas.<sup>(4)</sup> Por lo tanto, actualmente se busca centrar la investigación la identificación de mecanismos celulares y moleculares

(endotipos) y biomarcadores relacionados con el asma grave que podrían predecir respuesta a las terapias.<sup>(4)</sup>

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de el control del asma de acuerdo a ACT/ACQ, calidad de vida y función pulmonar en pacientes pediátricos con asma grave eosinofílica en tratamiento con biológico?

#### **V. JUSTIFICACIÓN**

Algunos ensayos clínicos realizados en poblaciones de pacientes con asma moderada a grave mostraron que el empleo de mepolizumab disminuyó significativamente el número de eosinófilos tanto en la sangre como esputo inducido. Sin embargo, estos efectos no se asociaron con cambios relevantes en los síntomas del asma, calidad de vida y la función pulmonar. En México no existe aún algún reporte en población pediátrica que evalúe el efecto de esta terapia blanco anti IL-5.

#### **VI. HIPÓTESIS**

Ho

El empleo del tratamiento biológico (mepolizumab) no tiene un efecto positivo en el control del asma grave eosinofílica, calidad de vida y función pulmonar.

Ha

El empleo del tratamiento biológico (mepolizumab) tiene efecto positivo en el control de los síntomas del asma, calidad de vida y función pulmonar en pacientes con asma grave eosinofílica.

#### **VII. OBJETIVOS**

⇒ Objetivo general:

- Evaluar el control del asma, calidad de vida y función pulmonar en pacientes con asma grave tratada con mepolizumab.

⇒ Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con asma grave en manejo con mepolizumab.
- Conocer el estado de control de síntomas del asma a través del cuestionario ACT y ACQ en paciente con asma grave eosinofílica

en manejo con mepolizumab durante el mes 0,3,6,12 de tratamiento.

- Reportar la calidad de vida en paciente con asma grave eosinofílica en manejo con mepolizumab a través del cuestionario PAQLQ mes 0,3,6,12 de tratamiento.
- Reportar la función pulmonar (FEV1, FVC, FeNO) en pacientes con asma grave en manejo con mepolizumab durante el mes 0,3,6,12 de tratamiento.

⇒ Objetivo secundario:

- Reportar el número de exacerbaciones de asma y cuantificación de eosinófilos séricos en pacientes con asma grave en manejo con mepolizumab durante el mes 0,3,6, 12 de tratamiento.

## **VIII. MATERIAL Y MÉTODOS**

- Estudio de cohorte ambispectivo, en pacientes pediátricos con asma grave eosinofílica en tratamiento con mepolizumab del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de Marzo 2022 a Marzo 2023.
- Unidad de análisis. Se obtuvo la información de pacientes pediátricas de 8 a 17 años 11 meses de edad de nacionalidad mexicana que acudieron a la aplicación del biológico mepolizumab en la clínica de asma grave del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.
- Criterios de inclusión:
  1. Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México con edad de 8 a 17 años 11 meses de edad.
  2. Pacientes con diagnóstico de asma grave eosinofílica.
  3. Pacientes tratados con omalizumab que no lograron control de síntomas del asma.
- Criterios de exclusión:
  1. Pacientes que descontinuaron visitas por mayoría de edad.
  2. Pacientes que salen del rango de edad aprobado para el fármaco biológico.

### **Población**

- Pacientes pediátricos entre 8 y 17 años de edad, con diagnósticos de asma grave eosinofílica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Variables**

#### **Cualitativas**

- Dicotómicas: Sexo.
- Ordinales: ACT, ACQ, Índice de masa corporal.

#### **Cuantitativas**

- Continuas: Edad, peso, talla, IgE, FVC, FEV1, Relación FVC/FEV1 y FeNO.
- Discretas: Eosinófilos.

**ACT:** Test de control del asma. **ACQ:** Cuestionario de control del asma. IgE: Inmunoglobulina E. **FVC:** Capacidad vital forzada. **FEV1:** Volumen máximo de flujo exhalado en el primer segundo. **FeNO:** Óxido nítrico exhalado.

## IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron pruebas de normalidad como Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Al La curtosis fue de libre distribución, por lo que se obtuvieron medianas, rangos intercuartilares, frecuencias y porcentajes. Para comparar variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher y para variables cuantitativas, la prueba de diferencia de rangos de Wilcoxon, tomando como significativo una  $p < 0.05$ . La recolección, ordenamiento de los datos y codificación se llevó a cabo mediante el programa Microsoft Excel 2019 versión 16.33. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 14.2.

## X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad	Escala de medición /tipo de variable
Sexo	Condición orgánica fenotípica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualidad distintiva entre femenino o masculino	Hombre o mujer	Nominal: dicotómica/ cualitativa
Test del control del asma (ACT)	Cuestionario validado para determinar el grado de control del asma	Puntuación obtenida del cuestionario del control de síntomas del asma.	< o > 19 puntos Controlado o no controlado.	Ordinal/ cualitativa
Cuestionario de control de asma (ACQ-5)	Cuestionario autoadministrado para el paciente que consta de 5 ítems que evalúan los síntomas del asma	Calificación obtenida del cuestionario de control de síntomas del asma.	0 a 6 puntos, se suman los puntos y divide entre 5. < o igual a 0,75: control adecuado del asma De 0,75 a 1,50: asma	Ordinal/cualitativa

			parcialmente controlada >1,5: control inadecuado del asma.	
Índice de masa corporal (IMC)	Número que se calcula con base en el peso y la estatura de la persona.	División del peso entre la talla al cuadrado.		Ordinal/cualitativa
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, desde el momento de su nacimiento.	Edad obtenida del expediente al momento del estudio.	Años	Continua
Peso	Cantidad de masa que tiene el cuerpo de un individuo	Indicador global de la masa corporal del individuo al momento del estudio.	Kilogramos	Continua/cuantitativa
Talla	Altura que tiene un individuo en posición vertical desde la cabeza hasta los talones.	Estatura de una persona medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza al momento del estudio.	Metros o centímetros.	Continua/cuantitativa
Inmunoglobulina E (IgE)	Tipo de anticuerpo implicado en reacciones de hipersensibilidad del tipo I.	Niveles de inmunoglobulina E medidas en el individuo al momento del estudio.	Ui/ml	Continua/cuantitativa
Capacidad vital forzada (CVF)	Cantidad máxima de aire exhalada forzosamente partiendo de una inhalación total.	Máximo volumen de aire que puede exhalar un individuo a partir de una inspiración máxima.	Litros	Continua/cuantitativa
Volumen espiratorio forzado en primer segundo (FEV1)	Cantidad del aire exhalado abruptamente en el primer segundo	Máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo	Litros	Continua/cuantitativa

	después de una inhalación máxima.	de la maniobra de FVC.		
Relación CVF/FEV1	Fracción de aire que exhala un individuo en un segundo respecto a su capacidad vital forzada.	Es la fracción o porcentaje de la FVC que es espirada en el primer segundo de la maniobra.	%	Continua/ cuantitativa
Fracción de óxido nítrico exhalado (feNO)	Prueba para medir de forma indirecta el grado de inflamación de las vías áreas.	Examen en pacientes con asma alérgica o eosinofílica para determinar la cantidad de inflamación pulmonar.	ppb	Continua/ cuantitativa
Eosinófilos	Célula especializada del sistema inmune con participación en infecciones parasitarias y alergia .	Subtipo de leucocito tipo granulocito que media la respuesta alérgica y defensa contra parásitos.	Cél/mL	Discreta/ cuantitativa

## XI. RESULTADOS

Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de asma grave entre 8 y 17 años de edad del Hospital Infantil de México Federico Gómez que se encontraban bajo indicación de aplicación de biológico, con una muestra total de 9 pacientes en un período de 12 meses.

El 33.3% de los pacientes pertenecieron al sexo femenino mientras que el 66.6% fueron del masculino. La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 14.1 años (RIQ 25-75) de 11-5-17.1 años. La mediana de peso fue 43.6 kilogramos (kg) (RIQ 25-75) de 39.5-55.85 kg. La mediana de talla de de 1.44 metros (m) (RIQ 25-75) de 1.38-154 m. La mediana de índice de masa corporal fue de 21.83 kg/m<sup>2</sup> (RIQ 25-75) 18.64-24.78 kg/m<sup>2</sup>. El 50% mantuvo un índice de masa corporal en percentil >5 y <85, es decir peso normal. Sólo el 25% presentó obesidad.

Respecto a comorbilidades alérgicas, el 100% de los pacientes con asma tuvo además rinitis alérgica, el 55.5% (n=5) se asoció a dermatitis atópica y el 33.3% (n=3) a alergia alimentaria. El 55.5% (n=5) presentó además trastornos psiquiátricos, como trastorno del déficit de atención e hiperactividad, ansiedad y depresión.

El 44.4%(n=2) se encontraba con dosis altas de corticosteroide inhalado al inicio del estudio, y del total, únicamente 22.2% con corticosteroide sistémico. En cuanto a empleo de segundo controlador, el 55.5% tenía prescrito antagonista del receptor de leucotrieno (LTRA) y 33.3% con antagonistas muscarínicos de larga duración.

Del total de pacientes a quienes se les administró mepolizumab, el 77.7% (n=7) recibieron anteriormente el biológico omalizumab, donde el 44.4% (n=4) manifestó descontrol de los síntomas, de acuerdo a las escalas de control de síntomas del asma como el ACT.

La cuenta de eosinófilos periféricos detectada de manera inicial fue mayor a 300 células/mcL en el 88.9% de los pacientes, mientras que en el 22.2% de los pacientes, los eosinófilos históricos dentro del año previo al inicio del anticuerpo monoclonal anti IL-5 permanecieron por arriba de 150 células/mcL pero menor a 300 células/mcL. La mediana de nivel de inmunoglobulina E fue de 681 Ui/ml (RIQ 25-75) 268-1220 Ui/ml.

El control de síntomas por medio de los cuestionarios de ACT y ACQ-5 a los 3, 6 y 12 meses de manejo con mepolizumab se puede observar en el **Anexo 5 y 6**.

El 33.3% (n=3) se encontró con un control inadecuado del asma de acuerdo a la escala ACQ-5. Cabe mencionar que en el tercer mes de aplicación del biológico, se obtuvo mismo porcentaje de pacientes que consiguieron un control parcial del asma. Al sexto mes de terapia biológica, el 75% (n=6) reportó control adecuado del asma, y 25%(n=2) persistió en control inadecuado.

Al cumplir los 12 meses de uso del biotecnológico sólo el 50% (n=4) permaneció en control adecuado de la enfermedad, y el 37.5% en control inadecuado.

Se calificó también la calidad de vida por medio del cuestionario de calidad de vida para pacientes pediátricos con asma con actividades estandarizadas (PAQLQ (S)) durante las citas de aplicación de mepolizumab, y de manera global el 55.5% (n=5) respondió un poco molesto a casi nada o nada molesto. De acuerdo a los dominios, el de síntomas representó 55.56% con poca o casi nada a nada de molestia; en cuanto a limitación de la actividad el 55.5% correspondió a poca o casi nada a nada de molestia, y el ámbito de función emocional el 66.6% concordó en no significar molestia.

En relación a los eosinófilos y su modificación en el transcurso del tiempo, de manera basal o inicial, el 88.8% (n=8) se encontraron por arriba de 300 células/mcL, a los 3 meses, el 66.6% (n=6) redujeron a menos de 300 células/mcL pero por arriba de 150 células/mcL y para el sexto mes, el 50% logró disminuir a <150 células/mcL. Cabe señalar que al año de tratamiento, el 75% de los pacientes presentaron niveles <150 células/mcL .

Respecto a la evaluación en la inflamación de las vías respiratorias por medio de la cuantificación de óxido nítrico bronquial, el 66.6% de los pacientes obtuvo un nivel

alto (>35 ppb) lo que se traduce en significativo para inflamación mediada por Th2. Finalmente, respecto al número de exacerbaciones, el 55.5% (n=5) presentó al menos una exacerbación el año previo al inicio del mepolizumab, reportando hasta 4 exacerbaciones en los últimos 12 meses en dos pacientes.

## **XII. DISCUSIÓN**

Múltiples estudios han demostrado la relación entre la eosinofilia periférica y en esputo, así como la asociación de la eosinofilia y la gravedad de los síntomas de asma.(50) El uso de mepolizumab redujo los recuentos de eosinófilos en sangre y esputo en los primeros estudios, como lo descrito por Flood-Page et al. (51), por lo que el recuento de eosinófilos en sangre se ha identificado como un rasgo tratable y se estableció como un biomarcador predictivo validado para la respuesta al mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave (52). Similar al estudio DREAM reportado por Pavord et al. (35), y al estudio MENSA(36) respecto a la disminución de eosinófilos séricos, en la muestra analizada en este estudio, se reportó una disminución de eosinófilos sanguíneos posterior a aplicación del mepolizumab, sin cambios clínicamente significativos en la función pulmonar y el control de síntomas del asma.

Otra consideración importante en pacientes con asma grave eosinofílica es la recurrencia en el número de exacerbaciones. (36) Como se mencionó previamente, el estudio MUSCA reportó tasas medias anualizadas de exacerbaciones clínicamente significativas o que requirieran ingreso hospitalario, con reducciones anuales de más del 50%. Sin embargo, no hubo una reducción tan significativa en este estudio, posiblemente por el tiempo corto de seguimiento y el reducido tamaño de muestra.

En relación al control de los síntomas del asma, el 55.5% de los pacientes reportó un buen control de síntomas con un puntaje >19 puntos de acuerdo al cuestionario ACT y, dicho control se alcanzó por el 77.7% de la muestra a las 12 semanas de empleo del biológico, llegó a mantenerse el control de los síntomas en el 66.6% y a persistir así a las 24 semanas y 48 semanas. Lo anterior también se evidenció en el cuestionario ACQ-5, el cual a partir de la semana 12 se observaron cambios en el control y para la semana 24 el 75% presentó un control adecuado del asma.

Lo anterior es similar a lo publicado por el estudio DREAM y MUSCA, el cual reportó mejoría en puntuación en el cuestionario ACQ-5 en el grupo de con mepolizumab vs placebo a partir de la semana 24 de tratamiento y al estudio SIRIUS, el cual reportó este incremento en la puntuación desde la semana 2.

Referente a la calidad de vida evaluada en pacientes con mepolizumab, existe menos evidencia disponible en cuanto a sus efectos; el estudio MUSCA fue uno de los más citados ya que se enfocó en valorar el efecto en calidad de vida, utilizando como herramienta el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) demostrando mejoría significativa en puntuaciones en sus dominios de síntomas, actividad e

impacto en la calidad de vida a la semana 24. (38) En nuestro estudio se brinda poca información al momento de valorar estos cambios en el tiempo dado que no se evalúan de forma basal en su totalidad y tampoco se siguen estos cambios en un mayor lapso para encontrar diferencias relevantes.

Cabe mencionar que, si bien, los cuestionarios de calidad de vida tienen altos niveles de fiabilidad y validez en pacientes con asma, los cambios en los síntomas atribuibles a la fisiología eosinofílica podrían no ser detectados fácilmente por cuestionarios de ACQ-5.(53) Además, dado que nuestra población es pediátrica, puede existir falta de comprensión a las preguntas planteadas, así como un sesgo de memoria y ejecución a tomar en consideración a la hora de evaluar estos cuestionarios.

Respecto al óxido nítrico exhalado fraccionado (FeNO) ,de acuerdo al Consenso de expertos de México se sugiere utilizar el óxido nítrico exhalado fraccionado (FeNO) por su relación con el nivel de inflamación eosinofílica, para endotipificar y detectar la mala adherencia terapéutica, el subtratamiento, el riesgo de crisis y para identificar a los pacientes con riesgo de pérdida de la función pulmonar (54). Sin embargo, en el estudio DREAM, el FeNO basal demostró estar menos asociado con una respuesta al mepolizumab que el recuento de eosinófilos en sangre. En nuestro se midió el FeNO en la semana 24, sin embargo no hubo punto de partida basal para hacer comparaciones.

En consideración a la función pulmonar, no se encontró mejoría en los valores de FEV1, FVC y cociente de FEV1/FVC pre y post broncodilatador independientemente del número de dosis de mepolizumab, posiblemente por corta duración del estudio, similar a lo reportado en estudios como SIRIUS en el que tampoco se identificó tendencias significativas hacia mayores cambios desde el inicio en el FEV1 antes y después de broncodilatación en el grupo de mepolizumab. (37)

### **XIII. CONCLUSIÓN**

El asma grave es una una condición poco común entre la población pediátrica, sin embargo se asocia con una alta morbimortalidad y resulta desafiante tanto su abordaje diagnóstico como terapéutico debido a que es una enfermedad con diversos mecanismos subyacentes que aún se siguen estudiando.

En en las últimas décadas, con la disponibilidad de nuevas terapias blanco, es de suma importancia considerar varias características clínicas y bioquímicas para la elección de tratamientos específicos, individualizando cada uno de los casos, con el fin de optar por el mejor tratamiento disponible y en conjunto con un equipo multidisciplinario.

En este estudio se evaluaron aspectos bioquímicos y clínicos de la terapia anti IL-5, y se pudo concluir que existe una efecto importante sobre el recuento de eosinófilos, lo cual nos orienta a tomar en cuenta su uso para endotipos eosinofílicos del asma.

#### XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

N°	ACTIVIDAD	Primer Trimestre 2022			Segundo Trimestre 2022			Tercer Trimestre 2022			Cuarto Trimestre 2022			Primer Trimestre 2023			Segundo Trimestre 2023		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Diseño, planeación y desarrollo técnico			X	X														
2	Validación de instrumentos				X	X	X												
3	Recolección de datos					X	X	X	X	X	X	X	X						
4	Codificación									X	X	X	X	X					
5	Procesamiento de datos									X	X	X	X	X					
6	Análisis de la información									X	X	X	X	X					
7	Redacción de informe final															X	X	X	
8	Elaboración de artículo																	X	X

## XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chapman, K. R., Albers, F. C., Chipps, B., Muñoz, X., Devouassoux, G., Bergna, M., Galkin, D., Azmi, J., Mouneimne, D., Price, R. G., & Liu, M. C. (2019). The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*, *74*(9), 1716–1726. <https://doi.org/10.1111/all.13850>
2. Rusconi F, Fernandes RM, Pijnenburg MWH, et al. The severe paediatric asthma collaborative in Europe (SPACE) ERS clinical research collaboration: enhancing participation of children with asthma in therapeutic trials of new biologics and receptor blockers. *Eur Respir J*. 2018;*52*(4):1801665. doi:10.1183/13993003.01665-2018
3. 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>
4. Rusconi, F., Fernandes, R. M., Pijnenburg, M. W. H., Grigg, J., SPACE Clinical Research Collaboration, & European Lung Foundation severe asthma patient advisory group (2018). The Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe (SPACE) ERS Clinical Research Collaboration: enhancing participation of children with asthma in therapeutic trials of new biologics and receptor blockers. *The European respiratory journal*, *52*(4), 1801665. <https://doi.org/10.1183/13993003.01665-2018>
5. Kapri A, Pant S, Gupta N, Paliwal S, Nain S. Asthma History, Current Situation, an Overview of Its Control History, Challenges, and Ongoing Management Programs: An Updated Review [published online ahead of print, 2022 Nov 11]. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci*. 2022;*1*-13. doi:10.1007/s40011-022-01428-1
6. Ullmann N, Peri F, Florio O, et al. Severe Pediatric Asthma Therapy: Mepolizumab. *Front Pediatr*. 2022;*10*:920066. Published 2022 Jul 1. doi:10.3389/fped.2022.920066
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2022). Available online at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
8. GEMA 5.2. (2022). Guía Española para el Manejo del Asma. [www.geasma.com](http://www.geasma.com)
9. Larenas-Linnemann, D., Salas-Hernández, J., Del Río-Navarro, B. E., Luna-Pech, J. A., Navarrete-Rodríguez, E. M., Gochicoa, L., Cano-Salas, M. del C., García-Ramírez, U. N., López-Estrada, E. del C., Ortega-Martell, J. A., Aguilar-Aranda, A., Caretta-Barradas, S., Bedolla-Barajas, M., Camargo, R., Cuevas-Schacht, F. J., Fernández-Vega, M., García-Bolaños, C., Garrido-Galindo, C., Jiménez-Chobillón, A., Juárez-Ortiz, C., Larios-García, M. del C., León-Molina, H., Macías-Weinmann, A., Martínez-Infante, E., Martínez-Jiménez, N. E., Mateos-Martínez, R. E., Mellado-Ábrego, J., Mendoza-Romero, V. M., Moncayo-Coello, C. V., Monraz-Pérez, S., Montes, G. ., Ortiz-Aldana, F. I., Pliego-Reyes, C. L., Reyes, A., Rodríguez-Godínez, I., Ruiz-Gutiérrez, H. H., Sánchez-González, A., Segovia-Montero, C. F., Toral-Freyre, S. del C., & Vázquez-García, J. (2021). MIA 2021, Manejo Integral

- del Asma. Lineamientos para México. *Revista Alergia México*, 68(Suplemento 1), s1-s122. <https://doi.org/10.29262/ram.v68i5.880>
10. Holguin, F., Cardet, J. C., Chung, K. F., Diver, S., Ferreira, D. S., Fitzpatrick, A., Gaga, M., Kellermeyer, L., Khurana, S., Knight, S., McDonald, V. M., Morgan, R. L., Ortega, V. E., Rigau, D., Subbarao, P., Tonia, T., Adcock, I. M., Bleecker, E. R., Brightling, C., Boulet, L. P., ... Bush, A. (2020). Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *The European respiratory journal*, 55(1), 1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>
  11. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society Guideline. *Eur Respi J* 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>).
  12. Gibson et al. Mepolizumab improves clinical outcomes in patients with severe asthma and comorbid conditions. *Respir Res* (2021) 22:171.
  13. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(6):778-787. doi:10.1002/ppul.24317
  14. World Health Organization. (n.d.). Asthma. World Health Organization. Retrieved April 23, 2023, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
  15. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22
  16. Dharmage SC, Perret JL and Custovic A (2019) Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front. Pediatr*. 7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
  17. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-766. doi:10.1136/thx.2006.070169
  18. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. (2008) 63:1054–60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x
  19. García-Sancho C, Fernández-Plata R, Martínez-Briseño D, Franco-Marina F, Pérez-Padilla JR. Prevalencia y riesgos asociados con pacientes adultos con asma de 40 años o más de la Ciudad de México: estudio de base poblacional. *Salud Publica Mex* 2012;54:425-432.
  20. Morales-Romero J, Bedolla-Barajas M, López-Cota GA, et al. Tendencia de la prevalencia de asma y sus síntomas en los adolescentes tardíos mexicanos en un periodo de siete años [Trends in asthma prevalence and its symptoms in Mexican late adolescents over a 7-year period]. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(4):331-340. doi:10.29262/ram.v65i4.392
  21. Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):334-340. doi:10.2500/aap.2006.27.2880

22. Willis-Owen SAG, Cookson WOC, Moffatt MF. The Genetics and Genomics of Asthma. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2018;19:223-246. doi:10.1146/annurev-genom-083117-021651
23. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One.* 2010;5(4):e10134. Published 2010 Apr 12. doi:10.1371/journal.pone.0010134
24. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther.* 2017;39(5):917-929. doi:10.1016/j.clinthera.2017.04.002
25. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Heinonen S. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma. *BMC Public Health.* 2016;16:428. Published 2016 May 24. doi:10.1186/s12889-016-3029-6
26. Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest.* 2016;149(2):552-561. doi:10.1378/chest.15-1858
27. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy.* 2003;58(10):1053-1058.
28. Zhang J, Ma C, Yang A, Zhang R, Gong J, Mo F. Is preterm birth associated with asthma among children from birth to 17 years old? -A study based on 2011-2012 US National Survey of Children's Health. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):151. Published 2018 Dec 22. doi:10.1186/s13052-018-0583-9
29. Mu M, Ye S, Bai MJ, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2014;23(6):511-519. doi:10.1016/j.hlc.2013.11.018
30. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):61-74. doi:10.1007/s00281-020-00781-5
31. Berdine G, Alexander R, Nugent K. Clinical entities, phenotypes, causation, and endotypes based on selected asthma publications. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;33(4):580-585. Published 2020 Jul 27. doi:10.1080/08998280.2020.1793444
32. Poulakos MN, Cargill SM, Waineo MF, Wolford AL Jr. Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(13):963-969. doi:10.2146/ajhp160291
33. Al Heialy S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):455-465. doi:10.1016/j.jaci.2021.12.765
34. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021;76(1):14-44. doi:10.1111/all.14425
35. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* (2012) 380:651–9. doi:10.1016/S0140-6736(12)60988-X

36. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* (2014) 371:1198–207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
37. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* (2014) 371:1189–97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
38. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel- group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* (2017) 5:390– 400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X
39. Martin J, Townshend J, Brodlie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatrics Open* 2022;**6**:e001277. doi:10.1136/ bmjpo-2021-001277
40. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest.* 2018;**128**(3):997-1009. doi:10.1172/JCI95693
41. Patadia, M. O., Murrill, L. L., & Corey, J. (2014). Asthma: symptoms and presentation. *Otolaryngologic clinics of North America*, 47(1), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.10.001>
42. Patadia, M. O., Murrill, L. L., & Corey, J. (2014). Asthma: symptoms and presentation. *Otolaryngologic clinics of North America*, 47(1), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.10.001>
43. Holgate, S. T., Wenzel, S., Postma, D. S., Weiss, S. T., Renz, H., & Sly, P. D. (2015). Asthma. *Nature reviews. Disease primers*, 1(1), 15025. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/nrdp.2015.25>
44. Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nature immunology*, 16(1), 45–56. <https://doi.org/10.1038/ni.3049>
45. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol.* 2020;**66**:123-128. doi:10.1016/j.coi.2020.10.002
46. Andrea, M., Susanna, B., Francesca, N., Enrico, M., & Alessandra, V. (2021). The emerging role of type 2 inflammation in asthma. *Expert review of clinical immunology*, 17(1), 63–71. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/1744666X.2020.1860755>
47. Barsky, E. E., Giancola, L. M., Baxi, S. N., & Gaffin, J. M. (2018). A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(4), 399–408. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201708-637FR>
48. Buhl, R., Humbert, M., Bjermer, L., Chanaz, P., Heaney, L. G., Pavord, I., Quirce, S., Virchow, J. C., Holgate, S., & expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma (2017). Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *The European respiratory journal*, 49(5), 1700634. <https://doi.org/10.1183/13993003.00634-2017>
49. (Upham, J. W., Le Lievre, C., Jackson, D. J., Masoli, M., Wechsler, M. E., Price, D. B., & Delphi Panel (2021). Defining a Severe Asthma Super-Responder: Findings from a Delphi Process. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(11), 3997–4004. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.041>)

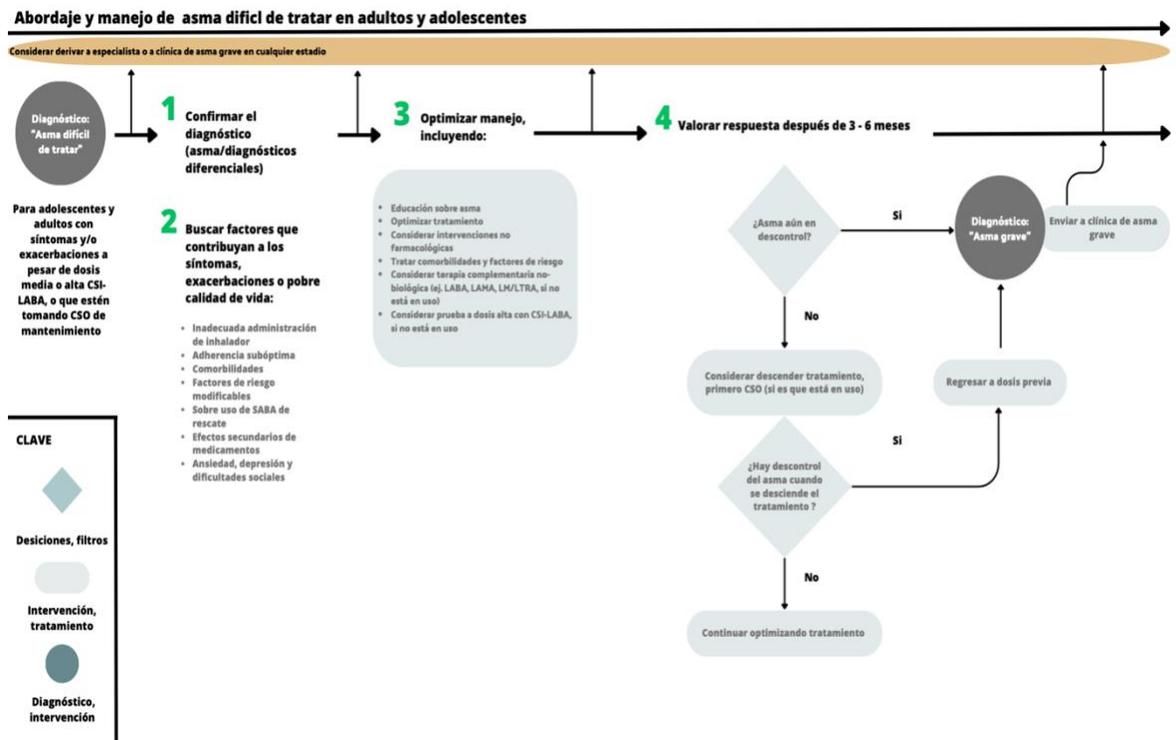
50. Pavord, I. D., Bel, E. H., Bourdin, A., Chan, R., Han, J. K., Keene, O. N., Liu, M. C., Martin, N., Papi, A., Roufosse, F., Steinfeld, J., Wechsler, M. E., & Yancey, S. W. (2022). From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy*, *77*(3), 778–797. <https://doi.org/10.1111/all.15056>
51. Flood-Page, P., Swenson, C., Faiferman, I., Matthews, J., Williams, M., Brannick, L., Robinson, D., Wenzel, S., Busse, W., Hansel, T. T., Barnes, N. C., & International Mepolizumab Study Group (2007). A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *176*(11), 1062–1071. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-085OC>
52. Yancey, S. W., Keene, O. N., Albers, F. C., Ortega, H., Bates, S., Bleecker, E. R., & Pavord, I. (2017). Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *140*(6), 1509–1518. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.005>
53. Sanjuás, C., Alonso, J., Prieto, L., Ferrer, M., Broquetas, J. M., & Antó, J. M. (2002). Health-related quality of life in asthma: a comparison between the St George's Respiratory Questionnaire and the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, *11*(8), 729–738. <https://doi.org/10.1023/a:1020897816228>
54. Larenas-Linnemann, D., Gochicoa-Rangel, L., Macías-Weinmann, A., Soto-Ramos, M., Luna-Pech, J. A., Elizondo-Ríos, A., Del Río-Navarro, B. E., Hernández-Colín, D. D., García-Maldonado, S., Zepeda, B., Martínez-Infante, E. A., & Vázquez, J. C. (2020). Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en asma 2020 [Mexican consensus on fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma 2020]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*, *67 Suppl 2*, S1–S25. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i0.760>

## XVI. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Se utilizaron cuestionarios para evaluar síntomas y calidad de vida contestados por el paciente, pudiendo existir sesgos de memoria, ya que algunos de estos están diseñados para ser contestados por los pacientes pediátricos con apoyo de sus cuidadores principales, o bien el hecho de que los pacientes con asma grave tienen otras comorbilidades que puedan contribuir al momento de puntuar las preguntas. No contamos con todas las pruebas de función pulmonar inicialmente para evaluar el estado basal previo al tratamiento.

## XVII. ANEXOS

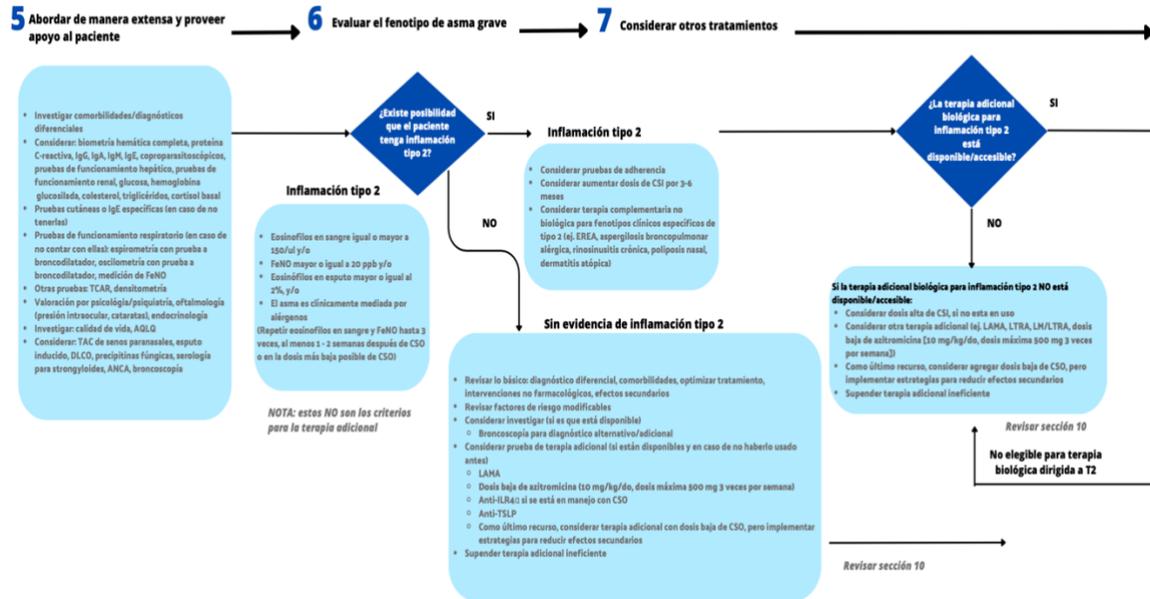
### Anexo 1. Arbol de decisiones para investigar y manejar el asma difícil de tratar en pacientes adolescentes y adultos (parte I)



# Anexo 2. Arbol de decisiones para investigar y manejar el asma difícil de tratar en pacientes adolescentes y adultos (parte II)

## Evaluar y tratar fenotipos de asma grave

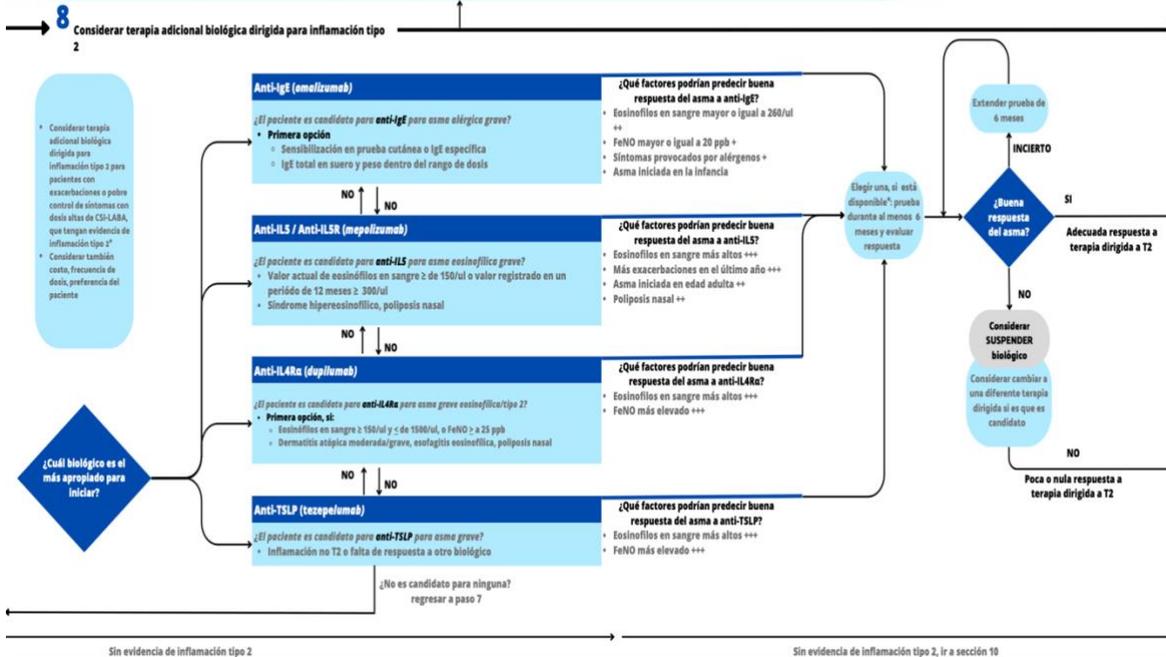
Continuar optimizando manejo como en la sección 3 (incluyendo técnicas de inhalación, adherencia, comorbilidades, estrategias no farmacológicas)



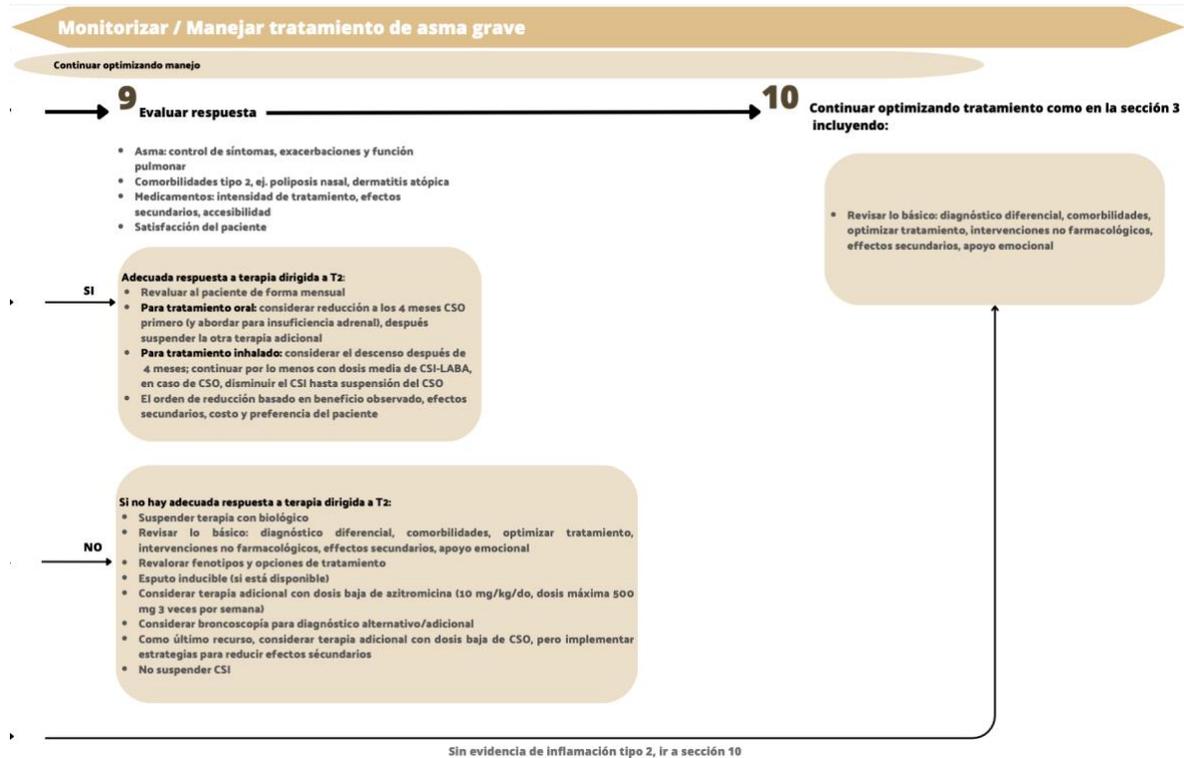
# Anexo 3. Arbol de decisiones para investigar y manejar el asma difícil de tratar en pacientes adolescentes y adultos (parte III)

## Evaluar y tratar fenotipos de asma grave

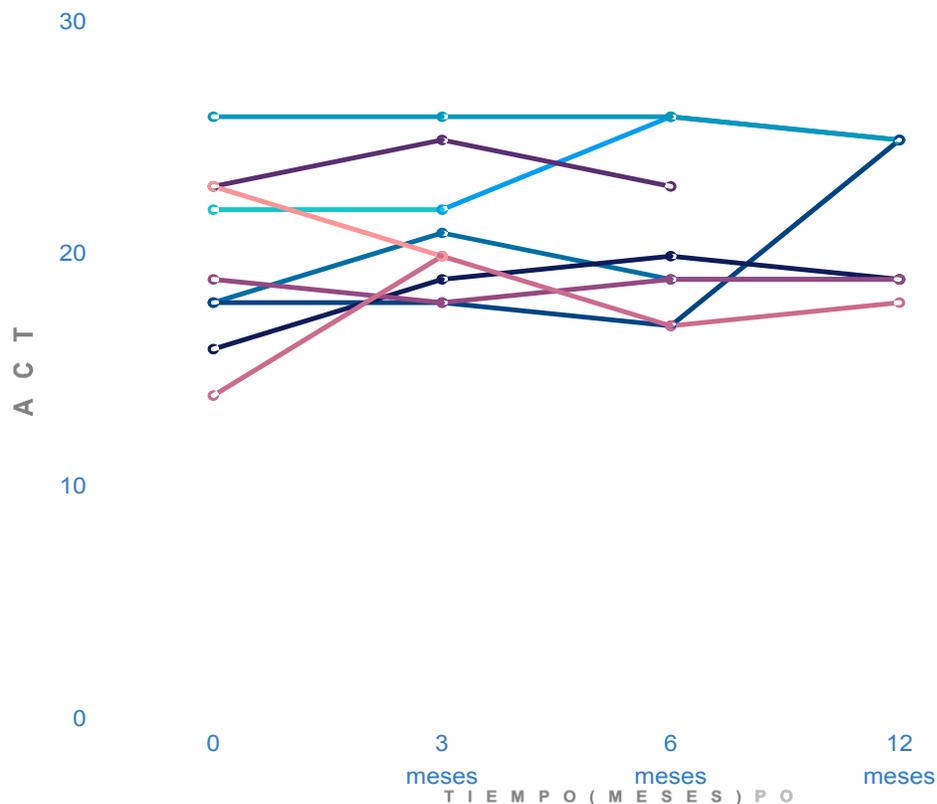
Continuar optimizando manejo como en la sección 3 (incluyendo técnicas de inhalación, adherencia, comorbilidades, estrategias no farmacológicas)



## Anexo 4. Arbol de decisiones para investigar y manejar el asma difícil de tratar en pacientes adolescentes y adultos (parte IV)



**Anexo 5. Gráfica de puntuación de Asthma control test (ACT) a los 0, 3, 6 y 12 meses.**



**Anexo VI. Gráfica de puntuación de Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) a los 0, 3, 6 y 12 meses.**

