



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS.**

**FENOTIPOS ASMATICOS EN UN CENTRO DE REFERENCIA  
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE SUB ESPECIALIDAD EN  
NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA**

**ALFONSO ALBERTO HERNANDEZ ARANGO**

**TUTOR: DRA MARGARITA FERNANDEZ VEGA  
Co-Tutor: DRA MÓNICA VELÁZQUEZ UNCAL**

**MEXICO, D.F.**

**OCTUBRE 2013**





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.

## **AUTORIZACIONES**

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**

**Director de Enseñanza y**

**Profesor Titular del Curso de Especialización de Neumología**

**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, "Ismael Cosío Villegas"**

**Dra. Margarita Fernández Vega**

**Subdirectora de Enseñanza e Investigación**

**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".**

**Dra María del Carmen Cano Salas**

**Jefa de Unidad de Posgrado**

**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dr. Mónica Velázquez Uncal.**

**Médico Adscrito de la Clínica de Tabaquismo**

**Tutor**

**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".**

## RESUMEN

**Introducción:** La Iniciativa Global para el Asma (GINA) define a esta enfermedad como un desorden crónico de las vías aéreas con características clínicas, fisiológicas y patológicas que clásicamente se presentan como episodios súbitos de disnea y tos de predominio nocturno, esta enfermedad es heterogénea en sus causas y comportamiento clínico, así mismo en la respuesta al tratamiento y depende de múltiples factores inherentes al paciente, al medio ambiente y a las comorbilidades asociadas.

**Objetivo:** determinar en una muestra consecutiva de pacientes asmáticos atendidos en la clínica de asma del INER sus características fenotípicas ; su causas de exacerbación, determinar la celularidad en vía aérea así como su relación con el grado de control y gravedad .

**Metodología:** Estudio Transversal, descriptivo y analítico en Pacientes mestizos mexicanos de la clínica de asma del INER, reclutados en una muestra por conveniencia en forma consecutiva en el periodo enero-septiembre 2012. Para el análisis de los datos se ocuparon medidas de Tendencia central, dispersión y desviación estándar. U de Mann-Whitney, Correlación de Pearson y Correlaciones de Spearman.

**Resultados:** La comorbilidad mas frecuente hallada fue la obesidad con 35% seguida de 1.4%, los agentes condicionantes de exacerbación mas frecuentes fueron el Frio y la humedad con (55% y 37.7%) de los 175 pacientes 71 pacientes tuvieron un fenotipo eosinófilico, de ellos el 60.5% permanecieron descontrolados con una diferencia estadísticamente significativa con p: 0.011 respecto a los controlados.

**Conclusiones:** Los pacientes con fenotipos eosinófilico tienden permanecer no controlados a pesar de estar con niveles altos de escalones terapéuticos, clasificar a los pacientes acorde con su celularidad en la vía aérea permite conocer su comportamiento clínico.

## **DEDICATORIA**

*A Dios por permitirme lograr tantas cosas...*

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
Definicion .....	6
Clasificación.....	7
Exacerbaciones de asma .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>ASMA Y COMORBILIDADES</b> .....	<b>12</b>
<b>MEDIDAS PARA EL DIAGNOSTICO Y MONITORIZACION DEL ASMA</b> .....	<b>27</b>
<b>FENOTIPOS ASMATICOS</b> .....	<b>17</b>
Fenotipos de acuerdo a agentes exacerbadores :.....	20
Fenotipos asmaticos de acuerdo a la gravedad .....	22
Fenotipos Radiologicos .....	23
Fenotipos de acuerdo al patron de inflamacion en la via area .....	24
<b>PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>27</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
<b>METODOS</b> .....	<b>29</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>29</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION</b> .....	<b>29</b>
<b>DEFINICION DE VARIABLES</b> .....	<b>31</b>
<b>PROCEDIMIENTOS</b> .....	<b>34</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO</b> .....	<b>35</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
<b>DISCUSION</b> .....	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>42</b>

## **INTRODUCCION**

### **1. DEFINICIÓN**

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) define a esta enfermedad como un desorden crónico de las vías aéreas con características clínicas, fisiológicas y patológicas que clásicamente se presentan como episodios súbitos de disnea y tos de predominio nocturno <sup>1</sup>. La principal característica fisiológica del paciente asmático es la obstrucción al flujo aéreo espiratorio en forma episódica y, la mayoría de las veces, reversible; esto es secundario a la presencia de cambios estructurales en la vía aérea <sup>2</sup>.

La alteración funcional más característica del asma es el aumento en la resistencia de las vías aéreas, particularmente de aquellas situadas en la periferia (< 2 mm de diámetro). Los principales factores que originan la disminución de su luz son la contracción del músculo liso, la hipersecreción de moco y el engrosamiento de la pared por inflamación y/o remodelación. Sin embargo, existen otros dos factores que también favorecen el cierre de las vías aéreas en el asma: las alteraciones del surfactante producidas por el proceso inflamatorio y la disminución de la presión transpulmonar, también llamada presión de retracción elástica <sup>3</sup>.

### **2. SITUACIÓN MUNDIAL**

Existe una variación entre 1 a 18% en la población de niños y adultos, dependiendo de la región analizada, mientras en Europa la prevalencia va hacia la baja, en Asia y América Latina sucede lo contrario, a nivel mundial la mortalidad se estima en 250,000 muertes cada año <sup>4</sup>.

En México el asma es una de las primeras 10 causas de consulta en los servicios de urgencias. En estudios realizados se ha encontrado una prevalencia desde 4.5% en Monterrey, hasta 12.5% en Mérida con promedio de 8.2% calculándose que aproximadamente existen 5 millones de asmáticos en México <sup>5</sup>.

### **3. CLASIFICACION DE ASMA**

La forma de clasificar a esta patología ha variado a través del tiempo; en el siglo XX se clasificaba en Asma Intrínseca y Extrínseca con base en la identificación o no de un agente ambiental como disparador.

En el año de 1997 el Instituto de Estados Unidos de Corazón, Pulmón y Sangre (NHBLI) publicó sus directrices para el diagnóstico y tratamiento del Asma, lo relevante en esta clasificación fue la propuesta de un manejo con tratamiento escalonado acorde con la gravedad de la enfermedad (definida por variables clínicas y funcionales). Las variables clínicas fueron definidas por la frecuencia de síntomas diurnos y nocturnos y las funcionales a través del Flujo Pico y Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (VEF<sub>1</sub>) <sup>6</sup>.

#### **3.1. CLASIFICACION INICIAL POR GRAVEDAD**

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) en conjunto con la OMS retomó esta clasificación en el 2003 y propusieron la clasificación basada en la gravedad de los síntomas; en esta clasificación el concepto de gravedad se definió clínicamente por la cantidad de noches con sintomatología y la repercusión tanto en el sueño como en actividades diarias; así, se clasificó a los pacientes en 2 grupos: Intermitentes y Persistentes, dividiéndose estos últimos a su vez en grados leve, moderado y grave. *Ver Cuadro 1.*

La Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (UICTER) retomó esta clasificación en el 2005 y agregó el monitoreo a través de flujometría espiratoria forzada (PEF) estadificándolos de acuerdo a su mejor PEF (porcentaje del predicho) <sup>6</sup>.



**Cuadro 1. Clasificación de Asma de acuerdo a gravedad (GINA)**

	<b>SINTOMAS</b>	<b>SINTOMAS NOCTURNOS</b>	<b>FUNCIÓN PULMONAR</b>
<b>INTERMITENTE</b>	Síntomas < de 1 vez por semana  Asintomático entre exacerbaciones	Síntomas nocturnos < 2 veces al mes	FEV1 ≥ 80% predicho  Variabilidad PEF o FEV1 < 20%
<b>PERSISTENTE LEVE</b>	Síntomas >1/ semana y < 1/ día Exacerbaciones pueden afectar actividad cotidiana y sueño	Síntomas nocturnos > de 2 veces al mes.	FEV1 ≥ 80% predicho o PEF o FEV1  variabilidad  entre el 20-30%
<b>PERSISTENTE MODERADA</b>	Síntomas diarios Uso diario de B 2 de acción corta  Exacerbaciones pueden afectar la actividad cotidiana y sueño	Síntomas nocturnos más de una vez en la semana	FEV1 60-80% predicho.  PEF o FEV1 variabilidad  > 30%
<b>PERSISTENTE GRAVE</b>	Síntomas diarios  Exacerbaciones frecuentes Limitación de la actividad física	Síntomas nocturnos frecuentes	FEV1 ≤ 60% predicho  PEF o FEV1 variabilidad  > 30%

### **3.2. CLASIFICACION POR GRADO DE CONTROL**

En el 2006 la GINA enfatizó la importancia de seguir clasificando al asma de acuerdo a su gravedad pero presentó la clasificación de acuerdo al grado de control incluyendo 3 categorías en la enfermedad, dependiendo del grado de control: Controlado, Parcialmente Controlado y Descontrolado <sup>2</sup>. Esta clasificación además de tomar en cuenta los síntomas y la función pulmonar también considera la frecuencia de las exacerbaciones. *Ver cuadro 2.*

Esta clasificación puede tener implicaciones terapéuticas ya que dependiendo del grado de control puede modificarse el tratamiento ya sea aumentando la dosis de fármacos esteroides o bien agregando otro fármaco controlador.

**Cuadro 2. Clasificación de Asma de acuerdo al grado de control (GINA 2006).**

<b>CARACTERISTICA</b>	<b>CONTROLADA</b>	<b>PARCIALENTE CONTROLADA</b>	<b>DESCONTROLADA</b>
<b>SINTOMAS DIURNOS</b>	Ninguno	2 o mas veces por semana	3 o mas características de asma parcialmente controlada *
<b>SINTOMAS NOCTURNOS</b>	Ninguno	Mas de una ocasión	*
<b>TRATAMIENTO DE RESCATE</b>	Ninguno o mínimo	2 o mas veces por semana	*
<b>LIMITACION DE LA ACTIVIDAD</b>	Ninguno	Cualquiera	*
<b>FUNCION PULMONAR VEF1</b>	Normal o casi Normal	< 80% del predicho o del mejor valor	*

---

O PEF

personal

<b>EXACERBACIONES</b>	Ninguna en los últimos tres meses, ó ninguna que haya requerido hospitalización en los últimos 6 meses.	Una exacerbación en los últimos tres meses, ó una que haya requerido hospitalización en los últimos 6 meses	Una en cualquier semana
-----------------------	---	---	-------------------------

---

### **3.3. CLASIFICACION DE LA GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA)**

Esta clasificación reúne los conceptos de gravedad y control considerando que en el paciente visto por primera vez debe valorarse de acuerdo a la gravedad iniciando tratamiento de acuerdo esta y una vez que el paciente se encuentra con manejo puede clasificarse de acuerdo al grado de control <sup>3</sup>.

### **3.4. CLASIFICACION POR CUESTIONARIO ACT (prueba de control del Asma)**

Esta propuesta nació en 2004 por Nathan quien incorporó la participación del paciente en la clasificación de su enfermedad a través de 5 preguntas. Inicialmente fueron 22 preguntas formuladas por médicos especialistas en asma; sin embargo, para fines clínicos se redujo posteriormente el número a 5 preguntas, obteniéndose una rendimiento similar que el observado con el cuestionario de 22 preguntas. En este cuestionario se exploran tanto la frecuencia de los síntomas respiratorios como la limitación que estos causan en las actividades diarias del sujeto así como el uso de broncodilatadores de rescate y la percepción que el sujeto tiene de su enfermedad.

La calificación del cuestionario ACT ha sido validada para clasificar en la categoría de control cuando se tienen más de 25 puntos y cuando son menos

de 20 puntos se considera como descontrol de la enfermedad o que se está lejos del objetivo de control <sup>7</sup>.

#### **4. EXACERBACIONES DE ASMA Y VARIABILIDAD DE SÍNTOMAS**

Existen disparadores que ocasionan incremento progresivo de los síntomas (dificultad respiratoria, tos, sibilancias, u opresión torácica). Estos pueden ser diversos, siendo los más comunes, la contaminación ambiental, humedad, frío y cambios de clima en general. Las exacerbaciones y mayor percepción de la sintomatología ocurre en las primeras horas de la mañana, la explicación a este patrón de exacerbación se ha hecho en base a la relación entre los niveles de cortisol, catecolaminas, melatonina y mecanismos neurales de control colinérgico para las vías aéreas y al control de ciclo circadiano en el cual se muestra un menor nivel de cortisol en las primeras horas de la mañana <sup>8</sup>.

#### **5. ASMA DE DIFÍCIL CONTROL**

Se estima que en Estados Unidos de América aproximadamente el 50% de recursos disponibles para esta enfermedad se destinan para pacientes con asma de difícil control.

Este es un tema de cierta controversia; existen diferentes definiciones de Asma de difícil control de acuerdo a la región. Por ejemplo, la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) en su grupo de tarea sobre asma, define como asma de difícil control aquella que permanece descontrolada , con síntomas persistentes o exacerbaciones recurrentes a pesar de estar con uso de dosis altas de esteroides inhalados. La ATS considera criterios más estrictos para denominar al asma como de difícil control; para esta sociedad este diagnóstico se alcanza cuando se cumplen 2 de 7 criterios: 1) el requerimiento de un fármaco controlador agregado al esteroide inhalado a dosis altas, 2) uso de  $B_2$  de rescate la mayor parte de los días o diariamente, 3) Obstrucción persistente de la vía aérea demostrada con un 80% del FEV1 predicho o bien una variabilidad del PEF diurna en más del 20%, 4) una o más visitas al servicio de urgencias por año, 5) el uso de 3 o más ciclos cortos de esteroides por año, 6) deterioro

clínico con la reducción del 25% de la dosis oral de esteroide o bien de esteroide inhalado y 7) la presencia de Asma casi Fatal en el año previo<sup>9</sup>.

A los pacientes asmáticos que desarrollan asma de difícil manejo y que son relativamente insensibles a los esteroides se les incluye dentro del grupo de Asma Resistente a Esteroides. Muchos de estos pacientes tienen asma difícil de tratar desde el inicio de la enfermedad; existen estudios que demuestran que en ellos generalmente la celularidad que predomina en la vía aérea es a expensas de neutrófilos<sup>10</sup>.

## **6. IMPACTO DE LAS COMORBILIDADES EN EL CONTROL DEL ASMA**

En las cohortes de asmáticos de control difícil se ha encontrado que al identificar y manejar sus comorbilidades se logra controlar hasta el 47% de los casos. Dentro de las comorbilidades más frecuentes encontramos a las siguientes: Rinosinusitis y Pólipos nasales, Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, EPOC, Deficiencia de Alfa<sub>1</sub>-Antitripsina (mayormente en países europeos), Enfisema, Fibrosis Quística, Cardiomiopatía, Bronquiolitis Obliterante, Disfunción de Cuerdas Vocales y los desórdenes psiquiátricos. En general un control adecuado de las comorbilidades mejora la sintomatología y grado de control del paciente asmático<sup>11</sup>.

### **6.1. RINOSINUSITIS CRONICA**

La relación entre asma y rinosinusitis crónica no se explica solamente por la atopia y la exposición de antígenos bacterianos en forma crónica; los pacientes con rinosinusitis presentan hipersensibilización y reclutamiento de células inflamatorias con generación de citocinas que impactan en la frecuencia de exacerbaciones y control del asma.

Se ha comprobado que un adecuado control tanto de los pólipos como de la rinosinusitis crónica mejora la calidad de vida del paciente asmático y disminuye el número de exacerbaciones<sup>12</sup>.

## **6.2. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

Los episodios de reflujo gastroesofágico (ERGE) se han relacionado con tos, disnea y sibilancias. Se ha propuesto que la ERGE condiciona la presencia de los síntomas, a través de mecanismos reflejos y mediante microaspiración; la presencia de ácido en el tercio superior del esófago o bien directamente en la vía aérea, dispara reflejos vagales que son los que condicionan a su vez la broncoconstricción. Existen metaanálisis donde la prevalencia de ERGE en la población asmática puede ser mayor del 50%; a pesar de esto, la terapia con inhibidores de bomba de protones no ha mostrado un claro beneficio en la reducción de los síntomas, ni disminución en el número de crisis, evaluados en los cuestionarios de calidad de vida <sup>13</sup>.

## **6.3. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

La prevalencia de ronquido y SAOS en pacientes asmáticos es mayor cuando se compara con población normal y, al mismo tiempo, se vincula a un mayor descontrol. Los mecanismos postulados para el descontrol asociado a la obesidad son la generación de una mayor cantidad de adipocinas y la inflamación sistémica mediada a través de un incremento en la producción de IL6 y Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). El uso de CPAP y tratamiento para el control de la apnea obstructiva no solo mejora la calidad de vida del paciente asmático si no también repercute en una disminución de las dosis necesarias de esteroides y el número de fármacos controladores usados durante las crisis asmáticas <sup>14</sup>.

## **6.4. DESORDENES PSIQUIÁTRICOS**

La prevalencia de ansiedad y depresión en los pacientes asmáticos es mayor que en la población general existiendo una asociación bidireccional entre el asma no controlada y los desórdenes psiquiátricos. Entre las causas investigadas y postuladas se encuentran: pobre adherencia a la terapia farmacológica; falta de cumplimiento en el seguimiento médico por parte de los pacientes <sup>15</sup>; desórdenes psiquiátricos como la alexitimia. Este último ha sido vinculado como un factor de riesgo para comportamiento fatal en las crisis

asmáticas, debido a la pobre percepción de la sintomatología por parte de estos pacientes. El uso de terapia conductual como parte del manejo integral de los pacientes asmáticos con comorbilidades psiquiátricas impacta positivamente en el control del paciente asmático mejorando la adherencia, la percepción de los síntomas y forma parte del adecuado manejo multidisciplinario <sup>16</sup>.

## **7. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO Y EXPRESION DEL ASMA**

### **7.1. Factores Genéticos**

Existen factores genéticos que condicionan una respuesta aumentada para la producción de IgE dirigida contra alérgenos ambientales y una predisposición a aumentar la liberación de quimiocinas, citoquinas y diversos mediadores inflamatorios. Se han encontrado regiones cromosómicas como 5q que regulan los niveles de IgE circulantes. También hay regiones génicas involucradas en la respuesta al tratamiento y respuesta a modificadores de leucotrienos y receptores adrenérgicos beta, como los polimorfismos genéticos donde a nivel de 5q31.32 existen cambios de aminoácidos de glicina por arginina que ocasionan resistencia al uso de agonistas B2 inhalados <sup>17</sup>.

### **7.2. Obesidad**

Los asmáticos obesos presentan más comorbilidades como por ejemplo ERGE, Hipertensión Arterial Sistémica, SAOS y tienen una función pulmonar más baja así como un estado pro inflamatorio secundario a la formación de mayor cantidad de citocinas. La liberación de citocinas inflamatorias como IL6, Factor e Necrosis Tumoral (TNF), Leptinas y Eotaxina favorecen un estado inflamatorio sistémico con vía común en las vías respiratorias, lo que favorece una mayor tendencia a la broncoconstricción <sup>18</sup>.

### **7.3. Factores Ambientales**

Los disparadores de asma se agrupan en compuestos irritantes y compuestos orgánicos. En ambos grupos se encuentran sustancias de alto peso molecular

que son compuestos irritantes para la vía aérea; también se incluyen en estos grupos derivados proteicos tanto animales como vegetales que estimulan la producción de IgE, liberan histamina, reclutan células inflamatorias hacia la vía aérea y amplifican la respuesta inmunológica con desencadenamiento subsecuente de una crisis asmática <sup>6</sup>.

#### **7.4. Tabaquismo**

En la literatura médica se ha relacionado al tabaquismo con una reducción de la función pulmonar así como una menor respuesta a los esteroides tanto sistémicos como inhalados. Esto condiciona un menor grado de control, con varias razones postuladas, una de las cuales considera que el tabaquismo ocasiona una infiltración de neutrófilos a la vía aérea de mediano y pequeño calibre; estos neutrófilos, una vez activados en la vía aérea, desencadenan daño directo a la membrana basal subyacente mediante la liberación de elastasas, colagenasas y reclutamiento de más tipos celulares a través de la liberación de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-8 así como inversión del cociente CD4/CD8 <sup>19 20</sup>.

#### **7.5. Ejercicio**

La actividad física es una causa importante de asma y puede ser el único disparador de las crisis en muchos de ellos. Esto se ha visto más vinculado con actividades físicas tales como correr y estar expuesto a clima seco y frío, aunque también el aire húmedo y cálido puede funcionar como un disparador algunas ocasiones. La mejoría de los síntomas con el uso de salbutamol posterior a realizar una actividad física o bien su prevención con el uso del mismo apoya el diagnóstico de asma inducida por ejercicio. Cuando existe duda diagnóstica, se pueden reproducir los episodios de broncoconstricción a través de una prueba de esfuerzo físico durante 8 minutos. En el INER se propuso un protocolo de Prueba de Reto con ejercicio para el diagnóstico de esta entidad <sup>21</sup>.

### **8. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS**



Existe una variabilidad tanto clínica como en los patrones de inflamación celular, estos patrones de inflamación celular se ha visto que influyen de forma importante en las características de hiperrreatividad bronquial y demás síntomas asmáticos sin que el grado de relación se haya esclarecido completamente.

### **8.1 MECANISMOS CELULARES**

Dentro de las células involucradas en la fisiopatogenia se encuentran los mastocitos, eosinófilos, células T; todas ellas a través de la generación de citocinas y otros mediadores amplifican la respuesta inmunológica para provocar cambios estructurales secundarios a la inflamación crónica en vías aéreas <sup>22</sup>.

### **9. MEDIDAS PARA EL DIAGNOSTICO Y MONITORIZACION DE ASMA**

El cuadro clínico es la base fundamental en el diagnóstico de asma. Sin embargo el poder objetivar el grado de obstrucción de la vía aérea y la reversibilidad de la misma, con el uso de medicamentos broncodilatadores, ofrece una mayor seguridad diagnóstica y es indispensable para el mismo.

Dos son los métodos con mayor relevancia, uso y estandarización: La espirometría forzada y la medición de flujo pico espiratorio.

La espirometría forzada es un método útil y estandarizado; particularmente la medición del FEV<sub>1</sub> y CVF (volumen espiratorio forzado en el primer segundo y capacidad vital forzada respectivamente).

Otro método de utilidad es la medición de Flujo Espiratorio Pico, el cual tiene la mayor ventaja en que el dispositivo usado es de bajo costo y alta generalización. Para la espirometría se registran 3 esfuerzos y se toma en cuenta el mejor valor de los 3, la flujometría se realiza con el flujómetro y se toma en cuenta el mejor valor obtenido de 3 esfuerzos pero la comparación es con el mejor valor obtenido del propio paciente.

Para los valores obtenidos a través de estos 2 métodos existen valores de referencia derivados de la población sana, siendo valores predichos a partir de la edad, género y talla <sup>23</sup>.

### **9.1 REVERSIBILIDAD Y VARIABILIDAD**

El término de reversibilidad se refiere a una rápida mejoría en 12% y 200ml respecto a su valor pre-broncodilatador en los valores de FEV<sub>1</sub> o PEF posterior a la inhalación de 200 a 400mcgs de salbutamol. La variabilidad por su parte se refiere a una mejoría o empeoramiento tanto de los síntomas como de la función pulmonar medida sobre una escala e tiempo <sup>24</sup>.

## **10. FENOTIPOS ASMÁTICOS**

La etiología del asma permanece desconocida y ha sido denominada como una enfermedad heterogénea, con interacciones complejas entre los genes y el medio ambiente.

Un fenotipo es la manifestación visible de una enfermedad a partir de la expresión de un gen o genes, puede expresarse en uno o más órganos, cambiar en la línea de tiempo o como respuesta al medio ambiente, la identificación de fenotipos asmáticos puede ser usada para predecir el pronóstico de la enfermedad, personalizar tratamientos así como seleccionar pacientes para incluirlos en protocolos clínicos <sup>25</sup>.

La caracterización de los diferentes fenotipos asmáticos lleva a una mejor comprensión en cuanto a las características clínicas y fisiológicas, además permite detectar disparadores particulares e incluso emprender una búsqueda de alteraciones genéticas subyacentes, así mismo prevenir exacerbaciones

En el transcurso de los años se ha descrito diferentes fenotipos. El intento más temprano para clasificar estos fenotipos fue hecho por Rackemann en 1921 quien diferenció 2 clases: Extrínseca e Intrínseca; estos fenotipos después fueron identificados como Asma atópica y Asma no atópica en base a la identificación de reacciones cutáneas en presencia de alérgenos comunes o bien mediante la determinación de IgE específica <sup>26</sup>.

Otros fenotipos clínicos están basados en características las fisiológicas o clínicas, estos son la edad de inicio de la obstrucción al flujo aéreo, la

gravedad de la sintomatología, el tipo de disparadores de las crisis (ejercicio, alérgenos, irritantes, agentes ocupacionales). Así mismo los pacientes asmáticos pueden dividirse en base al tipo celular predominante en la vía aérea, situación a la cual se le conoce como inflamometría que los divide en fenotipos Eosinofílicos y Neutrófilicos <sup>27</sup>.

Los métodos para identificación de fenotipos asmáticos es diversa; Siroux y Basagaña; realizaron un estudio mediante el Análisis de Clases Latentes y Métodos de Agrupamiento para identificar fenotipos asmáticos en una cohorte formada con pacientes de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS) y el estudio francés de Epidemiología ambiental y Genética en Asma (EGEA) <sup>28</sup>.

Este estudio exploró la relación entre el asma y variables independientes como edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, despertares nocturnos por tos, escala de síntomas, síntomas predominantes, exacerbaciones durante el último año, también se analizó la presencia de rinitis o asma, los niveles de IgE, el FEV1, y se estudiaron 2 marcadores inflamatorios: conteo de eosinófilos y neutrófilos séricos <sup>28, 29</sup>.

En este estudio se identificaron 2 fenotipos, uno de ellos era el representado por pacientes asmáticos de inicio en la infancia, la mayoría atópicos y con mayor sintomatología, así como menor nivel de control. Otro fenotipo identificado fue el de pacientes con enfermedad iniciada en la edad adulta, con mayor número de exacerbaciones así como tos productiva como síntoma predominante <sup>29</sup>.

Los fenotipos encontrados tuvieron una correlación con las calificaciones en los cuestionarios de vida así como con los niveles de eosinófilos y neutrófilos séricos.

---

## FENOTIPOS ASMATICOS

### DE ACUERDO A FACTOR EXACERBADOR O DISPARADOR

- Atopia
- Aspirina
- Infección
- Ocupación
- Ejercicio
- Obesidad

### DE ACUERDO AL TIPO DE OBSTRUCCION AL FLUJO AEREO

- Asma frágil : Tipo 1 y 2
- Asma con obstrucción fija al flujo aéreo.

### DE ACUERDO A LA GRAVEDAD Y RESPUESTA A TRATAMIENTO

- Asma Leve-Moderada
- Asma Refractaria a tratamiento con esteroides
- Asma dependiente de esteroides

### DE ACUERDO A LAS CARACTERISTICAS TOMOGRÁFICAS

- Dilatación de la vía aérea
- Engrosamiento de la pared bronquial
- Atrapamiento Aéreo

### DE ACUERDO A LA CELULARIDAD INFLAMATORIA DE LA VIA AEREA

- Eosinofílico (mayor al 1%)
  - Neutrofílico (mayor al 60%)
  - Combinado
  - Paucigranulocítico (menor al 60% o esputo normal)
- 

#### 10.1 ASMA ALÉRGICA O EXTRINSECA

Los pacientes con este fenotipo tienen un inicio de la enfermedad durante la infancia y se acompañan frecuentemente de rinitis alérgica y eczema atópico, los síntomas inicialmente son disparados por exposición a alérgenos, la inflamación en la vía aérea disparada de esta forma puede persistir aún en ausencia del alérgeno. Histológicamente este tipo de asma se caracteriza por infiltración de la mucosa por eosinófilos, células CD4, mastocitos, expresión de receptores de IgE de alta afinidad, hiperplasia de células goblet, engrosamiento de la membrana basal e hipertrofia del musculo liso.

Los mecanismos clave subyacentes al asma alérgica, básicamente consiste en una respuesta inflamatoria tipo Th<sub>2</sub>, disparada por la exposición a un alérgeno, las citocinas identificadas en lavado bronquioalveolar, esputo, sangre y

biopsias bronquiales; son IL-1, IL-5, IL-9 e IL-13. Este fenotipo tiene frecuentemente niveles elevados de eosinófilos séricos y de IgE <sup>29 30</sup>.

### **10.2 ASMA INTRINSECA NO ATOPICA**

El asma intrínseca inicia generalmente en la segunda mitad de la vida, es más común en mujeres y representa más de 30% de los adultos asmáticos. La inflamación en la vía aérea muestra una celularidad de tipo inflamatorio con presencia de citosinas, de predominio IL2 e IFN-Gama <sup>31</sup>.

Las células T también se han encontrado aumentadas en su número en las muestras de lavado bronquial de pacientes asmáticos estudiados, representando una activación crónica y persistente ante un antígeno endógeno. Los superantígenos pueden contribuir al estímulo de producción policlonal de IgE mediada por las células B y al mismo tiempo generar una expansión clonal de linfocitos T. Se ha propuesto identificar a los pacientes con asma intrínseca a través de biomarcadores como IL-2, IL-15 IL-18, células Th<sub>1</sub> e Interferón Gama <sup>32</sup>.

### **10.3 FENOTIPOS DE ACUERDO A AGENTES ETIOLOGICOS Y FACTORES EXACERBADORES.**

El medio ambiente influye no solo para la expresión y comportamiento de la enfermedad asmática, también proporciona los agentes disparadores para las crisis asmáticas. A este tipo de pacientes se le conoce como atópicos y tienen características definidas; regularmente tienen inicio de la enfermedad más temprano, historia familiar positiva para la presencia de alergias, una mejor respuesta a esteroides y mejores niveles de FEV<sub>1</sub>. En estos pacientes también son comunes las exacerbaciones estacionales como respuesta a polinización, mayor circulación de antígenos orgánicos, pueden tener sensibilización a derivados proteicos de la piel de los animales y ácaros de polvo.

El comportamiento de los pacientes no atópicos o aquellos que se clasificaban dentro del grupo de asma intrínseca, se encontraban que tenían una mayor incidencia de pólipos, alergia a la aspirina, predominantemente eran mujeres y

las edades de diagnóstico eran más tardías. Los disparadores de las crisis habitualmente eran infecciones, reflujo gastroesofágico y estrés <sup>33</sup>.

Posteriormente se describieron fenotipos con hipersensibilidad a la aspirina; estos pacientes respondían a polipectomía, desensibilización a la aspirina y el uso de inhibidores de leucotrienos <sup>34</sup>.

Otro agente descrito es aquel en el que las crisis de asma se desencadenan a través del ejercicio, postulándose mecanismos como alteraciones en la osmolaridad de la vía aérea por flujo inspiratorio frío y seco <sup>35</sup>.

La obesidad se ha visto implicada como un factor asociado al descontrol en los pacientes asmáticos así como una tendencia a tener menores volúmenes pulmonares que los pacientes controles y por lo tanto mayor colapsabilidad de la vía aérea <sup>18</sup>.

#### **10.4 FENOTIPO DE ASMA E INTOLERANCIA A LA ASPIRINA**

El asma intolerante a la aspirina afecta al 5% de adultos asmáticos y es más frecuente en adultos no atópicos, típicamente inicia como un proceso con rinitis que progresa al desarrollo de pólipos y es seguido por asma e intolerancia a la aspirina.

Histológicamente el asma intolerante a la aspirina se caracteriza por una intensa infiltración de eosinófilos tanto en la vía aérea, como en los pólipos nasales. En estos pacientes la producción de leucotrienos aumentada constituye una característica patológica importante. En estudios experimentales se ha visto que los leucocitos de asmáticos hipersensibles a la aspirina tienen alterado también el metabolismo de prostaglandinas lo que favorece a niveles más elevados de leucotrienos y Prostaglandinas E<sub>2</sub> <sup>34</sup>.

#### **10.5 FENOTIPOS DE ACUERDO A PATRONES DE OBSTRUCCION AL FLUJO AÉREO.**

El asma puede ser clasificada de acuerdo al tipo de obstrucción al flujo aéreo, un fenotipo identificado es el "Asma Frágil"; esta se puede dividir en 2 tipos, el tipo 1 tiene una variabilidad diurna de más del 40% de flujo pico en el 50% del tiempo comprendido entre 150 días, a pesar de un equivalente de 1500mcgs de beclometasona. El asma frágil con obstrucción tipo 2, en cambio, se le llama

a aquella que tiene un desencadenante claro de la crisis y cuya exacerbación se provoca en menos de 3 horas de estar expuesto al agente desencadenante. También se ha descrito un fenotipo con obstrucción fija o irreversible vinculada al gen ADAM-33; estos pacientes muchas veces se clasifican como portadores de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica <sup>36</sup>.

### **10.6 FENOTIPOS DE ACUERDO A LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD**

El asma de fenotipo grave constituye el 5 al 10% de la población asmática pero su impacto socioeconómico es mucho mayor, las características que definen este grupo son: la demostración de obstrucción al flujo aéreo persistente después de un ensayo de esteroides orales o bien después del uso de un agente broncodilatador en la que se demuestra poco o nula respuesta a los esteroides o bien que los pacientes son dependientes de ellos <sup>37</sup>.

Estas características se han relacionado con inflamación neutrofílica de la vía aérea y con algunas condiciones asociadas a falta de respuesta a los esteroides tales como obesidad, tabaquismo, deficiencia de vitamina D o un incremento en los niveles de proteína cinasa activadora de la mitogénesis (MAPK). Los estudios en sangre periférica de células mononucleares provenientes de estos pacientes expresan genes codificantes para IL4 y la subunidad fijadora de Factor de Transcripción Nuclear Kappa Beta. En la Cohorte del programa de Estudio para Asma Severa se encontraron como factores asociados a un difícil control la edad avanzada; larga duración de la enfermedad, enfermedades sinopulmonares recurrentes; pero en esta cohorte no se encontró asociación entre el género femenino y sobre peso con el difícil control de la enfermedad.

### **10.7 FENOTIPOS RADIOLOGICOS**

Con el advenimiento de la tomografía y los programas que permite hacer reconstrucciones multiplanares en 3D e imágenes volumétricas se ha permitido identificar 3 fenotipos asmáticos radiológicos: Asma con bronquiectasias, Asma con engrosamiento de pared bronquial y Asma con atrapamiento aéreo importante, estas 2 últimas se asocian con enfermedad de mayor tiempo de duración y pobre función pulmonar. El fenotipo de engrosamiento de la pared bronquial se correlaciona con limitación al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial y atrapamiento en la TC. El atrapamiento aéreo en asma es una evidencia indirecta de enfermedad de la vía aérea pequeña y se correlaciona con las visitas a salas de emergencia e ingresos a unidades de cuidados intensivos <sup>39 40</sup>.

## **10.8 FENOTIPOS DE ACUERDO AL PATRON DE INFLAMACION DE LA VÍA AÉREA**

Clasificar el asma por el tipo celular predominante en la vía aérea a través del análisis de esputo es un método que permite investigar acerca de la biopatología de la enfermedad, permite guiar pautas para el tratamiento de la enfermedad. De acuerdo al tipo celular predominante; el asma puede clasificarse en fenotipos neutrofílico, eosinofílico y combinados, así como paucigranulocítico. Existe la posibilidad sin embargo; que estos tipos celulares de inflamación puedan cambiar en el curso del tiempo o bien durante episodios de exacerbación <sup>41</sup>.

### **10.8.1 ASMA CON FENOTIPO EOSINOFÍLICO**

El asma eosinofílica ha sido el fenotipo más descrito, en análisis de prevalencia se ha reportado entre 30% y 35%. Se determina que cuando existen más de 3% de eosinófilos estamos frente a un fenotipo eosinofílico, ya sea a través de esputo inducido o espontáneo, este fenotipo clásicamente se ha vinculado a una respuesta óptima a los esteroides, el conteo celular dentro de niveles normales de eosinófilos, definidos como menor al 2.7%, también ha sido una meta de tratamiento. Respecto a la idea de que los pacientes con asma grave



tienen niveles más altos de eosinófilos; aun no existen datos convincentes que apoyen esto <sup>37, 41, 42</sup>.

### **10.8.2 ASMA CON FENOTIPO NEUTROFÍLICO**

El asma neutrofílica y su patobiología no es completamente bien entendida y su prevalencia se ha estimado entre 20 y 30% en adultos con asma persistente. Se ha reportado una prevalencia aumentada en pacientes con asma severa y de riesgo vital.

Los pacientes con fenotipos neutrofílicos muestran un estado de activación persistente de los neutrófilos con mayor liberación de elastasas, mieloperoxidasas y de leucotrienos B4, se ha descrito también un incremento en la expresión de IL2r, IL4, IL8, niveles de mieloperoxidasa y niveles de leucotrienos aumentados, todos estos han sido detectados en lavado broncoalveolar y esputo inducido.

Se ha postulado que la infiltración neutrofílica de la vía aérea, es una respuesta a antígenos bacterianos, virales y alimenticios; por lo que razonablemente parte de la terapéutica puede ser a base de macrólidos, en situaciones donde se sospeche activación mediada por antígenos bacterianos <sup>42, 43</sup>.

### **10.8.3 ASMA CON FENOTIPO MIXTO: NEUTROFILICO Y EOSINOFILICO**

El fenotipo mixto es una combinación de infiltración de eosinófilos y neutrófilos en la vía aérea, sugiriendo una respuesta a infección por hongos como aspergillus, este fenotipo no ha sido descrito ampliamente pero algunos estudios la han asociado a función pulmonar reducida, incremento en la intensidad de los síntomas, en la utilización de los servicios de emergencia y en general a un peor nivel de control. Por otro lado cuando el asma se asocia con un esputo normal o paucigranulocítico indica la ausencia de inflamación en la vía aérea o bien control de la enfermedad, también puede darse el caso que tengan niveles leves de enfermedad <sup>44</sup>.

## **11. IDENTIFICACION DE FENOTIPOS POR ANALISIS DE GRUPOS**

A través de la utilización de análisis estadísticos para identificar fenotipos a través de variables clínicas y fisiológicas; en pacientes de la cohorte SARP se identificaron 5 fenotipos cuyas diferencias se basaron en la edad de inicio de la enfermedad, función pulmonar basal y en el grado de respuesta a los broncodilatadores, el fenotipo constituido por aquellos pacientes que había sido diagnosticados a edad temprana y que tenía un fondo alérgico constituyen el fenotipo que mayor predominio, encontrándose en el 40% de la población estudiada. Otro estudio similar identificó 3 fenotipos de enfermedad al incluir el análisis de la celularidad de la vía aérea, estos fenotipos fueron: Fenotipo 1: edad de inicio temprano atópico; Fenotipo 2: Obesos no eosinofílicos y el Fenotipo 3 o de comportamiento benigno de la enfermedad con intensidad de enfermedad leve así como requerimiento bajo de medicación <sup>45</sup>.

## **12. TRATAMIENTO DE ACUERDO A FENOTIPOS INFLAMATORIOS**

El tratamiento del asma basado en la naturaleza de la inflamación en la vía aérea ha sido evaluado en diferentes ensayos clínicos en los cuales el primer paso es identificar el tipo celular predominante en la vía aérea, si el tipo de células predominante son eosinófilos en un porcentaje mayor a 3%; el tratamiento es iniciado con esteroides inhalados, si es que antes no los han recibido, o con incremento en la dosis de los mismos si es que ya los están utilizando o con administración oral.

Si se encuentran en el área gris entre 1% y 3% puede haber un beneficio clínico, es recomendable no reducir la dosis de esteroides aún si se encuentran asintomáticos, y si tiene sintomatología, debe considerarse uso de broncodilatadores adicionales.

Existen pacientes dentro del fenotipo eosinofílico, que presentan eosinofilia persistente en la vía aérea, a pesar de dosis altas de prednisona, debiéndose considerar la posibilidad de que sean resistentes a los esteroides; debiendo también excluirse otras causas, como rinosinusitis crónica, vasculitis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico y neumonía eosinofílica crónica. Se ha planteado que estos pacientes se pueden beneficiar con el uso de terapias biológicas anti-IL5 como lo son el Mepolizumab o Reslizumab <sup>46,47</sup>.

El Reslizumab redujo los puntajes de escala de descontrol de asma mientras que el Mepolizumab redujo la tasa de exacerbaciones y la dosis de esteroides en pacientes con Asma dependiente de esteroides. El Ramatroban un homólogo de la molécula receptora de células TH<sub>2</sub> que reduce el tráfico de eosinófilos en el pulmón, mostro en ensayos clínicos que puede reducir el número de exacerbaciones asmáticas y el nivel de hiperreactividad bronquial.

Existen agentes bajo investigación para su uso en asma eosinofílica que tiene como blanco terapéutico la inhibición de citocinas y de quimiocinas como el lebrikizumab capaz e inhibir la IL-13.

En pacientes con asma eosinofílica tratados con esteroides inhalados o con prednisona, la ausencia de eosinófilos sugiere que la dosis de esteroide puede que sea excesiva y necesaria su reducción. El ajustar la intensidad de tratamiento buscando una celularidad entre 2 y 3% logra reducir la tasa de esteroides empleada, con una reducción también en el número de exacerbaciones.

El asma neutrofílica debe ser tratada con antibióticos adecuados cuando hay evidencia de una infección bacteriana demostrada o sospechada por una intensa reacción neutrofílica mayor al 80%, pero en ocasiones la neutrofilia persiste a pesar de una búsqueda de un agente bacteriano sin lograr este ser identificado <sup>48</sup>.

Una vía aérea con predominio de neutrófilos, debe hacer sospechar de contaminación ambiental, partículas de diésel ambientales o bien tabaquismo activo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los fenotipos clínicos asmáticos que existen en una muestra de pacientes de la clínica de asma del INER y cuáles son sus características inflamatorias subyacentes?

### **13. JUSTIFICACION**

- Como ya se describió en la introducción, los fenotipos clínicos de asma son diversos y el conocerlos es elemental para saber el tipo de población asmática y sus características en un centro de referencia como el nuestro. Es bien sabido que la población de un hospital de tercer nivel es seleccionada y puede tener características diferentes (o de mayor gravedad) que lo descrito en otras poblaciones.
- Conocer la caracterización inflamatoria de los diferentes fenotipos asmáticos permitirá una comprensión más profunda de esta enfermedad y probablemente será una herramienta para explicar comportamientos clínicos especiales, por ejemplo, la mala respuesta a tratamiento.
- En este trabajo se enfatiza la relevancia de clasificar clínicamente y de acuerdo a características inflamatorias a los pacientes para un mejor seguimiento. Se espera que la difusión de trabajos como el actual, la atención de los pacientes asmáticos pueda estandarizarse.
- Una población asmática homogénea y bien caracterizada a nivel clínico, funcional e inmunológico es fundamental para la planeación y ejecución de estudios clínicos de alto impacto.

## **OBJETIVOS**

Primario:

Identificar los Fenotipos Asmáticos clínicos e inflamatorios en una muestra consecutiva de pacientes atendidos en la clínica de Asma del INER, en el periodo Enero-Septiembre 2012.

Secundarios:

Describir la etiología de exacerbaciones asmáticas más comunes una muestra consecutiva de pacientes mestizos mexicanos atendidos en la clínica de Asma del INER, en el periodo Enero-Septiembre 2012.

Conocer las comorbilidades con mayor prevalencia en una muestra consecutiva de pacientes atendidos mestizos mexicanos en la clínica de Asma del INER, en el periodo Enero-Septiembre 2012.

Comparar el nivel de celularidad de la vía aérea y grupo de pacientes controlados vs no controlados.

Evaluar la relación existente entre el nivel de tratamiento y los niveles de inmunoglobulina E, en una muestra consecutiva de pacientes mestizos mexicanos atendidos en la clínica de Asma del INER, en el periodo Enero-Septiembre 2012.

Evaluar la relación existente entre el grado de control y la celularidad de la vía aérea en una muestra consecutiva de pacientes mestizos mexicanos atendidos en la clínica de Asma del INER, en el periodo Enero-Septiembre 2012.

## **14. MÉTODOS**

### **14.1. Diseño del estudio:**

Estudio transversal, descriptivo y analítico.

### **14.2. Población de Estudio:**

- Pacientes mestizos mexicanos de la clínica de asma del INER, reclutados en forma consecutiva en el periodo enero-septiembre 2012.

### **14.3. Unidad de Análisis**

- Muestra por conveniencia de pacientes de la clínica de asma con diversos grados de control y comportamiento clínico.

### **14.4. Descripción general del estudio**

Se invitó a participar a todos los pacientes que acudieron a la Clínica de Asma del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en el periodo enero-septiembre 2012. Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar (previa explicación amplia del estudio) firmaron un consentimiento informado el cual fue revisado por el Comité de Ética y de Investigación del INER (número de aceptación C -12).

Posteriormente se les extrajo una muestra sanguínea de 10 ml, misma que fue centrifugada, se separó la fracción de suero y se analizó para determinar la concentración de IgE y biometría hemática.

Se capturaron las variables demográficas y clínicas de cada paciente, tanto en forma directa, como a través de la búsqueda de datos en su expediente clínico institucional. La hoja de datos elaborada para propósito del estudio se muestra en el Anexo 1.

**14.5. Criterios de inclusión**

- 1) Mayores de 18ª.
- 2) Pacientes regulares de la clínica de asma con expediente institucional.
- 3) Que cuenten con espirometría estandarizada de acuerdo al consenso ATS/ERS 2005.
- 4) Que aceptaran su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

**14.6. CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Paciente que no cumpliera criterios de mestizo mexicano.
2. Embarazo autorreportado.
3. Quimioterapia, Neoplasias.
4. Tabaquismo activo.
5. Infección de vías aéreas superiores en las últimas 3 semanas.

## 14.7. Definición operacional de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Mestizo mexicano</b>	Característica étnica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ xxxx</li> </ul>	Cualitativa dicotómica
<b>Fenotipo</b>	Característica clínica observable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atópico</li> <li>▪ No Atópico</li> <li>▪ Exacerbador</li> <li>▪ Con Intolerancia a Aspirina</li> <li>▪ Obesidad</li> <li>▪ De difícil control.</li> <li>▪ Eosinofílica</li> <li>▪ Neutrofílica</li> <li>▪ Paucigranulocítica</li> </ul>	Cualitativa dicotómica
<b>Reversibilidad</b>	Mejoría del Volumen espiratorio Forzado después del primer segundo	Aumento del FEV1 o FVC en 12% y 200ml	Mililitros
<b>Edad de inicio de la enfermedad</b>	Edad a la que por interrogatorio los síntomas clínicos son compatibles con asma .	Edad a la cual el paciente se diagnostica formalmente como asmático y se inicia tratamiento	Cuantitativa
<b>Exacerbación</b>	Episodios de aumento de síntomas, con necesidad de Aumento de la dosis de fármacos regularmente empleada	Diagnostico en el expediente de Crisis Asmática por Medico Neumólogo o Residente.	Cuantitativa
<b>Frecuencia de exacerbación</b>	Numero de exacerbaciones en un año	Numero de Exacerbaciones por Año documentadas en expediente.	Cuantitativa
<b>Nivel de Gravedad</b>	Características clínicas del comportamiento de la enfermedad	De acuerdo a la clasificación GINA <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intermitente Leve</li> <li>▪ Persistente Leve</li> </ul>	Cualitativa



	al momento del diagnóstico y antes de la introducción de medicamentos controladores	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Persistente Moderado</li> <li>▪ Persistente Grave</li> </ul>	
<b>Nivel de Control</b>	Impacto del tratamiento sobre los síntomas y actividades de la vida diaria	De acuerdo a la clasificación GINA <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Controlado</li> <li>▪ Parcialmente Descontrolado</li> <li>▪ Descontrolado</li> </ul>	Cualitativa
<b>Escalón Terapéutico</b>	Numero de fármacos controladores y dosis de esteroide inhalado/oral	Escalones terapéuticos de GINA. Escalones del 1 al 5	Cuantitativo
<b>Cómorbididades</b>	Patologías concurrentes al asma, con diagnóstico hecho por facultativo.	Diagnostico CIE-10	Cualitativo
<b>IgE</b>	Proteína plasmática sintetizada por los linfocitos B maduros y las células plasmáticas, en respuesta a la estimulación por un antígeno	Niveles de Inmunoglobulina reportada por laboratorio de inmunología.	Cuantitativo en UI/ml
<b>Eosinófilos en moco nasal o esputo espontaneo</b>	Eosinófilos identificados a través de tinción de Wright	Porcentaje de eosinófilos reportados por laboratorio	Cuantitativo
<b>Neutrófilos en moco nasal o esputo espontaneo</b>	Neutrófilos identificados a través de tinción de Wright	Porcentaje de Neutrófilos reportados por laboratorio	Cuantitativo
<b>Fenotipo eosinofílico</b>	Infiltración de eosinófilos en la vía aérea; inferida por el porcentaje	Porcentaje de eosinófilos en la tinción de Wright de un bloque celular con 400 células.	Cualitativo

	de eosinófilos en esputo o moco nasal o bien en sangre (mayor 350)	Debe ser mayor a 3% para considerarse este fenotipo	
<b>Fenotipo Neutrofílico</b>	Infiltración de Neutrófilos en la vía aérea; inferida por el porcentaje de Neutrófilos en esputo o moco nasal	Porcentaje de Neutrófilos en la tinción de Wright de un bloque celular con 400 células. Debe haber un porcentaje mayor a 60% para considerarse este fenotipo.	Cualitativo
<b>Fenotipo Mixto</b>	Infiltración mixta de eosinófilos y neutrófilos en la vía aérea inferida por el porcentaje aumentado de estos en la vía aérea.	Porcentaje de eosinófilos mayor a 3% y de neutrófilos mayor de 60% ambos en un bloque celular de 400 células teñidas mediante técnica de Wright.	Cualitativo
<b>Fenotipo Paucigranulocítico</b>	Ausencia de neutrófilos o bien niveles bajos de estos en vía aérea inferida por sus niveles en moco nasal y esputo.	Ausencia de neutrófilos o un porcentaje menor del 20% en el recuento celular de 400 células teñidas mediante técnica de Wright.	Cualitativo.

## **14.8. PROCEDIMIENTOS**

### **14.8.1. Técnica de análisis de Esputo**

Los eosinófilos producen proteínas catiónicas y leucotrienos que son capaces de dañar el epitelio de las vías respiratorias y también son un factor que perpetua el reclutamiento celular de una forma continua, los neutrófilos por su parte juegan un papel más importante en las exacerbaciones, los síntomas nocturnos y la respuesta inadecuada a esteroides.

La intensidad del proceso inflamatorio se puede medir de una forma directa e indirecta; la cuantificación del porcentaje de eosinófilos en esputo; mide directamente el grado de inflamación de las vías respiratorias y constituye una prueba no invasiva de gran utilidad para medir el grado de inflamación en los pacientes con asma.

El esputo es una mezcla de saliva y secreciones del árbol bronquial inferior, para su obtención, puede ser de forma inducida mediante solución salina o espontánea. En el esputo normal rara vez se visualizan eosinófilos, nos puede servir tanto para el recuento celular de eosinófilos y neutrófilos como para determinar los niveles de proteína catiónica eosinofílica.

En el esputo normal; los macrófagos y neutrófilos son las células predominantes, los eosinófilos constituyen únicamente el 2.75% e células en sujetos sanos. Un valor por encima de este porcentaje se considera anormal.

Para su análisis en el INER la muestra se coloca en una caja de petri y a continuación se separa mediante una pipeta la saliva del esputo. A continuación se preparan extendidos sobre una laminilla y se tiñen mediante técnica de Wright; se hace un recuento de 400 células nucleadas y se determina el porcentaje de neutrófilos y eosinófilos, un porcentaje mayor al 50% de células escamosas indica una muestra con contaminación excesiva y se desecha la muestra.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Por las características del estudio se ocuparon medidas de tendencia central para las variables cuantitativas, utilizando media para las de distribución normal, y mediana para distribución no normal; asimismo, se utilizaron medidas de dispersión, desviación estándar para variables de distribución normal e intervalo intercuartilar para variables de distribución no normal. Las variables categóricas se describieron en porcentajes.

Se comparó la celularidad de la vía aérea de los pacientes controlados vs no controlados mediante prueba de  $X^2$ . Adicionalmente se compararon los niveles de IgE entre ambos grupos (controlados vs no controlados) mediante prueba U de Mann-Whitney (distribución no normal).

Se analizó la relación existente entre el nivel de tratamiento y la celularidad de la vía aérea mediante correlación de Spearman; asimismo, se evaluó la relación existente entre el nivel de tratamiento y los niveles de IgE mediante prueba de correlación de Pearson.

## 15. RESULTADOS

220 pacientes entrevistados, 5 excluidos por no ser mestizos mexicanos, 40 no aceptaron participar en el estudio. N= 175 pacientes que aceptaron participar.

**Cuadro 1. Características basales de los pacientes**

<b>n= 175</b>	<b>n 175</b>
<b>N (%)</b>	
Mujer, n (%)	138 (78.9)
Hombre, n (%)	37 (21.1)
<b>Variables, media (DE)</b>	
IMC	51.21 (10.75)
COMORBILIDADES % -IIC	71, 1(0-5)
Nivel de Tratamiento	
1 n,%	10(5.71)
2 n,%	50(28.6)
3 n,%	66(37.7)
4 n,%	42(24)
5 n,%	7(4)
EDAD, media (DE)	48.04(14.29)
EDAD Inicio media (DE)	26.6(19.8)
EOSINOFILOS séricos mediana/IIC	100(0-1500)
IgE sérica mediana/IIC	70.6 (30-1188)
Exacerbaciones Año mediana/IIC	1(1-7)

### **Cuadro 2. Niveles de tratamiento**

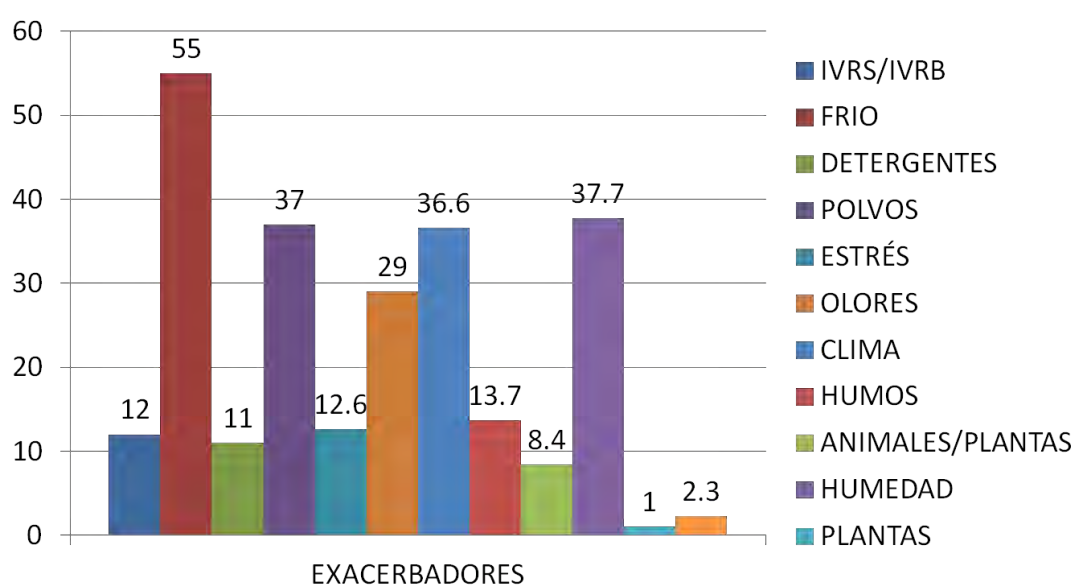
<b>n= 175</b>	<b>n 175</b>
Nivel de Tratamiento	
1 n,%	10(5.71)
2 n,%	50(28.6)
3 n,%	66(37.7)
4 n,%	42(24)
5 n,%	7(4)
Controlados n,%	81 (46)
Descontrolados n,%	94(54)
VEF1/FVC postB media (DE)	73.37(15.05)
VEF1 postB media (DE)	72.8(27.68)

### **Cuadro 3. Comorbilidades n: 53**

<b>N 124</b>	<b>71 %</b>
Alergias n, %	11 (3.8)
HAS n,%	20 (11.4)
DM2 n,%	14 (8)
EPOC n,%	5 (2.9)
<b>Cor pulmonale n,%</b>	1 (0.6)
RINITIS n,%	41 (23)
DEPRESION n,%	5 (2.9)
ERGE n,%	15 (8.6)
GASTRITIS n,%	2(1.1)
TABAQUISMO n,%	9(5.1)
SAMTER n,%	10(5.7)
BRONQUIECTASIAS n,%	5(2.9)

OBESIDAD n, %	62(35)
SAOS n, %	6(3.4)

**Gráfico 1. Etiología de exacerbaciones.**



#### **Cuadro 4. Fenotipos inflamatorios**

Eosinofílicos n= 71: 40.6%

Paucigranulocíticos: 91: 52%

Neutrofílicos : 13: 7.4%

Comparación entre fenotipo eosinofílico y tratamiento alto descontrolados vs controlados\*\*\*

Variable	Controlados	Descontrolados	Valor p
Fenotipo eosinofílico, n=71	28(39.44%)	43 (60.56%)	0.011*
Tratamiento alto (escalones 4 y 5) n=48	6(12.50)	42 (87.50)	0.000**

\*p < 0.05

\*\* p < 0.01

\*\*\*Prueba de X<sup>2</sup>

#### **Cuadro 5. Correlaciones**

- Fenotipo Eosinofílico-Niveles de Tratamiento
- Fenotipo Eosinofílico y Niveles de control.
- IgE y Niveles de Tratamiento
- IgE y grado de control.

Fenotipo Eosinofílico Vs Tratamiento Alto- Bajo	Correlacion	P
Fenotipo Eosinofílico Vs Nivel de control	-0.04	0.58
IgE vs Nivel de Tratamiento	0.06	1.14
IgE vs Nivel control	0.024	0.752
	0.043	0.579



## DISCUSION

Fueron 220 pacientes entrevistados, 5 excluidos por no ser mestizos mexicanos, 40 no aceptaron participar en el estudio. Se incluyeron en el estudio 175 pacientes atendidos en forma consecutiva en la clínica de Asma del INER en un periodo comprendido entre Enero y Septiembre del 2012; 37 fueron hombres (21.1%) y 138 fueron mujeres (78.9%).

El promedio de edad de la población estudiada fue de 48 años; el rango de edades al momento del diagnóstico fue desde 1 año de edad hasta los 77 años.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a sus síntomas en su primera consulta como portadores de Asma con comportamiento Intermitente y Persistente; a saber: Leve Intermitente 66 (37.7%), Persistente Leve 36 (20.6%), Persistente Moderado 59 (33.7%), Persistente Grave 14 (8%).

Las 5 causas más frecuentes de exacerbación fueron: Clima 55%, Humedad 37.7%, Polvos 37%, Cambios bruscos de clima 36.6%, Olores fuertes y sustancias inhalables 29%.

El 48% de los pacientes tuvieron síntomas diurnos y 25.7% predominante nocturnos, en 26.3% de los pacientes no hubo algún horario dominante de la sintomatología asmática.

Las 3 comorbilidades más frecuentes fueron en primer lugar la obesidad con 35% de prevalencia, en segundo la Hipertensión Arterial Sistémica con 11.4% y la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en tercer lugar con 8.6% seguido de cerca por la Diabetes Mellitus Tipo 2 con 8%.

De acuerdo al grado de control 81 pacientes (46%) pertenecen a la categoría de controlados, 64 (36.6%) tiene un grado de control parcial y 30 de ellos (17.1%) permanecieron como descontrolados.

La distribución por intensidad de tratamiento fueron 10 para Nivel 1 (5.71%), 50 para Nivel 2 de tratamiento (28.6%), 66 pacientes con intensidad de tratamiento en nivel 3 (37.7%), 42 pacientes en Intensidad de tratamiento de nivel 4 (24%) y 7 pacientes en el máximo nivel de tratamiento, nivel 5 (4%).

En cuanto a función pulmonar 94 pacientes (53.7%) tuvieron algún grado de obstrucción al flujo aéreo mientras que de ellos el 63.4% tuvieron respuesta al broncodilatador el 36.6% no la tuvieron.

71 pacientes tuvieron un fenotipo eosinofílico, de ellos el 60.5% permanecieron descontrolados VS 39.44% que se incluyeron dentro de la categoría de control GINA, esta comparación tuvo una diferencia estadísticamente significativa con  $p: 0.011$

## CONCLUSIONES

Por ejemplo, definir el fenotipo clínico e inflamatorio puede ser una herramienta útil en el quehacer clínico cotidiano para el seguimiento y la definición del nivel de tratamiento requerido en pacientes con asma .

Identificar el fenotipo clínico y las causas de exacerbación nos permite agrupar a pacientes con características mas homogéneas y una mejor comprensión de su enfermedad, por otro lado, definir si un paciente tiene un fenotipo eosinófilico; nos permite conocer el riesgo de los pacientes para permanecer descontrolados a pesar de niveles altos de tratamiento.

El recuento de eosinofilos en esputo, en moco nasal y en sangre se puede estandarizar como un biomarcador para el seguimiento y clasificación de los pacientes asmáticos.

Dentro de las principales limitaciones se encuentra la falta de estandarización en el seguimiento de los pacientes e integración de los datos clínicos en el mismo; así mismo la naturaleza descriptiva del estudio y el número de pacientes limitan la potencia de este estudio; pero nos puede servir para emprender uno con mayor número de pacientes y así tener un amplio panorama de la población asmática en un hospital de referencia como el nuestro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Updated December 2012.
2. British Guideline on the Management of Asthma, British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network January 2012
3. America Latina y Espana: Recomendaciones para la prevencion y el Tratamiento de la exacerbacion Asmatica, ALERTA 2. 2008: 1:51
4. Consenso Mexicano de Asma 2005Vol. 64(S1):S7-S44.
5. Salas Hernández, Fernández Vega, Almeida Arvizu. Clasificación del asma. Neumología y Cirugía de Tórax, Vol 68 2009: S 143-48.
6. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization on severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:926-38
7. García Salmones, Moreno et al. Asma de difícil control :Revista de Patología Respiratoria. 2011;14(1):26-32
8. Ten Brink A, Sterk PJ et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult – to-treat asthma. Eur Respir J 2005; 26: 812:8
9. Becerril Angeles, Perez Chavira et al. Tratamiento del asma persistente y de difícil control : Rev Alergia Mex 2011;58(Supl. 1):1-18
10. Salman Siddiqui, Sherif Gonm et al Advances in the Management of Severe Asthma Semin Respir Crit Care Med 2012;33:666–684.
11. Boulet LP, Boulay ME. Asthma related comorbidities. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 377-93
12. Greenberger PA. Allergic rhinitis and asthma connection: treatment implications. Allergy Asthma Proc 2008; 29:557-64
13. Kiljander TO et al. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: A randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2010 May 15; 181:1042
14. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF et al. Correlates of daytime sleppiness in patients with asthma. Sleep Med 2006; 607-13

15. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult sthma population; relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005; 99:1152-9
16. Di Marco F, Verga M, santus P et al. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respir Med* 2011; 104: 22-8
17. Finkelstein Y, Bournissen et al. Polymorphims of th ADRB2 Gene: a meta-analysis *J Asthma*. 2009 Nov;46(9):900-5
18. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, et al. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest* 2008;134: 317–23.
19. R.G. Suárez López Exposición al humo de tabaco del niño asmático y su asociación con la gravedad del asma. *An Pediatr* 2013;78(1):35---42
20. Pacheco-Galvan et al. Asma y Tabaquismo una conexión inmunológica. *Med Clinic* 2007; 129 (6) 213-5
21. Ostrom NK, Parsons JP et al. Exercise-induced bronchospasm, asthma control, and obesity. *Allergy Asthma Proc*. 2013 34(4):342-8.
22. Borish L, Culp JA. Asthma : a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy asthma Inmunol* 2008;101: 8-11
23. Pellegrino R, Vieegi G, Brusasco V, et al. Interpretative startegies for lung funtion test. *Eur Respi J* 2005; (5): 948-68
24. Anderson SD. Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(Suppl 2): 25S–30S.
25. Parameswaran Nair, MD,PhD,Angira Dasgupta MD et al. How to diagnose and Phenotype Asthma . *Clin Chest Med* 2012 . (33): 445-57.
26. Agache, Akdis C, M.Jutel . Untangling asthma phenotypes and endotypes : *Allergy* 20012 (67) 835-846.
27. Gibeon D, Chung F. The investigation of severe asthma to define phenotypes. *Clinical and Experimental Allergy* (42) 2012: 678-92
28. Siroux V. Basagña X, Boudier A et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Repir JJ* 2011 (38) : 310-17
29. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adul phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-13

30. MacDowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25: 45–66.
31. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, et al. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002;57:607–13.
32. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:252–62
33. Handoyo S, Rosenwasser LJ. Asthma phenotypes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9(6):439–45.
34. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:913–21
35. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1349–58
36. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):218–24
37. Lemiere C, Ernst P, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1033–9.
38. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 403-13
39. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest* 2008;134(6):1183–91
40. Yilmaz S, Ekici A, Ekici M, et al. High-resolution computed tomography findings in elderly patients with asthma. *Eur J Radiol* 2006;59(2):238–43.
41. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347):1715–21.
42. Belda J, Leigh R, Nair P, et al. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:475–8.
43. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875–9
44. Drost N, D'silva L, Rebello R, et al. Persistent sputum cellularity and neutrophils may predict bronchiectasis. *Can Respir J* 2011;18(4):221–4.

45. Nizar N. Jarjour et al. Severe Asthma; Am J Respir Crit Care Med 2012 Vol 185,(4), pp 356–362
46. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al, Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebocontrolled study. Am J Respir Crit Care Med 2011;184(10):1125–32
47. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med 2009;360(10): 985–93
48. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008;177(2):148–55.