

**EFFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE
CON ASMA SOBRE LA FRECUENCIA DE EXACERBACIONES EN UNA
INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ (COLOMBIA)**

DIEGO MOLINA CASTRO

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BOGOTA DC.
2018**

**EFFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE
CON ASMA SOBRE LA FRECUENCIA DE EXACERBACIONES EN UNA
INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ (COLOMBIA)**

DIEGO MOLINA CASTRO

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de
Especialista en Medicina Interna**

Asesor:

LUIS FERNANDO GIRALDO
Internista. Neumólogo. Magister en epidemiología

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BOGOTA DC.
2018**

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Bogotá, diciembre de 2018

DEDICATORIA

A mis padres, Rocy y Nano, que han sido la inspiración, el apoyo
y el soporte a través de todos estos años

A mi hermano Juan, que a pesar de la distancia

Siempre ha sido una motivación para seguir adelante

A Sebastián, mi todo, quién me da fuerzas para levantarme todos los días
y es la mejor recompensa al final de cada día

A Alan, el hermano mayor que la vida me dio

TABLA DE CONTENIDOS

1. Planteamiento del problema.....	4
2. Justificación	6
3. Pregunta de investigación	8
4. Hipótesis.....	9
5. Marco teórico.....	10
6. Objetivos.....	25
7. Metodología.....	26
8. Alcances y límites de la investigación.....	37
9. Aspectos éticos.....	38
10. Presupuesto.....	39
11. Producto esperado.....	40
12. Cronograma.....	41
13. Resultado.....	42
14. Discusión.....	46
15. Conclusiones.....	49
<u>16.</u> Bibliografía.....	50

RESUMEN

El asma es una patología pulmonar de etiología multifactorial con grandes repercusiones en los sistemas de salud mundial, lo que ha llevado a la creación de programas de atención integral como una estrategia dirigida al mejoramiento de los estándares de atención en salud especialmente en los países en vía de desarrollo, logrando una disminución de los gastos en salud y un mejor tratamiento para los pacientes. Este estudio busca evaluar la efectividad del programa ASMAIRE de la Fundación Neumológica Colombiana, para disminuir el número de exacerbaciones durante el primer año de seguimiento, mediante una cohorte histórica de todos aquellos pacientes incluidos en el programa ASMAIRE adultos, con un diseño del estudio de “antes después” en el cual cada sujeto actuó como su propio control. Se realizó la comparación de las variables previas al ingreso y durante el primer año posterior a este. Se utilizaron densidades de incidencias y modelos uni y multivariados de regresión de Poisson. Se analizaron 715 pacientes encontrando que posterior al ingreso a ASMAIRE se presentó una disminución en las consultas a EPS (RR 0,44 IC95%:0,32;0,61 p=0,0001), urgencias (RR 0,83 IC95%:0,71;0,98 p=0,029) así como la necesidad de hospitalizaciones (RR 0,31 IC95%:0,23;0,42 p=0,0001) e ingreso a UCI (RR 0,07 IC95%:0,03;0,14 p=0,0001). En conclusión el ingreso al programa ASMAIRE, logró disminuir la presencia de exacerbaciones que requirieron consultar a EPS o urgencias así como la necesidad de hospitalizaciones e ingreso a UCI en el primer año de seguimiento

Palabras clave: Asma, calidad de vida, tratamiento, atención ambulatoria, recurrencia, programa integral

ABSTRACT

Asthma is a pulmonary disease of multifactorial cause with big burden to all health systems around the world which led to the creation of integral attention programs as an strategy aimed to improving the standards of attention especially in developing countries, reaching a decrease in health expenditures and a improved treatment for patients based on guidelines. This study aims to evaluate the effectivity of the Fundación neumológica's ASMAIRE program to reduce the severe exacerbations during the first year of follow up through a historic cohort of those patient included in the program with a before and after cohort, where every subjects acts as its own control. We did a comparison of the different variables before and after the entry of every patient to the program and one year later. Incidence densities and uni and multivariate Poisson regression models were used. 715 patients were analyzed, finding that after admission to ASMAIRE there was a decrease in EPS consultations (RR 0.44 IC95%: 0.32, 0.61 $p = 0.0001$), emergencies (RR 0.83 IC95% 0.71, 0.98 $p = 0.029$) as well as the need for hospitalizations (RR 0.31 IC95%: 0.23, 0.42 $p = 0.0001$) and admission to the ICU (RR 0.07 IC 95%: 0.03; 0.14 $p = 0.0001$). In conclusion the admission to the ASMAIRE program, managed to reduce the presence of exacerbations that required consulting EPS or emergencies as well as the need for hospitalizations and admission to the ICU in the first year of follow-up.

Keywords: Asthma, Quality of life, treatment, ambulatory follow up, recurrence, chronic program

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es una patología pulmonar de etiología multifactorial donde intervienen factores exposicionales y genéticos que se expresan clínicamente con diferentes y variables grados de obstrucción de la vía aérea, secreción de moco, hiperreactividad bronquial e inflamación crónica(1). El asma tiene grandes repercusiones en los sistemas de salud alrededor del mundo con gastos que pueden llegar a ser hasta de 18 billones de dólares en los países desarrollados dado que afecta aproximadamente a 300 millones de personas y causa cerca de 250.000 muertes al año(2).

Se debe tener en cuenta que la prevalencia del asma ha aumentado durante las últimas décadas especialmente en países en desarrollo, mientras que en aquellos países desarrollados en los que la prevalencia ya era alta ha llegado a una fase de meseta (2); aquí es donde radica la importancia de conocer el comportamiento de la enfermedad, sus factores de riesgo, métodos diagnósticos y tratamiento para disminuir la mortalidad de una causa prevenible como es el asma.

El impacto del asma a nivel mundial se traduce en pérdida de la productividad en el trabajo para los adultos y se relaciona de manera directa con el calidad de vida siendo esta significativamente mayor en los pacientes con asma controlado, medidos con escalas como el Short- Form Survey (SF-8) en el trabajo realizado por Williams y cols (3) cuantificado por Sadatsafavi y cols en una pérdida de \$184 CAD por persona a la semana (4).

Actualmente el manejo estándar se basa en el uso de inhaladores y medicamentos variados que actúan a nivel de la cascada de la inflamación hasta anticuerpos monoclonales. Sin embargo, como en muchas otras patologías el enfoque multidisciplinar es el que asegura un mejor cumplimiento y éxito en la respuesta al tratamiento. De esto surgen los programas de atención crónica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una estrategia dirigida al mejoramiento de los estándares de atención en salud especialmente en los países en vía de desarrollo donde un porcentaje importante de personas que padecen estas enfermedades tienen dificultades en la tamización diagnóstico, tratamiento, educación y seguimiento. Por lo tanto fueron creadas estas estrategias con la intención de capacitar el personal de salud y formar un equipo multidisciplinario que pueda

brindar el mejor tratamiento a los pacientes sobre una patología específica con base en estándares de excelencia debido al bajo cumplimiento y control observado de la mayoría de las patologías crónicas; en asma esto ha sido comprobado por Guenette y cols mostrando que este tipo de intervenciones mejoran significativamente la adherencia en el grupo que ingreso al programa de atención integral ($p= 0.02$) (5)

Sin embargo, siguen siendo pocos los estudios que han evaluado la efectividad de este tipo de programas y se desconocen los efectos de los mismos en un país como Colombia y particularmente, en personas residentes de grandes alturas.

Estos datos resaltan la importancia de un estudio que responda a la pregunta sobre ¿Cuál es la efectividad de un programa de atención integral para adultos asmáticos (ASMAIRE adultos) en la fundación neumológica colombiana para disminuir la cantidad de exacerbaciones durante el primer año de seguimiento?

2. JUSTIFICACION

La implementación de programas de atención integral depende del éxito demostrado en los programas pioneros realizados en diferentes países por lo que los resultados obtenidos en este trabajo son la base para la expansión de este tipo de intervenciones lo que lleva a mejores desenlaces clínicos y disminución en los costos en el tratamiento por menor cantidad de exacerbaciones (hospitalizaciones y visitas a servicios de urgencias),

Esto puede lograrse con un equipo multidisciplinario encabezado por médicos especialistas en neumología en las principales ciudades del país con la intención de abordar la mayor cantidad de población posible a pesar de que esta se encuentre en zonas dispersas y teniendo en cuenta los diferentes niveles socioculturales. Por tanto, es importante contar con estudios realizados en nuestro medio que favorezcan el desarrollo de este tipo de programas en condiciones similares, para disminuir los gastos en salud y mejorar el tratamiento para los pacientes, muchos de los cuales tienen problemas en el acceso al sistema de salud y reducir la frecuencia de exacerbaciones que requieran atención intrahospitalaria.

En un metaanálisis de Cochrane donde se evaluaron 20 estudios, de los cuales 15 fueron ensayos clínicos aleatorizados, acerca de la efectividad de los programas de atención crónica de asma, se encontró que estos programas mejoran los puntajes en calidad de vida, severidad de asma y pruebas de función pulmonar. Sin embargo, no hay datos en relación con los días de hospitalización dado la heterogeneidad de los estudios. En cuanto a efectividad los resultados no fueron concluyentes(6). De manera que la evidencia acerca de la efectividad de los programas de atención integral para reducir las exacerbaciones que requieran atención intrahospitalaria o en urgencias aún es insuficiente y más aún si se trata de personas residentes a grandes alturas.

El siguiente estudio evaluará el impacto en la cantidad de exacerbaciones y la función pulmonar de los pacientes adultos asmáticos, residentes en grandes alturas, atendidos en la fundación neumológica colombiana, dentro del programa ASMAIRE, con la intención de determinar, con base en el seguimiento antes y después de ingresar en el programa, la frecuencia de estos desenlaces. Previamente se desarrolló un estudio en la fundación neumológica con el programa ASMAIRE infantil que evaluó la calidad de vida de los pacientes pediátricos y sus cuidadores mostrando resultados alentadores, pues la calidad de vida medida mediante el

cuestionario PAQLC Y PACQLC mejoró significativamente en los niños (puntaje global inicial: $4,6 \pm 1,3$ vs. final: $5,6 \pm 1,1$) y sus padres (inicial: $3,5 \pm 1,5$ vs. $5,4 \pm 1,2$) ($p < 0,001$)(7). Otro estudio realizado en Brasil también en población pediátrica se evaluó un periodo de 12 meses previo al ingreso al programa de control de asma basado en los lineamientos de manejo de las guías GINA encontrando que las hospitalizaciones y visitas a emergencias en el periodo posterior al ingreso en el programa disminuyeron de 895 y 5347 a 180 y 713 respectivamente ($p = 0.000$)(8)

Dado la diferencia entre los fenotipos y al historia natural de la enfermedad entre adultos y niños(9) se debe tener en cuenta que implicaciones trae un programa como ASMAIRE, en donde un rápido acceso a la consulta especializada y educación especial dirigida al paciente asmático crea unas condiciones especiales para los pacientes adultos con esta patología. Esto se traduce en una disminución de los costos en salud, especialmente en un sistema de salud con tantas dificultades como el nuestro; y también se refleja en un mejor control de la enfermedad y una mejor calidad de vida.

La implementación de los programas de atención integral ha aumentado durante los últimos años; sin embargo, muchos de ellos inician basados en las experiencias de otros centros, en el caso nuestro el programa ASMAIRE es pionero en el país y documentar su experiencia podría permitir la reproducción en otras instituciones.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la efectividad del programa ASMAIRE para reducir la frecuencia de exacerbaciones severas (que requieran atención en servicios de urgencias u hospitalización) de asma durante el primer año de seguimiento en pacientes residentes a grandes alturas, atendidos en la Fundación Neumológica Colombiana?

4. HIPÓTESIS

- **Hipótesis alterna**

El programa ASMAIRE (Programa de Atención Integral, Rehabilitación y Educación del paciente con asma), logra reducir el número de exacerbaciones severas de la enfermedad durante el primer año de seguimiento

- **Hipótesis nula**

El programa ASMAIRE (Programa de Atención Integral, Rehabilitación y Educación del paciente con asma) no reduce el número de exacerbaciones severas de la enfermedad durante el primer año de seguimiento

5. MARCO TEORICO

El asma se define como una enfermedad de la vía aérea que se caracteriza por inflamación crónica y se acompaña de síntomas respiratorios como disnea, tos, sibilancias, opresión torácica que varían en intensidad y también de una obstrucción al flujo aéreo variable (10) histológicamente se caracteriza por edema de la mucosa, tapones mucosos, infiltrado polimorfonuclear, remodelación e hiperreactividad bronquial.

A través de los años se ha considerado el asma como un síndrome dado los diferentes fenotipos observados en la clínica dentro de los cuales se encuentran

- **Asma alérgica:** Inicio en la niñez con antecedentes familiares y relacionado con historia de atopia/alergia
- **Asma no alérgica** Predominio de neutrófilos en el esputo especialmente en el adulto con peor respuesta a los corticoides inhalados (CI)
- **Asma de inicio tardío** Adultos especialmente mujeres con peor control del asma
- **Asma con limitación al flujo aéreo fija** Evolución prolongada que debido a remodelación de la vía aérea desarrollan obstrucción fija al flujo aéreo
- **Asma y obesidad:** Síntomas prominentes con poca respuesta alérgica (11)

EPIDEMIOLOGIA

Uno de los principales problemas para dar datos concretos en cuanto a la epidemiología del asma han sido las diferentes definiciones por lo cual la Global Initiative for Asthma (GINA) desde hace ya dos décadas ha intentado unificar conceptos reportando prevalencias del 1 al 18%. (1) El aumento de la prevalencia en países en desarrollo es preocupante dado que es allí donde ocurren la mayor cantidad de muertes que se consideran prevenibles, mientras que en los países desarrollados hay ciertos grupos como los ancianos y afroamericanos donde también se ha visto aumento en la mortalidad encontrando un riesgo de muerte por asma de 1.6 a 2 veces en personas de raza negra y de 1.3 a 2.0 en hispanoamericanos.(2)

En Colombia se han realizado 3 estudios donde se determina la prevalencia del asma. En el primero de estos realizado por Dennis y cols. en las seis principales ciudades del país una prevalencia del 10,4%, de los cuales el 38% habían consultado a urgencias o requerido hospitalización durante los últimos 12 meses por una exacerbación, lo cual acarrea días de pérdida escolar y productividad con alto impacto social (12) , el segundo estudio realizado en 2009 – 2010 por el mismo grupo de investigadores evaluaron las tendencias epidemiológicas a través de los años encontrando una prevalencia del 12% de los cuales un 43% de los pacientes habían visitado un servicio de urgencias o requerido hospitalización en los últimos 12 meses(13), En Bucaramanga otra de las principales ciudades del país se encontró igualmente una prevalencia del 9% en niños(14)

Actualmente la prevalencia es mayor en niños que en adultos y de estos tiene preferencia por el sexo femenino durante la adultez mientras que en la niñez se presenta más en hombres (11). A pesar de que la prevalencia durante las últimas 4 décadas mostraba una clara tendencia hacia el aumento en algunos casos triplicándose diferentes estudios están demostrando una estabilización o incluso un descenso en la prevalencia especialmente en los países donde está ya era alta, entrando en contraste con el aumento de la prevalencia de otras condiciones alérgicas como el eccema y la dermatitis alérgica.

Dado que los cambios en la epidemiología se han presentado de manera rápida es poco probable que estos puedan explicarse desde una base genética por lo tanto cada vez se identifican más factores ambientales tales como a) la exposición a tabaco de forma pasiva en etapas tempranas de la vida incluso el periodo prenatal (15) b) Polución señalando la mayor prevalencia cerca de las grandes ciudades que presentan niveles más altos de polución sin embargo con resultados contradictorios en diferentes estudios(16) c) Cambio climático con su alteración en la biología normal de sustancias como el polen y las diferencias bruscas de temperatura (17) d) dieta: los cambios presentados durante las últimas décadas con comidas más procesadas parecen influir dado que se relaciona directamente con aumento en la prevalencia del asma y que diversos estudios han encontrado a la dieta mediterránea como factor protector(18) e) estrés: se ha encontrado asociación en estudios en su mayoría retrospectivo incluso afectando la cantidad de exacerbaciones presentadas(19) f) Hipótesis de la higiene: conocida previamente plantea que la menor a exposiciones a infecciones en los países desarrollados lleva a una mayor respuesta linfocitos Th 2 con la consecuente atopia e inflamación sin embargo no explica la mayor prevalencia de asma en Latinoamérica y algunas ciudades del centro de EE.UU(20)

Diferentes estudios demuestran que el asma es una enfermedad costosa con importantes repercusiones sobre los sistemas de salud, la mayoría de los datos provenientes de naciones desarrolladas que tienen información en bases de datos administrativas. Solamente en EE.UU el costo por persona entre los años 2002 a 2007 fue estimado en \$3259 con costos que llegaban a los 56 billones tanto directos como los días de pérdida de productividad (21), los datos en Europa de un estudio realizado en 2011 arrojaron datos de 19.3 Billones de euros en pacientes entre 15 y 64 años (22), mientras que en regiones como Asia existe una variabilidad importante teniendo gastos en Vietnam de \$184 hasta \$1189 en Hong Kong (23), sin embargo es esperable esta variable incluso en estudios del mismo país dado que es difícil cuantificar los costos en el caso de padres de niños con asma que se ausentan al trabajo cuando estos tienen una exacerbación, lo que finalmente se concluye es que los costos directos del asma parecen ser iguales a sus costos indirectos según Global Asthma Report (24)

En un estudio poblacional realizado por *Sadatsafavi y cols* encontraron que la pérdida de la productividad no solamente se relaciona con el ausentismo sino también con los pacientes que se presentan al trabajo con mal control de la enfermedad con cálculos cerca de los \$184 por semana (4), con cifras que llegan a los \$600 en el asma laboral, como mostró el estudio realizado por *Wong y cols* (25), lo cual demuestra las complejas interacciones del asma entorno a la calidad de vida del paciente

ETIOPATOGENIA

El asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea con predominio de la respuesta linfocitaria Th2 acompañado de aumento de actividad o supervivencia de células como los eosinófilos y mastocitos. Sin embargo, el paradigma del asma ha cambiado durante los últimos años con aumento de la importancia de otros actores como las células epiteliales y la matriz extracelular(21).

Desde la explosión de la biología molecular se ha querido establecer vínculos entre las mutaciones genéticas y el desarrollo del asma encontrando varias asociaciones sin que esta explique todo el desarrollo de la enfermedad, dentro de estos se pueden clasificar en 4 grandes grupos 1) genes asociados con la inmunidad innata y la inmunorregulación 2) genes asociados con la diferenciación Th2 y sus mecanismos efectoros 3) genes asociados a la biología del epitelio y la inmunidad de este 4) genes asociados con la función pulmonar, remodelación y severidad. (21,26) muchos de los cuales dependen de la interacción con el medio ambiente o incluso con otros genes y factores dentro de los que se encuentra para desarrollar

la enfermedad. Dentro de los genes descritos se encuentran *CHI3L1*, *IL6R* y *DENND1B* en el cromosoma 1, *IL1RL1* en el cromosoma 2, *PDE4D* y *RAD50 – IL13* en el cromosoma 5, *HLA – DQ* en el cromosoma 6, entre otros de menor importancia; la mayoría de estos contribuyen en una pequeña proporción a la herencia del asma, sin embargo, varios polimorfismos podrían contribuir de una mayor manera. Los estudios genéticos no han demostrado tener algún impacto en el pronóstico de los pacientes por lo cual aún se reservan para los estudios de investigación con lo que se han descifrado otras vías en la patogénesis.

La teoría principal acerca del estímulo inicial del asma más aceptada habla de cómo una noxa ambiental (dentro de los que se han descrito humo de cigarrillo, polución, aeroalergenos e infecciones respiratorias principalmente virus) activa la respuesta alérgica de la vía aérea a través de los receptores de reconocimiento de patrones asociado a patógenos (PAMP) o al receptor de reconocimiento de patrones asociado a daño (DAMPs) con la consecuente liberación de quimioquinas, citoquinas, péptidos antimicrobianos, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno (ROS) particularmente de IL 25, IL-33 y linfopoyetina tímica estromal (TSLP) movilizandando células inflamatorias y dendríticas que son capaces de ayudar en la diferenciación en Th2 de los linfocitos T vírgenes teniendo como paso intermedio en los ganglios linfáticos la migración a la zona B y la conversión en linfocitos helper foliculares que contribuyen al “switch” en el subtipo de inmunoglobulina a IgE.(27)(11). Los virus y su respuesta a la producción de INF ha demostrado relación con iniciación o exacerbación del asma por activación de genes que llevan a respuesta Th1(28)

La persistencia de la respuesta inflamatoria crónica puede alterar la homeostasis del tejido pulmonar como desprendimiento del epitelio, incremento del depósito de matriz extracelular y acumulación de proteínas plasmáticas finalmente esto se manifiesta como cambios estructurales que afectan la función protectora del epitelio, la eliminación de moco y aumenta el riesgo de infección y exacerbaciones(29).

MECANISMOS DE PERSISTENCIA DEL ASMA

Una de las teorías descritas a pesar de no tener el grado de evidencia suficiente es que durante épocas de la vida cruciales en el desarrollo (Etapa prenatal y luego del nacimiento) la exposición a las diferentes noxas que podrían generar cambios epigenéticos incluyendo metilación del ADN,, fosforilación, acetilación, ubiquitinación que pueden cambiar el comportamiento celular (30)

Los linfocitos CD4 Th2 son los principales secretores de citoquinas dentro de las que se encuentran las IL – 4, IL – 5, IL – 9 e IL – 13 con evidencia de aumento de

mRNA de las interleucinas nombradas en especímenes de lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos, las cuales tienen actividad aumentando el número de eosinófilos, mastocitos y activando el epitelio para que secreta diferentes citoquinas la quimioquina tímica de activación y regulación (TARC) que también permite la acumulación de Th2 convirtiéndolo en un ciclo vicioso(31)

El cambio a IgE genera la unión a los Fc γ R tipo 1 que se encuentran en mastocitos generando la liberación de diferentes gránulos preformados y la síntesis de novo de otros productos incluyendo mediadores lipídicos, los primeros contribuyendo a una respuesta de fase rápida en los que hay broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular que resuelve en 1 a 3 horas mientras que los segundos “fase tardía” son los encargados de realizar cambios en el comportamiento celular (32)

El epitelio dañado tiene capacidad de liberar IL – 25, IL - 33 y TLSP las cuales activan mastocitos, eosinófilos y un nuevo linaje de células llamadas ILC2 que residen en la mucosa y responde a la lesión liberando grandes cantidades de citoquinas del perfil Th2, estas células también se activan con la IL – 33 secretada por macrófagos alveolares en respuesta a la infección por influenza promoviendo una vía de unión entre la activación celular inducida por alérgenos y virus. Otros antígenos inocuos podrían atravesar la barrera epitelial en un ambiente pro Th2 e inducir la diferenciación y el cambio al subtipo de IgE (33)

Dentro de la fisiopatología del asma los eosinófilos han sido las células principales en numerosas investigaciones, a pesar de que cada vez se avanza en un nuevo modelo los eosinófilos siguen siendo parte importante del entramado celular del asma. Los múltiples medicamentos que disminuyen la actividad y cantidad de eosinófilos se han mostrado eficaces disminuyendo las exacerbaciones dado la cantidad de sustancias liberadas por ellos como son la proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica las cuales son productoras de ROS, broncoconstricción, secreción de moco e incluso fibrosis por medio de factor de crecimiento transformante beta.

El papel central de los mastocitos en el asma se ha demostrado en diferentes estudios. Dentro del grupo de genes que con mayor frecuencia tiene regulación al alta en la enfermedad, son conocidos los efectos de la activación de los Fc ϵ R por la IgE. Sin embargo, los receptores ST – 2 han demostrado importancia al unirse a la IL – 33 promoviendo la supervivencia de los mastocitos y la secreción de IL – 6, IL – 8 e IL – 13 (33).

Otras células como los macrófagos siguen en estudio para identificar su rol en la etiopatogenia. Por ahora se sabe que también tienen un perfil inducido por las

citoquinas liberadas en la respuesta Th2 denominado M2 que podrían secretar mediadores inflamatorios.

Los productos derivados del ácido araquidónico son mediadores lipídicos generados por polimorfonucleares, mastocitos y macrófagos a partir de la membrana lipídica por medio de la enzima lipoxigenasa generando leucotrienos LTC4 y LTE4, estos a su vez inducen contracción del músculo liso y aumentan la permeabilidad capilar. En los pacientes con asma sensible a aspirina la inhibición de la clicloxigenasa desvía el metabolismo hacia la formación de leucotrienos haciéndolos un blanco para los medicamentos como montelukast o zafirlukast.(34)

DIAGNOSTICO

Como se ha mencionado previamente el asma es un enfermedad secundaria a la obstrucción del flujo de aire a nivel del árbol respiratorio, su diagnóstico se basa en los síntomas del paciente, los signos identificados en el examen físico y las alteraciones que se evidencian en las pruebas de función pulmonar (PFP), permitiendo estas últimas una valoración del grado de obstrucción y de esta forma el grado de compromiso pulmonar, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento(35)

Al igual que en otras patologías, para el diagnóstico y tratamiento del asma existen consensos internacionales como las guías aportadas por la iniciativa global para el asma GINA por sus siglas en inglés, que se describirán a continuación

AUMENTE LA PROBABILIDAD	DISMINUYA LA PROBABILIDAD
Más de un síntoma respiratorio concomitante	Tos aislada sin otros síntomas
Síntomas que empeoran en la noche o en el inicio de la mañana	Producción crónica de esputo
Síntomas que varían en duración e intensidad	Disminución de la respiración asociado a parestesias o mareo
Síntomas desencadenados por infecciones virales, ejercicio, exposición a alérgenos, cambios en el clima, sustancias irritantes	Dolor torácico
	Disnea inducida por el ejercicio

El diagnóstico de asma se basa en dos pilares fundamentales: el primero basado en la presencia de síntomas respiratorios (tos, disnea, sibilancias) y el segundo relacionado con cambios variables en el flujo espiratorio. En lo relacionado con la sintomatología hay características que aumentan o disminuyen la probabilidad del diagnóstico (Ver Tabla 2).

Las pruebas de función pulmonar permiten evaluar el estado de la fisiología pulmonar y es por esto que se convierten en el principal método de valoración en paciente con sospecha o en quienes se han confirmado el diagnóstico de asma, permitiendo además de confirmar la misma, valorar el grado de severidad, establecer la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea y medir la respuesta al tratamiento. Entre las PFP se encuentran la medición de volúmenes pulmonares, medición de la capacidad de difusión, espirometría y pruebas de hiperreactividad bronquial. De estas la espirometría es el estudio de función pulmonar que más comúnmente se realiza y generalmente es suficiente para confirmar el diagnóstico sin necesidad de otros estudios especializados. Además de ser fácil y rápido de realizar, su funcionamiento se basa en la medición del flujo de aire en los pulmones, partiendo de qué tanto aire puede entrar y salir a través de estos y que tan rápido este aire puede ser exhalado. En los pacientes con asma, la CVF está levemente disminuida o conservada mientras que el VEF1 se encuentra disminuido, lo que a su vez disminuye la relación VEF1/CVF. Adicionalmente la espirometría permite establecer la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea, esto mediante la realización de la misma en dos oportunidades, antes y después del uso de broncodilatadores, una mejoría mayor o igual a 200 mL y al 12% en el VEF1 es considerado diagnóstico de asma.(35)

Un punto a tener en cuenta al momento de realizar la espirometría es que para un adecuado desarrollo de la prueba son necesario unas condiciones adecuadas del paciente para poder realizar esta, y así no afectar los resultados obtenidos. En la tabla 1 se resumen algunas consideraciones a tener en cuenta

PREGUNTA A REALIZAR	CONSIDERACION
¿Cómo se siente hoy?	Si la persona ha presentado síntomas respiratorios agudos, se debe aplazar la prueba de 3 a 5 días

¿En la última hora fumado algún tipo de cigarrillo o pipa?	Si la respuesta es sí, posponer la prueba 1 hora
¿Ha utilizado en la última hora algún medicamento inhalado?	Si la respuesta es sí, posponer la prueba 1 hora
¿En las últimas 4 semanas le han realizado alguna cirugía, abdominal, ocular u oral?	Si la respuesta es sí, cancelar la prueba

Sin embargo, existen paciente en quienes persiste la sospecha clínica de asma a pesar de tener una espirometría normal, en este grupo de pacientes otras PFP como el test de hiperreactividad bronquial cobran importancia, este se realiza a partir de la estimulación de las vías aéreas con broncoconstrictores como la metacolina o la histamina que permitiendo valorar el grado de hiperreactividad bronquial, mediante los cambios medidos en el VEF1. Cuando se presentan caídas del VEF1 por encima del 20% posterior a la inhalación del agente desencadenante, se considera positivo e indicativo de hiperreactividad de la vía aérea. Dentro de esta evaluación se encuentra el parámetro denominado como PC20VEF1 que corresponde a la dosis mínima de agente para lograr la caída del VEF1 mencionada previamente, cuando esta es menos de 8 mg/mL se relaciona con una importante hiperreactividad de la vía aérea lo que se a su vez sugiere el diagnostico de asma(35).

El otro aspecto en el diagnostico como se mencionó previamente corresponde a los cambios en el flujo de aire espiratorio, para el diagnóstico de asma se debe evidenciar una limitación del flujo aéreo que se representa como un VEF1 disminuido (VEF1/CVF normal >0,75 a 0,8) asociado a una variabilidad en a la función pulmonar que puede ser determinado mediante alguna de las siguientes pruebas(1):

- Test con broncodilatador positivo: aumento en el VEF1 del 12% y más 200 mL respecto al inicial, después de 10 a 15 minutos de administrar una dosis de 200 a 400 mcg de albuterol o equivalentes.
- Variabilidad excesiva (mayor al 10%) en dos pruebas de función pulmonar separadas por dos semanas
- Aumento significativo de la función pulmonar posterior a un tratamiento anti inflamatorio por 4 semanas reflejado en un aumento del VEF1 del 12% y más de 200 mL
- Test de ejercicio positivo: Disminución mayor del 10% y más de 200 mL en el VEF1

- Test de hiperreactividad bronquial positivo: caída en el VEF1 mayor del 20% con una dosis estándar de metacolina o histamina, o una disminución mayor o igual al 15% posterior a un estímulo estandarizado con hiperventilación, solución salina hipertónica o manitol. (1)

TRATAMIENTO

Una vez se ha realizado el diagnóstico de asma, la instauración de un tratamiento adecuado se hace para lograr cumplir dos objetivos, el control adecuado de los síntomas para que estos interfieran lo más mínimo posible en las actividades diarias y la disminución del riesgo de presentar exacerbaciones, deterioro progresivo de las vías aéreas y efectos adversos. Para lograr esto se combinan tres componentes importantes para el manejo de esta patología: medicamentos, tratamiento de factores de riesgo modificables y estrategias no farmacológicas.(1)

El tratamiento con el objetivo de lograr un adecuado control diario debe instaurarse lo más pronto posible para buscar un adecuado control sintomático y minimizar las exacerbaciones, el manejo de esta patología se basa en una retroalimentación continua del estado del paciente y su respuesta a los manejos instaurados, estos son los escalos propuestos en las guías GINA:

PASO 1: beta 2 agonistas de acción corta (SABA) a necesidad

Estos son mecanismos altamente efectivos para el control de los síntomas sin embargo no existe evidencia para que sean recomendados como manejo en monoterapia por lo cual esta opción se reserva para pacientes con síntomas ocasionales, de corta duración que no presentan despertares nocturnos por la enfermedad y presentan una función pulmonar normal. En este grupo de pacientes aquellos en quienes existe riesgo de exacerbaciones puede valorarse la opción de adicionar un corticoesteroide inhalado (ICS) a dosis bajas.

PASO 2: Medicamento de control de la enfermedad a dosis bajas más un medicamento de uso a necesidad.

La primera opción es la combinación de un ICS adicionando un SABA a necesidad. Esto se ha justificado teniendo en cuenta que el uso de ICS dosis bajas mejora la función pulmonar, reduce los síntomas, mejora la calidad de vida, así como también disminuye la frecuencia de exacerbaciones y las hospitalizaciones por asma. Otra opción que ha sido descrita como medicamento para el control de la enfermedad son los antagonistas del receptor de leucotrienos (LTRA) el cual puede ser utilizado en pacientes en quienes no puede iniciarse un ICS (intolerancia, efectos adversos)

PASO 3: Uno o dos medicamentos de control de la enfermedad más un medicamento de uso a necesidad.

Existen dos regímenes propuesto en este paso, el primero que corresponde con bajas dosis de ICS/ Beta dos agonista de acción prolongada-LABA (fluticasona/formoterol, fluticasona/vilanterol, fluticasona/salmeterol, beclometasona/formoterol, budesonida/formoterol o mometasona/formoterol) combinado con un SABA a necesidad, el segundo esquema propuesto se basa en una combinación de un ICS budesonida o beclometasona con formoterol tanto como medicamento de control de la enfermedad y medicamento de rescate. Igualmente puede considerarse como opción adicional la adición de un LTRA a la misma dosis del ICS con el objetivo de reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar.

PASO 4: Dos o más medicamentos de control de la enfermedad más un medicamento de uso a necesidad.

En esta opción terapéutica pueden utilizarse ICS como son budesonida o beclometasona combinado con formoterol como medicamento de control y rescate o una combinación de ICS/LABA a dosis media más un SABA como fármaco de rescate. Otras opciones que puede considerarse son la adición de tiotropio, aumento en la dosis del ICS/LABA sin embargo esto aumenta la presencia de efectos adversos o un tercer medicamento de control como un LTRA.

PASO 5: Remisión para manejo por un especialista y tratamientos adicionales

Una vez se han agotado las posibilidades mencionadas previamente, verificando un adecuado uso de estos (dosis y forma de administración) y aún no ha sido posible el control sintomático ni de exacerbaciones relacionado con la enfermedad el paciente deberá ser remitido para manejo por un especialista con experiencia en manejo de asma y se valorar la opción de tratamientos adicionales como: omalizumab un antagonista de la IgE, mepolizumab o reslizumab los cuales son inhibidores de la interleuquina 5, tratamientos guiados por esputo, termoplastia bronquial, corticoides orales entre otros.

Se considera que aproximadamente entre el 90 y 95% de los pacientes que utilizan corticoides inhalados, beta 2 agonistas de acción larga con una adecuada técnica de administración y buena adherencia, así como un cambio en los factores modificables como dejar de fumar logran un adecuado control de los síntomas.(36) Sin embargo un 10% de paciente a pesar de realizar lo mencionado anteriormente persisten con asma refractario y es aquí donde los nuevos medicamentos para manejo de la enfermedad toman importancia.

Teniendo en cuenta la patogénesis de la enfermedad se han planteado opciones terapéuticas buscando la modulación de la respuesta inflamatoria mediada por

citoquinas. Se ha visto un aumento en la producción de IL-5 en pacientes con asma lo que favorece el crecimiento, migración y maduración de los eosinófilos así como inhibiendo su apoptosis dando origen a medicamentos que actúan a este nivel, a partir de anticuerpos monoclonales dirigidos a la IL-5 como el mepolizumab que ha demostrado una disminución en la eosinofilia tanto sanguínea como en esputo pero sin efectos significativos sobre la funcionalidad de la vía aérea, reslizumab que mostro mejoría en la funcionalidad de la vía aérea pero al ser comparado con el placebo no mostro mejoría significativa en el control sintomático ni en la disminución de la frecuencia de las exacerbaciones y el benralizumab que ha mostrado disminuir la eosinofilia en esputo, vía aérea y sangre.(37)

Otras interleuquinas relacionadas con la respuesta alérgica y cuyos niveles se han visto aumentados en pacientes con asma, son la IL-4 y IL13. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal contra el IL-4R demostró ser superior que el placebo en el control de las exacerbaciones en pacientes con uso de corticoides inhalados y beta 2 agonistas de acción prolongada con evidencia en el esputo de eosinofilia.(38) Igualmente existe un anticuerpo monoclonal cuyo blanco de acción es la IL-13 denominado lebrikizumab el cual evidenció ser superior al placebo mejorando la funcionalidad de la vía aérea en paciente con asma no controlada posterior al uso de corticoides inhalados, evidencia un efecto mayor en aquellos que presentaban niveles altos de periostina (bloqueador sanguíneo de la actividad de la IL-13).(39)

El brodalumab es un anticuerpo monoclonal que se une al IL-17R, inhibiendo la cascada de señalización desencadenada por la IL-17 una citoquina que también se ha involucrado en la respuesta inmunológica frente al asma. Los ensayos clínicos desarrollados hasta ahora han demostrado seguridad pero no eficacia para este medicamento.(37)

EXACERBACIONES DEL ASMA

Representa una sobreposición de empeoramiento agudo a la obstrucción del flujo aéreo sobre un trastorno crónico como consecuencia de aumento de la broncoconstricción, edema de la pared bronquial y obstrucción de la luz con moco. Los cambios patológicos dado por aumento de los depósitos de mucina, hiperreactividad bronquial y permeabilidad vascular aumentada llevan a respuestas exageradas a agentes que pueden causar lesión como virus, alérgenos y polución. Clínicamente se caracteriza por aumento de la disnea, sibilancias representando un cambio en el estado basal del paciente acompañado de una caída en el VEF1 o en el pico flujo (40)

Los datos epidemiológicos son obtenidos a través del estudio OPTIMA en el que pacientes con asma leve manejados con dosis bajo de corticoides inhalados (ICS)

tenían exacerbaciones de 0.92 por paciente por año mientras que lo tenían beta adrenérgicos de larga acción (LABA) + ICS tenían 0.36 episodios por año similar a otros estudios(41); considerando que en general un paciente asmático bien controlado con tratamiento óptimo debe experimentar una exacerbación cada 3 años promedio(42). Sin embargo, el asma es una enfermedad muy heterogénea por lo que es difícil tener datos definitivos. En EE UU un estudio de 3151 pacientes que se presentaban a la sala de emergencias con exacerbación de asma el 73% habían tenido al menos una visita en el último año mientras que el 21% reportaban 6 o más(43). Llama la atención que estos pacientes tendrán un riesgo aumentado de futuras exacerbaciones independiente de factores clínicos, demográficos, severidad o control del asma, sin embargo, diferentes estudios han encontrado que la severidad de la enfermedad si se relaciona con la frecuencia de exacerbaciones siendo hasta del 54% en el grupo más severo

Otros factores de riesgo descritos para exacerbación son: sexo femenino, obesidad, sinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias y síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) (42)(44). Otros estudios no hechos en pacientes que se utilizaran en ensayos clínicos y por tanto con menor control de la enfermedad presentaban visitas no programadas a su médico en 70%, emergencias 36% y 14% requerían hospitalización en el último año (45). A pesar de que las muertes por asma son raras se relacionan con pobre acceso a los servicios de salud y constituye una de las principales causas de muerte prevenible en personas jóvenes relacionadas con el mal control de la enfermedad en personas que ya han tenido exacerbaciones casi fatales, no cumplimiento de la medicación, estatus socioeconómico bajo y otros factores con los cuales se pueden identificar estos pacientes para evitar desenlaces fatales (42)

El impacto económico y social del asma se relaciona con los costos directos e indirectos que genera los costos de atención en salud y la pérdida de productividad lo cual se mencionó anteriormente. En 2007 en EE. UU hubo 1.75 millones de visitas a emergencias relacionadas con asma y 456000 hospitalizaciones, estas últimas constituyen un tercio del total de gastos relacionados con el asma calculados en \$14.7 billones. Estos pacientes presentan al menos un día de pérdida escolar o ausentismo a su trabajo al año(42)

Uno de los factores estudiados en un estudio realizado por Miller y cols prospectivo de 2780 que analizaba si las exacerbaciones representaban un factor de riesgo independiente encontrando que aquellos con exacerbaciones recientes comparados con aquellos que no, tenían un OR 6.33 incluso después de ajustarlo a diferentes variables como severidad, datos demográficos y control, concluyendo que es un factor predictor fuerte. (46)

Dentro de las causas de exacerbación se encuentran los virus que desde el advenimiento de la biología molecular y las técnicas de PCR se documenta hasta en un 80% de los episodios de sibilancias en niños y hasta la mitad de los casos en adultos material genético de diferentes virus principalmente Rinovirus, Influenza y virus sincitial respiratorio(42,47). Esto también se ha relacionado con el patrón de las estaciones ya que la mayoría de infecciones respiratorias aumentan en el invierno y al inicio de la primavera a excepción de rinovirus que se presenta más en primavera y otoño y se relaciona directamente con el pico de exacerbaciones de asma en el otoño (48).

Desde hace 40 años se plantea que las bacterias también puedan asociarse a cuadros de exacerbación especialmente aquella atípicas como *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* con positividad en la serología hasta del 60% en el estudio TELICAST pero los resultados han sido inconsistentes en otros estudios (49). Las interacciones de bacterias y virus en el microambiente de la vía respiratoria han demostrado alteración en las defensas antibacterianas en los macrófagos alveolares determinando que las infecciones virales pueden facilitar la sobreinfección por diferentes bacterias(42)

Otros contribuyentes menos estudiados son la polución y el tabaquismo. La primera se relaciona con aumento de los síntomas respiratorios y de las exacerbaciones causadas por virus mientras que el tabaquismo induce un patrón de inflamación no eosinofílico además asociándose a asma fatal o casi fatal. Las legislaciones que evitan el tabaquismo en escuelas han demostrado reducciones de hasta 18.2% en las exacerbaciones observadas en niños en Escocia, mientras que EE.UU se considera que hasta 200000 casos al año en niños se relacionan con padres fumadores (50)(51).

Los pacientes que sufren una exacerbación debido a las múltiples condiciones clínicas que poseen y los factores de riesgo que presentan deben tener un seguimiento estrecho tratando de actuar a través de los factores modificables como son la adherencia al tratamiento, evitar la exposición a determinados alérgenos, así como verificar nuevamente la técnica de uso de inhaladores (52).

PROGRAMAS DE ATENCIÓN INTEGRAL

Cada vez más la Organización Mundial de la Salud (WHO) reúne todos sus esfuerzos en las enfermedades crónicas transmisibles dado que a medidas que se van realizando estudios, cada vez se demuestra que la mayoría de paciente no recibe o no tiene el control adecuado de su enfermedad generando inmensas cargas

sobre la situación económica y asistencial de los diferentes sistemas de salud, así como discapacidad y mortalidad temprana en los pacientes.

La OMS explica que esta ineficiencia en el manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles se explica a partir de los cambios en el perfil epidemiológicos de los países en vía de desarrollo donde lo común era hacer frente a las enfermedades infecciosas que fueran la principal causa de mortalidad por largo tiempo y como los sistemas se acomodaron para hacerles frente, sin embargo, actualmente esta no es la realidad por lo que se requieren cambios de fondo

Con las diferentes experiencias piloto vividas en diferentes países con programa que integran un equipo multidisciplinario y que tienen la capacidad de ofrecer al paciente las mejores estrategias de diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, educación y seguimiento, se considera que al aplicarse como un todo proveen un estándar de calidad muy alto para la atención de pacientes

El asma es una de las patologías que se han escogido para la realización de programas de cuidado crónico integral lo cual ha permitido aportar evidencia como una estrategia capaz de diseminar la implementación en todas las latitudes; mostrando a partir de resultados positivos mejoras en el manejo de los pacientes y disminución de los costos. Una revisión sistemática realizada por Steuten y cols mostró mejoría en la utilización de los recursos y algunos aspectos del autocuidado del paciente sin impacto a nivel de función pulmonar o síntomas sin embargo se incluyó una cantidad pequeña de estudios (53), mientras que Lemmens y cols mostraron que tanto en asma y EPOC había mejoría en la calidad de la vida y disminución del riesgo de hospitalización pero no disminuía las visitas a urgencias(54).

Una revisión sistemática de Cochrane con 20 estudios en su mayoría estudio aleatorizados concluye que hay un efecto positivo pequeño en cuanto a mejoría de la calidad de vida y en la severidad del asma también con un impacto favorable en las pruebas de función pulmonar (6)

Uno de los principales acercamientos al programa de atención integral en asma en Colombia se realizó en una población pediátrica evaluando calidad de vida tanto en los pacientes como en sus padres demostró no solo resultados estadísticamente significativos en estos desenlaces sino también en número de hospitalizaciones y consultas por urgencias (7)

El programa ASMAIRE cuenta con un grupo interdisciplinario compuesto por neumólogo con experticia en el manejo de asma, terapeutas respiratorias

especializadas en rehabilitación pulmonar también encargadas de entrenamiento en el uso de los inhaladores y una enfermera profesional encargada del seguimiento de los pacientes, la educación, recomendaciones y asignación de citas mensuales y quincenales en caso de pacientes con difícil control

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la efectividad del programa ASMAIRE (Programa de Atención Integral, Rehabilitación y Educación del paciente con asma) de la Fundación Neumológica Colombiana, para disminuir el número de exacerbaciones severas de asma durante el primer año de seguimiento.

1. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar el número exacerbaciones en los pacientes con al menos una, durante el año previo de ingreso a ASMAIRE con el número exacerbaciones durante el año de seguimiento.
- Comparar el número exacerbaciones en los pacientes que tenía el año previo de ingreso a ASMAIRE, al menos una exacerbación de asma con el número exacerbaciones durante el año de seguimiento, según la severidad del asma (GINA).
- Evaluar la estancia hospitalario medida en días y su cambio en el promedio, en los pacientes que tenía el año previo de ingreso a ASMAIRE, al menos una hospitalización y compararlo con el promedio de días de estancia hospitalaria durante el año de seguimiento.
- Evaluar los cambios en la calidad de vida medidos con el cuestionario mAQLQ, después de un año ingresar a ASMAIRE.
- Evaluar el cambio en el control del asma según el cuestionario ACT entre el ingreso y luego del año de seguimiento en el programa ASMAIRE.
- Evaluar el Cambio en el VEF₁ entre la espirometría de ingreso y luego del año de seguimiento en el programa ASMAIRE.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes asmáticos pertenecientes a ASMAIRE

7. METODOLOGÍA

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte histórica, con un diseño del estudio de “antes después” (o pre-post) en el cual cada sujeto actúa como su propio control. En el momento del ingreso al programa se registraron las variables de hospitalización por causa respiratoria y estancia hospitalaria en el año anterior al ingreso a ASMAIRE ADULTOS (por interrogatorio y/o solicitud del resumen de la historia clínica para confirmar el dato), y los mismos datos fueron comparados y registrados de forma prospectiva durante el primer año de seguimiento posterior al inicio del programa. Se midieron otras variables basales al momento de ingreso al programa como el cuestionario de calidad de vida mAQLQ y el control del asma con el cuestionario ACT y se compararon estas mismas variables con las obtenidas un año después del seguimiento.

7.2 POBLACIÓN

La población del estudio son todos aquellos pacientes incluidos en el programa ASMAIRE adultos siendo la población referencia ellos mismos 12 meses previos al ingreso del programa. Dado que se tomarán todos los pacientes la muestra es la población general

Los criterios de inclusión son:

- Pacientes mayores de 18 años un año previo al ingreso del programa ASMAIRE
- Diagnóstico de asma previo definido por las guías GINA por la presencia de síntomas respiratorios consignados allí y confirmación de limitación al flujo aéreo variable mediante espirometría realizado por Neumólogo
- Pacientes del programa ASMAIRE adultos de la fundación neumológica colombiana
- Pacientes con al menos una exacerbación que requirió hospitalización durante el último año previo al ingreso al programa

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes que se hayan perdido en el seguimiento en el periodo de 1 año tanto antes como después de haber ingresado al programa
- Paciente con síndrome de sobreposición EPOC/Asma
- Paciente con otras patologías pulmonares como neumonías intersticiales y fibrosis pulmonar
- Pacientes asmáticas embarazadas
- Pacientes asmáticos con cáncer de pulmón u enfermedades avanzadas que no permitieran un adecuado seguimiento o que se encontraban en manejo paliativo

7.3 VARIABLES

Variable	Definición	Tipo y naturaleza	Operacionalización	Fuente
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona, hasta la actualidad.	Cuantitativa Razón	Años	Historia clínica
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa nominal	0 hombre 1 mujer	Historia clínica
Severidad de asma	- Síntomas diurnos más de 2 días por semana y	Cualitativa ordinal	0 leve	Historia clínica

	<p>nocturnos más de 3 a 4 veces por mes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso de b2 agonistas más de dos días por semana con mínima limitación para el ejercicio (VEF₁>80% del valor predicho. - VEF₁/CVF normal. <p style="text-align: center;">O</p> <p>Tratamiento: 1 controlador (corticosteroide inhalado a dosis bajas/antileucotrieno</p>			
	<ul style="list-style-type: none"> - SÍNTOMAS DIARIOS CON USO DE <u>B2</u> AGONISTA DIARIAMENTE. - Síntomas nocturnos más de 1 vez por semana y con alguna limitación para el ejercicio. vef₁>60% pero menor de 80%. 		1 moderado	

	<ul style="list-style-type: none"> - VEF₁/CVF disminuida en 5%. O tratamiento: - Corticosteroide inhalado a dosis intermedia - Corticosteroide inhalado a dosis bajas +beta-2 de acción prolongada o antileucotrieno 			
	<p>Síntomas continuos, uso de β2 agonista varias veces al día con síntomas nocturnos frecuentes 7 veces por semana con limitación para el ejercicio.</p> <p>VEF₁<60%</p> <p>VEF₁/CVF disminuida más de 5%.</p> <p>O</p> <p>Tratamiento:</p>		2 Severo	

	<p>Corticosteroide inhalado a dosis alta</p> <p>Corticosteroide inhalado a dosis intermedias a altas+ beta 2 de acción prolongada+ antileucotrieno o teofilina</p>			
<p>Evaluación funcional:</p> <p>VEF₁ antes de entrar al programa asmaire</p>	<p>Volumen de aire exhalado durante el primer segundo durante una espiración forzada antes de entrar al programa ASMAIRE</p>	<p>Variable cuantitativa continua</p>	<p>LITROS</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>VEF₁ después de entrar al programa ASMAIRE</p>	<p>Volumen de aire exhalado durante el primer segundo durante una espiración forzada después de entrar al programa ASMAIRE</p>	<p>Variable cuantitativa continua</p>	<p>LITROS</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>Relación VEF₁/CVF antes de entrar a ASMAIRE</p>	<p>Relación entre la CVF observada y el volumen exhalado en el primer segundo (VEF₁) antes de entrar al programa ASMAIRE</p>	<p>Variable cuantitativa</p>	<p>(%)</p>	<p>Historia clínica</p>

Relación VEF1/CVF después de entrar a ASMAIRE	Relación entre la CVF observada y el volumen exhalado en el primer segundo (VEF1) después de entrar al programa ASMAIRE	Variable cuantitativa	(%)	Historia clínica
Diferencia en la respuesta postbroncodilatador entre la espirometría inicial y control	Porcentaje de cambio del VEF ₁ en la respuesta broncodilatadora entre la espirometría inicial y la realizada posterior al ingreso al programa	Variable cuantitativa	(%)	Historia clínica
Calidad de vida antes de entrar al programa ASMAIRE	Calidad de vida medida por miniAQLQ antes de entrar al programa ASMAIRE	Cuantitativa ordinal	0=1, 1=2, 2=3, 3=4, 4=5, 5=6, 6=7	Historia clínica
Calidad de vida después de entrar al programa ASMAIRE	Calidad de vida medida por miniAQLQ después de entrar al programa ASMAIRE	Cuantitativa ordinal	0=1, 1=2, 2=3, 3=4, 4=5, 5=6, 6=7	Historia clínica
Mortalidad	Mortalidad asociada a asma posterior al ingreso al programa ASMAIRE	Cualitativa nominal	0 no 1 Si	Historia clínica

Comorbilidades (dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona y su interacción)	Presencia de otras enfermedades crónicas	Cuantitativa Razón	0 sin comorbilidades 1 1 comorbilidad 2 dos o más comorbilidades	Historia clínica
Control del asma antes de ingresar al programa ASMAIRE	Control del asma medido por cuestionario ACT antes de ingresar al programa	Cuantitativa Razón		Historia clínica
Control del asma antes de ingresar al programa ASMAIRE	Control del asma medido por cuestionario ACT antes de ingresar al programa	Cuantitativa Razón	0 >19 adecuado control del asma 1 < 19 mal control del asma	Historia clínica
Control del asma después de ingresar al programa ASMAIRE	Control del asma medido por cuestionario ACT después de ingresar al programa	Cualitativa nominal	0 >19 adecuado control del asma 1 < 19 mal control del asma	Historia clínica
Tiempo de hospitalización en sala general antes de entrar al programa ASMAIRE	Tiempo de hospitalización en el servicio de medicina interna o neumología por empeoramiento de su asma para recibir tratamiento y atención médica hasta su resolución.	Variable cuantitativa discreta	Estancia en días	Historia clínica
Tiempo de hospitalización en sala general después de	Tiempo de hospitalización en el servicio de medicina interna o	Variable cuantitativa discreta	Estancia en días	Historia clínica

entrar al programa ASMAIRE	neumología por empeoramiento de su asma para recibir tratamiento y atención médica hasta su resolución.			
Ingresos a hospitalización en sala general antes de entrar al programa ASMAIRE	Todo ingreso del paciente al servicio de medicina interna o neumología por empeoramiento de su asma para recibir tratamiento y atención médica hasta su resolución en el año previo a entrar a ASMAIRE	Variable cualitativa (SI/NO) tipo evento repetitivo	0= SI, 1 = NO	Historia clínica
Ingresos a hospitalización en sala general después de entrar al programa ASMAIRE	Todo ingreso del paciente al servicio de medicina interna o neumología por empeoramiento de su asma para recibir tratamiento y atención médica hasta su resolución en el año posterior a entrar a ASMAIRE	Variable cualitativa (SI/NO) tipo evento repetitivo	0= SI, 1 = NO	Historia clínica
Hospitalización en UCI antes de ingresar al programa ASMAIRE	Todo ingreso del paciente al servicio de UCI por empeoramiento de su asma para	Variable cuantitativa discreta	Número de hospitalizaciones en UCI	Historia clínica

	recibir tratamiento y atención médica hasta su salida de la UCI antes de entrar al programa ASMAIRE			
Hospitalización en UCI después de ingresar al programa ASMAIRE	Todo ingreso del paciente al servicio de UCI por empeoramiento de su asma para recibir tratamiento y atención médica hasta su salida de la UCI después del programa ASMAIRE	Variable cuantitativa discreta	Número de hospitalizaciones en UCI	Historia clínica
Ventilación mecánica	Todo episodio de exacerbación de asma que haya requerido ventilación mecánica expresado en el número de días de ventilación mecánica	Variable cuantitativa discreta	Días de ventilación mecánica	Historia clínica
Utilización de los servicios de Urgencias antes de entrar al programa ASMAIRE	Consulta al servicio de urgencias por empeoramiento del asma.	Variable cuantitativa discreta	Número de consultas al servicio de urgencias	Historia clínica
Utilización de los servicios de Urgencias después de	Consulta al servicio de urgencias por	Variable cuantitativa discreta	Número de consultas al servicio de urgencias	Historia clínica

entrar al programa ASMAIRE	empeoramiento del asma.			
Consultas no programadas	Asistencia al servicio de neumología pediátrica o consulta de medicina interna o neumología por empeoramiento de los síntomas del asma.	Variable cuantitativa discreta	Número de asistencias a consultas no programadas	Historia clínica

7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descripción general de la muestra. Para las variables continuas, se evaluará el supuesto de normalidad por la prueba de Kolmogorov Smirnov y Shapiro Wilk. Si se confirma este supuesto se utilizarán promedios y desviaciones estándar y de lo contrario medianas y rangos intercuartílicos. Para las variables de naturaleza cualitativa se calcularán proporciones.

Se realizará la comparación de las variables previas al ingreso y durante el primer año del ingreso al programa ASMAIRE. Para la comparación de medias de muestras relacionadas, si las variables tienen distribución normal se utilizará la prueba T pareada, de lo contrario la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon.

La comparación de la proporción de las hospitalizaciones se realizará con la prueba Chi cuadrado método exacto. Para la comparación del cuestionario de calidad de vida se calcularán las diferencias y los intervalos de confianza del 95% entre la medición inicial y al año del ingreso al programa.

Todos los valores de p serán de dos colas y los valores menores a 0.05 serán considerados estadísticamente significativos. Los intervalos de confianza serán calculados tomando un nivel del 95%. Se utilizará el software estadístico SPSS versión 15

La frecuencia de exacerbaciones leves, moderadas y severas se comparará en el año antes y después de ingresar a Asmaire usando densidades de incidencias y modelos uni y multivariados de regresión de Poisson.

Se utilizarán los paquetes estadísticos de SPSS vs 22 y Stata Vs 11.

7.5 PROGRAMACIÓN

Cada viernes de 2 a 5 de la tarde durante 2 meses se hará revisión de la base de datos del programa ASMAIRE y de las historias clínicas de la consulta externa en caso de requerir datos extra, todo esto realizado por uno de los investigadores.

8. ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN

Hasta el momento no hay ningún estudio que permita darle validez a un programa de atención integral en paciente con asma en pacientes residentes de grandes alturas y en nuestro país, por lo tanto, consideramos que este estudio permitirá evaluar este tipo de estrategias, para ser usadas en otras instituciones de salud especialmente en Colombia donde no hay antecedentes de estudios similares.

Gracias a que el programa ASMAIRE cuenta con un número importante de pacientes la muestra es de un tamaño considerable, con buena representación de las diferentes características sociodemográficas y clínicas, lo cual confirma la amplia variedad de síntomas, signos clínicos y hallazgos en los estudios diagnósticos

Para la evaluación de diferentes variables como control del asma y calidad de vida se usaron cuestionarios validados internacionalmente.

Dentro de las posibles limitaciones el tipo de estudio “antes y después” al no tener un grupo control diferente de los mismos pacientes que son intervenidos plantea cuestionamientos a la validez interna. Sin embargo, dado que éticamente no podríamos tener un grupo que no recibiera la intervención, creemos que es uno de los tipos de estudios aceptados en este contexto incluso siendo usado en revisiones sistemáticas.

Otra de las limitaciones se debe a que los datos son obtenidos de historias clínicas que en su mayoría se encuentran diligenciadas de manera completa; sin embargo, puede ser difícil la corroboración de algunos datos como hospitalizaciones previas que sean extrainstitucionales por subregistro.

9. CONTROL DE SEGOS

Posible sesgo	Medida tomada para reducir el riesgo del sesgo
<p>sesgo de mala especificación: usar un método estadístico incorrecto para medir los desenlaces bajo estudio</p>	<p>Se midieron las densidades de incidencia, con el fin de obtener el máximo rendimiento del análisis de los eventos presentados (exacerbaciones) y debido a la sobre dispersión de esta medida (las desviaciones estándar fueron superiores a los promedios) se analizaron por una regresión binomial negativa.</p>
<p>Sesgo de selección: los grupos de comparación no cumplen el criterio de comparación contrafáctica y existen otras variables que pueden explicar la diferencia en los desenlaces que se distribuyen de manera heterogénea entre los grupos que se comparan</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión que disminuyeran el riesgo de que variables ajenas a la intervención pudieran afectar los desenlaces 2. Se eligieron casos nuevos (incidentes): pacientes que ingresaron por primera vez al programa Asmaire y se evaluaron durante el primer año de estar en el programa. 3. Se analizaron los desenlaces que contaban con la información completa (exacerbaciones), los desenlaces (ejemplo: calidad de vida, Asthma Control Test, días de estancia hospitalaria y función pulmonar, que tenían más del 20% de valores faltantes, no se incluyeron en el análisis estadístico. 4. Se realizó un análisis multivariado mediante una regresión binomial negativa para ajustar por otras variables distintas al programa Asmaire

	que pudiesen estar explicando el efecto sobre los desenlaces evaluados
Sesgo de información o de mala clasificación: errores en la medición de los desenlaces	Se escogieron desenlaces con baja probabilidad de error en la medición, como número de hospitalizaciones, número de consultas a urgencias, número de ingresos a unidades de cuidado intensivo y número de consultas prioritarias (no programadas). Los otros desenlaces que finalmente no fueron analizados también tenían métodos validados de medición como fueron los cuestionarios de calidad de vida seleccionados y la función pulmonar (estos dos últimos medidos por personal certificado y mediante instrumentos de medición válido)
Sesgo de regresión a la media: generado por frecuencias extremadamente altas antes de la intervención en los desenlaces evaluados que se reduzcan más por un fenómeno estadístico u homeostático que por efecto de la intervención bajo estudio	Por tratarse de un estudio tipo antes y después, sin un grupo control, existe un riesgo inherente para este sesgo. Sin embargo, dada la magnitud del efecto observado es muy improbable que los resultados sólo puedan explicarse por el fenómeno de regresión a
Sesgo de confusión: generado por variables distintas a la intervención (programa Asmaire) presentes en la población estudiada y que puedan ser las responsables del efecto observado	Las variables que potencialmente podrían generar sesgo de confusión fueron controladas mediante un análisis multivariado para ajustar por las mismas. Estas variables fueron: Sexo, edad, EPS, Severidad el asma, oxigenoterapia crónica, estado civil, nivel educativo, tabaquismo, Enfermedad Coronaria, Enfermedad Vascular periférica, eventos cerebro vasculares, Enfermedad Renal, Diabetes, Cáncer, rinitis, sinusitis, poliposis nasal, enfermedad acido péptica, Reflujo gastroesofágico, Obesidad, Apnea obstructiva del sueño,

	artritis o artrosis, hipertensión arterial sistémica, osteoporosis, índice de masa corporal, valores espirométricos
--	---

10. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Toda la información obtenida de las historias clínicas será manejada únicamente por los investigadores, en calidad de información confidencial y en ningún momento se hará público el nombre de los pacientes ni algún tipo de dato que pueda revelar la identidad de los mismos y se asignará un número a cada paciente por lo que no requiere firma de consentimiento informado.

Este tipo de estudio está clasificado como “Sin riesgo” según la resolución 8430 de 1993, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos, y que no realizará ninguna intervención ni modificación a las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos estudiados.

Para dar cumplimiento a lo establecido en la Resolución 2378 de 2008, todos los investigadores asociados a la propuesta cuentan con certificación en Buenas Prácticas Clínicas vigente.

Este estudio se ciñe a los postulados de la Declaración de Helsinki versión 2013,8 ya que cumple con las pautas de confidencialidad. El estudio no supone, además, ningún tipo de intervención en los pacientes y el protocolo será revisado por el personal de la Subdirección de Estudios Clínicos y Epidemiología Clínica y por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana.

Todos los resultados sean favorables o desfavorables serán publicados según la declaración de Helsinki.

11. PRESUPUESTO

- **Gastos por personal**

Nombre	Formación académica	Función	Dedicación semanal	Número de semanas	Recursos	Total
Diego Molina Castro	Médico Residente de Medicina Interna	Investigador	10 horas	12 semanas	\$ 32.000/hora	\$ 3.840.000
Mauricio González	Médico internista neumólogo epidemiólogo clínico	Investigador	2 horas	6 semanas	\$ 51.000/hora	\$ 612.000
Luis Fernando Giraldo	Médico internista neumólogo epidemiólogo clínico	Coinvestigador	2 horas	6 semanas	\$ 67.000/hora	\$ 804.000
Mauricio Durán	Médico internista neumólogo	Coinvestigador	1 hora	4 semanas	\$ 51.000/hora	\$ 204.000

- **Gastos materiales**

Materiales	Justificación	Fuente	Total
Impresiones	Impresión del protocolo	Autofinanciado	50000
Empastado	Empastado del trabajo final	Autofinanciado	30000
Total			80000

- **Gastos totales**

Materiales	Fuente	Total
Materiales	Autofinanciado	80000
Personales	Autofinanciado	0
Total		80000

12. PRODUCTOS ESPERADOS

Presentación de una ponencia (poster u oral) en congreso internacional

Presentación de una ponencia (poster u oral) en congreso nacional

Publicación en una revista indexada

14.RESULTADOS

Se analizaron 715 pacientes. De estos el 71,7% (513) fueron mujeres y el 28,3% (202) hombres, con un promedio de edad de 54,8 años \pm 17,9 y una mediana de 57 años.

Tabla1. Características generales de la población a estudio

	n	%	Si n (%)	No n (%)	Sin información n (%)
SEXO					
Femenino	513	71,7	-	-	-
Masculino	202	28,3	-	-	-
ESTADO CIVIL					
Casado	24	3,4	-	-	-
Unión libre	377	52,7	-	-	-
Separado	48	6,7	-	-	-
Soltero	158	22,1	-	-	-
Viudo	107	15	-	-	-
SEVERIDAD DEL ASMA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO					
Leve	42	5,9	-	-	-
Moderada	417	58,3	-	-	-
Severa	256	35,8	-	-	-
COMORBILIDADES					
Tabaquismo	-	-	93 (13)	474 (66,3)	148 (20,7)
Enfermedad coronaria	-	-	58 (8,1)	657 (91,9)	-
Eventos cerebrovasculares	-	-	12 (1,7)	703 (98,3)	-
Enfermedad renal	-	-	6 (0,8)	709 (99,2)	-
Diabetes	-	-	58 (8,1)	657 (91,9)	-
Cáncer	-	-	12 (1,7)	703 (98,3)	-
Rinitis, sinusitis, pólipos	-	-	233 (32,6)	482 (67,4)	-
Enfermedad ácido péptica	-	-	106 (14,8)	609 (85,2)	-
Obesidad	-	-	170 (32,8)	545 (76,2)	-
Apnea	-	-	170 (23,8)	545 (76,2)	-
Problemas articulares	-	-	79 (11)	635 (88,8)	1 (0,1)
Hipertensión arterial	-	-	114 (15,9)	453 (63,4)	148 (20,7)
Osteoporosis	-	-	21 (2,9)	546 (76,4)	148 (20,7)

La severidad del asma al momento del ingreso al programa fue clasificada como leve, moderada y severa con una prevalencia de 5,9% (42), 58,3% (417) y 35,8% (256) respectivamente.

En promedio se identificaron 1,3 comorbilidades por cada paciente estudiado, entre las cuales se encuentran: enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, eventos cerebrovasculares, enfermedad renal, diabetes, cáncer, rinitis sinusitis o pólipos, enfermedad ácido péptica, obesidad apnea, problemas articulares, hipertensión arterial y osteoporosis. De estas la rinitis, sinusitis o pólipos fue la comorbilidad que con mayor frecuencia se identificó 32,6% (233) seguida de obesidad 23,8% (170) y obesidad 23,8% (170). En la tabla 1 están descritas las características generales de la población estudiada.

En la Tabla 2 se presenta el análisis bivariado relacionado con la presentación de exacerbaciones un año antes y después del ingreso al programa ASMAIRE. No fue posible analizar el promedio de estancia hospitalaria, el cambio en la calidad de vida ni en el cambio en el VEF1 posterior al ingreso al programa, dado la ausencia de más del 30% de los datos en cuanto a días de estancia y casi el 50% de los datos del VEF1 post ASMAIRE a partir de la historia clínica. Se evidenció una reducción del riesgo posterior al ingreso al programa ASMAIRE en la necesidad de consultas a la EPS, hospitalizaciones e ingreso a UCI, del 56% (263 vs 131, IRR 0,44 IC 95%:0,34;0,58 $p < 0,001$), 74% (298 vs 81, IRR 0,26 IC 95%:0,19;0,34 $P < 0,001$) y 99,9% (127 vs 9, IRR 0,06 IC 95%:0,03;0,13 $p 0,0$), respectivamente. En relación a la necesidad de consultar a urgencias no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (679 vs 582, IRR 0,91 IC 95%:0,78;1,06 $p 0,23$). En la tabla 3 se resumen las frecuencias absolutas de los diferentes desenlaces estudiados.

Tabla 2. Análisis bivariado riesgo de exacerbaciones antes y después del ingreso a ASMAIRE

Exacerbaciones	IRR	IC 95%	p
Consultas a EPS	0,44	0,34; 0,58	<0,001
Consultas a urgencias	0,91	0,78; 1,06	0,23
Hospitalizaciones	0,26	0,19; 0,34	<0,001
Ingreso a UCI	0,06	0,03; 0,13	0,0

Tabla 3. Frecuencias absolutas antes y después del ingreso al programa ASMAIRE.

	INGRESO ASMAIRE	
	Año previo	Año posterior
Consultas a EPS	263	131
Consultas a urgencias	679	582
Hospitalizaciones	298	81
Ingreso a UCI	127	9

Para el análisis multivariado, se tuvieron en cuenta aquellas variables con una $p < 0.25$, que pudieran generar un efecto confusor, entre las que se encontraron: edad al ingreso del programa, algunas EPS (EPS - A y EPS - B), nivel de educación universitario, años de diagnóstico de la enfermedad, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y VEF1 antes del ingreso al programa.

Tabla 4. Análisis multivariado riesgo de exacerbaciones antes y después del ingreso a ASMAIRE

Exacerbaciones	IRR	IC 95%	p
Consultas a EPS	0,44	0,32; 0,61	<0,001
Consultas a urgencias	0,83	0,71; 0,98	0,029
Hospitalizaciones	0,31	0,23; 0,42	<0,001
Ingreso a UCI	0,07	0,03; 0,14	<0,001

En la Tabla 4 se presentan los resultados del análisis multivariado. A diferencia de los resultados arrojados por el análisis bivariado, los resultados reportados por el análisis multivariado fueron estadísticamente significativos en los cuatro desenlaces estudiados, consulta a EPS, consultas a urgencias, hospitalizaciones e ingresos a UCI, correspondientes a una reducción del riesgo posterior al ingreso al programa ASMAIRE del 66% (263 vs 131, IRR 0,44 IC 95%:0,32;0,61 $p < 0,001$), 17% (679 vs 582, IRR 0,83 IC 95%:0,71;0,98 $p = 0,029$), 69% (298 vs 81, IRR 0,31 IC 95%:0,23;0,42 $P < 0,001$) y 99,9% (127 vs 9, IRR 0,06 IC 95%:0,03;0,14 $p < 0,001$), respectivamente.

15. DISCUSION

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la efectividad para disminuir la presencia de exacerbación posterior al primer año de ingreso al programa ASMAIRE, al analizar los resultados aportados por el análisis multivariado se observa que se presentó una disminución en la aparición de exacerbaciones posterior al año de ingreso en los cuatro desenlaces presentados; consultas a EPS, urgencias, hospitalización y necesidad de ingreso a UCI en un 56% (0,32 - 0,61 IC 95%) $p < 0,001$, 17% (0,71 - 0,98 IC 95%) $p = 0,029$, 69% (0,23 ; 0,42 IC 95%) $p < 0,001$ y 99% (0,03 ; 0,14 IC 95%) $p < 0,001$ respectivamente, datos que muestran una fuerte reducción en todas las variables estudiadas.

Al evaluar las diferentes variables encontramos que en cuanto a la consulta a EPS ninguna a excepción de pertenecer a la EPS (EPS – B) se comportó como un factor protector esto tal vez explicado por ser EPS -A y EPS - B las prestadoras de salud con mayor cantidad de afiliados en el estudio pudiéndose plantear la posibilidad de que esta última tenga un acceso más oportuno de sus afiliados observándose un comportamiento similar para la variable de consulta a urgencias sin embargo en esta llama la atención que la reducción no tiene la misma fuerza; esto podría llevar a la hipótesis que en nuestro país hay un uso incorrecto del servicio de urgencias y una sensación por parte del paciente de preferencia hacia este frente a una consulta prioritaria. Todas las posibles variables de importancia fueron evaluadas en la variable de hospitalizaciones siendo todas factores protectores incluyendo VEF1/CVF al ingreso mayor y menos años de diagnóstico, mientras que en la reducción de ingreso a UCI una edad menor al ingreso del programa también demostró ser factor protector, se propone también que el mejor control en personas con asma severa que requieren hospitalizaciones en UCI sea la explicación de estos hallazgos.

La gran mayoría de publicaciones acerca este tema son heterogéneas por la medición de diferentes desenlaces como fue demostrado en el metaanálisis realizado por Cochrane (6) la mayoría con metodología de moderada a baja calidad sin embargo se concluye que la mayoría de desenlaces son favorecidos por un manejo integral del asma dejando una puerta abierta a su efectividad en cuanto a disminución de visitas urgencias y hospitalizaciones especialmente explicado porque el mayor estudio aleatorizado de 900 pacientes no mostró claros beneficios en los desenlaces duros pero si en mejor control de la medicación y mejoría sintomática por Galbreath y cols

(55). En este caso los resultados obtenidos para nuestro objetivo evaluado en el estudio provee con evidencia fuerte a favor por el tamaño de la muestra, otros estudios concuerdan con estos hallazgos como Vipul y cols los cuales evaluaron la efectividad en pacientes con más de dos exacerbaciones como una media de visitas y utilización de servicios de urgencias y hospitalización encontrando una reducción de (0.56 1.48 versus 2.62 2.81, $p < 0.0001$) (56) además reportando predictores de visitas a urgencias. Otro estudio con una metodología similar realizado por Fontes y cols en 608 pacientes pediátricos se encontró una importante reducción en el número medio de atención en servicios de urgencia ($p = 0,000$) y en el número medio de hospitalizaciones ($p = 0,000$) compatibles con nuestros datos presentados. Estudios con diseño metodológicos similares que evalúan el impacto económico como el realizado por Weng y cols (57) encontrando que los pacientes en el programa tenían 39.94% menos visitas a urgencias, 46.31% menos hospitalizaciones y 51.74% menos tiempo de estadía apoyando nuestros datos.

La importancia del asma en países desarrollados como Estados Unidos recientemente fue descrito en una revisión de la carga económica del asma donde reportan gastos por persona de \$ 3,266 en 2015, de los cuales \$ 1,830 fueron atribuibles a medicamentos recetados, \$ 640 para visitas al consultorio, \$ 529 para hospitalizaciones, \$ 176 para visitas ambulatorias en el hospital y \$ 105 para visitas a la sala de emergencias. Los gastos para 2013 ascendían a 81.6 millones de dólares (58). Esto ha prendido las alarmas como enfermedad de salud pública con la paulatina aparición de los programas de atención integral (aquellos a cargo de un equipo multidisciplinario en cabeza de un neumólogo con experiencia en el manejo del asma rodeado de enfermeras, terapeutas respiratorias y psicólogas vitales en el seguimiento y la educación del paciente) como medidas para mejorar el control del asma. La Center for Disease Control and Prevention ha logrado reunir los 34 programas en diferentes estados de EE. UU y periódicamente vigila su efectividad utilizando indicadores como días de estancia hospitalaria y consulta a servicios de urgencias, exacerbaciones y calidad de vida teniendo la mayoría resultados positivos. En nuestro medio no contábamos hasta el momento con ningún estudio que evaluara los programas de atención integral y multidisciplinaria, siendo el asma una patología altamente prevalente consideramos que los resultados positivos de este estudio pueden traducirse en la implementación de más programas a través del territorio nacional que como fue demostrado en el estudio lleva a menor uso de servicios de urgencias, hospitalizaciones e ingresos a UCI disminuyendo costos para el sistema de salud que podría ser objeto de otros estudios. La mayoría de las características poblacionales son similares

reportadas en la literatura mundial lo cual hace que sea posible la generalización sin embargo otras características del programa como el entrenamiento de las personas que conforman el grupo disciplinario puede ser una de las principales dificultades a la hora de llevar el programa a otras institucionales.

Este estudio debe valorarse a la luz de múltiples limitaciones, se encuentra el diseño del mismo y el tipo de metodología usada. El diseño del estudio antes y después no cuenta con un grupo control diferente de el mismo lo que lleva a la aparición de sesgos. Igualmente, no pudo completarse todos los objetivos planteados dado la ausencia de información en variables específicas para realizar el análisis, puesto que los diferentes datos fueron recolectados a partir de historias clínicas existentes que en muchas ocasiones no contaban con toda información esperada. Podría además considerarse que un año de seguimiento no es suficiente para evaluar el impacto completo del programa y si este se llevara a largo plazo podría mostrar mayores beneficios. Es un estudio en un único centro dado que no existen otros programas de atención integral al asma como ASMAIRE en la ciudad lo cual incrementa el riesgo de sesgo de selección.

16. CONCLUSIÓN

En conclusión, los resultados sugieren que un programa de atención integral del paciente como ASMAIRE permite disminuir las exacerbaciones de pacientes asmáticos y sus ingresos que requieren consultas a EPS, urgencias, hospitalización y UCI. Estos resultados permitirían la expansión de este tipo de programas y se abriría la puerta para nuevos estudios que evalúen su costo efectividad y el impacto económico en los sistemas de salud además de proveer información acerca del estado del arte en el manejo de pacientes con asma y otras enfermedades crónicas no transmisibles que puedan beneficiarse de un manejo multidisciplinario.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Page PM. Global Strategy For Asthma Management and Prevention. Glob Initiasthma. 2017;<http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strat>.
2. Baiz N, Annesi-Maesano I. Is the Asthma Epidemic Still Ascending? Clin Chest Med. 2012;33(3):419–29.
3. Williams S a, Wagner S, Kannan H, Bolge SC. The association between asthma control and health care utilization, work productivity loss and health-related quality of life. J Occup Environ Med. 2009;51:780–5.
4. Sadatsafavi M, Rousseau R, Chen W, Zhang W, Lynd L, FitzGerald JM. The preventable burden of productivity loss due to suboptimal asthma control: A population -based study. Chest. 2014;145(4):787–93.
5. Guénette L, Breton M-C, Grégoire J-P, Jobin M-S, Bolduc Y, Boulet L-P, et al. Effectiveness of an asthma integrated care program on asthma control and adherence to inhaled corticosteroids. J asthma [Internet]. 2015;52(6):638–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539138>
6. PeytremannBridevaux I, Arditi C, Gex G, Bridevaux P, Burnand B. Chronic disease management programmes for adults with asthma [Internet]. 2015. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=coch&NEWS=N&AN=00075320-100000000-06409>
7. Meza D, Puentes UB, Blanc G, García G, Halley D, Duque AT. Evaluación Del Control Niños Y Sus Padres O Cuidadores En Un Programa De Atención Integral Del Asma (Programa Asmaire Infantil). 2012;15(4):36–42.
8. Fontes MJF, Affonso AGA, Calazans GMC, de Andrade CR, Lasmar LMLBF, Nader CMFF, et al. Impact of an asthma management program on hospitalizations and emergency department visits. J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):412–8.
9. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. Proc Am Thorac Soc. 2009;6(8):712–9.
10. By O, Goldberg M, Doughty D, Lawrence K. At Er la L At Er L. 2007;(June).
11. Medicine R. Front Matter [Internet]. 1991. iii-. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012525440350002X>
12. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93(6):568–74.

13. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon M a, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012;12(1):17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
14. Rodríguez L, Rey J, Herrera, AB et al. Prevalencia de síntomas respiratorios indicativos de asma y asociación con contaminación atmosférica en preescolares de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica*. 2010;30:15–22.
15. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2012;129(4):735–44. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-2196>
16. Manuscript A, Pollution T. *NIH Public Access*. 2013;129(1):3–13.
17. Azzola MC. The role of outdoor air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy. 2001;606–11.
18. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Asthma and lower airway disease Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy : Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;127(3):724–733.e30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.001>
19. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, Mccann DC, Mcguinness D, Hillary CR, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. 2000;356:982–7.
20. Haahtela T. Review article Asthma and atopy – the price of affluence ? 2004;124–37.
21. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;47(1):13–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2013.09.010>
22. Accordini S, Corsico G, Braggion M, Gerbase W. The Cost of Persistent Asthma in Europe : An International Population-Based Study in Adults. 2013;93–101.
23. Spencer M, Williams AE, Insights A. Cost of asthma in the Asia-Pacific region. 2006;15(98):10–6.
24. Network GA. The Global Asthma Report Asthma may affect as many as. 2014.
25. Control A, Wong A, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM, Division RM. ACCEPTED MANUSCRIPT. :1–22.
26. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. 2008;8(march).

27. Yadav M, Stephan S, Bluestone JA. Peripherally induced Tregs – role in immune homeostasis and autoimmunity. 2013;4(August):1–12.
28. Holtzman MJ. Review series Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. 2012;122(8):2741–8.
29. Bonsignore MR, Profita M, Gagliardo R, Riccobono L, Chiappara G, Pace E, et al. Advances in asthma pathophysiology : stepping forward from the Maurizio Vignola experience. 2015;30–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.10011114>
32. Hargreave E. Hase asthmatic responses and airway inflammation. 1989;7–9.
33. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382(9901):1360–72.
34. Singh RK, Pharm MS, Tandon R, Dastidar SG, Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. 2013;0903:1–10.
35. Krouse JH, Krouse HJ. Asthma diagnosis in otolaryngology practice. Pulmonary function testing. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;47(1):33–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2013.09.009>
36. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73.
37. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *Bmj*. 2014;349(nov24 8):g5517–g5517.
38. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455–66.
39. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Cardinale F, Piacentini G, et al. With Asthma. *Eur Respir J*. 2011;37:1366–70.
40. Exacerbation A. 4. Asthma Exacerbation. 2010;20:27–31.
41. Svensson K, Tattersfield A. Low Dose Inhaled Budesonide and Formoterol in Mild The OPTIMA Randomized Trial.
42. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P. Asthma : Current status and future directions Asthma exacerbations : Origin , effect , and prevention. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 128(6):1165–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.024>
43. Griswold SK, Nordstrom CR, Clark S, Camargo CA. Asthma Exacerbations in North American Adults * Who Are the “ Frequent Fliers ” in the Emergency. *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 2005;127(5):1579–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.5.1579>

44. Koga T, Oshita Y, Kamimura T, Koga H, Aizawa H. Characterisation of patients with frequent exacerbation of asthma. *Respir Med.* 2006;100(2):273–8.
45. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST, et al. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a national Web-based survey. 2017;1454–61.
46. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respir Med.* 2007;101(3):481–9.
47. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. 1993;307(October).
48. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Keadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children : A search for etiology. 2001;132–8.
49. Black PN, Ch B, Martin RJ, Farrell DJ, Ph D, Nieman RB, et al. The Effect of Telithromycin in Acute Exacerbations of Asthma. 2006;1589–600.
50. Environmental C, Agency P, Lloyd AC, Denton JE. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant Part B : Health Effects. 2005;
51. Kattan M, Gergen PJ, Eggleston P, Cynthia M, Mitchell HE, York N. Health care education , delivery , and quality Health effects of indoor nitrogen dioxide and passive smoking on urban asthmatic children. 2017;(2):618–24.
52. Suau SJ, DeBlieux PMC. Management of Acute Exacerbation of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;34(1):15–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2015.08.002>
53. Steuten L, Vrijhoef B, Merode FVAN, Wesseling G. Evaluation of a regional disease management programme for patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. 2006;18(6):429–36.
54. Lemmens KMM, Nieboer AP, Huijsman R. REVIEW A systematic review of integrated use of disease- management interventions in asthma and COPD. *Respir Med.* Elsevier Ltd; 2009;103(5):670–91.
55. Galbreath AD, Smith B, Wood PR, Inscore S, Forkner E, Vazquez M, et al. Assessing the value of disease management: Impact of 2 disease management strategies in an underserved asthma population. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2008;101(6):599–607. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60222-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60222-0)
56. Jain V V., Allison R, Beck SJ, Jain R, Mills PK, McCurley JW, et al. Impact of an integrated disease management program in reducing exacerbations in patients with severe asthma and COPD. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd;

2014;108(12):1794–800. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.010>

57. Weng H-C. Impacts of a Government-Sponsored Outpatient-Based Disease Management Program for Patients with Asthma: A Preliminary Analysis of National Data from Taiwan. *Dis Manag* [Internet]. 2005;8(1):48–58. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/dis.2005.8.48>
58. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The economic burden of asthma in the United States, 2008-2013. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(3):348–56.