



ARTÍCULO ESPECIAL

Registro de asma grave de Castilla La Mancha

Record of severe asthma in Castilla La Mancha

Autores: Carlos Bujalance Cabrera¹; Francisco Javier Agustín Martínez²; Francisco Javier Callejas González³; Javier Lázaro Polo¹; José Luis Izquierdo Alonso⁴; Jesús Jiménez López⁵; María Casado López⁶; María Jesús Mena Rodríguez⁷; María Jose Espinosa de los Monteros³; Miguel Ángel Moscardó³; Carlos Almonacid Sánchez²; Raúl Godoy Mayoral³

¹Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

²Servicio de Neumología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

³Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

⁴Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

⁵Servicio de Neumología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

⁶Servicio de Neumología. Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan.

1. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Antecedentes y estado actual del tema

El asma grave se caracteriza como el asma que precisa múltiples fármacos y a alta dosis para su tratamiento, incluyendo tanto a pacientes controlados como no controlados¹. El interés que ha suscitado en los últimos años ha ido en aumento probablemente relacionado a un mayor consumo de recursos económicos², una necesidad de una mejor comprensión en la patogenia del asma grave³ y principalmente en la introducción de nuevos fármacos biológicos que ayudan a controlar la enfermedad en aquellos pacientes que no se logra alcanzarla con la medicación convencional.

El asma grave es un desafío e implica el manejo tanto de las comorbilidades, la adherencia a la medicación y la evitación de la exposición a neumoalérgenos, entre otros. Una de las mayores dificultades para el clínico es la elección del tratamiento ideal para cada paciente, aunque se han sugerido en la literatura algoritmos terapéuticos^{4,5}. Los anticuerpos monoclonales, como la anti-IgE y anti-IL-5, se encuentran disponibles en la actualidad y nuevos biológicos se encuentran en desarrollo⁶. Sin embargo no es sencillo decidir un primer tratamiento entre ellos, debido a la falta de estudios directos entre los anticuerpos monoclonales⁷. Por lo tanto, los estudios de observación clínica de poblaciones de pacientes en el mundo real deberían contribuir al conocimiento sobre como seleccionar el mejor tratamiento biológico para un paciente individual.

Justificación

Los registros son reconocidos como herramientas útiles para mejorar el conocimiento relacionado con las enfermedades. Consisten en sistemas organizados que utilizan

métodos de estudio observacionales para recopilar datos con el objetivo de evaluar resultados específicos para una población definida por una enfermedad particular.

De este modo con la creación del Registro de pacientes con Asma Grave en Castilla la Mancha queremos conocer cual es la situación del asma grave en nuestra comunidad en relación con las características clínicas, tratamiento, exacerbaciones y control de síntomas.

Hipótesis

Una observación clínica de pacientes con asma grave en el mundo real debería contribuir al conocimiento de dicha enfermedad, permitiendo seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente de manera individual.

2. OBJETIVO

Objetivo Principal

El registro tiene como objetivo principal realizar un análisis descriptivo de los pacientes con asma grave en las consultas de neumología de los centros hospitalarios participantes de nuestra comunidad en vida real identificando factores demográficos, clínicos, analíticos, funcionales y de tratamiento.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño de investigación

Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico llevado a cabo por los servicios de neumología de los centros hospitalarios participantes de la comunidad de Castilla la Mancha.

3.2 Participantes

Criterios de selección (inclusión y exclusión).

Se incluirán pacientes mayores de 18 años de la consulta de neumología de los diferentes servicios de neumología participantes con diagnóstico de asma grave, en función de la definición de la GEMA 5.0: asma grave que requieran múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA) para mantener el control o aquellos pacientes asmáticos mal controlados a pesar de encontrarse en estos escalones de tratamiento. Además se obtendrá un consentimiento informado (anexo 1). Serán excluidos todo paciente que no tenga un diagnóstico de asma y asmáticos no catalogados como graves.

3.3 Periodo y ámbito de reclutamiento

Una vez aceptado el registro se iniciará la recogida de datos de los servicios de neumología participantes.

Cada paciente incluido en el registro constará de tres visitas: la inicial, a los seis meses y al año. En cada visita se obtendrá las siguientes variables:

- Inicial: datos demográficos, comorbilidades, estudio alérgico, eosinófilos en sangre, FENO, espirometría forzada, TAI, ACT, exacerbaciones y tratamiento.
- 6 meses: comorbilidades, eosinófilos en sangre, FENO, espirometría forzada, TAI, ACT, exacerbaciones y tratamiento.
- 12 meses: comorbilidades, eosinófilos en sangre, FENO, espirometría forzada, TAI, ACT, exacerbaciones y tratamiento.

El periodo de reclutamiento será de un año desde la aceptación del registro.

3.4 Variables y base de datos.

Las variables recogidas se presentan en el anexo I.

La información obtenida por cada neumólogo será incluida en un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRD-e) a través de la plataforma ALCEINGENIERA. Cada caso se identificará con un código encriptado, generado por el propio sistema. Cada investigador deberá crear un archivo paralelo donde registrar la correspondencia entre el paciente y el código encriptado, de tal manera que solamente el investigador conozca la identidad del paciente asignado a cada código. Todos los datos registrados en el CRD-e quedarán almacenados en un servidor central y estarán sometidos en su manejo a la normativa aplicable de protección de datos, garantizándose la confidencialidad y seguridad de los mismos. El contenido de la base de datos no podrá ser utilizado para fines diferentes a los del propio Registro.

El investigador de cada servicio es el responsable del manejo de sus datos. La calidad de los datos es monitorizada y documentada, y se realizan controles de calidad de los datos vía Internet.

El acceso a los datos está restringido a los usuarios por medio de una contraseña privada y con el que cada usuario solamente tendrá acceso a los datos que él haya introducido. Todas las comunicaciones entre el servidor y los usuarios quedan encriptadas mediante HTTPS (sistema de seguridad utilizado entre otros por los bancos), con el objetivo de que toda la información que se trasmite a través de Internet es cifrada e ininteligible para cualquier sistema situado entre el usuario final y el servidor.

Cada paciente supone un solo registro, no habiendo opción a registros duplicados.

3.5 Análisis de datos

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se describirán mediante medida de tendencia central (media o mediana) acompañadas de su medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) según la naturaleza de la variable. Las variables cualitativas se describirán mediante frecuencias absolutas y relativas.

4 MEMORIA ECONÓMICA Y/O FINANCIACIÓN

Los investigadores declaran que la realización del presente proyecto no supone ningún coste adicional a los hospitales, ya que incluye pacientes que ya han sido diagnosticados y tratados según la práctica clínica habitual. La recogida de casos se hará de forma voluntaria por parte de los investigadores, que no percibirán retribución por dicho trabajo.

5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.

5.1 Aspectos éticos y legales

El registro respetará los principios éticos básicos de no-maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia y seguirá las normas éticas de la Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial en junio de 1964 y modificaciones posteriores. Asimismo, se respetará en todo momento la intimidad, privacidad, confidencialidad y la protección de datos de los pacientes.

La protección de datos será regulada en función del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.

6 CONCLUSIONES

El asma grave requiere múltiples fármacos y a altas dosis para su manejo, traduciéndose en una elevada morbilidad y unos altos costes económicos. Las nuevas terapias biológicas ofrecen una oportunidad para el control de aquellos pacientes que no lo han logrado con el tratamiento convencional, aunque requiere una selección adecuada. Por estas razones creemos necesario la creación de un registro de asma grave en Castilla la Mancha para recopilar datos clínicos, analíticos, funcionales y de tratamiento y así mejorar la atención médica de nuestros pacientes asmáticos graves.

Bibliografía:

1. GEMA 5.0 (Guía Española Manejo del Amsa). Actualizada 2020.
2. Martínez-Moragon E, Serra-Batlles J, de Diego A, Pálop M, Casan P, Rubio-Terres C, et al.; por el grupo de Investigadores del estudio AsmaCost. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study. *Arc Bronconeumol.* 2009; 45: 481-6.
3. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:650-658.
4. Alvarez-Gutierrez FJ, Blanco M, Plaza V, Cisneros C, Garcia-Rivero JL, Padilla A, et al.; en representación del grupo de consenso Foro-SEPAR. Documento de consenso en asma grave en adultos: actualización 2020. *Open Respir Arch.* 2020; 2(3): 158-174.
5. E. Zervas, K. Samitas, A. I. Papaioannou, P. Bakakos, S. Loukides, and M. Gaga, "An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma," *ERJ Open Res* 2018; vol. 4: 00125-2017.
6. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl JMed* 2018; 378:2475-85.
7. J. M. Drazen and D. Harrington, "New Biologics for Asthma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 26, pp. 2533-2534, 2018

ANEXO I

Cuestionario de recogida

Primera visita

Datos demográficos

Nombre: _____

Fecha de nacimiento: _____ Género: Varón Mujer

Peso: _____ kg Talla: _____ m IMC: _____ kg/m² Fecha visita: _____

Estado civil: Soltero/a Casado/a Divorciado/a Viudo/a

Estudios: Ninguno Primaria Secundaria Bachillerato Grado Doctorado

Comorbilidades No Si .

Tabaco: Nunca Fumador Exfumador Hernia de hiato: No Si

IPA: _____ paq/año ERGE: No Si

Intoler. AINEs: No Si Bronquiectasia: No Si

HTA: No Si Enf psiquiátri.: No Si

DM: No Si Atopia: No Si

DSL: No Si Rinitis: No Si

Cardiopatía: No Si Pól. nasales: No Si

SAHS: No Si DCV: No Si

Diagnóstico

Edad diagnóstico de asma: _____ años.

Método diagnóstico:

PBD+ No Si

Variabilidad PEF No Si

FENO No Si

Prueba broncoconstricción No Si Metacolina No Si

Manitol No Si

Fenotipo de asma

Alérgico – T2 Eosinofílico – T2 No T2

Pruebas complementarias

Estudio de alergia No Si

Prick test: No Si

<u>Dactylis Glomerta</u> (grama)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	<u>Aspergillus fumigatus</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Lolium perenne</u> (ballico)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	<u>Derma. Pteronyssinus</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Salsola Kali</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	<u>Lepido. Destructor</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Cupresus arizonica</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Caspa de gato	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Olea europea</u> (olivo)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Caspa de perro	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Alternaria alternaria</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Otro: _____		

Ige especifica para neumocalérgenos No Si

<u>Dactylis Glomerta</u> (grama)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	<u>Aspergillus fumigatus</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Lolium perenne</u> (ballico)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	<u>Derma. Pteronyssinus</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Salsola Kali</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	<u>Lepido. Destructor</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Cupresus arizonica</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Caspa de gato	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Olea europea</u> (olivo)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Caspa de perro	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
<u>Alternaria alternaria</u>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Otro: _____		

Cuestionarios No Si

ACT: No Si _____. GETE: No Si _____.

TAI: No Si _____. Test Nijmegen: No Si _____.

Exploración funcional No Si

Espirometría simple: No Si

Espirometría simple: FVC: ____ ml ____%, FEV1: ____ ml ____%, IT: ____%

Espirometría posbd: No Si

Esp. prebroncodilatadora: FVC: ____ ml ____%, FEV1: ____ ml ____%, IT: ____%

Esp posbroncodilatadora: FVC: ____ ml ____%, FEV1: ____ ml ____%, IT: ____%

Feno: No Si _____ ppm.

Pletismografía: No Sí

TLC: ____l, ____% FRC: ____l, ____% RV: ____l, ____% RV/TLC: ____%

Difusión: No Sí

DLCO cor: No Sí ____ mlCO/min/mmHg

DLCO/VA: No Sí ____ mlCO/min/mmHg KCO: No Sí ____

Analítica No Sí

Eosinófilos: No Sí ____ u/l ____ % IgE total: No Sí ____ U/ml.

ANCA: No Sí Títulos ____

Alfa-1-antitripsina: No Sí ____ gr/l Fenotipo: MM MS SS MZ SZ ZZ

Otras No Sí

TAC: No Sí

Normal No Sí Bronquiectasias No Sí Enfisema No Sí TEP No Sí

Afectación intersticial No Sí Neoplasia pulmonar No Sí Bronquiolitis No Sí

FBC: No Sí

Normal No Sí Traqueomalacia No Sí Broncomalacia No Sí Cuerpo extraño

No Sí Estenosis traqueal No Sí Lesión endobronquial No Sí

Eosinofilia esputo: No Sí ____ %.

Test del sudor: No Sí ____ mmol/l Mutaciones No Sí Gen CTFR No Sí

Ecocardiograma No Sí

Normal No Sí Hipertrofia ventricular izquierda No Sí

Disfunción sistólica No Sí Disfunción diastólica No Sí Valvulopatía No Sí

Exacerbaciones en los últimos seis meses

No Sí

Número de exacerbaciones: _____.

Ciclos de corticoides orales: No Sí . Número de ciclos: _____.

Visita a MAP: No Sí . Número de visita a MAP: _____.

Visita a urgencias: No Sí . Número de visita a urgencias: _____.

Ingresos hospitalarios: No Sí . Número de ingresos: _____.

Tratamiento

Escalón terapéutico de la GEMA: _____.

Corticoide inhalado + agonista beta 2 de larga acción No Si

Principio activo	Dosis de corticoides (ug)			Inhalaciones al día
Fluticasona + salmeterol (DPI)	100	250	500	
Fluticasona + salmeterol (MDI)	50	125	250	
Fluticasona + formoterol (MDI)	50	125	250	
Fluticasona + formoterol (BAI)	50		125	
Budesonida + formoterol (DPI)	80	160	320	
Budesonida + formoterol (MDI)	80	160	320	
Beclometasona + formoterol (DPI)	100		200	
Beclometasona + formoterol (MDI)	100		200	
Fluticasona + vilanterol (DPI)	92		184	

Corticoide inhalado solo: No Si

Principio activo	Dosis corticoides (ug)			Inhalaciones al día
Budesonida (DPI)	100	200	400	
Budesonida (MDI)	100		200	
Ciclesonida (MDI)	80		160	
Mometasona furoato (DPI)	200		400	

Anticolinérgico: No Si

Principio activo	Dosis anticolinérgicos (ug)	Inhalaciones al día
Bromuro tiotropio (DPI)	18	
Bromuro tiotropio (SMI)	2.5	

Antileucotrieno: No Si Montelukast Dosis día: _____

Zafirlukast Dosis día: _____

Teofilina: No Si Dosis día: _____

Corticoide oral: No Si

Principio activo	Dosis corticoides/día (mg)
Deflazacort	
Prednisona	
Metilprednisolona	
Triamcinolona	

Azitromicina No Si

Termoplastia No Si

AcMO: No Si

Anticuerpo monoclonal	Quincenal	Mensual	Bimensual	Dosis (mg)
Omalizumab				
Mepolizumab				
Benralizumab				
Reslizumab				
Dupilumab				

Fecha de inicio: _____

Visita de revisión

Datos demográficos

Peso: _____ kg Talla: _____ m IMC: _____ kg/m² Fecha visita: _____

Estado civil: Soltero/a Casado/a Divorciado/a Viudo/a

Estudios: Ninguno Primaria Secundaria Bachillerato Grado Doctorado

Comorbilidades

Diagnóstico de comorbilidades: No Si

Tabaco: Nunca Fumador Exfumador Hernia de hiato: No Si

IPA: _____ paq/año ERGE: No Si

Intoler. AINEs: No Si Bronquiectasia: No Si

HTA: No Si Enf psiquiátri.: No Si

DM: No Si Atopia: No Si

DSL: No Si Rinitis: No Si

Cardiopatía: No Si Pól. nasales: No Si

SAHS: No Si DCV: No Si

Pruebas complementarias

Pruebas complementarias realizada No Si

Estudio de alergia No Si

Prick test: No Si

Derma. pteronyssinus No Si Olea europaea No Si

Derma. farinae No Si Cupressus spp No Si

Lepidoglyphus destructor No Si Platanus spp No Si

Blomia tropicalis No Si Salsola kali No Si

Epitelio gato No Si Parietaria judaica No Si

Epitelio perro No Si Artemisia vulgaris No Si

Gramineas No Si Alternaria alternata No Si

Aspergillus fumigatus No Si

Ige específica para neumoaérgenos No Si

Derma. pteronyssinus No Si ___Ku/l Olea europaea No Si ___Ku/l

Derma. farinae No Si ___Ku/l Cupressus spp No Si ___Ku/l

Lepidoglyphus destructor No Si ___Ku/l Platanus spp No Si ___Ku/l
 Blomia tropicalis No Si ___Ku/l Salsola kali No Si ___Ku/l
 Epitelio gato No Si ___Ku/l Parietaria judaica No Si ___Ku/l
 Epitelio perro No Si ___Ku/l Artemisia vulgaris No Si ___Ku/l
 Gramineas No Si ___Ku/l Alternaria alternata No Si ___Ku/l
 Aspergillus fumigatus No Si ___Ku/l

Cuestionarios No Si

ACT: No Si _____. GETE: No Si _____.

TAI: No Si _____. Test Nijmegen: No Si _____.

Exploración funcional No Si

Espirometria simple: No Si

Espirometria simple: FVC: ____ ml____%, FEV1: ____ ml____%, IT: ____%

Espirometria posbd: No Si

Esp. prebroncodilatadora: FVC: ____ ml____%, FEV1: ____ ml____%, IT: ____%

Esp posbroncodilatadora: FVC: ____ ml____%, FEV1: ____ ml____%, IT: ____%

Feno: No Si _____ ppm.

PLEtismografía: No Si

TLC: ____l, ____% FRC: ____l, ____% RV: ____l, ____% RV/TLC: ____%

Difusión: No Si

DLCO cor: No Si ____ mlCO/min/mmHg

DLCO/VA: No Si ____ mlCO/min/mmHg KCO: No Si _____

Analítica No Si

Eosinófilos: No Si ____ul ____% IgE total: No Si _____ Ui/ml.

ANCA: No Si Títulos _____

Alfa-1-antitripsina: No Si _____ gr/l Fenotipo: MM MS SS MZ SZ ZZ

Otras No Si

TAC: No Si .

Normal No Si Bronquiectasias No Si Enfisema No Si TEP No Si

Afectación intersticial No Si Neoplasia pulmonar No Si Bronquiolitis No Si

FBC: No Si

Normal No Si Traqueomalacia No Si Broncomalacia No Si Cuerpo extraño

No Si Estenosis traqueal No Si Lesión endobronquial No Si

Eosinofilia esputo: No Si _____ %.Test del sudor: No Si _____ mmol/l Mutaciones No Si Gen CTFR No Si Ecocardiograma No Si Normal No Si Hipertrofia ventricular izquierda No Si Disfunción sistólica No Si Disfunción diastólica No Si Valvulopatía No Si **Exacerbaciones desde la última revisión**No Si .

Número de exacerbaciones: _____.

Ciclos de corticoides orales: No Si . Número de ciclos: _____.Visita a MAP: No Si . Número de visita a MAP: _____.Visita a urgencias: No Si . Número de visita a urgencias: _____.Ingresos hospitalarios: No Si . Número de ingresos: _____.**Tratamiento**Cambio No Si

Escalón terapéutico de la GEMA: _____.

Corticoide inhalado + agonista beta 2 de larga acción No Si

Principio activo	Dosis de corticoides (ug)			Inhalaciones al día
Fluticasona + salmeterol (DPI)	100	250	500	
Fluticasona + salmeterol (MDI)	50	125	250	
Fluticasona + formoterol (MDI)	50	125	250	
Fluticasona + formoterol (BAI)	50		125	
Budesonida + formoterol (DPI)	80	160	320	
Budesonida + formoterol (MDI)	80	160	320	
Beclometasona + formoterol (DPI)	100		200	
Beclometasona + formoterol (MDI)	100		200	
Fluticasona + vilanterol (DPI)	92		184	

Corticoide inhalado solo: No Si

Principio activo	Dosis corticoides (ug)			Inhalaciones al día
Budesonida (DPI)	100	200	400	
Budesonida (MDI)	100		200	
Ciclesonida (MDI)	80		160	
Mometasona furoato (DPI)	200		400	

Anticolinérgico: No Si

Principio activo	Dosis anticolinérgicos (ug)	Inhalaciones al día
Bromuro tiotropio (DPI)	18	
Bromuro tiotropio (SMI)	2.5	

Antileucotrieno: No Si Montelukast Dosis día: _____

Zafirlukast Dosis día: _____

Teofilina: No Si Dosis día: _____

Corticoide oral: No Si

Principio activo	Dosis corticoides/día (mg)
Deflazacort	
Prednisona	
Metilprednisolona	
Triamcinolona	

Azitromicina No Si

Termoplastia No Si

AcMO: No Si

Anticuerpo monoclonal	Quincenal	Mensual	Bimensual	Dosis (mg)
Omalizumab				
Mepolizumab				
Benralizumab				
Reslizumab				
Dupilumab				

Fecha de inicio: _____

Cambio de AcMO: No Si ¿Cuál? _____ Dosis día: _____

Fecha de cambio: _____

Motivo

- Estabilización clínica
- Aparición de efectos adversos.
- No deseo de continuar con el tratamiento.
- Falta de eficacia
 - No reducción de exacerbaciones
 - No reducir corticosteroides sistémicos