



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"
SERVICIO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA**

**"EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO A LOS 6 Y 12 MESES CON
BENRALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA GRAVE EOSINOFILICA
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DRA. KARLA DANIELA GONZÁLEZ IÑIGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. YAIR HUMBERTO GONZÁLEZ TUYUB

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. AMYRA ALI AZAMAR JÁCOME

CIUDAD DE MEXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**"EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO A LOS 6 Y 12 MESES CON
BENRALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA GRAVE EOSINOFILICA EN
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"**

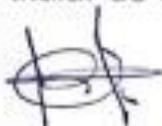


Dr. Yair Humberto González Tuyub
Asesor de tesis

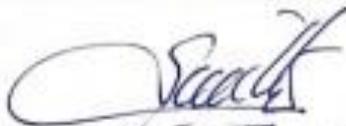
Dra. Amyra Ali Azamar Jácome
Asesor metodológico y profesor adjunto de curso



Dr. Rodrigo Hiroshi González Luna
Profesor titular de curso



Dr. Humberto Pineda Domínguez
Enc. Coordinación de enseñanza e investigación



Dr. Juan Pablo Carrillo Álvarez
Enc. Jefatura de investigación



AGRADECIMIENTOS

La presente tesis está dedicada a mi familia, por siempre estar a mi lado en todos los momentos, gracias por los consejos, la motivación y el ejemplo que han sido para mí. También quiero agradecer a mis maestros, por guiarme estos años y ayudarme a mejorar en lo profesional día con día, y, por último, gracias a mis compañeros de residencia que más que amigos, se volvieron una familia desde el inicio de este camino.

Gracias.

CONTENIDO.

I.	RESUMEN.....	5
II.	ABREVIATURAS.....	6
III.	MARCO TEORICO.....	7
IV.	ANTECEDENTES.....	15
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
VI.	JUSTIFICACION.....	17
VII.	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	18
VIII.	HIPOTESIS.....	18
IX.	OBJETIVOS.....	18
X.	MATERIAL Y METODOS.....	18
XI.	VARIABLES.....	21
XII.	ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION.....	22
XIII.	RESULTADOS.....	23
XIV.	DISCUSION.....	26
XV.	CONCLUSIONES.....	27
XVI.	BIBLIOGRAFIA.....	29
XVII.	ANEXOS.....	31

I. RESUMEN

Introducción. El asma eosinofílica se refiere a un tipo de asma con un número elevado de eosinófilos en esputo, vía aérea y en sangre. El control del asma se puede medir por medio de los cuestionarios ACT y ACQ; clasificándose como no controlado un puntaje menor a 20 o menor a 1.5, respectivamente. La función pulmonar se evalúa mediante FEV1, ya que nos habla de grado de obstrucción. **Objetivo.** Evaluar control clínico mediante cuestionario ACT y ACQ5 y cambios en pruebas de funcionamiento pulmonar con espirometría a los 6 y 12 meses de iniciada terapia biológica con Benralizumab. **Material y métodos.** Es estudio observacional, analítico, ambispectivo, longitudinal. Se recabaron los datos demográficos de los pacientes, así como el control de su enfermedad mediante puntaje de cuestionarios y espirometrías, previo al inicio de tratamiento con benralizumab y posterior a los 6 meses y 12 meses de su administración. **Resultados.** En cuanto a control clínico, el 100% de los pacientes refirieron mejoría de los síntomas, aumentando puntaje en el cuestionario ACT y disminuyendo en ACQ5, en cuanto a funcionamiento pulmonar, a los 6 meses con aumento promedio de 640 ml respecto al basal, con el 100% de los pacientes mejorando su valor ($p=0.006$) y a los 12 meses de tratamiento un aumento en FEV1 pre broncodilatador de 197.5 ml en promedio ($p=0.034$). **Conclusiones.** Se debe de endotipificar correctamente a los pacientes con asma; en asma grave es de utilidad para decidir el tratamiento biológico adecuado y así poder ofrecer un beneficio en la evolución de la enfermedad.

II. ABREVIATURAS

GINA: Iniciativa Global para el Asma

OMS: Organización Mundial de la Salud

Fe NO: Fracción exhalada de óxido nítrico

ACQ: Cuestionario de control del asma

ACT: Prueba de control del asma

AQLQ: Cuestionario de calidad de vida en asma

ICS: Corticoesteroides inhalados

FVC: Capacidad vital forzada

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FEP: Flujo espiratorio pico

LABA: Beta-2 agonistas de larga acción

SABA: Beta-2 agonistas de acción corta

Anti IL-5R α : Anti-subunidad α del receptor de Interleucina 5

QoL: Calidad de vida

III. MARCO TEORICO

El asma se define como “una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por una inflamación de la vía aérea crónica. Es definida por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varía con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación del flujo de aire espiratorio”. (1)

Es una enfermedad común, que llega a afectar del 1-18% de la población. Su prevalencia estimada es de 300 millones de personas en el mundo. (1) En México la prevalencia de la población con asma es de 7.8% según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). En el estudio de García-Sancho et al, la prevalencia de asma en personas mayores a 40 años en la Ciudad de México es de 5%, con una mayor frecuencia en mujeres.(2)

Dentro de su fisiopatología destacan los diferentes mecanismos que pueden desencadenar una inflamación de las vías aéreas, denominados endotipos, y se pueden expresar con una clínica variable denominada fenotipo. (3)

En cuanto a los endotipos, se pueden dividir en inflamación Tipo 2 y sin inflamación tipo 2. Dentro del primer grupo se encuentra el asma eosinofílica no alérgica y el asma alérgica, mientras que en el segundo se encuentra el asma neutrofílica y paucigranulocítica. (3)

El asma eosinofílica se refiere a un tipo de asma con un número elevado de eosinófilos en esputo, vía aérea y en sangre. Su identificación ayuda para conocer la terapia con la que mejor se beneficiará el paciente. (4)

Los desencadenantes de la cascada de activación de la inflamación Th2 son las alarminas (IL-33, IL-25 y TSLP). Estas son secretadas por el epitelio de la vía aérea ante estímulos como alérgenos, microorganismos o algún otro contaminante, activando principalmente a las células linfoides innatas tipo 2, que secretan IL 13 y 4, potentes citocinas para reclutamiento y maduración de eosinófilos. (5)

Esta IL-13 además de activación de eosinófilos, promueve la hipersecreción de moco de las células caliciformes y la hiperplasia e hiperrespuesta del músculo liso y su remodelado. (6)

La célula dendrítica también tiene cierta acción en este endotipo, ya que capta y presenta los alérgenos al linfocito T naive, diferenciándolo en Th2 en la primera fase de sensibilización. Estos secretan IL-4, la cual es la responsable de la activación de los linfocitos B, produciendo así IgE específica. (5)

En una fase de exposición posterior al entrar en contacto la IgE específica a su receptor en la célula cebada, este libera sus gránulos que llevan a la contracción del músculo liso, así como aumenta la infiltración de eosinófilos y por la secreción de prostaglandina D2 se llega a estimular una fase reactiva por la activación de receptores quimioatrayentes (CRTH2). (5)

Los eosinófilos tienen un rol importante en este endotipo, ya que estas células pueden desencadenar una cascada de mediadores inflamatorios capaces de generar una

hiperreactividad bronquial, secreción de moco, daño tisular y remodelamiento de la vía aérea. (6)

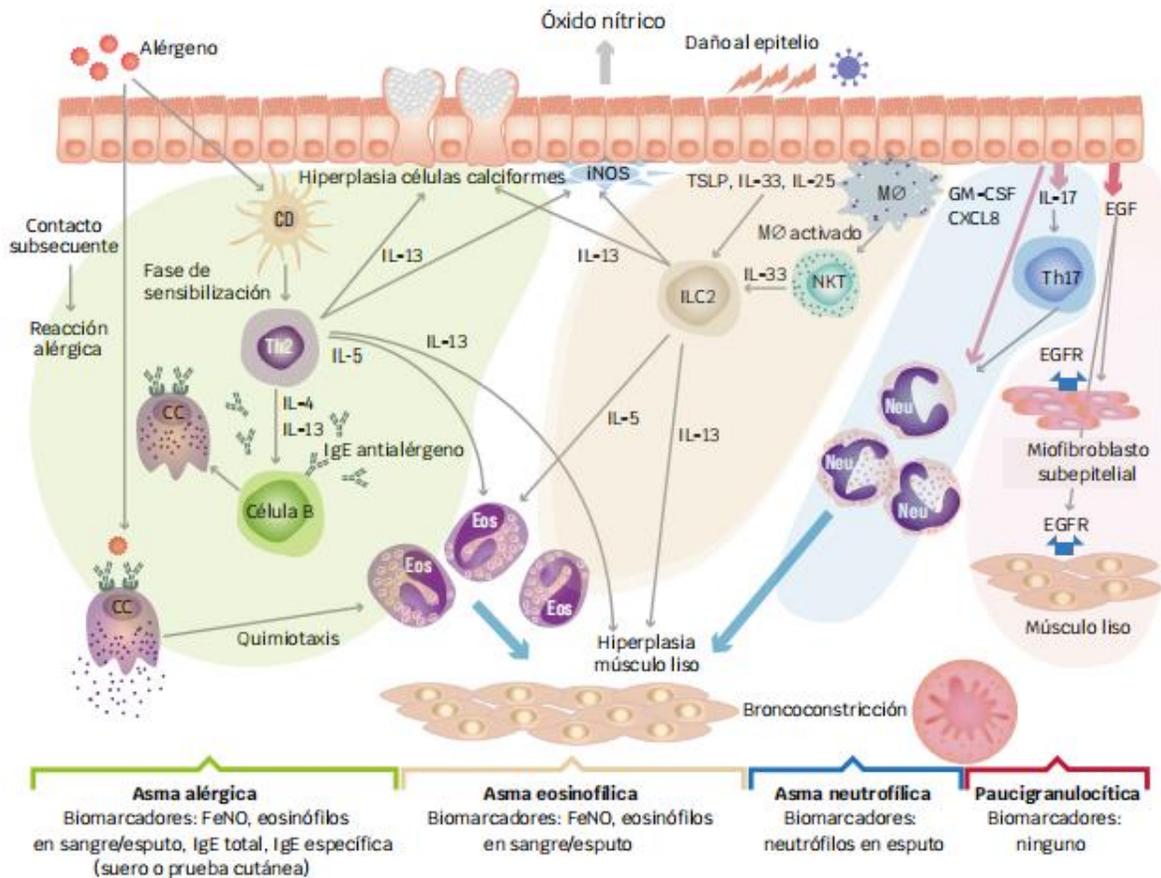


Fig 1. Fisiopatología del asma. Tomado de Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, comprehensive asthma management: Guidelines for Mexico. Rev Alerg Mex. 2021;68(5):S1–122.

Los biomarcadores son importantes para el diagnóstico de cada uno de los fenotipos, así como para su seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento. Dentro de los estudios solicitados, se deberá pedir espirometría, la fracción de óxido nítrico exhalado (Fe NO), IgE sérica y en esputo y periostina sérica. (5)

La espirometría es un estudio de función pulmonar, que nos ayuda a evaluar el grado de obstrucción de la vía aérea del paciente y su reversibilidad, clasificándose en leve, moderada, moderadamente grave, grave y muy grave de acuerdo con el FEV1(3). El

estudio de Fe NO es un indicador de inflamación de la vía aérea de tipo Th2 alto y sirve para valorar la respuesta que se obtendrá con el uso de los corticoesteroides. Esta inflamación es mediada por la IL-13, la cual participa en la activación de la óxido nítrico sintasa, favoreciendo la producción de NO. Se debe de tener en cuenta varios factores que pueden modificar el valor de este. (5)

La inmunoglobulina E sérica tiene mayor importancia en el asma de tipo alérgico. En cuanto a la cuantificación de eosinófilos en sangre y en esputo, hay que recordar que el endotipo Th2 alto, en específico el asma eosinofílica va a tener una mayor concentración de eosinófilos, con un conteo sérico de 2-3% que representa aproximadamente 300celulas/ μ L. (5)

La periostina es inducida por la IL-13 e IL-4, se ha visto relacionada sobre todo con la remodelación de la vía aérea y el reclutamiento eosinofílico. Esta es útil para asma grave descontrolada. (5)

En cuanto al tratamiento de mantenimiento existen varios escalones dependiendo de la gravedad de la enfermedad del paciente; los objetivos de este tratamiento es buscar el control de los síntomas para disminuir la afección a sus actividades diarias, reducción de crisis asmáticas y hospitalizaciones, así como disminución del riesgo de afección pulmonar a largo plazo por el remodelamiento. (3)

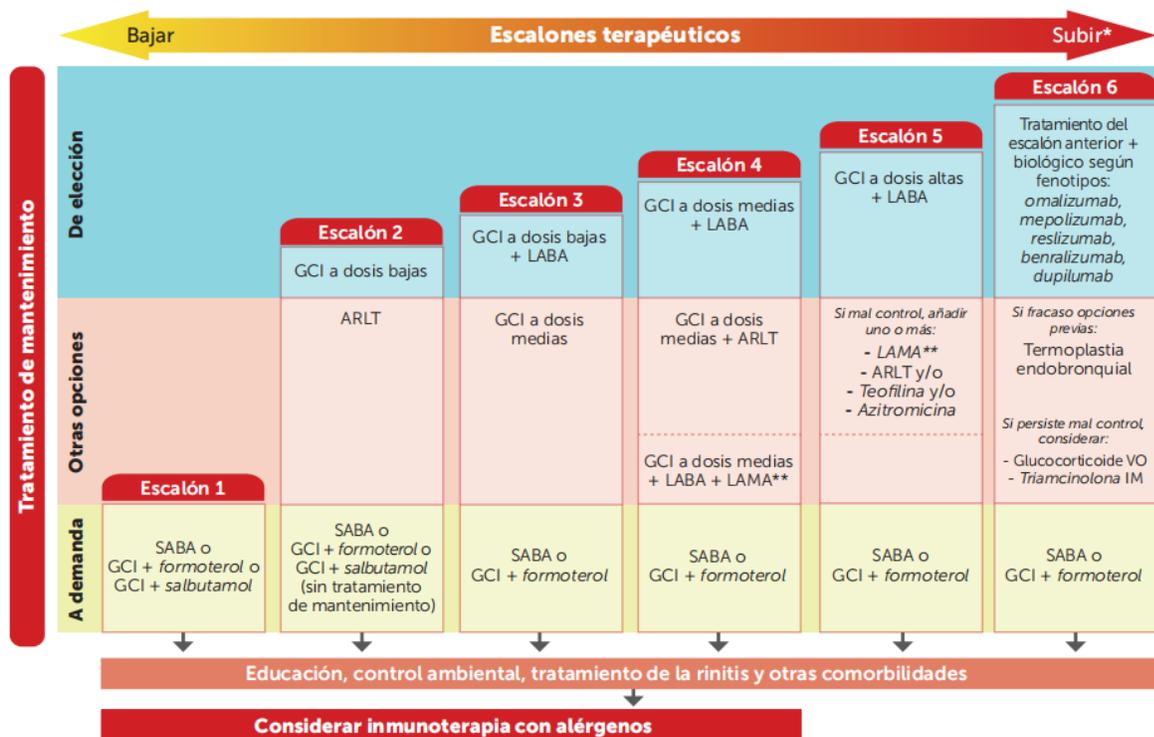


Fig. 2. Tratamiento de asma. Tomado de Guía Española para el Manejo de Asma 2022.

Las exacerbaciones del asma (crisis asmáticas) son episodios abruptos, que son caracterizado por uno o más de los síntomas típicos del asma (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) aunado a la disminución del flujo espiratorio. La intensidad es variable, así como el tratamiento, el cual se encuentra resumido en la Figura 3.

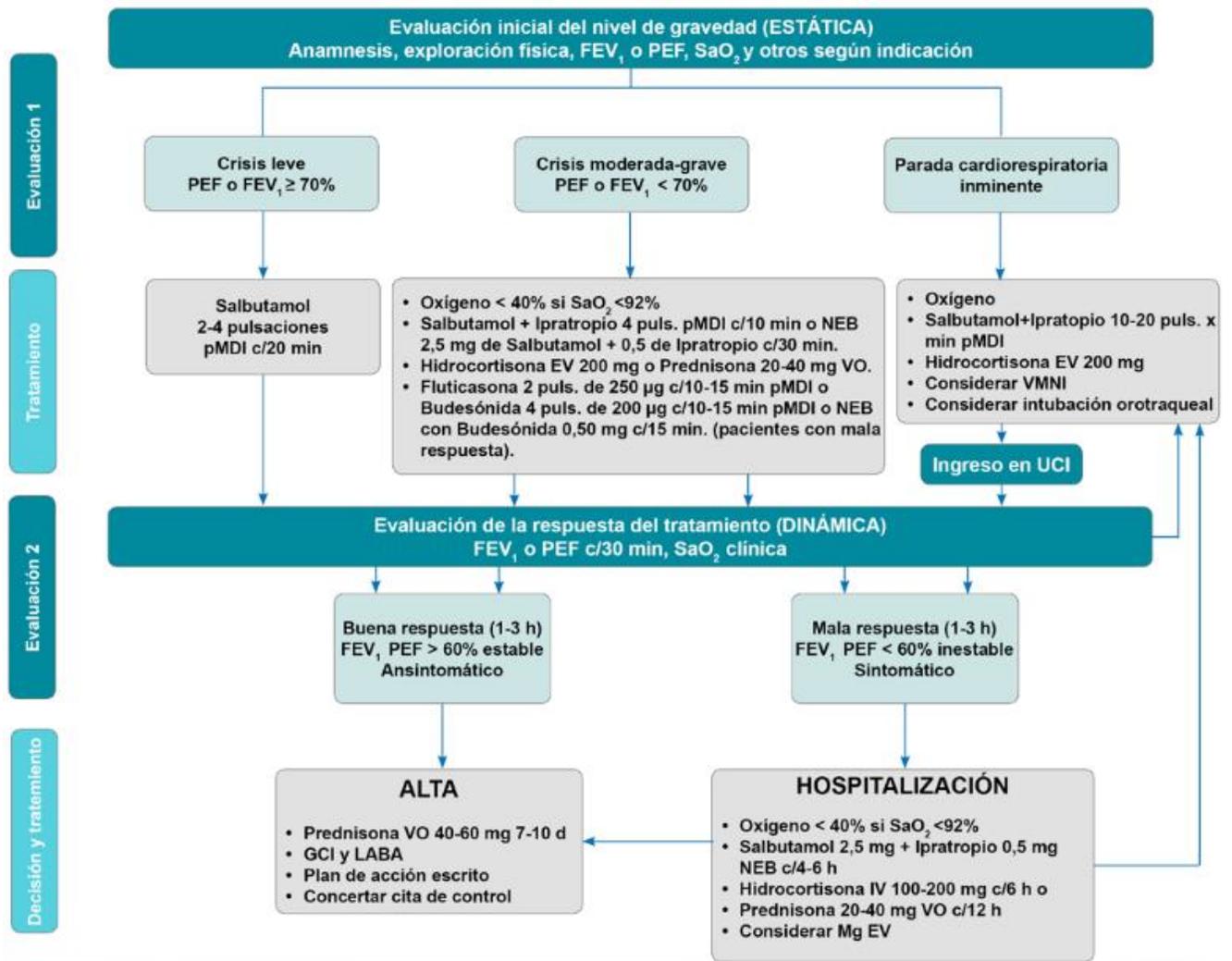


Fig. 3. Manejo y tratamiento de las crisis asmáticas. Tomado de Guía Española para el Manejo del Asma 5.1.

La mayoría de los pacientes pueden llegar al control de los síntomas con el tratamiento, sin embargo, existen otros pacientes que aun con tratamiento convencional óptimo no alcanzan la meta, estos últimos se pueden clasificar en asma descontrolada, asma de difícil control y asma grave.

El asma descontrolada incluye a los pacientes con un pobre control de síntomas y exacerbaciones frecuentes (más de 2 por año) que hayan requerido corticoesteroides sistémicos o una exacerbación que haya requerido hospitalización. (1)

El asma de difícil control hace referencia a los pacientes con asma no controlada a pesar de contar con dosis medias o altas de corticoesteroide inhalado y un segundo controlador (usualmente LABA), esto puede ser secundario a comorbilidades, mal diagnóstico o mala adherencia a tratamiento.(1)

Se define asma grave en el paciente con comorbilidades abordadas, y que continua con descontrol de asma a pesar de tratamiento con dosis altas de esteroides inhalados + LABA, y que se ha vigilado factores modificables como la técnica de administración de medicamento, y la adherencia al mismo. (1)

El control de la enfermedad se puede medir por medio de cuestionarios como ACT (Asthma Control Test) y ACQ (Asthma Control Questionnaire); clasificándose como no controlado un puntaje menor a 20 o menor a 1.5, respectivamente. (7) (Anexo III)

La prevalencia de pacientes con asma de difícil control sin adherencia a tratamiento se ha estimado entre 44 y 55%(7). En cuanto a la epidemiología del asma grave se ha reportado una prevalencia entre el 4 al 10% de todos los pacientes con asma. (8)

Dentro del tratamiento para asma grave se agrega la terapia biológica; se debe de fenotipificar el asma para poder discernir que terapia monoclonal es indicada para cada paciente. Dentro del tratamiento para asma eosinofílica tenemos la opción de Benralizumab. (9)

El benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-eosinófilos que se une con elevada afinidad y especificidad a la subunidad α de los receptores para IL-5 (IL-5R α), los cuales se expresan específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. Ha sido autorizado para el tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de corticosteroides inhalados en dosis altas y agonistas β de acción prolongada. (10)

Mediante su unión a IL-5R α , benralizumab inhibe la hetero-oligomerización de las subunidades alfa y beta del receptor y bloquea el desencadenamiento de la señal de transducción. De esta forma, se opone a que la citocina IL-5 ejerza sus efectos sobre eosinófilos y basófilos, inhibiendo el crecimiento, diferenciación, reclutamiento y activación de eosinófilos, pues todo el ciclo biológico de los mismos está estrictamente mediado por IL-5 como se comentó en la fisiopatología. (9)

Las indicaciones de este tratamiento son para pacientes mayores de 12 años con un diagnóstico de asma eosinofílico (con conteo de eosinófilos en sangre periférica mayor de 150 células). (9)

La dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas. Si se olvida una inyección en la fecha planificada, la dosificación debe reanudarse tan pronto como sea posible en la pauta posológica indicada; no debe administrarse una dosis doble. (11)

En cuanto al impacto económico, se ha visto que los pacientes con asma de difícil control o grave tienen una reducción de su productividad laboral (12). Existen varios estudios, uno de ellos realizado en Canadá, en el que se reportó que el 24-59% de los pacientes reportaron al menos 1 día de ausencia laboral o a la escuela, sin embargo, también

presentan pérdida de tiempo en el trabajo secundario al asma que conlleva una reducción económica. (12)

El no control de estos pacientes implica tanto pérdida económica para el paciente, como gastos para el hospital por tratamiento y atención en servicio de urgencias o hasta hospitalización. En el Anexo IV se observan los precios directos generados para las instituciones las atenciones brindadas.(13)

IV. ANTECEDENTES

Existen pocos estudios realizados solo en población mexicana, sobre el beneficio del tratamiento con benralizumab en pacientes con asma grave eosinofílica, en los últimos años tres años solo se encontró un estudio que evalúa la efectividad de benralizumab en nuestra población.

Autor	Lugar y año	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Conclusiones
Rosa Isela Campos-Gutiérrez y col.(14)	Ciudad de México, 2022.	Estudio observacional, unicéntrico, descriptivo.	Se incluyeron tres pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de asma grave eosinofílico.	El objetivo de este estudio es dar a conocer las primeras experiencias clínicas en vida real de seguridad y eficacia con benralizumab en pacientes mexicanos con asma grave eosinofílica no contralada	Control clínico: 66.7% (dos pacientes) de los pacientes mostraron un ACT \geq 20 y en cuestionario ACQ-5 a los 12 meses de tratamiento comparado con sus basales, los pacientes presentaron en promedio una disminución en la puntuación de 2.73. En cuanto a la función pulmonar, 100% de los pacientes tuvieron una mejoría notable en esta evaluación, en promedio los pacientes tuvieron una mejoría de 561 ml en el FEV1 prebroncodilatador a los 12 meses de tratamiento

A nivel mundial, existen múltiples estudios clínicos de fase 1, 2 y 3 donde se ha demostrado la eficacia del tratamiento con benralizumab (SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA, BISE y GREGALE). Estos han sido realizados con pacientes de diferentes países; México participando solamente en el ensayo SIROCCO, con 21 pacientes de cuatro centros médicos (14).

Titulo	Año de publicación	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial.(15)	5 Sept 2016	Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo en 374 sitios en 17 países.	1205 pacientes que cumplieron con los criterios del estudio y fueron asignados de manera aleatoria: 407 placebo, 400 benralizumab 30 mg c/4sem y 398 benralizumab 30 mg c/8sem	Comparado con placebo, el tratamiento redujo las exacerbaciones anuales de asma a las 48 semanas. Ambos regímenes de dosificación de benralizumab mejoraron significativamente el FEV1 prebroncodilatador en pacientes en la semana 48 en comparación con placebo. En comparación con el placebo, los síntomas del asma mejoraron con el régimen Q8W, pero no el régimen Q4W. Estos resultados confirman la eficacia y seguridad de benralizumab para pacientes con asma grave

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es una enfermedad que puede afectar a gran parte de la población, su tratamiento puede variar dependiendo de la sintomatología, pero existe un cierto grupo de personas con asma de difícil control y asma grave, estos pacientes necesitan un mayor uso de medicamentos para su control, con uso de corticoesteroides inhalados a dosis altas, así como segundo controlador y en ocasiones con necesidad de esteroide sistémico.

En pacientes con larga evolución de su patología, la vía aérea puede generar remodelación, con lo cual se ve una disminución en su función pulmonar.

Los pacientes con asma grave se ven beneficiados con el uso de terapia biológica en cuanto a descontrol de asma y exacerbaciones, así como también en reducción de medicamentos, sin embargo, son escasos los estudios en población mexicana donde se reporte el control clínico de los pacientes y la mejoría de su función pulmonar.

Este tratamiento es de alto costo, sin embargo, ayuda al control de la enfermedad, reducir tratamiento de mantenimiento y disminuir las crisis asmáticas, por lo que disminuye las implicaciones económicas para la Institución al reducir visitas a servicio de urgencias y hospitalizaciones, así mismo, podría disminuir el ausentismo laboral.

VI. JUSTIFICACION

El Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE cuenta con una clínica para el abordaje del paciente con asma grave, donde se fenotipifica y endotipifica para posteriormente dirigir el tratamiento biológico de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico. El abordaje consta de cuestionarios para evaluar el control clínico y calidad de vida, así como espirometría y actualmente fracción exhalada de óxido nítrico.

La clínica cuenta con 69 pacientes, de los cuales 24 se encuentran con terapia monoclonal con benralizumab. De estos pacientes se debe realizar una estadística de cuantos puntos aumenta su control clínico y la mejoría en sus pruebas de funcionamiento pulmonar en relación con el tiempo que lleva con el tratamiento, ya que consideramos de importancia conocer estos datos para poder comparar con estudios en otros países y para nuestra población poder proyectar la mejoría en pacientes futuros.

VII. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El tratamiento con Benralizumab mejora el control clínico y aumenta la función pulmonar de los pacientes con asma grave eosinofílica tratados en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”?

VIII. HIPOTESIS

El uso de Benralizumab en pacientes con asma grave ayuda a un mejor control clínico de la enfermedad, aumentando su ACT >20 puntos y disminuye el ACQ5 a <0.74 puntos, y mejora el FEV1 en un 10% más del basal.

IX. OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar control clínico mediante cuestionario ACT y ACQ5 y cambios en pruebas de funcionamiento pulmonar con espirometría a los 6 y 12 meses de iniciada terapia biológica con Benralizumab.

Objetivo específico

- Identificar si disminuye el grado de inflamación de la vía aérea con valores de fracción exhalada de óxido nítrico a los 6 y 12 meses de tratamiento con benralizumab.
- Determinar si el valor inicial de eosinófilos influye en un control clínico más rápido en los pacientes con asma grave eosinofílico.

X. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Es un estudio observacional, analítico, ambispectivo, longitudinal.

Población de estudio

Pacientes con asma grave eosinofílica del servicio de Inmunología clínica y Alergia del ISSSTE Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” que reciben tratamiento con Benralizumab.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de asma grave con inicio de tratamiento biológico con benralizumab en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.
- Pacientes que cumplan con al menos cinco dosis de tratamiento con benralizumab al momento de recabar datos.
- Pacientes quienes firmaron consentimiento informado sobre uso de datos para la investigación

Criterios de exclusión

- Pacientes con asma grave con otro tipo de tratamiento biológico (Omalizumab, dupilumab o mepolizumab)
- Pacientes que no firmen consentimiento informado
- Pacientes que no hayan tenido al menos seis dosis de tratamiento.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no lleven administración y adherencia adecuada de tratamiento.
- Muerte del paciente
- Abandono del tratamiento
- Pacientes con cambio de terapia biológica y/o terapia dual al momento del estudio

Tipo de muestreo:

No probabilístico de casos descriptivos. No tiene tamaño de muestra ya que es a conveniencia, sin embargo, se calculó el tamaño de muestra con un programa en línea (Qualtrics), el cual está diseñado para ello. Se tomo como población todos los pacientes con asma grave en paso 5 de GINA con uso de terapia biológica (69 pacientes) del servicio de Inmunología clínica y alergia del ISSSTE Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”, con un intervalo de confianza de 95% y un margen de error de 5%, obteniendo una muestra de 59 pacientes.

Definición de variables y unidades de medida

- Independiente: tratamiento con benralizumab.
- Dependiente: control clínico y pruebas de funcionamiento pulmonar.

Descripción del estudio:

1. Se obtendrá el expediente de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
2. Se recabarán los datos previos al inicio de terapia biológica como datos demográficos (edad, sexo, comorbilidades) y uso de terapia monoclonal previa, así como el puntaje en los cuestionarios de ACT, ACQ5, espirometría y en caso de contar con Fe NO
3. Se le otorgará un número de folio a cada uno de los pacientes para ingresarlos a la base de datos.
4. Se obtendrán nuevamente de expediente a los seis y doce meses de tratamiento los mismos datos.

Recursos e infraestructura:

- Humanos: Dos investigadores responsables, una tesista.

- Materiales: Equipo de cómputo, USB, hojas, lápices, expedientes.

Los gastos que se generen durante la realización del presente estudio serán absorbidos por investigadores y tesista, sin haber conflictos de interés en algún integrante del proyecto de investigación.

XI. VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de medición
Sexo	Condición orgánica de seres o cosas con órganos sexuales comunes.	Sexo asignado al nacimiento	Cualitativa Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad del paciente, registrada en el expediente al momento del inicio del tratamiento	Cuantitativa Continua	Años 1. 18-30 2. 31-40 3. 41-50 4. 51-60 5. 61-70 6. Más 71
Índice de masa corporal	Es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros.	Se obtiene mediante la calculadora de IMC para adultos de la CDC.	Cualitativa ordinal	1. Peso normal 2. Sobrepeso 3. Obesidad grado I 4. Obesidad grado II 5. Obesidad grado III
Paso de GINA pre inicio de monoclonal	Tratamiento escalonado para el control de síntomas de asma.	De acuerdo a la guía GINA 2022.	Cualitativa ordinal	1. Paso uno 2. Paso dos 3. Paso tres 4. Paso cuatro
Comorbilidades	Presencia de dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro.	Enfermedades concomitantes en el paciente que se encuentren descritas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	1. Rinosinusitis crónica polipoidea (RSCwNP) 2. Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA) 3. Rinitis alérgica (RA) 4. RA + RSCwNP 5. Otras
Control clínico de asma	Grado en el que los síntomas del asma pueden observarse en el paciente o han sido reducidos o eliminados por el tratamiento.	Se evaluará mediante el puntaje obtenido en los cuestionarios ACT y ACQ5	Cuantitativa discontinua	Puntaje obtenido en cuestionarios ACT y ACQ5
Función pulmonar	Refleja el grado de funcionamiento de los pulmones de una persona.	Se evaluará con pruebas de función pulmonar con los valores por espirometría en FEV1 y Fracción exhalada de óxido nítrico	Cuantitativa discontinua	Valor en mililitros de FEV1 obtenido en espirometría y valor de Fe NO en partes por millón.

XII. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

Para este proyecto de investigación se consideraron las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, considerando la autonomía, beneficencia, no-maleficencia y justicia para los participantes.

Riesgo de la investigación: Se considera que este protocolo es una investigación sin riesgo, ya que es un estudio retrospectivo y solo se realizarán cuestionarios para evaluar control de asma.

Confidencialidad y privacidad: La información personal de los pacientes (nombre y número de expediente) no será publicada, se mantendrá de forma anónima y se otorgará código alfanumérico a cada uno de los participantes en la base de datos, misma que será resguardada en memoria portátil por un periodo de cinco años y posteriormente eliminada.

XIII. RESULTADOS

Se incluyeron 18 pacientes que cumplieron los criterios de selección, de los cuales 12 pacientes han completado 12 meses tratamiento y 6 pacientes han completado 6 meses de tratamiento con Benralizumab. En ellos se evaluaron los cuestionarios de ACT y ACQ5, así como pruebas de función pulmonar.

IMC Índice de masa corporal; EREA Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs; RA Rinitis alérgica; RSCwNP Rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

Paciente	Sexo	Edad	IMC	Comorbilidades	Terapia Biológica previa	Eosinófilos periféricos (cel/dl)	IgE (UI/ml)	Tiempo con Benralizumab (meses)
1	Femenino	38	27.2	EREA + RA	Omalizumab	800		6 meses
2	Femenino	58	28.3	EREA	No	390	90	12 meses
3	Masculino	51	26.5	Rinitis alérgica	No	230	73.1	12 meses
4	Femenino	63	34.4	Rinitis alérgica	No	510	25	12 meses
5	Femenino	60	25.8	RSCwNP	No	300		12 meses
6	Masculino	57	32.3	RSCwNP	Omalizumab	680		6 meses
7	Masculino	46	20.3	EREA	Omalizumab	320		6 meses
8	Masculino	67	31.2	Rinitis alérgica	No	2440	1037	12 meses
9	Femenino	57	23.7	Hipertensión arterial	Omalizumab	800		12 meses
10	Femenino	43	25	Rinitis alérgica	No	400	149	12 meses
11	Femenino	68	31.9	Diabetes mellitus 2	Omalizumab	270	141	12 meses
12	Femenino	57	38.9	Rinitis alérgica	No	300		6 meses
13	Masculino	44	25.8	RSCwNP	No	1030	80.9	12 meses
14	Masculino	68	27.9	Hipertensión arterial	No	540	120	12 meses
15	Masculino	63	28.7	Rinitis alérgica	Omalizumab	200	536	12 meses
16	Femenino	67	28.8	Rinitis alérgica	No	150	43.9	12 meses
17	Femenino	46	31.2	Rinitis alérgica	Omalizumab	200	108	6 meses
18	Femenino	42	30.9	EREA	No	390		6 meses

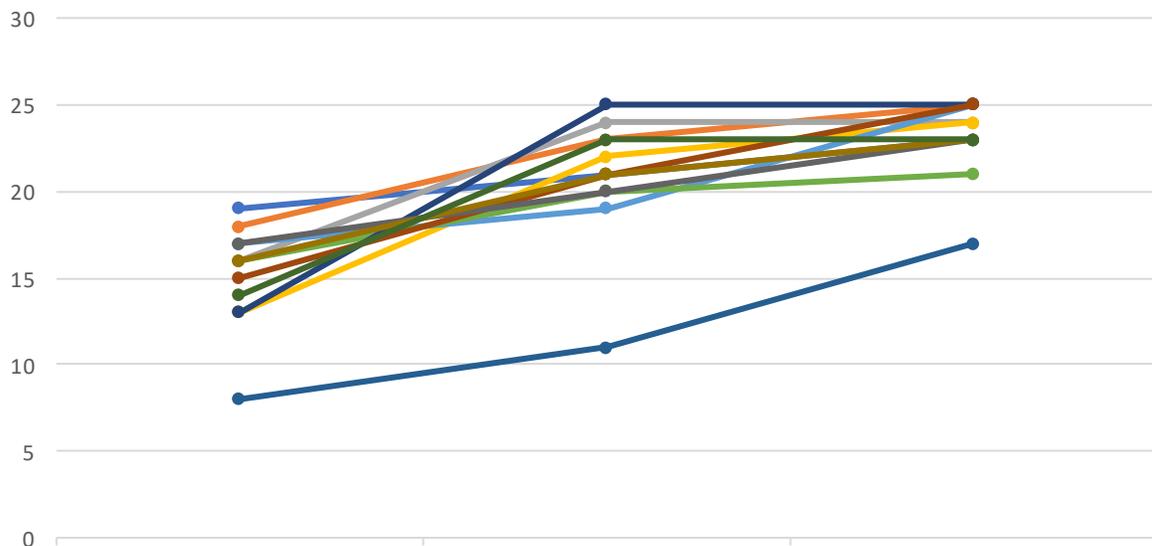
Tabla I. Características generales de los pacientes

De los pacientes recabados la media de edad fue de 55.2 años, con rango mínimo 38 y máximo 68 años; se incluyeron 11 mujeres (61.1%) y 7 hombres (38.8%). Siete pacientes (38.8%) habían recibido terapia monoclonal previa con Omalizumab.

Previo al inicio de tratamiento con Benralizumab, 50% de los pacientes se encontraban con sobrepeso y 38.8% con obesidad. Se muestran las características de los pacientes en Tabla I.

En cuanto a control clínico, previo al inicio del tratamiento, se valoró mediante el cuestionario ACT, la mediana del puntaje de este fue de 16 con un mínimo de 8 y máximo de 19 (Gráfica 1 y 2); se valoró también el control de asma mediante el cuestionario ACQ5, la mediana de este fue de 2.7, con mínimo de 1.8 y máximo 4.6.

Puntaje de ACT previo a benralizumab, a los 6 y 12 meses.



Grafica 1. Puntaje de ACT de pacientes con 12 meses de tratamiento con Benralizumab.

A los 6 meses de tratamiento se realizó una segunda determinación del control de la enfermedad con mismos cuestionarios, encontrando una mediana de 22 (puntaje mínimo 11 y máximo 25 para ACT), se encontró diferencia estadísticamente significativa de

acuerdo con la prueba Wilcoxon ($p=0.000$). Para ACQ5 la mediana fue de 0.5 (puntaje mínimo 0 y máximo 2.6), encontrándose resultado estadísticamente significativo con misma prueba ($p=0.000$) Al momento contamos con 12 pacientes que han completado 12 meses de tratamiento, en ellos encontramos una mediana para puntaje de ACT de 23, con puntaje mínimo de 17 y máximo de 25 ($p=0.002$), resultando diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a ACQ5 con mediana de 0.3 con mínimo de 0 y máximo 1.8 puntos ($p=0.002$).

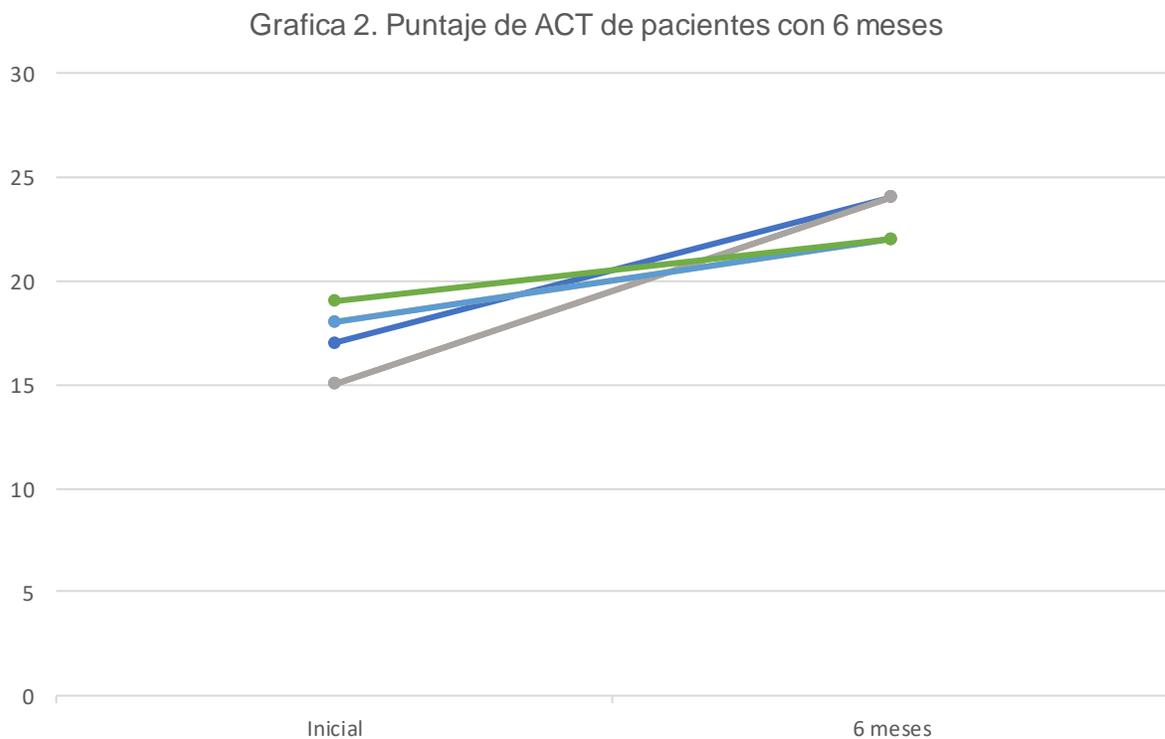


Gráfico 2. Puntaje de ACT de pacientes con 6 meses de tratamiento con Benralizumab.

El funcionamiento pulmonar inicial de los pacientes, evaluado mediante el FEV1, tuvo una media de 1.917 L (DE 0.539) con un mínimo de 1.18 L y máximo de 3.16 L. A los seis meses la media fue de 2.15L (DE 0.785), mínimo de 1.25 y máximo de 3.21 L ($p=0.006$). A los 12 meses de tratamiento se obtuvo una media de 2.14 (DE 1.1) con mínimo de 1.62 L y máximo de 3.03 L ($p=0.034$).

En cuanto a la fracción exhalada de óxido nítrico, solo 9 pacientes contaban con dicha prueba, en ellos el valor promedio previo a benralizumab fue de 85.6 ppm con máximo de 124ppm y mínimo de 24ppm y a los seis meses de iniciado el tratamiento fue de 44.4 ppm, con mínimo de 17ppm y máximo de 167ppm ($p=0.085$).

XIV. DISCUSION

El asma se puede clasificar según su mecanismo fisiopatológico, en este estudio, se recabaron datos de pacientes con endotipo eosinofílico en tratamiento con terapia monoclonal anti IL-5R α (Benralizumab). El objetivo era evidenciar si existía mejoría clínica en el control de la enfermedad de acuerdo con los cuestionarios ACT y ACQ5. Así mismo documentar si se presentaba mejoría en las pruebas de función pulmonar.

De los 18 pacientes el 66.6% completó los 12 meses de tratamiento y el 33.3% solo 6 meses. El 38.7% de los pacientes, había recibido previamente tratamiento con terapia monoclonal (omalizumab), ya que era el único monoclonal con el que se contaba en ese momento, sin mejoría. Posteriormente se endotipificaron y fenotipificaron clasificándose como asma eosinofílica y modificando la terapia biológica.

En cuanto a control clínico, el 100% de los pacientes refirieron mejoría de los síntomas mediante el cuestionario ACT y ACQ5 mostrando un aumento de su puntaje promedio de 5.7 puntos a los 6 meses y 8 puntos a los 12 meses de tratamiento en ACT con respecto a su puntaje basal ($p=0.000$ y $p=0.002$); el 94.4% de los pacientes se clasificaron como controlado y el 5.5% restante como parcialmente controlado con un puntaje final de 17, sin embargo, con un aumento en el puntaje de ACT cuando se comparó el inicial con el de 12 meses.

En cuanto al cuestionario ACQ5, se observó una reducción en su puntaje promedio 2.29 puntos a los 6 meses y 2.7 puntos a los 12 meses ($p=0.000$ y $p=0.002$). Un paciente (5.5%) se catalogó como control parcial en la semana previa secundario a proceso infeccioso, el resto de los pacientes clasificándose como buen control.

Para evaluar el funcionamiento pulmonar se recabaron las espirometrías iniciales y a los seis y doce meses; a los 6 meses con aumento promedio de 640 ml respecto al basal, con el 100% de los pacientes mejorando su valor ($p=0.006$). Al año de tratamiento un aumento en FEV1 pre broncodilatador de 197.5 ml en promedio, con un paciente de los 12 que presentó una disminución en su valor de 780 ml, sin embargo, por arriba del 70% del predicho ($p=0.034$).

En relación con la fracción exhalada de óxido nítrico, solo nueve pacientes (50%) cuentan con este estudio inicial y a los seis meses, pudiéndose observar en 8 pacientes (88.8%) disminución del valor inicial del Fe NO, con un promedio de 44.4 ppm, no siendo estadísticamente significativo ($p=0.085$).

En comparación con los estudios a nivel internacional (SIROCCO), donde se menciona la mejoría en el FEV1 posterior a la administración de benralizumab, en este estudio se observa un incremento en el FEV1 de los pacientes a las 48 semanas con un esquema de administración cada 8 semanas; y en un estudio a nivel nacional (Rosa Isela Campos-Gutiérrez y col.), se reporta una disminución de 2.73 puntos en ACQ5 a los 12 meses y un puntaje mayor a 20 puntos en ACT, en este estudio con una disminución promedio de 2.7 y 94.4% de los pacientes con seguimiento a los 12 meses con un puntaje mayor a 20 puntos.

XV. CONCLUSIONES

El tratamiento con benralizumab mejoró en nuestros pacientes el control clínico de su enfermedad, con un aumento en el puntaje de ACT llegando hasta el control de asma y

en ACQ5 disminuyendo el puntaje clasificándose como buen control, y en cuanto a funcionamiento pulmonar con una mejoría en su FEV1 pre broncodilatador desde los 6 meses posterior a tratamiento.

Se concluye que el asma se debe de endotipificar correctamente; en los pacientes con asma grave es de utilidad para decidir el tratamiento biológico adecuado y así poder ofrecer un beneficio en la evolución de la enfermedad.

XVI. BIBLIOGRAFIA

1. GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.
2. García-Sancho C, Fernández-Plata R, David Martínez-Briseño J, Franco-Marina F, Rogelio Pérez-Padilla J. Prevalencia y riesgos asociados con pacientes adultos con asma de 40 años o más de la Ciudad de México: estudio de base poblacional.
3. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, comprehensive asthma management: Guidelines for Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2021;68(5):S1–122.
4. Gao W, Gong J, Mu M, Zhu Y, Wang W, Chen W, et al. The Pathogenesis of Eosinophilic Asthma: A Positive Feedback Mechanism That Promotes Th2 Immune Response via Filaggrin Deficiency. *Front Immunol.* 2021 Aug 13;12.
5. Pedroza Melendez A, Huerta-López José G, Pizaña-Montero JA. Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2020;29(3):99–107.
6. McBrien CN, Menzies-Gow A. The biology of eosinophils and their role in asthma. Vol. 4, *Frontiers in Medicine.* Frontiers Media S.A.; 2017.
7. Venancio-Hernández M, Mendieta-Flores E, Mendiola-Marín J, Alaniz-Flores AK, Reyes-Arellano M. The diagnostic approach to difficult-to-treat asthma and severe asthma. *Rev Alerg Mex.* 2022;69:S94–111.
8. Hassan M, Davies SE, Trethewey SP, Mansur AH. Prevalence and predictors of adherence to controller therapy in adult patients with severe/difficult-to-treat asthma: a systematic review and meta-analysis. Vol. 57, *Journal of Asthma.* Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1379–88.
9. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza MI, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, et al. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. Vol. 16, *Pharmaceuticals.* MDPI; 2023.
10. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: Design, development and potential place in therapy. Vol. 12, *Drug Design, Development and Therapy.* Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 619–28.
11. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2016 Oct 29;388(10056):2128–41.
12. Gruffydd-Jones K, Thomas M, Roman-Rodríguez M, Infantino A, Fitzgerald JM, Pavord I, et al. Asthma impacts on workplace productivity in employed patients who are symptomatic despite background therapy: A multinational survey. *J Asthma Allergy.* 2019;12:183–94.
13. DOF - Diario Oficial de la Federación.

14. Campos-Gutiérrez RI, Castellón-Benavides NK, Cerda-Reyes S, Maldonado-Hernández JG, Cuevas-Mora HA, Trejo-Uribe V. Benralizumab en asma grave eosinófilica a un año de tratamiento. SEDENA. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2022;31(2):37–42.
15. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115–27.

XVII. ANEXOS

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”
SERVICIO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACIÓN DE ENCUESTA DE ASMA GRAVE
EOSINOFILICA**

Ciudad de México a ____ del mes de _____ de 2023

Nombre: _____ Fecha de nacimiento: __/__/__
Expediente: _____ Edad: ____ Sexo: _____

Manifiesto que el Dr. _____ me ha invitado a participa en el estudio de “ANALISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON BENRALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA GRAVE EOSINOFILICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”, así mismo me ha informado de los siguientes aspectos:

- Es un estudio observacional (NO EXPERIMENTAL)
- Se usarán las respuestas del cuestionario, así como el resultado del ACT únicamente con finalidad de investigación y academia, autorizando la realización de cuestionarios y confirmando que los datos proporcionados son de total confiabilidad.
- Se me informo que tanto mis datos personales como los resultados son confidenciales y no se harán públicos datos personales.
- Tengo la libertad de negarme a participar en dicho estudio en cualquier momento.

Al firmar acepto que he leído la información proporcionada o se ha hecho lectura de esta en mi presencia y/o de un familiar, se resolvieron dudas y acepto voluntariamente la participación en el estudio previamente comentado.

Nombre y firma del paciente, familiar,
tutor o representante legal

Firma y cédula profesional del
Médico

Nombre y firma de testigo

ANEXO II

**CLÍNICA DE ASMA GRAVE
HOJA DE CAPTURA DE DATOS.**

Nombre: _____ Expediente: _____
FN: _____ Edad: _____ Sexo: (F) / (M) Edad al diagnóstico de asma: _____

INICIO DE ASMA (1 año previo a monoclonal)

FEV1 pre-inicio de biológico: _____ Fe NO: _____
eosinófilos # _____
ACT: _____ ACQ5: _____

EVOLUCION DE ASMA (5 DOSIS POSTERIOR MONOCLONAL)

FEV1 posterior 6 meses de inicio: _____ Fe NO: _____
eosinófilos # _____
ACT: _____ ACQ5: _____

EVOLUCION DE ASMA (8 DOSIS POSTERIOR MONOCLONAL)

FEV1 posterior 12 meses de inicio: _____ Fe NO: _____
eosinófilos # _____
ACT: _____ ACQ5: _____

ANEXO III

ASTHMA CONTROL TEST (ACT)

Nombre del paciente:

Fecha:

ID# de paciente:

Su doctor de cuidado primario:

Asthma Control Test™ –ACT (La prueba de Control del Asma) es:

- ▶ Una prueba rápida que produce un resultado numérico para evaluar el control del asma.
- ▶ Reconocida por los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health - NIH) en sus directrices sobre el asma de 2007.
- ▶ Convalidada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas.

PACIENTES:

1. Contesten cada pregunta y escriban el número de la respuesta en el cuadro que aparece a la derecha de la pregunta.
2. Sumen sus respuestas y escriban el puntaje total en el cuadro del TOTAL que se muestra abajo.
3. Hablen con su doctor sobre sus resultados.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?

Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3	No poco del tiempo	4	Nunca	5
---------	---	-----------------------	---	-----------------	---	--------------------	---	-------	---

PUNTAJE

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado el aire?

Más de una vez al día	1	Una vez al día	2	De 3 a 6 veces por semana	3	Una o dos veces por semana	4	Nunca	5
-----------------------	---	----------------	---	---------------------------	---	----------------------------	---	-------	---

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?

4 o más noches por semana	1	De 2 a 3 noches por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5
---------------------------	---	----------------------------	---	--------------------	---	-----------------	---	-------	---

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?

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

5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

No controlada en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5
---------------------------	---	----------------	---	-----------------	---	-----------------	---	--------------------------	---

TOTAL

Si obtuvo 19 puntos o menos, es probable que su asma no esté bajo control. Asegúrese de hablar con su doctor sobre sus resultados.

Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated.
La Prueba de Control del Asma es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.
La Prueba de Control del Asma es para las personas asmáticas de 12 años de edad en adelante.

Referencias: 1. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., Institutos Nacionales de la Salud, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3 2007). Item de NIH No. 08-4051. <http://www.asthlinh.gov/guidelines/asthma/actfydln.htm>. Consultado el 10 de septiembre de 2007. 2. Natfian RA y otros. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.



ANEXO IV. ACQ5

ACQ5 CUESTIONARIO DE CONTROL DE ASMA

El cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Después has de sumar los puntos y dividirlos entre 5

- | | | |
|----|---|--|
| 1. | En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma? (por tos, pitos, ahogo) | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Unas pocas veces
3 : Varias veces
4 : Muchas veces
5 : Muchísimas veces
6 : Incapaz de dormir, debido al asma |
| 2. | En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana? | 0 : No tuvo síntomas
1 : Síntomas muy ligeros
2 : Síntomas ligeros
3 : Síntomas moderados
4 : Síntomas bastante graves
5 : Síntomas graves
6 : Síntomas muy graves |
| 3. | En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades? | 0 : Nada limitado
1 : Muy poco limitado
2 : Poco limitado
3 : Moderadamente limitado
4 : Muy limitado
5 : Extremadamente limitado
6 : Totalmente limitado |
| 4. | En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma | 0 : Nada en absoluto
1 : Muy poco
2 : Un poco
3 : Moderadamente
4 : Bastante
5 : Mucho
6 : Muchísimo |
| 5. | En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho? | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Poco tiempo
3 : Parte del tiempo
4 : Mucho tiempo
5 : Casi siempre
6 : Siempre |

PUNTUACIÓN TOTAL: suma las puntuaciones de las 5 preguntas

PUNTUACIÓN MEDIA: puntuación total dividido entre 5

PUNTUACIÓN	CONTROL ASMA
De 0 a 0,74	Buen control
De 0,75 a 1,5	Control parcial
Más de 1,5	Asma no controlada

Consulta con tu médico de familia o neumólogo si tus resultados no están en buen control.