

11250

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA



NIVELES DE INMUNOGLOBULINA E SÉRICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA

T E S I S

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

QUE PRESENTA

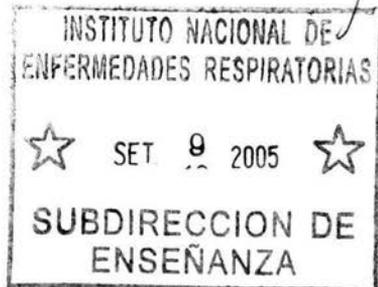
DRA. LOURDES MARÍA DEL CARMEN JAMAICA BALDERAS

Lule Morales

ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA SILVIA LULE MORALES



MÉXICO, D. F.



2005

0348641



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por permitirme vivir y estar presente en los momentos mas difíciles de mi vida.

A Gustavo y Carmelita, mis amados padres, por todo su amor, confianza y apoyo incondicional en cada momento de mi vida. Por su amistad, sus consejos y por no dejarme nunca sola. Por su ejemplo en la forma de vivir la vida, que me ha ayudado a superar las adversidades. Los amo .

A Sergio, Andrea, Laurita, Iliana y Ricardo por su comprensión y amor incondicional. Aún en la distancia están siempre en mi mente deseando siempre que dia a dia forjen su futuro.

A la Dra. Maria Silvia Lule Morales por su enseñarme que “todo se puede” gracias por su apoyo en estos 2 años.

A la Dra. Margarita Salcedo Chavez por su enseñanza y por el tiempo que me brindo para realizar este proyecto.

Al Dr. Sergio Flores Hdez por su amistad, tiempo y por la enseñanza que nos ha brindado en estos 2 años.

A mis compañeros (María, Omar y Manuel) por su amistad y compañía que espero perdure por siempre.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Lourdes Marra del Carmen Jamaica Balderas
FECHA: 29-09-05
FIRMA: Jamaica Balderas

INDICE

Título	1
Antecedentes	2
Planteamiento del problema	36
Justificación	37
Hipótesis	38
Objetivo	39
Diseño de estudio	40
Material y métodos	41
Definición de variables	42
Diagrama de Flujo	43
Validación de datos	44
Resultados	45
Cuadros y Gráficas	47
Discusión	65
Conclusión	66
Referencias	68

TITULO

NIVELES DE INMUNOGLOBULINA E SERICA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON ASMA.

INVESTIGADORES

Investigador responsable: Dra. Maria Silvia Lule Morales

Cargo: Jefa de Servicio de Neumología Pediátrica

Firma:

Investigador principal: Dra. Lourdes María del Carmen Jamaica Balderas.

Cargo: Médico Residente de Neumología Pediátrica.

Firma:

Investigador Asociado: Dra. Margarita Salcedo Chávez.

Cargo: Médico Adscrito de Neumología Pediátrica.

Firma:

Investigador Asociado: Dr. Salomón Sergio Flores Hernández.

Cargo: Médico Cirujano de Tórax. Adscrito al servicio de Broncoscopia
diagnóstica y terapéutica.

Firma:

SEDE

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Servicio de Neumología
Pediátrica.

NIVELES DE INMUNOGLOBULINA E SERICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA.

ANTECEDENTES

EL asma es una enfermedad que afecta a un gran porcentaje de la población mundial, siendo los niños un grupo especialmente vulnerable a este tipo de padecimiento. En dicho sector, se observa un aumento en su incidencia y prevaencia en la mayoría de los países, lo que se constata en la bibliografía anglosajona que estima su prevalencia entre 5% al 10%, lo que la coloca dentro de las cinco primeras causas de ausencia escolar. (1) El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. En Estados Unidos se calcula que aproximadamente 5 millones de niños padecen asma, y ésta afecta a más de 155 millones de personas en todo el mundo (2)

El asma con frecuencia inicia en la infancia, la mayoría de los niños desarrollan esta enfermedad antes de los ocho años y más de 50% antes de los 3 años (3) Se ha descrito que 50% de los niños asmáticos con enfermedad leve presentan una remisión de la sintomatología en la adolescencia; sin embargo, los pacientes mantienen varios grados de obstrucción de las vías aéreas y los síntomas pueden recurrir en la edad adulta. Los niños desarrollan asma con mayor frecuencia cuando la IgE sérica está elevada a los nueve meses de edad; presentan dermatitis atópica o rinitis durante el primer año de vida; requieren ser hospitalizados por infecciones de vías respiratorias inferiores o cuando presentan flujos bajos respiratorios bajos a los seis años de edad (medidos por espirometría).

Los lactantes presentan sibilancias después de sufrir infecciones respiratorias virales, en los años siguientes evolucionan con diferentes patrones de la enfermedad, ya que esta característica puede remitir en la edad preescolar; sin embargo, si este problema se asocia a atopia es mayor la posibilidad de que el niño padezca asma. (4)

En la actualidad, el VSR constituye la primera causa de bronquiolitis y hospitalizaciones secundarias a infección respiratoria de la pequeña vía aérea en niños menores de 2 años. (5)

El asma en el niño y en el adulto cuentan con muchos mecanismos fisiopatológicos en común, sin embargo, existen algunas diferencias importantes tanto anatómicas, fisiológicas, inmunológicas, psicológicas y del desarrollo en relación a la edad que incrementan la vulnerabilidad del niño pequeño a una falla respiratoria y hacen el diagnóstico y el manejo diferente (6).

DEFINICIÓN:

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, representa una causa importante de limitación funcional y de ausentismo escolar. En los últimos años, los conceptos fisiopatológicos de la enfermedad han cambiado, la definición más aceptada es la de “una enfermedad broncopulmonar inflamatoria crónica, caracterizada por episodios recurrentes de sibilancias, disnea, restricción torácica y tos, particularmente durante la noche o muy temprano por la mañana. En individuos susceptibles, estos episodios son usualmente asociados a una importante pero variable obstrucción del flujo aéreo que es con frecuencia reversible ya sea espontáneamente o con tratamiento” (7). Esta definición es muy similar a la publicada por el Global Initiative for Asthma (GINA) (8)

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en pediatría, en algunos países su prevalencia incrementó en los últimos años, pero lamentablemente en muchos casos no se realiza el diagnóstico oportuno y no se proporciona el tratamiento adecuado. Genera una alta demanda de atención en los servicios de urgencias y con frecuencia es motivo de ausentismo escolar. Con el tratamiento apropiado el paciente puede tener una vida familiar, escolar y social satisfactoria, pero si no se trata correctamente, por su curso crónico habrá remodelación fibrótica de las vías aéreas con obstrucción irreversible del flujo aéreo y la consecuente limitación física y social del paciente. (9)

El asma es una condición heterogénea con signos y síntomas que varían según el grupo de pacientes y también varían dentro de cada individuo en el tiempo. (10)

EPIDEMIOLOGIA

En la última década, se ha observado un incremento de la prevalencia que varía entre 2.1 hasta 32.2%, esto a pesar de un mayor entendimiento de la patogénesis y de un mejor tratamiento¹¹

En países desarrollados como Estados Unidos de Norteamérica, es uno de los principales motivos de consulta, tanto en los consultorios como en los servicios de urgencias y se considera que causa 3.4 millones de visitas al médico y 149 mil hospitalizaciones por año¹².

Los estudios epidemiológicos en América Latina han revelado prevalencias variables de 4.1 a 26.9% que pueden deberse a las distintas metodologías empleadas en los estudios o a la influencia de los factores de riesgo^{8, 13, 14}.

En todo el mundo se han realizado múltiples estudios predominantemente de tipo transversal, con la finalidad de determinar la prevalencia del asma y observar su tendencia. Debido a esto en 1991 se creó un estudio denominado International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), fundado para promover las investigaciones epidemiológicas en asma y enfermedades alérgicas por medio de una metodología estandarizada que facilitara la colaboración internacional¹³. La información mundial generada por el ISAAC sugiere un incremento no solo de su frecuencia sino

también de su gravedad, ya que aparentemente han aumentado el número de hospitalizaciones y las descripciones entre 1979 y 1997 muestran que el número absoluto de muertes por asma aumento de 2603 a 5434 ¹³.

En México se han publicado estimaciones de la prevalencia del asma que varían de 2.7% a 34%.

FACTORES ANATÓMICOS

Los factores anatómicos constituyen una parte esencial en la diferencia del comportamiento de la enfermedad del niño vs. el adulto, dentro de dichos factores encontramos los siguientes:

Tamaño menor de las vías aéreas: Esto es evidente hasta aproximadamente los 5 años de edad, 50% de la resistencia total es resultado de este menor tamaño, mientras que en el adulto esto contribuye en menos del 20%.¹⁵

Menor rigidez de la vía aérea: La menor rigidez del cartilago que soporta la vía aérea tanto de los bronquios segmentarios como de la tráquea es menor en la infancia lo que facilita su colapso durante la espiración¹⁶.

Disminución del músculo liso: La cantidad de músculo liso se refiere como desproporcionadamente menor en las vías aéreas de los niños.⁶

Hiperplasia de glándulas mucosas: Se ha reportado un incremento en las glándulas mucosas en los bronquios mayores de los niños comparándose con las glándulas mucosas de los adultos.

Ventilación colateral disminuida: Se han descrito una disminución en los canales bronquioloalveolares de los niños pequeños.¹⁷

Desventajas diafragmáticas: El ángulo de inserción del diafragma es horizontal en contraste a la inserción oblicua en el sujeto adulto, consecuentemente, el diafragma tiende a causar mayor retracción de la caja torácica.¹⁷

FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA

El desencadenamiento de los mecanismos fisiopatológicos de dicha enfermedad está estrechamente relacionado con las interacción de células inflamatorias como los mastocitos, macrófagos, linfocitos "T" y células epiteliales que activan a las células pro inflamatorias como los eosinófilos y neutrófilos a partir de citocinas y quimiocinas, causando daño sobre la integridad epitelial. También se observa un incremento en la respuesta del sistema nervioso autónomo, hipersecreción de moco, cambios en la función mucociliar originando un incremento en el tono del músculo liso bronquial ¹⁸.

La evidencia de que la inflamación es un componente del asma fue inicialmente derivada de los hallazgos de necropsia de pacientes con asma fatal, cuyas vías aéreas mostraron infiltración por neutrófilos, eosinófilos, mastocitos degranulados, engrosamiento de la membrana basal, pérdida de la integridad epitelial y oclusión del lumen bronquial por moco. También se observó hiperplasia e hipertrofia del músculo liso bronquial e hiperplasia de células globosas¹⁹. Se ha observado además la presencia de citocinas y quimiocinas que median la inflamación en el lavado bronquioloalveolar y secreciones pulmonares ²⁰.

Inicialmente se pensaba que estos fenómenos inflamatorios existían exclusivamente en los asmáticos graves que fallecían por una crisis; sin embargo, mediante fibrobroncoscopia se han podido realizar estudios en pacientes con asma leve y se ha comprobado que estas alteraciones existen ya en pacientes con asma leve desde el inicio de la enfermedad²¹ y también en las fases de remisión clínica²².

Algunas citocinas inician las respuestas inflamatorias mediante la activación de factores de transcripción que son proteínas que se unen a la región promotora de los genes. Los factores de transcripción envueltos en la inflamación asmática incluyen el factor nuclear $\kappa\beta$, la proteína activadora 1, el factor nuclear de las células T activadas, la proteína de los elementos de respuesta AMPc y varios miembros de la familia de los factores de transcripción activadores de transducción (STAT). Estos factores actúan como genes que codifican citocinas inflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión y otras proteínas que inducen y perpetúan la inflamación. Los corticosteroides modulan las respuestas inmunoinflamatorias en el asma por inhibición de estos factores de transcripción.²³

INFLAMACIÓN BRONQUIAL.

La inflamación bronquial es la respuesta de un tejido vascularizado ante una agresión. Su fin es reparar y restaurar la función del tejido. En algunos casos la reacción inflamatoria no se resuelve y la inflamación crónica persistente produce remodelado, con lo que el tejido pierde su función.

En la inflamación asmática participan los linfocitos, los mastocitos y unas células que no suelen encontrarse en otros tipos de inflamación: los eosinófilos.

Las complejas relaciones entre las células que intervienen en el proceso inflamatorio se llevan a cabo por medio de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, mientras que los efectos inflamatorios son secundarios a la liberación de mediadores procedentes de distintas células²⁴.

LINFOCITOS

Son células clave en la respuesta inmune adaptativa, coordinan y amplifican las funciones efectoras de las células inflamatorias específicas y no específicas como las células B y los eosinófilos. Los linfocitos B producen y secretan anticuerpos específicos, mientras que los linfocitos T modulan la función de los linfocitos B mediante funciones ayudadoras y supresoras. Existen diferentes tipos de linfocitos T: CD4+ o ayudadores (helper=Th) y CD8+ o citotóxicos (Tc). En los primeros encontramos a su vez diferentes tipos como son Th1 que en presencia de IL-12 o IFN- γ producen IL-2 e IFN- γ , implicados en el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad tardía. Inversamente la IL-4 favorece el desarrollo de linfocitos Th2 que producen IL-4, IL-5 e IL-13 características de desórdenes atópicos. Las células Th0 expresan un amplio rango de citocinas y se consideran las precursoras de los fenotipos TH1, TH2 y TH3. Esta última clase de linfocitos TH3 producen altos niveles de TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) así como IL-4 e IL-10²⁵.

La IL-5 estimula la diferenciación de los eosinófilos en la médula ósea y su liberación al torrente sanguíneo, y junto con la IL-4 aumenta el reclutamiento de los eosinófilos y

su activación. La IL-4 además induce la diferenciación de los linfocitos B hacia la síntesis de IgE²⁶ e induce a los linfocitos T a diferenciarse en Th2.

El IFN-gamma que producen los Th1 inhiben la activación de los linfocitos B y la producción de IgE, y la IL-2 estimula la proliferación de linfocitos T. Ambos subtipos de linfocitos T secretan IL-3 y GM-CSF. Tanto los asmáticos alérgicos como aquellos en los que no se puede demostrar la existencia de alergia comparten un mecanismo inmunopatológico similar, con un perfil Th2 y una participación de células inflamatorias similar²⁷.

EOSINÓFILOS

Son células que provienen de la médula ósea y se regulan por IL-3, IL-5 y GM-CSF, almacenan múltiples mediadores citotóxicos como proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica eosinofílica (ECP), peroxidasa eosinofílica (EPO) y neurotoxina derivada de eosinófilos, también son capaces de sintetizar leucotrienos B₄ y C₄ y factor activador de plaquetas. La MBP puede directamente dañar el epitelio de la vía aérea, intensificar la respuesta bronquial a metacolina y causar degranulación de los mastocitos y basófilos, así mismo actúa como un inhibidor alostérico de los receptores M2 muscarínicos resultando en un incremento de la broncoconstricción mediada vagalmente²⁸.

Los eosinófilos a través de la circulación hacia la vía aérea son atraídos requiriendo la participación de $\beta 1$ y $\beta 2$ integrinas y el antígeno muy tardío 4 (VLA-4) en la superficie celular. La quimiocina RANTES, la proteína inflamatoria de macrófagos 1α y las eotaxinas son centrales en la liberación de los eosinófilos a las vías aéreas.²⁹

Existe una asociación entre la activación de los eosinófilos y la gravedad del asma³⁰. Los eosinófilos pueden liberar potentes mediadores citotóxicos capaces de inducir daño a la mucosa de la vía aérea: radicales libres de oxígeno, leucotrienos, factor activador de plaquetas, proteína catiónica del eosinófilo y una amplia variedad de factores de crecimiento. Los linfocitos Th2 actúan como reguladores de la activación y supervivencia de los eosinófilos a través de la secreción de IL-3 e IL-5. Durante un tiempo se ha atribuido al eosinófilo un papel central en la etiopatogenia del asma, pero recientemente ha sido puesto en duda porque se ha comprobado que la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-5 que logra reducir hasta valores indetectables los eosinófilos en esputo y sangre periférica no tiene efecto sobre la reacción alérgica precoz ni tardía ni reduce la hiperreactividad bronquial³¹.

MASTOCITOS

Se originan en la médula ósea de donde entran a la circulación como CD34+, cuentan con receptores Fc ϵ RI que son de los principales sitios de unión de la IgE en donde el alérgeno induce la liberación de mediadores preformados como la histamina e inicia la síntesis de los metabolitos del ácido araquidónico³². Existen al menos dos subpoblaciones de mastocitos: los que tienen triptasa y los que tienen triptasa y quimasa³³. También contienen proteoglicanos que influyen en la diferenciación y proliferación de las células, su adhesión y motilidad. Así mismo, producen varias citocinas incluyendo IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN- γ y TNF- α . En los pacientes con asma, los alérgenos inhalados desencadenan la liberación de histamina y leucotrienos lo cual causa constricción del músculo liso, esta fase temprana usualmente

se resuelve dentro de una hora, posterior a este tiempo se inicia la fase tardía que favorece la liberación de otras citocinas, sumándose a su efecto otras células inflamatorias como macrófagos, linfocitos, eosinófilos y células epiteliales, entre otras²⁹

NEUTROFILOS

Se originan de precursores mieloides bajo la dirección de IL-3 y GM-CSF, su vida media es de 6 hrs, son las primeras células reclutadas en tejidos infectados en respuesta a citocinas IL-1 y TNF- α , también son un recurso de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α), hematopoyéticas y quimiocinas como IL-8 que pueden reclutar otras células proinflamatorias. Los neutrófilos son una característica prominente en pacientes con asma fatal³⁴ y se ha demostrado su incremento en pacientes con asma severa dependiente de esteroides³⁵. Recientemente se han observado otros cambios a nivel de la vía aérea como un incremento en la vasculatura de la submucosa de la pared de sujetos asmáticos en comparación con sujetos sanos³⁶.

El incremento en el número y tamaño de los vasos contribuye al engrosamiento de la pared bronquial y en consecuencia a un estrechamiento de la luz cuando se produce la contracción del músculo liso³⁷. A este respecto, se ha demostrado un marcador vascular llamado EN4 que hace evidente la angiogénesis como un componente importante de la remodelación de la vía aérea. También se ha demostrado que ante un estímulo específico, la extensión del daño epitelial en el asma, es resultado de la pérdida de la función del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), necesario para la reepitelización del área dañada³⁸.

El fenómeno de remodelación de la vía aérea consiste en el engrosamiento de las paredes de la vía aérea dependiente del tejido submucoso, la adventicia y el músculo liso. Los fibroblastos, protagonistas en este proceso, al ser estimulados por una gran cantidad de citocinas inducen la síntesis de ácido hialurónico y otros proteoglicanos de la matriz extracelular. Factores mitógenos y de crecimiento como el TGF- β , factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento 1 parecido a la insulina y la endotelina 1, además de inducir proliferación fibroblástica, favorecen su conversión a miofibroblastos con una mayor capacidad contráctil³⁹, todo esto aunado a la hipertrofia de músculo liso favorece y agrava el proceso de hiperreactividad bronquial y se ha demostrado su aparición aun en fases asintomáticas del asma.

Por último, los mecanismos neuroefectores también son piezas clave en este proceso, dentro de estos, el sistema colinérgico es el principal neuroefector que induce broncoconstricción mediada por acetilcolina; la cual es producida también por fuentes no neuronales como células epiteliales, endoteliales y sanguíneas favoreciendo el tropismo de células inflamatorias y estructurales. El péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico forman parte del sistema inhibitorio no adrenérgico no colinérgico y las taquicininas como la sustancia P y la neurocinina A forman parte de la parte excitatoria de este sistema, los primeros tienen como principal función la broncodilatación, mientras que los segundos la broncoconstricción, por consiguiente una pérdida en el equilibrio de ambos condiciona hiperreactividad bronquial. Es importante hacer notar que estos mediadores también son producidos por células inflamatorias como eosinófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos y células dendríticas favoreciendo además de broncoconstricción, incremento en la secreción glandular de moco,

incremento de la permeabilidad endotelial y quimiotaxis, potenciando por consiguiente la inflamación.

MACROFAGOS

Están relacionados con el fenómeno de remodelado mediante la secreción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos y TGF- β ⁴⁰.

Daño epitelial.

La afección epitelial es uno de los hallazgos más característicos del asma y se caracteriza por la fragilidad y desprendimiento de las células epiteliales. Se ha comprobado que existe una estrecha relación entre la intensidad del daño epitelial y el grado de hiperrespuesta bronquial en pacientes con asma, lo que parece indicar su relación con la gravedad del asma⁴¹.

Músculo Liso.

El músculo liso no solo se contrae o relaja para modificar el calibre de la vía aérea como respuesta a la acción de otras células, sino que tiene propiedades plásticas que le permiten hiperplasiarse e hipertrofiarse, así como propiedades inflamatorias con capacidad de secreción de mediadores importante en el asma, de tal modo que algunos autores consideran al asma como consecuencia de una disfunción del músculo liso⁴². En el pulmón, el músculo liso se encuentra a lo largo de todas las vías aéreas, desde la tráquea hasta los bronquíolos terminales. El nivel de su tono determina el calibre de las vías aéreas y por tanto, la resistencia al paso de aire a lo largo de ellas.

En las vías aéreas superiores el 25% de la masa celular esta formada por músculo y en las vías aéreas inferiores, el 4-5%.

En la tráquea y en los bronquios principales el músculo liso cierra la parte posterior de los cartílagos que están dispuestos en forma de "U". También puede encontrarse músculo liso en la porción anterior y en fibras orientadas longitudinalmente. En los bronquios de mediano y pequeño calibre, el músculo liso no está dispuesto de una forma puramente circular, sino que se dispone a lo largo de la vía aérea como 2 espirales opuestas en un patrón llamado geodésico⁴³. Esta disposición hace que cuando se contrae el músculo liso no sólo se reduzca el calibre de la vía aérea, sino que también se reduzca su longitud. Se piensa que la rigidez que se produce en la pared bronquial por el edema o por el engrosamiento de la membrana basal podría limitar el acortamiento de la vía aérea y, por lo tanto, aumentar la fuerza con la que se produce la constricción del bronquio. Ésta sería una de las explicaciones para el desarrollo de la hiperrespuesta bronquial en los asmáticos.

Remodelado de la vía aérea.

El remodelado se define como alteración en tamaño, masa o número de los componentes estructurales de un tejido que aparecen durante el crecimiento o en respuesta a un daño o inflamación. El remodelado puede ser beneficioso, durante el crecimiento pulmonar o como respuesta a un daño cuando se produce la cicatrización. Encontraste es inapropiado para mantener la función del pulmón en el asma, en la bronquitis crónica, en el enfisema y en la alveolitis fibrosante⁴³. En este caso el remodelado se produce como consecuencia del daño epitelial recurrente de la vía aérea y de los intentos sucesivos de reparación. Los cambios estructurales que aparecen incluyen daño epitelial, hiperplasia de las glándulas productoras de moco, de los miofibroblastos, del músculo liso y de la vasculatura y engrosamiento de la pared de la vía aérea con fibrosis subepitelial. Además se produce un depósito de colágeno I, colágeno III y fibronectina en la lámina reticularis que solo se ha descrito en el asma, por lo que se sospecha que este cambio es una alteración fundamental ligada a la patogénesis de la enfermedad⁴⁴.

Inicialmente se postuló que el remodelado era un fenómeno siempre secundario a la inflamación, pero recientemente se ha sugerido que el remodelado puede ser independiente de la inflamación e incluso ser un episodio primario en la historia natural de la enfermedad, contribuyendo por sí mismo al desarrollo y persistencia de la inflamación de la vía aérea⁴⁵. Un estudio reciente ha encontrado que la membrana basal ya está engrosada en niños con asma grave y en una proporción similar a la de los adultos asmáticos⁴⁶.

INFLAMACIÓN ALERGICA EN EL ASMA

Observaciones tanto clínicas como epidemiológicas han ligado los anticuerpos IgE a la severidad del asma¹⁷. Para iniciarse la síntesis de IgE es importante que los alérgenos tengan contacto con células dendríticas de la vía aérea, las cuales migran hacia los linfonodos donde presentan el antígeno a las células T y B. Las interacciones entre estas células desencadenan la producción de citocinas y de moléculas coestimuladoras.⁴⁷

Para la síntesis de IgE, es importante la presencia de IL-4 o IL-13 que cuentan con una cadena α similar y usan la misma señal de transducción STAT-6²⁹. La segunda señal es cuando el CD40 en las células B se une a su ligando en las células T (CD40L). Interacciones adicionales ocurren entre señales coestimuladoras como CD28 y B7 y entre la integran a $\alpha 1\beta 2$ y las moléculas de adhesión intercelular 1, lo que puede complementar la activación de las células B. Una vez sintetizados y liberados los anticuerpos IgE circulan en la sangre antes de unirse a sus receptores de alta afinidad (Fc ϵ RI) en la superficie de mastocitos y basófilos y a los de baja afinidad (Fc ϵ RII) en la superficie de linfocitos, eosinófilos, plaquetas y macrófagos²⁹. Se sabe que estos últimos son importantes en la regulación de la síntesis de IgE⁴⁸.

Se sabe que tanto mastocitos, como basófilos pueden secretar IL-4 e IL-13 y expresar el CD40L, sin embargo, la liberación de estas citocinas depende primariamente de la unión de IgE con el alérgeno y estas células amplifican más que inducen la síntesis de IgE.

PATOGÉNESIS

El asma es una enfermedad compleja y variable y en su génesis contribuyen varios factores, genético y ambientales que actuando de manera conjunta influyen a la progresión y expresión de esta enfermedad tan heterogénea caracterizada por la inflamación, obstrucción de la vía aérea e hiperreactividad bronquial recurrente².

Los niños que presentan episodios disneizantes durante los primeros 3 años de vida y persisten más allá de los 6 años tienen niveles significativamente inferiores de función pulmonar, si los comparamos con aquellos niños cuyos síntomas asmáticos empezaron después de los 3 años de edad³.

El diagnóstico de asma es fundamentalmente clínico y su confirmación, relativamente fácil, es determinada por el estudio de la exploración de la función pulmonar. Esto último, que supone similares dificultades en el niño mayor de 6 años que en el adulto, establece un obstáculo añadido en los lactantes y en los niños menores. En ellos la evaluación clínica y de los factores de riesgo (antecedentes familiares y personales y estudios complementarios) determinarán la conclusión de "riesgo probable de asma". La forma de presentación clínica, junto con la demostración de una obstrucción reversible al flujo aéreo, constituye la base sobre la que se sustenta el diagnóstico de asma. El diagnóstico de asma en los niños mayores de 6 años se basa en el estudio de la función pulmonar⁴⁸. En los menores de 6 años, las limitaciones en las pruebas de función pulmonar establecen que el diagnóstico del asma sea clínico y por exclusión, tras un diagnóstico diferencial amplio y complejo⁴⁹.

FACTORES DE RIESGO EN EL ASMA

La gran variabilidad que existe en la prevalencia del asma entre diferentes países, y entre diferentes comunidades de un mismo país hacen pensar que cambios en el hábitat, el ambiente, el estilo de vida hayan introducido factores de riesgo relacionados con la causalidad de la enfermedad.

Se ha puesto especial interés en los factores de riesgo implicados en las primeras etapas de la vida. El sistema inmunitario fetal está ligado a un patrón de citocinas tipo TH2 que le capacita para su supervivencia. La persistencia de este patrón tras el parto parece fomentar la sensibilización alérgica y el asma, lo que lleva a concluir que las situaciones que retrasan la maduración postnatal del sistema inmunitario hacia el equilibrio TH1 / TH2 se han de considerar como factores de riesgo. En este sentido se interpreta el abandono del amamantamiento que durante años se sostuvo en los países desarrollados, o la higiene excesiva que conlleva un retraso del primer contacto con antígenos derivados de gérmenes respiratorios o de la flora intestinal.

Los cambios que ha experimentado la vivienda en el mundo desarrollado han creado los condicionantes idóneos para una mayor proliferación de los ácaros del polvo doméstico, origen del alérgeno más común en las enfermedades atópicas.

No hay pruebas que permitan relacionar la contaminación industrial y la derivada del tráfico de vehículos con el origen del asma, aunque resulta patente su papel como agravante de la enfermedad.

Existe justificación científica para aceptar que la enfermedad surge de la suma de dos factores interrelacionados: predisposición genética y estímulos ambientales. Estos estímulos configuran lo que hoy se denomina factores de riesgo.

Existe una gran preocupación acerca de la identificación de los factores de riesgo del asma, con la intención de disminuir la prevalencia de la enfermedad o por lo menos, mejorar su evolución clínica. Sin, embargo, prevalece una gran confusión entre factores de riesgo y factores desencadenantes de la hiperreacción bronquial. Mientras que los primeros tienen que ver con la causalidad del asma, al inducir inflamación bronquial, los desencadenantes no intervienen en los mecanismos etiopatogénicos del asma, sino que se limitan a un agravamiento de la enfermedad al poner en marcha la hiperreacción bronquial, secundaria al proceso inflamatorio⁵⁰.

FACTORES PRENATALES.

El tabaquismo materno ha sido considerado un factor de riesgo para la presencia de sibilancias durante la vida temprana del niño, inclusive se ha atribuido un menor desarrollo de la vía aérea desde el período de gestación.

Se ha demostrado que los recién nacidos de mujeres fumadores tienen peor función respiratoria y mayor prevalencia de enfermedad respiratoria o sibilancias⁵⁰.

FACTORES POSTNATALES.

Se ha demostrado que los niños que toman leche materna hasta los tres meses de edad tienen menor nivel de IgE a los seis y once años de edad que aquellos que siguieron con alimentación artificial⁵¹.

La ablactación temprana, es decir, antes del 6to mes en el niño con riesgo y antes de 4to mes en el niño sin riesgo se han relacionado con un incremento de alergia⁵⁶.

ALERGENOS DOMESTICOS

Es claro que los alérgenos intradomiciliarios juegan un papel significativo, dentro de estos incluimos los ácaros del polvo, alérgenos animales (perro y gato), cucaracha y hongos. Es por tanto apropiado siempre interrogar a los padres sobre la presencia de estos factores. Los ácaros se encuentran en grandes concentraciones en recámaras, alfombras, peluches y cobertizos. Las cucarachas son ubicuas. Los alérgenos extradomiciliarios los constituyen los pólenes de árboles, malezas, pastos y hongos.

De estos factores de origen doméstico que se relacionan con el asma, el de mayor relevancia es la sensibilización a los alérgenos derivados de los ácaros del polvo doméstico⁵⁰.

Las partículas alérgicas de los ácaros del polvo doméstico, en concreto su alérgeno mayor (Der P I), tienen fácil accesibilidad a las vías respiratorias periféricas, como lo demuestra su presencia en el lavado broncoalveolar y su correlación con su concentración ambiental⁵². Pruebas inhalatorias con alérgenos de ácaro del polvo doméstico en dosis bajas son capaces de aumentar algunos parámetros típicos de la inflamación bronquial del asma: eosinófilos en esputo, eosinófilos EG2+, proteína catiónica de los eosinófilos e IL-5⁵³.

FACTORES GENETICOS

El asma es considerada una enfermedad poligénica o multifactorial, actualmente los factores genéticos están siendo ampliamente estudiados. La mayoría de los investigadores coinciden en que el asma es un desorden genético complejo⁵⁴, por tanto, no puede ser clasificada simplemente con una heredabilidad autosómica dominante, recesiva o ligada al sexo⁷.

Los estudios que han evaluado la enfermedad, han demostrado una relación importante en los siguientes cromosomas o regiones cromosómicas^{16,55}:

GENES CANDIDATOS POTENCIALES PARA ASMA Y ATOPIA.	
Regiones cromosómicas.	Correlación
Cromosoma 1p	IL-12R
Cromosoma 2q	IL-1, linfocitos T citotóxicos
Cromosoma 3p24	Inhibición del STAT-6
Cromosoma 5q23-35	IgE total, niveles de eosinófilos, IL-4, IL-5, IL-13, CD14, B2-ADR, GM-CSF
Cromosoma 6p21-23	Complejo mayor de histocompatibilidad, TNF- α
Cromosoma 7q11-14	Receptor de cadena γ de la célula T
Cromosoma 11q	Fc ϵ R1 β , CC-16
Cromosoma 12q	STAT-6, NOS-1, IFN- γ , SCF
Cromosoma 13q	FLAP
Cromosoma 14q11-13	TCR- α/β , MCC Inhibidor del factor nuclear
Cromosoma 16p11-12	IL-4R α
Cromosoma 20p	ADAM33

Es importante considerar que cada uno de estos genes es sólo un contribuyente individual a la predisposición y se requiere la presencia de factores medioambientales para su expresión y manifestación como enfermedad.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para asma, pero realmente pocos han sido confirmados.

De los factores predisponentes, la atopia es fundamental y es definida como la predisposición genética para producir IgE en cantidades anormales en respuesta a alérgenos ambientales.

La respuesta atópica es un desbalance hacia una respuesta Th2. Los prematuros se relacionan con una disminución de atopia aparentemente por los estímulos infecciosos secundarios a la hospitalización, generando una inclinación hacia una respuesta Th1.

INFECCIONES

Tanto el feto como el recién nacido tienen una respuesta inmuneológica de tipo TH2 una situación que favorece el fenotipo ligado al asma: producción de IgE, eosinofilia y atopía. Fisiológicamente esta situación inmunológica cambia hacia el patrón TH1 en el primer año de vida, por el contacto con antígenos bacterianos. Un retraso en la aparición de infecciones puede perpetuar el patrón TH2 del recién nacido, favoreciendo la aparición del asma por sensibilización a los primeros alérgenos con los que se contacta, como la leche de vaca o los ácaros del polvo doméstico⁵⁷.

En el estudio de cohorte de Tucson, los niños que tuvieron infecciones respiratorias sin sibilancias, especialmente neumonías y traqueobronquitis, en los primeros años de vida, presentaron, a los seis años de edad, una menor frecuencia de pruebas cutáneas positivas ante alérgenos comunes y una cifra menor de IgE sérica total⁵⁸.

El grupo de mayor reto en el diagnóstico son los lactantes ya que frecuentemente presentan sibilancias secundarias a procesos virales. En el estudio de Tucson en el que se incluyeron más de 1200 niños nacidos entre 1980 y 1984, los investigadores analizaron las sibilancias recurrentes, el estado atópico y la función pulmonar en niños con infección viral (virus sincicial respiratorio VSR) de vías respiratorias en los primeros 3 años de vida, encontrando que éstas se asociaban con un riesgo incrementado de sibilancias a los 6 años de edad y sobre los 11 años de edad. El riesgo de sibilancias fue inversamente relacionado a la edad de los niños y dicha infección dejaba de ser un riesgo al alcanzar los 13 años de edad⁵⁹. Otros virus implicados son rinovirus, adenovirus y parainfluenza.

ASPECTOS CLÍNICOS.

En los enfermos asmáticos, la obstrucción de la vía aérea puede ser desencadenada por un número importante de factores. Este aspecto clínico es también un antecedente importante para el diagnóstico. Los síntomas pueden avanzar en forma lenta y progresiva o presentarse de manera súbita y aguda.

La evaluación clínica del asma requiere obtener una minuciosa historia clínica que incluya síntomas, signos, factores desencadenantes y, desde luego, la evaluación de la función pulmonar.

A pesar de que en las guías o lineamientos de diagnóstico y tratamiento el asma se clasifica solamente según su gravedad, aún se encuentra mucha bibliografía que continúa considerando las diferencias clínicas entre asma atópica y no atópica, así como las características de cada una de ellas, según se resume en el siguiente cuadro.⁶⁰

	Atópica	No atópica
Edad de inicio	Infancia	Adulto, después de los 25 años
Síntomas	Varía con el ambiente y las estaciones.	Fluctuaciones impredecibles. Generalmente relacionados con la ocupación.
Trastornos relacionados	Rinitis alérgica, dermatitis atópica, otras	Ninguno.
Antecedente familiar de Enfermedades atópicas.	Fuerte.	Mínimo.
Pruebas cutáneas	Positivas y relacionadas con la historia.	Por lo general negativas.
IgE	Alta .	Normal.
Eosinofilia	Alta, durante la exposición al alérgeno.	En ocasiones alta.
Pronostico.	Bueno, especialmente si se retira el alérgeno.	Bueno si se retira el agresor. Remisiones raras; tiende a la cronicidad.

El cuadro clínico de acuerdo a la definición de asma debe incluir la presencia de sibilancias, opresión paraesternal, dificultad respiratoria, disnea y restricción torácica. Es importante hacer hincapié en la duración, ritmo, frecuencia, predominio de horario y variación estacional de los síntomas, ya que estos nos pueden orientar sobre posibles factores desencadenantes. La exploración física puede ser normal entre las exacerbaciones, sin embargo la presencia de datos clínicos de otras enfermedades alérgicas y la presencia de síntomas asmáticos como tos, sibilancias, disnea, taquipnea, espiración prolongada, retracción de tórax, uso de músculos accesorios, etc. son muy orientadores.

El GINA propone algunos lineamientos para unificar criterios diagnósticos y terapéuticos, esto lo establece de acuerdo a edades dividiéndolos en menores y mayores de 5 años de edad, de acuerdo a su factibilidad de realizar pruebas de función respiratoria, los cuales se presentan a continuación:

MENORES DE 5 AÑOS	SINTOMAS	SINTOMAS NOCTURNOS
NIVEL 4 <i>PERSISTENTE SEVERA.</i>	Continuos. Actividad física limitada.	Frecuentes.
NIVEL 3 <i>PERSISTENTE MODERADA</i>	Diario. Uso de beta 2 agonistas. Los ataques afectan la actividad.	> 1 vez por semana.
NIVEL 2 <i>PERSISTENTE LEVE</i>	≥ 1 vez por semana pero <1 vez por día	> 2 veces por mes.
NIVEL 1 <i>INTERMITENTE</i>	< 1 vez por semana. Asintomático entre los ataques.	≤ 2 veces por mes.

En mayores de 5 años:

<u>MAYORES DE 5 AÑOS.</u>	SINTOMAS	SINTOMAS NOCTURNOS	PEF
NIVEL 4 <i>SEVERA</i> <i>PERSISTENTE.</i>	Continuos, actividad física limitada.	Frecuentes	$\leq 60\%$ estimado Variabilidad $>30\%$.
NIVEL 3 <i>MODERADA</i> <i>PERSISTENTE</i>	Diario. Uso diario de beta 2 agonistas. Los ataques afectan la actividad.	>1 vez por semana.	$>60\%$ - $<80\%$ del estimado. Variabilidad $>30\%$.
NIVEL 2 <i>LEVE</i> <i>PERSISTENTE</i>	≥ 1 vez por semana pero <1 vez al día	> 2 veces al mes	$\geq 80\%$ estimado. Variabilidad 20-30%.
NIVEL 1 <i>INTERMITENTE</i>	<1 vez por semana. Asintomático o con PEF normal entre los ataques.	≤ 2 veces al mes.	$\geq 80\%$ estimado. Variabilidad $<20\%$.

DISNEA

La falta de aire o disnea es uno de los síntomas más comunes, pero puede no estar presente en todos los pacientes con asma. Una interpretación de este fenómeno es que constituye una respuesta al incremento del trabajo respiratorio vinculado al estrechamiento de las vías aéreas e hiperinflación de la caja torácica. No obstante hay poca relación entre la sensación de disnea y la resistencia de las vías aéreas, debido a que el grado de hiperventilación que se presenta en el asma es muy variable.

En las crisis asmáticas muy graves la disnea podría ser enmascarada por la ansiedad que es usual en el paciente. La característica principal del asma es la variabilidad del grado de obstrucción de las vías aéreas, que se refleja en la variabilidad de la disnea. Una pista importante es el incremento de ésta ante la presencia de desencadenantes del asma tales como: alérgenos, aire frío o la propia variación diurna del calibre de las vías aéreas, la cual está muy acentuada en los pacientes con asma. La presencia de disnea apunta hacia el diagnóstico de asma, pero también a una falta de control de la enfermedad. Cabe señalar también que la disnea puede ser muy poco perceptible en algunos pacientes, lo cual es un factor de riesgo de deterioro, al impedir que se tomen medidas de precaución. Por ello, los registros del flujo espiratorio máximo adquieren particular importancia en este grupo de pacientes⁶⁰.

OPRESIÓN PARAESTERNAL.

La sensación de “opresión paraesternal” es un síntoma característico y común del asma. Es probable que esta sensación refleje actividad excesiva de los receptores vagales de irritación y es posible que esto esté determinado por la hiperventilación, así como por la broncoconstricción. La sensación de opresión en el pecho puede acompañarse o no de sibilancias o disnea, y también puede presentarse aún en ausencia de reducción del flujo espiratorio, lo cual se explicaría por estimulación directa de los receptores de irritación, más que por la obstrucción de las vías respiratorias⁶⁰.

SIBILANCIAS.

Las sibilancias, constituyen un signo específico del asma, son causadas por la alta velocidad del flujo de aire a través de las vías aéreas disminuidas de calibre. Estos sonidos pueden ocurrir durante la espiración, pero también durante la inspiración. Pueden ser oídos por el paciente y el médico, y aún ser audibles a distancia. Asimismo, pueden no estar presentes todo el tiempo, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico. Existe una correlación entre la presencia de sibilancias y mediciones de flujo espiratorio bajo⁶⁰.

TOS

La tos es un síntoma frecuente en el asma. En pacientes con tos crónica inexplicada pueden llegar a requerirse estudios del tipo de una prueba de desafío (provocación) bronquial con metacolina o incluso ensayo terapéutico del asma, para llegar a un diagnóstico definitivo. Puede requerirse incluso un régimen breve de corticoides orales, aún en ausencia de obstrucción de la vía aérea.

Cuando existe hipertrofia de las glándulas mucosas en las vías aéreas inflamadas, la tos puede acompañarse de producción de expectoración. Esta última puede ser de carácter hialino o mucoso, verde o amarilla, un color producido por la presencia de leucocitos como son eosinófilos o neutrófilos en la expectoración purulenta cuando concurre una infección bacteriana de las vías aéreas⁶⁰.

HIPERINFLACIÓN

En los ataques agudos de asma, así como en el asma crónica grave, el volumen pulmonar se encuentra incrementado. Al examen físico del tórax pueden detectarse datos de hiperinflación, con aumento del diámetro anteroposterior. Signos de este tipo se encuentran únicamente en pacientes graves y con asma de larga evolución⁶⁰.

Debido a la frecuente asociación del asma con trastornos de la vía aérea superior, como rinitis alérgica, rinosinusitis alérgica y sinusitis es muy importante investigar intencionalmente síntomas y signos de esta vía, como obstrucción nasal, estornudos en salva, secreción retrornasal, así como una exploración física que incluya revisión de narinas y bucofaringe⁶⁰.

EXAMEN FISICO

Debe explorarse toda la vía aérea, con búsqueda intencionada de datos de alergia respiratoria a diversos niveles, como son nariz, senos paranasales, ojos y faringe, además del tórax. En el niño es importante valorar el crecimiento y desarrollo, para valorar la repercusión de la enfermedad en estos aspectos⁶¹.

Crecimiento.

La enfermedad por sí sola puede alterar el crecimiento, así como el tratamiento con corticoides prolongados por períodos prolongados⁶².

Examen de la nariz...

Estudios han demostrado que la rinitis alérgica y el asma coexisten y que entre 28 y 78% de los pacientes con asma presentan síntomas sugestivos de alergia nasal.

La obstrucción nasal es secundaria al proceso inflamatorio de la mucosa, así como de los cornetes, por lo que es preciso describir su coloración (normal, pálida, hiperémica, violácea, blanca). También es preciso explorar en busca de desviación del tabique u otra determinante de obstrucción nasal, como puede ser cuerpo extraño o pólipos, así como describir el tipo de secreción nasal (hialina, viscosa, amarilla, verde, con o sin sangre y con o sin costras).

Examen de la garganta.

Debe examinarse para verificar la presencia o ausencia de eritema, hiperplasia linfóide, inflamación y moco en la nasofaringe.

Examen de ojos.

Debe valorarse la presencia o ausencia de brillo alérgico y el signo de Dennie-Morgan, edema e hiperemia o nodulaciones en las conjuntivas.

Examen del tórax.

Es necesario observar la frecuencia respiratoria, la coloración de las mucosas y de los lechos ungueales, prolongación de la espiración, la presencia de tiraje intercostal y supraesternal o el empleo de músculos accesorios. La hiperinsuflación del tórax o una postura con semiflexión del tórax y proyección anterior de los hombros, son datos de gran deterioro pulmonar. La auscultación del tórax suele revelar una fase espiratoria prolongada o la presencia de sibilancias. La compresión del tórax durante la espiración puede hacer evidente sibilancias latentes, aunque estas pueden auscultarse con una espiración forzada. Con frecuencia esta maniobra suele desencadenar tos e incrementar el broncoespasmo. Es necesario observar el intercambio de aire porque algunos pacientes en crisis asmática grave no tienen sibilancias, ya que el flujo de aire en sus vías aéreas es tan pequeño que no puede generar sibilancias⁶¹.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE ASMA.

Estudios realizados en México por el doctor Pérez Fernández y otros autores, coinciden en que el paciente con tos crónica debe solicitarse una serie inicial de estudio que incluya: historia clínica detallada, examen físico de las vías aéreas superiores e inferiores, biometría hemática, prueba de tuberculina, telerradiografía de tórax, proyecciones PA y lateral y de senos paranasales, medición del flujo espiratorio pico (PEF) y su respuesta al broncodilatador⁶⁹.

Gases arteriales:

Se considera útil en pacientes con asma aguda severa o estado asmático. Generalmente una alteración en los gases arteriales como hipercapnia, hipoxia o incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno no se observa hasta que ocurren obstrucciones muy severas. Esto típicamente se observa cuando el VEF1 es menor a 1 L o el PEF es menor de 120L por minuto. En fases tempranas del estado asmático se puede observar hipoxemia leve con alcalosis respiratoria e hipocapnia, al agravarse la obstrucción existe un empeoramiento de la relación ventilación/perfusión seguido de hipercapnia. Aunque la hipercapnia nos indica una obstrucción severa, por sí sola no es indicativa de intubación. Inversamente la presencia de hipocapnia no excluye la posibilidad de una obstrucción severa del flujo aéreo y falla respiratoria inminente, ya que una hipocapnia persistente provocará una eliminación renal de bicarbonato e hipocarbina resultante. La acidosis láctica puede ser vista con obstrucción más severa del flujo aéreo debido a que la hipoxia incrementa la generación de ácido por los músculos fatigados y la administración de beta agonistas

La gasometría arterial está indicada para evaluar la PaCO₂ en pacientes con sospecha de hipoventilación (hipercapnia), dificultad respiratoria severa o cuando el flujo espiratorio pico (FEP) se encuentre menor o igual a 30% del predicho después del tratamiento inicial. La PaCO₂ es la mejor medida de ventilación tanto en lactantes como en adultos⁶³ D. La medición de la PaCO₂ en niños con SaO₂ >90% no es necesaria. Varios estudios sugieren que pacientes con SaO₂ >90-92% y FEP de más de 25-30% tienen pocas probabilidades de tener PaCO₂ elevada.

En los lactantes, los gases arteriales deben practicarse ante la sospecha de falla respiratoria y considerarse cuando la SaO₂ – recibiendo oxígeno a flujo alto – es menor de 90% (nivel del mar) y ante el deterioro en el cuadro clínico. Niños con PaCO₂ “normal” (40 mm Hg a nivel del mar o 35 mm Hg en alturas superiores a 2 mts) pero con dificultad respiratoria severa⁸. Una PaCO₂ menor de 60 mm Hg y una PaCO₂ normal o aumentada indican la posibilidad de insuficiencia respiratoria y la necesidad de monitorizar al paciente^{8,64} D.

Biometría hemática.

La cuenta de leucocitos y eritrocitos en sangre es por lo general normal en pacientes con asma no complicada. No obstante, la eosinofilia es una característica importante en el asma.

Los eosinófilos y sus constituyentes, incluidas las proteínas catiónicas, pueden tener un papel fundamental en la patogenia del asma, a través de la regulación de la secreción de moco, daño al epitelio respiratorio y otros mecanismos.

Un porcentaje de eosinófilos de entre 5 y 14% en sangre periférica, es inespecífico pero sugestivo de enfermedad atópica. En las enfermedades alérgicas puede presentar eosinofilia moderada (15 a 40%) pero ésta también puede ocurrir en otros padecimientos, principalmente en la parasitosis.

Los valores normales de la cuenta absoluta de eosinófilos en sangre periférica son de 0 a 450 células/ μ l en adultos, de 50 a 700 células/ μ l en niños de uno a tres años, y de 20 a 850 células/ μ l en recién nacidos.

El tratamiento con corticoesteroides produce eosinopenia, linfopenia y leucocitosis⁶⁵.

INMUNOGLOBULINA E (IgE)

Participación de inmunoglobulina E (IgE) en la fisiopatología de las enfermedades alérgicas.

La IgE tiene dos funciones en este proceso. En primer lugar, tiene una influencia importante en la regulación de su propia síntesis; la IgE actúa como un estímulo necesario para la activación de linfocitos que determinan el nivel de producción de inmunoglobulina. En segundo lugar, la IgE tiene la capacidad de fijarse, por medio de su fragmento Fc, a receptores específicos (Fc ϵ R), localizados en la membrana de las células que tienen participación importante en el desencadenamiento de la reacción alérgica; por ejemplo células cebadas, basófilos, macrófagos y eosinófilos, todos ellos presentes en los procesos inflamatorios mediados por IgE alérgica específica⁶⁵.

Se ha relacionado la gravedad del asma y la respuesta de la vía aérea a los alérgenos con la IgE. La IgE se eleva en casi el 60% de pacientes con asma alérgica y en 30% en los que tienen rinitis alérgica, y aunque se refiere que no es una prueba específica para sujetos asmáticos⁷⁷.

Cuantificación de IgE sérica total.

La IgE sintetizada en el feto después de la decimoprimer semana de gestación. Sin embargo, las concentraciones al momento del nacimiento son en general muy bajas (menos de 0.5 kilounidades por litro (KU/L). Estas concentraciones van aumentando conforme el niño va creciendo hasta alcanzar cifras normales del adulto alrededor de los cinco años de edad⁶⁵.

A continuación en el siguiente cuadro se describe los niveles normales de IgE de acuerdo a la edad:

Niveles séricos de IgE⁶⁶.

Edad	IgE (IU/ml)
6 meses	2.68 (0.44-16.3)
9 meses	2.36 (0.76-7.31)
1 año	3.49 (0.80-15.2)
2 años	3.03 (0.31-29.5)
3 años	1.80 (0.19-16.9)
4 años	8.58 (1.07-68.9)
7 años	12.89 (1.03-161.3)
10 años	23.66 (0.98-570.6)
14 años	20.07 (2.06-195.2)
17-85 a	13.20 (1.53-114)

Análisis de esputo.

El estudio de la celularidad del esputo es útil para vigilar la respuesta al tratamiento con corticosteroides y para evaluar la presencia de infección. Para este análisis se utilizan muestras de esputo obtenidas por inducción de la tos, las cuales se tiñen con la técnica de Hazle, o bien, la de wrigth. La cuenta de eosinófilos en esputo, al igual que la proteína catiónica eosinofílica (PCE), están incrementadas en el asma.

El esputo de pacientes con asma alérgica presenta usualmente 25-35% de células epiteliales cilíndricas ciliadas, 5-80% de eosinófilos y proporciones variables de leucocitos polimorfonucleares (PMN). Cuando el asma intrínseca empeora, se incrementa la celularidad total, pero no se modifica la relación PMN/eosinófilos, al contrario de lo que ocurre en el asma alérgica, la cual, cuando empeora, muestra un incremento en la cuenta total de eosinófilos en el esputo.

El examen microscópico del esputo de pacientes con asma crónica, pueden revelar también la presencia de cúmulos de células epiteliales bronquiales (cuerpos de Creola), derivados de eosinófilos (cristales de Charcot-leyden) y espirales de material mucinoso de diferentes tamaños procedentes de vías aéreas pequeñas (espirales de Curshmann)⁶⁵.

Radiografía de tórax.

Las radiografías de tórax se consideran por algunos autores útiles en los niños sobre todo al primer evento de sibilancias para descartar posibilidades como procesos infecciosos o malformaciones o bien aspiración de cuerpo extraño, siendo en eventos subsecuentes poco útiles a menos de que exista sospecha de complicaciones como neumonía, barotrauma o atelectasias. En la radiografía PA de tórax se espera encontrar hiperinflación del tórax, abatimiento de ambos hemidiafragmas y por la excesiva producción de moco ocasionalmente atelectasias; la tomografía computada de tórax no es particularmente útil, excepto para excluir diagnósticos alternativos como bronquiectasias, malformaciones congénitas, etc. En caso de sospecha de ERGE se sugiere la realización de una serie esofagogastroduodenal, en sinusitis TAC de senos paranasales, etc. Esto para valorar exclusivamente comorbilidades⁶⁵.

Evaluación de la función pulmonar.

Las medidas de función pulmonar son esenciales para valorar la gravedad del asma y también son muy útiles para la monitorización del curso de la enfermedad y su respuesta al tratamiento; dentro de estas, la espirometría es una de las principales herramientas de diagnóstico que nos proporciona información del grado de obstrucción de la vía aérea mediante modificación del Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF1) y la relación Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo / Capacidad Vital Forzada (VEF1/CVF). También se utiliza para la realización de pruebas de estimulación mediante la inhalación de broncodilatadores o la exposición a estímulos broncoconstrictores específicos e inespecíficos⁶⁷.

Para determinar si la obstrucción de las vías aéreas sintomática o asintomática es reversible, se utiliza la prueba de reversibilidad, mediante la cual se administra un broncodilatador y se valora el porcentaje de mejoría con respecto al VEF1 basal, considerándose positiva cuando hay reversibilidad igual o mayor al 12% o 200mL. También se pueden realizar pruebas con ejercicio, considerándose como positivas una disminución en el VEF1 mayor al 15% posterior al estímulo⁶⁸.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE ASMA

Si el paciente tiene una placa de tórax normal y las pruebas de la función pulmonar muestran una obstrucción fija o sin respuesta a broncodilatador, se debe realizar una exploración endoscópica de la vía aérea para descartar trastornos anatómicos como con parálisis de cuerdas vocales, descartar cuerpo extraño en vía aérea, o bien, evaluar la posibilidad de que se trate de una estenosis de la vía aérea, ya sea por compresión extrínseca, o bien por estenosis cicatrizal, o la presencia de tumores intratraqueales y anomalías como el anillo vascular.

Si un paciente tiene antecedente de prematurez, de haber requerido ventilación mecánica y de presentar barotrauma y la radiografía de tórax muestra sobredistensión pulmonar o datos compatibles con displasia broncopulmonar, la posibilidad de que padezca enfermedad pulmonar obstructiva crónica del lactante es alta.

Un paciente cuya manifestación clínica principal sea vómito persistente, detención del aumento de peso y talla, síndrome de Sandifer, rumiación, y la placa de tórax muestra infiltrados parahiliar bilaterales, apical derecho o basal bilateral, la posibilidad de reflujo como causa de tos crónica es alta.

Cuando un paciente muestra broncorrea purulenta, pérdida de peso, hemoptisis, diarrea crónica intermitente, otitis o sinusitis crónica o recurrente y la placa de tórax y la tomografía de tórax muestra un patrón de afección intersticial micro o macronodular, es necesario realizar broncoscopia. Con toma de muestra para cultivo viral y bacteriológico, biopsia de mucosa bronquial o raspado de cornetes, para evaluar la movilidad ciliar, cuantificar cloros en sudor y realizar una valoración completa del estado inmunológico.

En el paciente que presenta datos de insuficiencia cardíaca, soplo cardíaco y cardiomegalia en la placa de tórax, es alta la probabilidad de cardiopatía como causa de cianosis, lo que hace necesario realizar una prueba de hipoxemia. Si no hay respuesta adecuada, es alta la probabilidad de cardiopatía con cortos circuitos y requiere valoración por parte del cardiólogo pediatra⁶¹.

TRATAMIENTO PARA EL CONTROL DEL ASMA

En la actualidad el tratamiento del asma se concibe como todo un repertorio de medidas preventivas, farmacológicas y educativas, las cuales son puestas en práctica por un equipo de salud conformado por médicos, enfermeras, trabajadoras sociales, familia y paciente. El control de la enfermedad es posible cuando cada estrategia se aplica cuidadosamente y cada miembro del equipo de salud realiza adecuadamente su labor.

Es importante enfatizar que el asma es una enfermedad predominantemente inflamatoria, los medicamentos antiinflamatorios, y particularmente los esteroides, resultan ser la piedra angular para el control del asma. Anteriormente los esteroides sólo se empleaban en el caso de agudizaciones graves, pero en la actualidad su empleo se inicia en las etapas tempranas de la enfermedad, es decir, incluso en las formas leves⁸.

El tratamiento ideal en el asma siempre es la prevención, la cual se puede dividir en primaria considerándose a todos los pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad y consiste en evitar la exposición materna de antígenos alimentarios (huevo), aeroalergenos (ácaro) potencialmente sensibilizantes, y del cigarro. Los pacientes que ya presentan datos de atopia como dermatitis atópica son candidatos a prevención secundaria mediante la reducción en la exposición a alérgenos y la prevención terciaria que consiste en prevenir las complicaciones, lo cual se puede lograr mediante un buen control de la enfermedad y la institución de tratamientos como la inmunoterapia.

El tratamiento ideal tiene los siguientes propósitos:

- Paciente libre de síntomas y exacerbaciones.
- Mantener la función pulmonar en niveles normales.
- Mantener la actividad normal, incluyendo el ejercicio.
- Utilizar medicamentos con mínimos efectos colaterales.
- Prevenir el desarrollo de limitación irreversible del flujo aéreo.
- Prevenir mortalidad por asma.

BRONCODILATADORES

Este género de medicamentos ha mostrado una interesante evolución con el paso de los años. Los primeros en utilizarse fueron las xantinas y la atropina. Sin embargo, en la actualidad se emplean más los bloqueadores β 2-adrenérgicos, debido a su eficiencia terapéutica y mayor margen de seguridad⁷⁰.

Bloqueadores β 2-adrenérgicos de duración breve.

Estos fármacos son de uso amplio por su gran eficacia y rápido efecto para aliviar los síntomas ocasionados por el broncoespasmo, al relajar el músculo liso bronquial. Sin embargo, otros mecanismos farmacológicos añaden ventajas a su empleo en esta enfermedad, como son el mejoramiento de la limpieza mucociliar, la disminución de la permeabilidad, y posiblemente la modulación sobre algunas células inflamatorias⁷¹.

Los broncodilatadores de corta acción son los más conocidos y de mayor disponibilidad en México; entre los principales están el *salbutamol*, *terbutalina* y *fenoterol*. El salbutamol es el medicamento más empleado con el que se tiene mayor experiencia, y el tiempo ha mostrado una eficacia y seguridad óptimas.

El tiempo de acción y el efecto inicial de los broncodilatadores β 2-adrenérgicos en inhalación es muy rápido. El máximo efecto se obtiene 30 minutos después de la aplicación y este efecto se mantiene por un lapso promedio de 4 a 6 horas.

Los efectos adversos más comunes son temblor, nerviosismo, palpaciones y cefalalgia; duran unos cuantos minutos y ceden espontáneamente^{70,71}.

En cuanto a la prescripción de estos broncodilatadores. Se recomienda al paciente usarlos por razón necesaria. En los casos con síntomas frecuentes por lo general se requieren de cuatro a cinco veces al día y en aquellos cuyo síntomas son ocasionales, su uso se reduce significativamente. En las reuniones internacionales de consenso sobre el tratamiento de la enfermedad, los bloqueadores β 2-adrenérgicos, en particular el salbutamol, se designan como medicamentos de primera elección para el control de los síntomas⁸.

Bloqueadores β 2-adrenérgicos de larga acción.

Desde hace poco más de 10 años se dispone en el mercado farmacéutico de bloqueadores β 2-adrenérgicos de acción prolongada (12 horas de duración), con un excelente efecto broncodilatador y amplio margen de seguridad. En la actualidad el salmeterol y formoterol son las dos sales principales.

Su inclusión en los esquemas de tratamiento del asma ha definido como una muy buena opción para la atención de pacientes con asma persistente moderada y grave⁸.

Se encuentra disponibles para inhalación. Su acción empieza en pocos minutos y el efecto se mantiene hasta por 12 h; los efectos adversos son raros y similares a los observados con los bloqueadores β 2-adrenérgicos de acción breve⁷¹.

Metilxantinas.

Las metilxantinas fueron los primeros broncodilatadores empleados con gran eficacia. La teofilina administrada vía oral y la aminofilina vía intravenosa, fueron la piedra angular de la atención aguda y crónica de los enfermos asmáticos durante varios años, hasta la aparición de los bloqueadores β 2-adrenérgicos⁷¹. Los efectos adversos leves más comunes son temblor, insomnio, cefalalgia y náusea; son signos moderados la taquicardia, vómito, dolor epigástrico e hipocalcemia, y son graves las arritmias cardíacas, hemorragia del tubo digestivo y crisis convulsivas^{70,71}.

ANTIINFLAMATORIOS

La terapéutica antiinflamatoria es la base para obtener el control del asma, ya que disminuye o suprime la inflamación de la vía aérea. En la actualidad, todos los pacientes con asma persistente son aptos para recibir medicamentos antiinflamatorios. En general los medicamentos antiinflamatorio se dividen en dos grupos: los no esteroideos y los esteroideos.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Cromonas.

Este grupo de medicamentos comprende el *cromoglicato de sodio* (CGS) y el *nedocromilo sódico* (NCS). La ventaja del uso de estos medicamentos radica en su eficacia demostrada para inhibir las fases temprana y tardía del asma, así como el asma inducida por ejercicio. Los lineamientos de tratamiento actuales la recomiendan como terapéutica a largo plazo en la forma leve persistente y como terapéutica preventiva del asma inducida por ejercicio o exposición inevitable a alérgenos conocidos⁸. Se piensa que el CGS inhibe, mediante la estabilización de su membrana, la degranulación que los mastocitos presentan ante una gran variedad de estímulos, incluida la secundaria a la interacción del mastocito con inmunoglobulina E y el antígeno específico. La mayor parte de la acción a recaído en su capacidad para reducir la acumulación de iones de calcio intracelular inducida por el antígeno en mastocitos sensibilizados⁷². lamentablemente esto se ha observado en grandes concentraciones.

Después de inhalado, se deposita en el aparato respiratorio, con una absorción aproximada de 5% de la dosis administrada. Se absorbe 2-3% más por el aparato digestivo, debido a deglución de parte del medicamento. Una vez en el plasma, se une en forma reversible a proteínas y se excreta sin cambios 70% por orina y 30% por las heces⁷³.

Regularmente las Cromonas son bien toleradas. Se ha señalado como reacciones adversas: broncoespasmo, tos, sibilancias, edema laríngeo, dolor articular, angioedema, cefalalgia, exantema y náuseas; estas reacciones se observan con una frecuencia de menos 1 en 10,000⁷⁴.

Inhibidores de leucotrienos.

Montelukast (singulair), Zafirlukast (accolate) y pranlukast (Azlaire) son antagonistas de leucotrienos, Zileuton (Zyflo) es un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, enzima que cataliza la síntesis de leucotrienos y se han mostrado efectivos en el asma inducida por ejercicio, en retos alérgicos y asma inducida por aspirina entre otros. Se sabe que tienen un efecto broncodilatador inmediato, reducción de necesidad de usar β_2 (33%), mejoría en FEV1 sobre el tiempo en administración crónica (10%) y capacidad para disminuir la dosis de corticosteroides inhalados en el control del asma.

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, como *zafirlukast* y *montelukast*, y los inhibidores de la 5-lipooxigenasa, como *zileuton*, son una línea de medicamentos relativamente nueva. Fueron introducidos desde 1997 en los lineamientos de tratamiento como una alternativa en pacientes con asma que requieren uso de esteroides a dosis bajas, o bien, cromoglicato de sodio o nedocromilo sódico. En México el *montelukast* se encuentra en presentaciones de 4.5 y 10 mg y el *zafirlukast*, de 5 miligramos⁷⁵.

Fármacos antiinflamatorios esteroideos

Corticosteroides.

Los corticoesteroides son hormonas sintetizadas por la corteza suprarrenal que se clasifican, según sus efectos, como mineralocorticosteroides y glucocorticosteroides. Una parte importante del papel de los glucocorticosteroides se relaciona con la homeostasis de los carbohidratos, pero también afecta la homeostasis de las proteínas y los lípidos, además de ejercer potentes efectos antiinflamatorios.

La potencia de un glucocorticoesteroide en particular está relacionada con la afinidad de la molécula de esteroide con los receptores citoplásmicos de glucocorticosteroides. La hidrocortisona y varios de sus congéneres se absorben bien cuando se administra por vía oral. La prednisolona por vía oral se absorbe rápida y extensamente y no requiere conversión hepática a una forma activa como la requiere la prednisona⁷⁵.

La administración de los glucocorticosteroides sistémicos se ha utilizado desde hace tiempo para tratar el asma persistente grave, o bien, las crisis graves de asma. El desarrollo de formulaciones en aerosol ha incrementado significativamente la seguridad del tratamiento con glucocorticosteroides, lo que ha permitido su uso para el asma a partir del nivel leve persistente incluso en niños menores de 5 años. Los sujetos asmáticos que presentan síntomas dos o más veces a la semana (asma persistente leve) se los considera aptos para el uso de esteroides inhalados.

Sin duda, los corticosteroides son actualmente el fármaco más potente y eficaz para el control de la inflamación en el asma. Hasta el momento ninguno de los fármacos existentes en el mercado y en fase de estudio parece superar esta potencia antiinflamatoria. Así, los esteroides siguen siendo, desde hace varios años, uno de los pilares del arsenal terapéutico de la enfermedad.

Los beneficios obtenidos con los esteroides bien empleados (es decir, en el momento preciso, en dosis adecuada, por tiempos breves y con vigilancia de sus efectos adversos) siempre serán superiores al riesgo de avance de los síntomas respiratorios, de la limitación funcional o de las exacerbaciones graves del asma.

Los glucocorticosteroides se administran también de manera sistémica (vía oral o intravenosa) o tópica. La administración sistémica está reservada para pacientes con asma grave o como parte de un curso corto “no mayor de 10-14 días”. Los glucocorticosteroides intravenosos deben emplearse en circunstancias en las que el paciente no pueda deglutir o que tenga vómito. En niños, la metilprednisolona, a dosis de 1mg/Kg. cada seis horas durante las primeras 48 horas, se recomienda en los consensos para el tratamiento de las crisis agudas graves de asma en los servicios de urgencias. Sin embargo, la mayor parte de las exacerbaciones graves de asma pueden tratarse adecuadamente por vía oral con prednisona (0.5 a 1 mg/kg/día) o su equivalente

75

Esteroides inhalados.

Los esteroides inhalados han venido a revolucionar en grado importante el manejo del asma, porque el clínico tiene la posibilidad de emplear medicamentos antiinflamatorios de gran potencia y minimizar los potenciales efectos adversos sistémicos, lo que garantiza la eficacia y seguridad para los pacientes.

No se había considerado la participación de los esteroides inhalados en el asma leve, pero desde hace poco las pruebas sugieren que su inicio temprano, mejora la función respiratoria y, con ello, el pronóstico de la enfermedad. Es por eso que los lineamientos actuales incorporan el uso de esteroides inhalados en dosis bajas en el tratamiento de asma leve persistente.

Es importante tener presente que el inicio del efecto de los esteroides inhalados se espera entre tres y cuatro semanas después de iniciada su administración. Los lineamientos internacionales para el tratamiento de la enfermedad recomiendan emplear, en enfermos con asma moderada, esteroides inhalados en dosis bajas (400-800 mcg/día) por tiempo prolongado, y en pacientes con asma grave dosis altas (1 000 a 2 000 mcg/día) por períodos variables.

Los efectos adversos de los esteroides se reducen en grado importante con el uso de esteroides inhalados. Los más comunes se presentan en el ámbito local y suele disfonía, candidiasis bucofaringea, los cuales pueden evitarse con el uso de espaciadores o aerocámaras para inhalación, dispositivos que además incrementan hasta 20% la fracción del medicamento que alcanza los pulmones. El uso regular de esteroides inhalados no suprime la función de las suprarrenales y no modifica el recambio óseo. Asimismo, la mayor parte de los estudios no demuestra disminución del crecimiento en la población infantil⁷⁵.

Los corticosteroides tienen un amplio espectro antiinflamatorio, dentro de sus mecanismos de acción se incluye la modulación de las funciones leucocitarias, la síntesis de proteínas reguladoras, receptores de catecolaminas, eicosanoides y recuperación de la integridad del endotelio vascular. Los esteroides inhiben la transcripción de varias citocinas incluyendo IL-1, TNF- α , GM-CSF e IL-3, 4, 5, 6 y 8, también incrementan la síntesis de lipocortina 1 que tiene un efecto inhibitorio en la producción de mediadores lipídicos como los leucotrienos, prostaglandinas y factores activadores de plaquetas vía inhibición de la fosfolipasa A. Efectos adicionales incluyen la inhibición de la secreción de moco en las vías aéreas y sobre-regulación de los receptores beta 2. Histológicamente reducen la inflamación por decremento de los linfocitos T, eosinófilos y mastocitos en la lámina propia y disminuyen la

hiperreactividad bronquial. A continuación se muestran los esteroides inhalados actualmente más utilizados:

MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA BAJA (µcg)		DOSIS DIARIA MEDIA (µcg)		DOSIS DIARIA ALTA (µcg)	
	ADULTO	NIÑO	ADULTO	NIÑO	ADULTO	NIÑO
BECLOMETASONA CFC	168-504 336	84-	504-840	336-672	>840	>672
BECLOMETASONA HFA	80-240 160	80-	240-480	160-320	>480	>320
BUDESONIDA Susp. Para nebulización	200-600 400 0.5	200-	600-1,200 1.0	400-800	>1,200 2.0	>800
FLUNISOLIDA	500-1,000 750	500-	1,000-2,000 1,250	1,000-	>2,000 >1,250	
FLUTICASONA MDI DPI	89-264 176 100-300 200	88- 100-	264-660 300-600	176-440 200-400	>660 >600	>440 >400
ACETONIDO DE TRIAMCINOLONA	400-1,000 800	400-	1,000-2,000 1,200	800-	>2,000 >1,200	

Existen además nuevas terapéuticas en estudio como la Terapia anti IgE, anti-IL-5, anti-IL-4, anti IL-10, IL-13, Antagonistas CCR3, Inhibidores de fosfodiesterasas. Inhibidores de NF-KB, entre otros pero aun no han sido probados en niños. En la década pasada, el número de estudios que investigaron sobre las bases genéticas del asma aumentó dramáticamente, por mucho en la farmacogenética, lo mas estudiado ha sido la respuesta de los agonistas de los receptores beta 2 adrenérgicos (ADRB2), el cual es un receptor típico acoplado a proteína G, con una terminación amino extracelular, 7 dominios transmembrana y un carboxiterminal intracelular. El gen de dicho receptor se localiza en el cromosoma 5q31-32, una región que exhibe tendencia a IgE elevada y fenotipos de asma⁷⁶. Dentro de esta investigación ha habido inquietud además por la vía de la 5-Lipoxigenasa y los receptores de corticosteroides, todo lo cual se espera sea útil para predecir las respuestas terapéuticas a los medicamentos según el lugar de acción.

A continuación se presentan las siguientes tablas con los medicamentos y dosis sugeridas por GINA:

MEDICAMENTO	PRESENTACION	DOSIS ADULTOS	DOSIS NIÑOS
ESTEROIDES SISTEMICOS Metilprednisolona Prednisona Prednisolona	40mg, 125mg, 500mg IV 5mg, 20mg, 50mg VO 3mg/ml, 1mg/ml,	40-250mg/qid 5-60mg/día 5-60mg/día	0.5-2mg/kg qid 1-2mg/kg/día 1-2mg/kg/día
BETA 2 AGONISTAS Salbutamol Salmeterol Formoterol	Aerosol 90mcg/puff, Sol iny 0.5mg/ml Sol inh 5mg/ml tabs 2 y 4mg, Jarabe 2mg/5ml MDI 21mcg/puff, DPI 50mcg/puff DPI 6, 12 mcg	200-400mcg qid, 250mcg c/4hrs 1ml 2-4mg qid, 2 puff bid 1 puff bid 12 mcg bid	1-2 puff qid 10mcg/kg en 10min, luego 0.2mcg/min, máx 4mcg/kg/min 0.01-0.03 ml/kg/do, máx 1ml 0.1-0.2 mg/kg tid, máx 4mg 1-2 puff bid 1 puff bid 6 mcg bid o >12 años 12mcg bid
ANTICOLINERGICOS Bromuro de ipratropio	20mcg/puff, 250 mcg/ml	500mcg c/4-6hrs	Neonatos 25mcg/kg tid, <12 años 125- 250mcg tid o qid
METILXANTINAS Aminofilina	Sol IV 25 mg/ml	Impregnación 6mg/kg Mantenimiento 0.7mgkghr (sin otras enf) Adultos mayores o con	Impregnación 6mg/kg IV Mantenimiento IV 6 sem-6 meses 0.5mgkghr 6 meses-1año

Teofilina	Tab 100, 200mg, elixir 80mg/15ml Siempre con vigilancia de niveles	enfermedades CV o hepáticas 0.25mgkghr Sin otras enf. 10mg/kg/día. Con descompensación cardiaca, hepática o pulmonar 5mgkgdía, no exceder 400mg/día.	0.6-0.7mgkghr 1-9 años 1- 1.2mgkghr 9-12 años 0.9mgkghr 12-16 años 0.7mgkghr Impregnación VO 5mg/kg Mantenimiento 6 sem-6 meses 10mgkgdía 6 meses-1 año 12-18mgkgdía 1-9 años 20- 24mgkgdía 9-12 años 16mgkgdía 12-16 años 13mgkgdía
CROMONAS Cromoglicato de sodio	MDI 5mg/puff, Nebulizador 20mg/ampolleta	2 puff qid 1 amp tid-qid	1 puff tid-qid 1 amp tid-qid
ANTILEUCOTRIENOS Pranlukast Montelukast Zafirlukast	Caps 112.5mg, Granulado 50,70,100mg Tabs 4, 5, 10mg, granulado 4mg Tabs 10, 20mg	2 caps bid 10mg qd 20-40mg bid	7mgkgdía bid 6 meses-6 años 4mg, 6-14 años 5mg, >14 años 10mg qd 5-11 años 10mg bid, >12 años 20mg bid

Tratamiento Sugerido por Gina en Niños Menores de 5 Años.

	PREVENTIVO A LARGO PLAZO.	ALIVIO RAPIDO.
NIVEL 4. PERSISTE NTE SEVERA.	Medicación diaria. CSI – MDI con espaciador y máscara facial >1mg diario o esteroide nebulizado >1mg bid. De ser necesario agregar esteroides orales en las dosis más bajas, en días alternos temprano en la mañana.	Broncodilatadores inhalados de corta acción Beta 2 agonistas inhalados o bromuro de ipratropium o beta 2 agonistas en tabletas o jarabes para los síntomas sin exceder 3-4 veces al día.
NIVEL 3. PERSISTE NTE MODERA DA.	Medicación diaria. CSI , MDI con espaciador y máscara facial 400-800mcg diarios o budesonide nebulizado <=1mg bid.	Broncodilatador de acción corta: beta 2 agonistas inhalados o bromuro de ipratropio o beta 2 agonistas en tabs o jarabe de acuerdo a síntomas sin exceder 3-4 veces al día.
NIVEL 2 PERSISTE NTE LEVE.	Medicación diaria. CSI 200-400mcg o cromoglicato (use MDI con un espaciador o marcarilla facial o un nebulizador).	Broncodilatador inhalado de corta acción: Beta 2 agonista inhalado o bromuro de ipratropio o B2 agonistas en tabs o jarabe de acuerdo a síntomas, no exceder 3-4 veces por día.
NIVEL 1 INTERMI TENTE	No es necesario	Broncodilatador inhalado de corta acción: Beta 2 agonista inhalado o bromuro de ipratropio no mas de 3 veces por semana. La intensidad del Tx depende de la severidad del ataque.

TRATAMIENTO DE ASMA EN ADULTOS Y NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS DE EDAD.

	PREVENTIVO A LARGO PLAZO.	ALIVIO RAPIDO.
NIVEL 4. PERSISTENTE SEVERA.	Medicación diaria. CSI 800-2000mcg o más y broncodilatadores de acción prolongada tanto beta 2 agonistas inhalados de acción prolongada y/o teofilina de liberación sostenida, beta 2 agonistas en tabs o jarabe y CS vía oral a largo plazo.	Broncodilatador de acción corta. Beta 2 agonista inhalado según sea necesario para los síntomas.
NIVEL 3. PERSISTENTE MODERADA.	Medicación diaria. CSI >=500mcg si es necesario Broncodilatadores de acción prolongada (beta2 o teofilina). Considerar antileucotrienos, especialmente en ptes sensibles a penicilina y para prevenir broncoespasmo inducido por ejercicio.	Broncodilatador de acción corta, Beta 2 agonista inhalado según sea necesario por los síntomas sin exceder 3 a 4 aplicaciones en un día.
NIVEL 2 PERSISTENTE LEVE.	Medicación diaria. CSI 200-500mcg, o cromoglicato, nedocromil, o teofilina de liberación sostenida. Considerar antileucotrienos, pero su posición en la terapia aun no ha sido completamente definida.	Broncodilatadores de acción corta: Beta 2 agonistas inhalados según sea necesario por los síntomas, sin exceder 3-4 aplicaciones en un día.
NIVEL 1 INTERMITENTE	No es necesario	Broncodilatador de acción corta de acuerdo a síntomas, pero menos de una vez por semana. La intensidad del tratamiento dependerá de la severidad del ataque. Beta 2 agonistas inhalados o cromoglicato antes del ejercicio o exposición al alérgeno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es un problema de salud pública.

Siendo la primera causa de morbilidad en el Instituto Nacional de enfermedades respiratorias.

En México se reporta una prevalencia del 5-8%.

Dentro los factores desencadenantes están los procesos alérgicos, los cuales están estrechamente relacionados con el incremento de inmunoglobulina E sérica.

JUSTIFICACION

- Se ha relacionado la gravedad del asma y la respuesta de la vía aérea a los alérgenos con la IgE. La IgE se eleva en casi el 60% de pacientes con asma alérgica y en 30% en los que tienen rinitis alérgica, y aunque se refiere que no es una prueba específica para sujetos asmáticos⁷⁷.
- Es importante para el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, conocer como influyen los niveles séricos de IgE y algunos factores alérgicos desencadenantes en el asma.
- Dado que disponemos de facilidad de determinar inmunoglobulina E sérica , podemos correlacionar sus valores con cronicidad, y exacerbación del asma.

HIPOTESIS

- 1.- ¿ Esperamos encontrar la inmunoglobulina e sèrica (IgE) màs elevada en los grados mas severos de asma y crisis asmática severa ?
- 2.- Esperamos que los grados menos severos de asma son los màs frecuentes en nuestra población.
- 3.- Los internamientos por crisis asmática se presentan en un nùmero reducido de pacientes.
- 4.- Los pacientes que ingresan con diagnostico de asma, tienen antecedentes de enfermedades atòpicas.

OBJETIVOS

- 1.- Valorar los niveles de inmunoglobulina e sèrica en los diferentes grados de severidad del asma.
- 2.- De acuerdo a la severidad del asma, conocer su frecuencia.
- 3.- De acuerdo al diagnostico de ingreso por crisis asmática, conocer su frecuencia
- 4.- Conocer de los pacientes estudiados cuantos cursan con procesos alérgicos.

DISEÑO DE ESTUDIO

El estudio se basa en un diseño descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y retrolectivo.

MATERIAL Y METODOS

Universo de estudio

- Pacientes pediátricos menores de 15 años hospitalizados en el Servicio de Neumología Pediátrica, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico de Asma en el período de ingreso de Enero de 2004 a Junio de 2005.
- Revisión del expediente clínico.
- Realizar el análisis estadístico utilizando el programa de estadística SPSS versión 11.
- Se utilizó estadística descriptiva , se utilizó la prueba de T para evaluar la inmunoglobulina E con los grados de severidad del asma y el grado de crisis asmática.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron todos los paciente con diagnóstico de asma que ingresaron en el periodo de Enero de 2004 a Junio de 2005.

GRUPOS DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes menores de 15 años de edad de cualquier género, que cuenten con determinación de Inmunoglobulina E sérica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

No aplica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No aplica por ser un estudio retrospectivo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

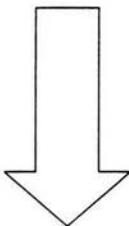
Dependientes: diagnostico por crisis, diagnostico por gravedad, reporte de IgE sérica.
Independientes: sexo, edad, año de ingreso, originario, antecedentes familiares de asma, antecedentes de factores de riesgo, complicaciones, diagnóstico de egreso.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La recolección de datos se realizará de los expedientes clínicos, el servicio de archivo, y estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS (DIAGRAMA DE FLUJO)

Se localiza el expediente de un paciente en edad pediátrica con diagnóstico de ingreso y egreso de asma.



Se recaban todos los datos de la hoja de recolección de datos.



Se recaba los resultados de IgE sérica



Se realizará el análisis estadístico de las variables.

VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizó estadística descriptiva (frecuencias simples, media, porcentajes, proporciones, rangos, media, desviaciones estándar) para las variaciones independientes.

La captura de la información se realizara a través de hoja de recolección de datos y dicha información se integra al software SPSS versión 11, para realizar el análisis estadístico.

ASPECTOS ETICOS

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Título Segundo. Cap. I. Artículo 17: investigación sin riesgo.

RESULTADOS

De Enero de 2004 a Junio de 2005 se ingresaron al servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias 113 pacientes pediátricos con diagnóstico de asma intermitente; leve, moderada y severa persistente así como por crisis asmática leve, moderada y severa. En este estudio se incluyen todos los pacientes por cumplir con lo criterios de inclusión

De acuerdo al género de los 113 (100%) pacientes 60 (53.1%) fueron masculinos, 53 (46.9%) fueron femeninos. No encontramos preponderancia en alguno de los grupos. (CUADRO 1, GRAFICA 1).

El promedio de edad en meses fue de 73.53 (6.1 años), con una media de 60 meses (5 años) mínima de 12 meses (1 año) y máxima de 168 meses (14 años). (CUADRO 2).

En el año 2004 se ingresaron 84 pacientes (74.3%) y en el año 2005, que solamente se incluyó el periodo de enero a junio, se ingresaron 29 pacientes (25.7%). (CUADRO 3, GRAFICA 2)

De acuerdo al lugar de origen de los pacientes: Distrito Federal 78 (69%), Estado de México 27 (23.9%) y Provincia 8 (7.15%). (CUADRO 4 , GRAFICA 3).

Los días de estancia intrahospitalaria fue: mínimo 1 día, máximo 40 días, promedio 6.06 días y la media de 5 días. (CUADRO 5).

La edad del diagnóstico de asma: edad mínima 12 meses (1 año), máxima 144 meses (12 años), promedio 46.63 meses (3.8 años), media 36 meses (3 años), desviación estándar de 28.432 meses (2.36 años). (CUADRO 6, GRAFICA 4).

El 35.4% (40 pacientes) fue diagnosticado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, el 64.6% (73 pacientes) fue diagnosticado en otro hospital o médico particular así como haber recibido múltiples esquemas terapéuticos. (CUADRO 7, GRAFICA 5).

De acuerdo a la clasificación de la Iniciativa Global para el manejo del Asma, se clasificó a los pacientes en cuatro grupos: Intermitente 5 pacientes (4.4%). Leve Persistente 30 pacientes (26.5%), Moderada Persistente 61 pacientes (54%), Severa 17 pacientes (15%).(CUADRO 8, GRAFICA 6).

De acuerdo al grado de severidad por crisis asmática fue de acuerdo a la clasificación de GINA en leve, moderada y severa; en todos los pacientes la indicación de hospitalización fue crisis asmática: leve 25 pacientes (22.1%), moderada 65 pacientes (57.5%) y severa 23 pacientes (20.4%). (CUADRO 9, GRAFICA 7)

Cuando analizamos la IgE sérica en todos los pacientes el promedio fue de: 717.79 (SD± 640.36). (CUADRO 10).

Para fines de estudio en la relación del tipo de asma por cronicidad y la Inmunoglobulina E sérica se dividieron en dos grupos: las formas leves que incluyeron la intermitente y la leve persistente y las formas severas que incluyeron la moderada y severa persistente. El promedio de IgE sérica en las formas leves fue de 657.48 UI/ml (SD ± 624.17)

El grupo de las formas severas (moderada-severa persistente) presentaron un valor promedio de IgE sérica de 1859.33 UI/ml (SD ± 651.14) (CUADRO 11, GRAFICA 8).

Cuando comparamos ambos grupos, utilizando la prueba de T encontramos que hay diferencia estadística significativa con una P menor de 0.005.

Las formas severas tuvieron en promedio un valor mayor de Inmunoglobulina E sérica (IgE) al compararla con las formas leves.

Las crisis asmáticas se dividieron en 2 grupos: formas leves y severas en la forma leve persistente el valor promedio de IgE sérica fue de 564.2 UI/ml (SD \pm 545.75), en las formas severas (moderada-severa persistente) el valor promedio de IgE sérica fue de 809.82 UI/ ml. (SD \pm 659.51) Se aplicó la prueba T con lo cual encontramos diferencia estadísticamente significativa con una P menor de 0.005. En promedio el valor de Inmunoglobulina E sérica (IgE) fue mayor en las formas severas que en las leves. (CUADRO 12, GRAFICA 9)

Dentro de los factores de riesgo se enumeran los siguientes :

La Rinitis alérgica fue el factor de riesgo más frecuente con 64.6% (73 pacientes); el 54% (61 pacientes) tuvieron antecedente de bronquiolitis; el 51.3% (58 pacientes) presentaron antecedentes familiares de asma, en la madre 21.2% (24 pacientes); el padre 8.8% (10 pacientes); ambos 4.4 % (5 pacientes); hermanos 12.4% (14 pacientes); padres y hermanos 1.8% (2 pacientes). El tabaquismo pasivo se encontró en 47.59% (47 pacientes); como miembro familiar fumador activo el padre (33.6%). El 10.6% (12 pacientes) tuvieron antecedente de dermatitis atópica. (cuadros 13,14,15,16,17. Gráficas 10,11,12,13,14).

Dentro de las complicaciones : 8% (9 pacientes) presentaron neumonía, 8.8% (10 pacientes) Atelectasia de lóbulo medio. 1.8% (2 pacientes) bronquiectasias. 0.9% (1 paciente) estado asmático. (CUADRO 18, GRAFICA 16).

ANEXOS

CUADRO 1

FRECUENCIA POR GENERO

SEXO	frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	60	53.1
FEMENINO	53	46.9
TOTAL	113	100

GRAFICA 1



CUADRO 2

FRECUENCIA DE EDAD EN MESES

EDAD EN MESES

		MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR
EDAD		12	168	73.53	45.049
TOTAL	113				

CUADRO 3

PORCENTAJE DE INGRESO POR AÑO

Año	Frecuencia	Porcentaje
2004	84	74.3 %
2005	29	25.7 %
Total casos	113	100 %

GRAFICA 2

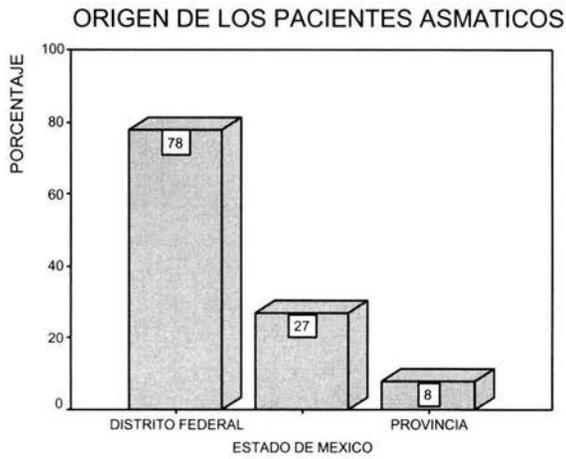


* El año 2005 incluye solo de enero-junio.

CUADRO 4

ORIGEN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
D.F	78	69 %
EDO.MEX	27	23.9 %
PROVINCIA	8	7.1 %
TOTAL CASOS	113	100 %

GRAFICA 3



CUADRO 5

DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA

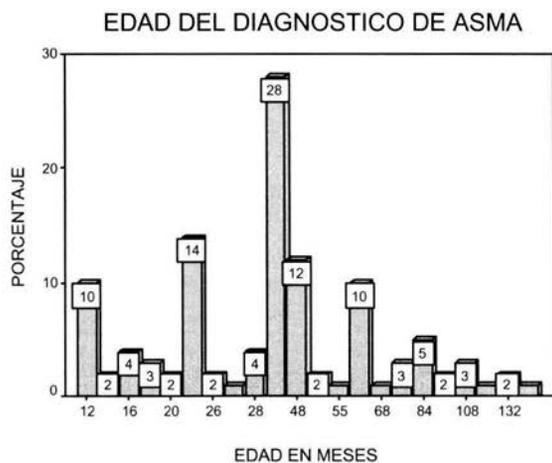
	MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	TOTAL DE CASOS
DIAS EIH	1	40	6.06	5.0	4.254	113
CASOS						113

CUADRO 6

EDAD EN MESES DEL DIAGNOSTICO DE ASMA

CASOS	113
EDAD MINIMA	12 meses
EDAD MÁXIMA	144 meses
PROMEDIO	46.63 meses
MEDIA	36 meses
DESVIACIÓN ESTANDAR	28.432

GRAFICA 4



CUADRO 7

LUGAR DE DIAGNOSTICO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INER	40	35.4
OTRO	73	64.6
Total	113	100.0

GRAFICA 5

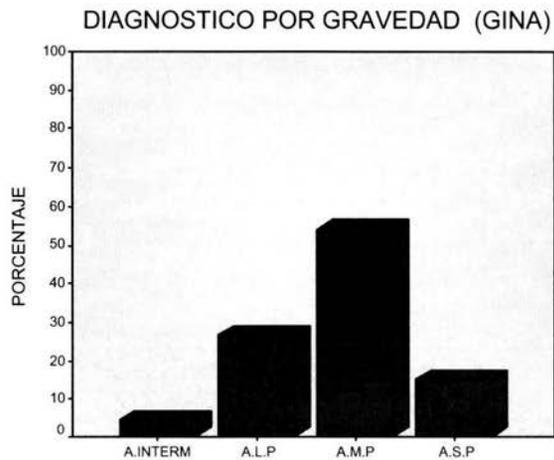


CUADRO 8

DIAGNOSTICO POR GRAVEDAD DEL ASMA

GRAVEDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INTERMITENTE	5	4.4 %
LEVE PERSISTENTE	30	26.5 %
MODERADA PERSISTENTE	61	54 %
SEVERA PERSISTENTE	17	15 %
TOTAL	113	100 %

GRAFICA 6

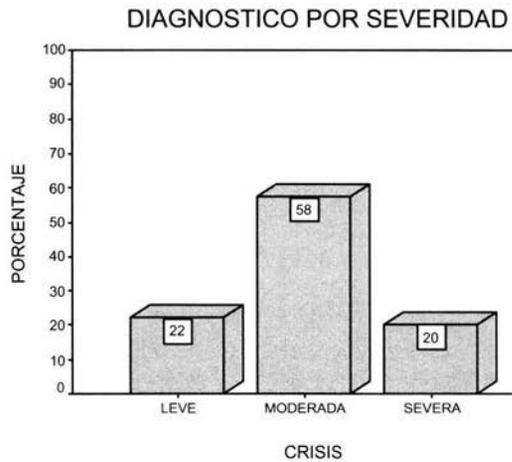


CUADRO 9

DIAGNOSTICO POR GRAVEDAD DE LA CRISIS ASMATICA

GRADO CRISIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LEVE	25	22.1 %
MODERADA	65	57.5%
SEVERA	23	20.4 %
TOTAL	113	100 %

GRAFICA 7



CUADRO 10

VALOR DE INMUNOGLOBULINA E SERICA

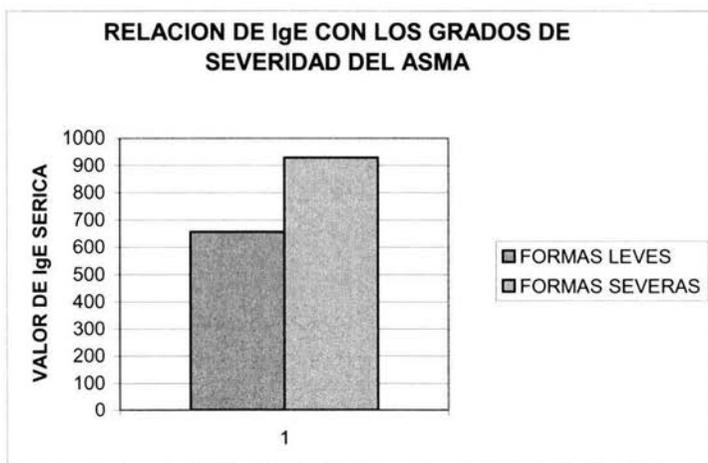
	CASOS	MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR
IGE Reportada	108	1.0	2000.0	717.787	640.3633
SIN IGE	5				

CUADRO 11

RELACIÓN DE IGE CON EL ASMA DE ACUERDO A SU CRONICIDAD

CRONICIDAD	PROMEDIO DE IGE	DESVIACIÓN ESTANDAR
FORMAS LEVES	657.48 UI/ml	SD ± 624.17
FORMAS SEVERAS	1859.33 UI/ml	SD ± 651.14

GRAFICA 8

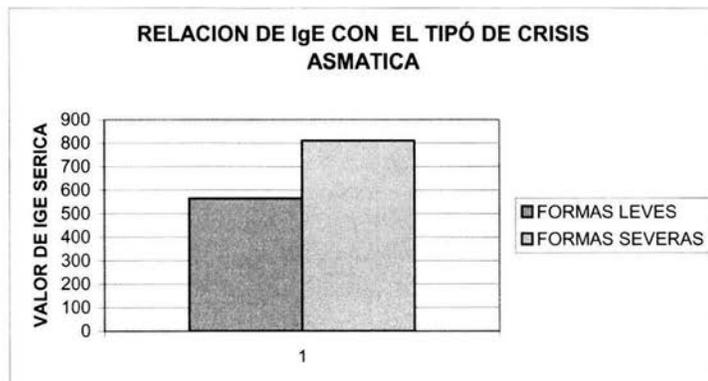


CUADRO 12

RELACIÓN DE IGE CON LA GRAVEDAD DE LA CRISIS ASMÁTICA

GRAVEDAD	PROMEDIO DE IGE	DESVIACIÓN ESTANDAR
FORMAS LEVES	564.2 UI/ml	SD ± 545.75
FORMAS SEVERAS	809.82 UI/ml	SD ± 659.51

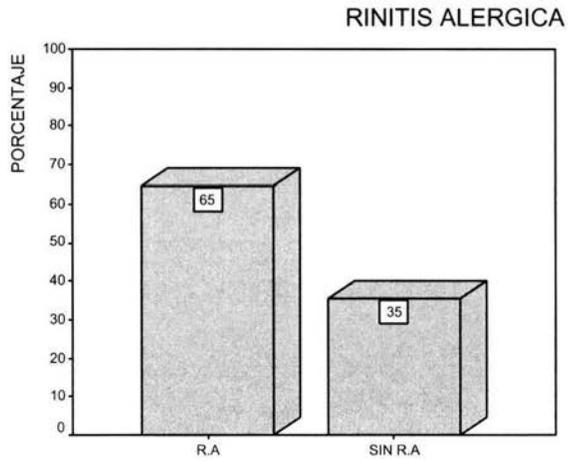
GRAFICA 9



CUADRO 13

RINITIS ALERGICA			
		FRECUENCIA	PORCENTAJE
	RINITIS ALERGICA	73	64.6
	SIN RINITIS A.	40	35.4
	Total	113	100.0

GRAFICA 10



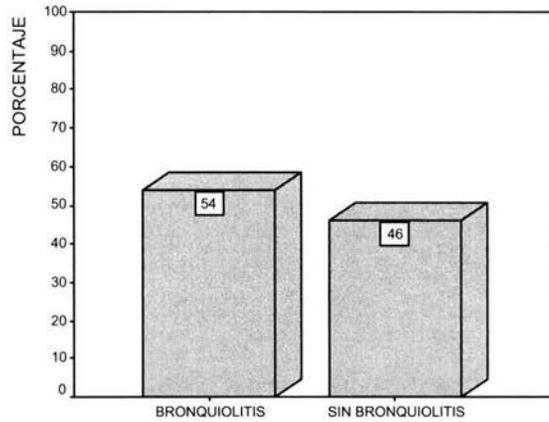
CUADRO 14

ANTECEDENTE DE BRONQUIOLITIS

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BRONQUIOLITIS	61	54.0
SIN BRONQUIOLITIS	52	46.0
Total	113	100.0

GRAFICA 11

ANTECEDENTE DE BRONQUIOLITIS



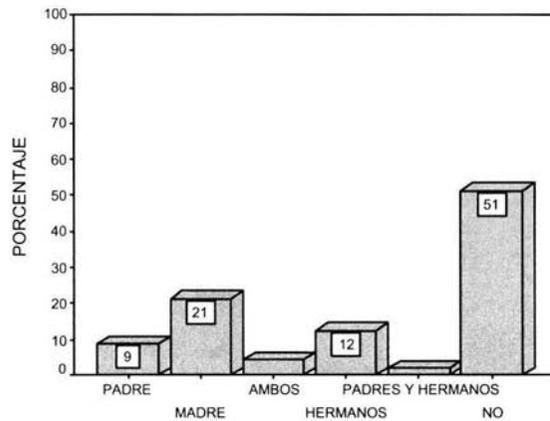
CUADRO 15

ANTECEDENTE FAMILIAR DE ASMA

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Padre	10	8.8 %
Madre	24	21.2 %
Ambos	5	4.4 %
Hermanos	14	12.4 %
Padres/hermanos	2	1.8 %
Ninguno	58	51.3 %
TOTAL	113	100 %

GRAFICA 12

ANTECEDENTE FAMILIAR DE ASMA

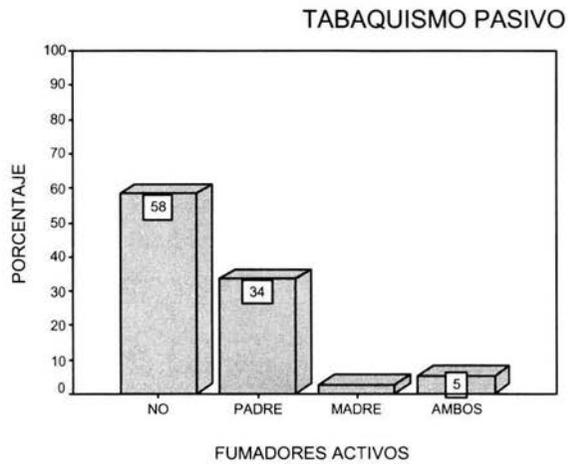


CUADRO 16

TABAQUISMO PASIVO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
No	66	58.4 %
Padre	38	33.6 %
Madre	3	2.7 %
Ambos	6	5.3 %
Total	113	100 %

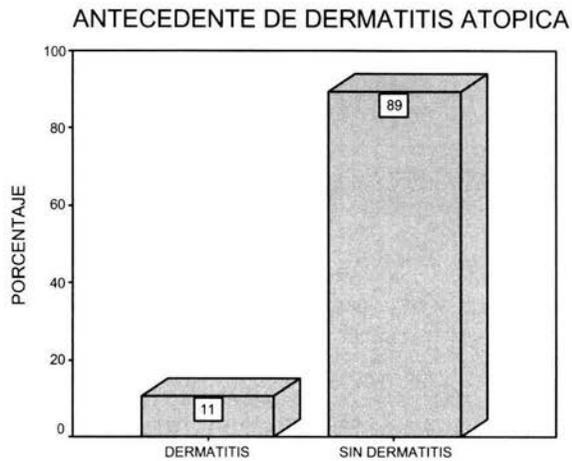
GRAFICA 13



CUADRO 17

DERMATITIS ATOPICA		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DERMATITIS	12	10.6
SIN DERMATITIS	101	89.4
Total	113	100.0

GRAFICA 14



**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CUADRO 18
COMPLICACIONES

COMPLICACIONES		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NEUMONIA	9	8.0
ATELECTASIA	10	8.8
BRONQUIECTASIAS	2	1.8
ESTADO ASMATICO	1	.9
NINGUNA	91	80.5
Total	113	100.0

DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de la vía aérea. La prevalencia varía entre 3-10 % de la población mundial. En México es del 8%. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias ocupa la primera causa de morbilidad en el servicio de Neumología Pediátrica.

En nuestro estudio encontramos que no hubo diferencia en cuanto al género, la relación fue prácticamente 1:1, a diferencia en lo que se reporta en la literatura que en la infancia el sexo masculino es más afectado.

Con respecto a la edad encontramos una media de 5 años y como se refiere el pico de incidencia mayor es en los niños preescolares

En relación al grado de severidad del asma, los pacientes cursaron más frecuentemente con asma moderado y severo persistente y dentro de las posibles causas o factores que contribuyeron a la persistencia de síntomas fueron rinitis alérgica, tabaquismo pasivo y menos frecuente el mal apego al tratamiento o abandono, esto se explica por el costo tan elevado de los medicamentos.

Siendo la indicación de hospitalización la presencia de crisis asmática y de acuerdo a su severidad predominó la de tipo Moderado. Llama la atención de que la gran mayoría de estos pacientes ya habían recibido tratamiento en otro centro hospitalario o por medio particular sin el diagnóstico de asma.

En nuestro estudio hubo una correlación estrecha entre los niveles séricos de IgE y el grado

de severidad del asma, encontramos niveles más elevados en las formas graves que en las leves. Por lo que debemos considerar que en el manejo de un niño asmático, en el que se encuentra elevado el nivel sérico de IgE puede presentar una forma más severa de asma así como crisis asmáticas más graves.

Cabe mencionar que solo 6 pacientes se encontró una relación con aspergillosis broncopulmonar e incremento de IgE. Sin embargo, no se investigaron otras patologías que condicionan el aumento de IgE sérica como sería la parasitosis, neoplasias, infección por citomegalovirus u otras enfermedades inmunológicas.

Burrows, en 1989 describió la estrecha relación entre prevalencia de asma y niveles séricos, encontrando los niveles bajos de IgE mostraron prevalencia más baja de asma y viceversa. (17)

Para un siguientes estudio sugerimos estudiar IgE específica y descartar la presencia de parasitosis y otras posibles causas.

CONCLUSIÓN

En nuestro Instituto continua con gran numero de ingresos por asma persistente y crisis severas.

Los principales factores desencadenantes por orden de frecuencia rinitis alérgica, tabaquismo pasivo, y mal apego al tratamiento.

Una de las variables con mayor significancia estadística fue la Inmunoglobulina E sérica.

Los niveles más elevados de IgE sérica se correlacionan con las formas más severas en cuanto a cronicidad y crisis asmática.

En nuestro estudio encontramos que la IgE puede ser útil como predictor de la gravedad del asma y de la crisis asmática. Aunque se requieren mas estudios para confirmar esta hipótesis.

Para un siguientes estudio sugerimos estudiar IgE específica y descartar la presencia de parasitosis y otras posibles causas.

Como podemos ver el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se atienden principalmente la población de la zona Metropolitana (92.9%).

La edad de la población pediátrica que atiende el Instituto es: mínima 12 meses y máxima 144 meses, la indicación de hospitalización correspondió a asma moderada persistente, y 0.9% de estado asmático o asma fatal. Llama la atención que el tabaquismo pasivo se encontró en un 47.59% atribuido a fumador activo el padre 33.6%. En nuestra actividad de prevención que proporciona la Clínica de Asma Infantil, la consulta externa y/o hospitalización uno de los factores que contribuyen a la exacerbación de crisis asmática es el tabaquismo que contribuye a la contaminación intramuros y sugiero que la actividad del neumólogo pediatra es promover el dejar de fumar y sugerir a los padres acudir a una clínica de tabaquismo cercana a su domicilio.

El proceso de educación del paciente asmático que debe de seguir la población general, médicos, enfermeras, especialistas y el sistema de salud es vital en el conocimiento, tratamiento y control de el asma es tarea de todos. También es sabido que la pobreza guarda relación en el pobre apego del paciente para su calidad de vida.

Este estudio abre otras líneas de investigación en asma como son los factores genéticos, familiares, medio ambiente, terapéuticos en el desarrollo de asma y control de la enfermedad. Actualmente los microarreglos determinan los cromosomas involucrados y el polimorfismo que puede contribuir a el pobre control de la enfermedad.

En nuestro estudio la relación que tiene la inmunoglobulina E en la presentación del grado de severidad de asma fue estadísticamente significativo y nuestra consideración también esta asociado en rinitis y dermatitis.

Cabe mencionar que otros factores que pueden predisponer exacerbación de crisis asmática en la población pediátrica son sinusitis y enfermedad por reflujo gastroesofágico están presentes en un 50% y obesidad tiende a tener incremento como factor predictor de crisis atribuido a ciertos alimentos alergénicos que son de consumo en los niños, existen publicaciones e investigaciones que actualmente se tiene interés en demostrar causa-efecto, en México también se ha iniciado dichas investigaciones y su relación con esta patología que al igual que asma son problemas de salud pública.

REFERENCIAS

- 1.- Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma, NIH publication No. 97-4051, July 1997.
- 2.- Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(suppl):76-82.
- 3.- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al.: Asthma and wheezing in the first six year of life. *N Engl J Med* 1995;332:133.
- 4.- Hernández A, Furuya M. Enfermedades Respiratorias Pediátricas. 1era Edición. México. Editorial Manual Moderno 2002 pag. 314
- 5.- Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(suppl A):179-84.
- 6.- Siegel SC, Rachelefsky GS. Asthma in infants and children: Part I. *J. Allergy Clin. Immunol* July 1985; 76 (1): 1-14.
- 7.- Lemanske RF. Asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S502-19.
- 8.- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2002. www.ginasthma.com.
- 9.- Elizabeth Hernandez Alvidrez. Asma. Enfermedades respiratorias pediátricas. Cap 36. pag 313-336.
- 10.- Stein RT, Holberg CI, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig LM et al. Peak Flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52:946-52.
- 11.- Moorman J, Mannino D. Demographic components of the increase in asthma mortality. Programs and abstracts of the 95th International Conference of the American Lung Association/American Thoracic Society; April 25-28; San Diego California 1999.
- 12.- Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1-10.
- 13.- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
- 14.- Carter-Pokras OD, Gergen PJ. Reported asthma among Puerto Rican, Mexican-American, and Cuban children, 1982 through 1984. *Am J Public Health* 1993; 83: 580-2.
- 15.- Hogg J, Williams J, Richardson J, et al: *N Engl J Med* 232:1283, 1970.
- 16.- Bryan AC, Mansell AL, Levison H: In Hodson WA, editor: Development of the lung. New York, 1977, Marcel Dekker Inc, p 445.
- 17.- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin reactivity to allergens *N Engl J Med* 1989; 320: 271-7.
- 18.- Hilman B.C; Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and treatment, W.B Saunders Company, 1993:621-626.
- 19.- Busse WW, Lemanske Jr. ASTHMA. *N Engl J Med* 2001; 344 (5): 350-362.
- 20.- Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825-57.
- 21.- Vignola Am, Chanaz P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:403-9.
- 22.- Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2107-13.

- 23.- Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:221-4.
- 24.- JR Villa Asensi. La inflamación y el músculo: antigua y nueva relación. *An Pediatr (Barc)* 2004; Monog.2(1): 30-36.
- 25.- Muro Sh, Minshall EM, Hamid Q. The pathobiology of asthma: Implications for treatment. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21 (2).
- 26.- Barnes PJ. Th2 cytokines and asthma: an introduction. *Respir Res* 2001;2:64-5.
- 27.- Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999;20:528-33.
- 28.- Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD: Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J Clin Invest* 1993, 91: 1314-1318.
- 29.- Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu-X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic Asthma. *Science* 1998; 282:2258-61.
- 30.- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation on asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-9.
- 31.- Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8.
- 32.- Lane SJ, Lee TH. Mast cell effector mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:S67-72.
- 33.- Bochner BS. Cellular adhesion and its antagonism. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 581-5.
- 34.- Carroll N, Carello S, Cooke C, et al: Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 709-15.
- 35.- Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, et al: Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high-dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (3 Pt1):737-743.
- 36.- Lemanske RF. Inflammatory events in asthma: An expanding equation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:s633-36.
- 37.- Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease I Lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 20-36.
- 38.-Redington AE, Roche WR, Holgate ST, Howarth PH. Co-localization of immunoreactive transforming growth factor beta1 decorin in bronchial biopsies from asthmatic and normal subjects. *J Pathol* 1998; 186: 410-15.
- 39.- Sienna J, Del Rio BE, Avila L, Rosas M. Asma: Aspectos actuales en su diagnóstico y manejo. SAM. Libro 3, 2004, Intersistemas editores.136-139.
- 40.- Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Zinnanti E, Bousquet J, et al. Release of transforming growth factor-beta (TGF-beta) and fibronectin by alveolar macrophages in airway diseases. *Clin Exp Immunol* 1996;106: 114-9.
- 41.- Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:599-606.
- 42.-Fredberg JJ, Seow CY. Airway smooth muscle and airway narrowing in asthma. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;137:107.
- 43.- Jeffery P. Inflammation and remodelling in the adult and child with asthma. *Pediatric Pulmonol* 2001;(Suppl 21): 3-16.

- 44.- Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* 1999;104:1001-6.
- 45.- Beckett PA, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodeling in asthma?. *Thorax* 2003;58:163-74.
- 46.- Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78-82.
- 47.- Nsouli TM, Nsouli SM, Bellanti JA. Neuroimmunoallergic inflammation : new pathogenetic concepts and future perspectives of immediate and late allergic reactions : Part I. *Annals of Allergy* 1988; 60: 379-389.
- 48.- Plaza V, Álvarez FJ, Casán P, Cobos N, López A, Llauger MA, et al. Guía Española para el manejo de asma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2003;39(supl 5):3-42.
- 49.- Warner JO, Naspitz CK. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatric pulmonol* 1998;25:1-17.
- 50.- Salas, Chapela, Vargas Asma enfoque integral para Latinoamérica. Factores de riesgo en el asma. Editorial Mc Graw Hill pag 93-108
- 51.- Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Jalonen M, Martínez FD Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:589-594.
- 52.- Ferguson P, Broide DH. Environmental and bronchoalveolar lavage Dermatophagoides pteronyssinus antigen levels in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:71-74.
- 53.- Sulakvelidze I, Inman MD, Rerecich T, O' Byrne PM. Increases in airway eosinophils and interleukin-5 with minimal bronchoconstriction during repeated low-dose allergen challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1998;8:821-827.
- 54.- Cookson WO. Asthma genetics. *Chest* 2002; 121 (Suppl 3): 7S-13S.
- 55.- Hopkin JM, Shirakawa T, Genetics of allergic disease and asthma. In: Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice. 6th ed., Copyright © 2003 Mosby, Inc. pp. 43-60.
- 56.- Zeiger R. Food Allergen Avoidance in the Prevention of Food Allergy in Infants and children. *Pediatrics* 2003; 111:1662-71.
- 57.- Cookson WOCM, Moffat MF. Asthma: an epidemic in absence of infection? *Science* 1997;275:41-42.
- 58.- Martínez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in the early life with persistently diminished IgE levels. *Group Health Medical Associates. Thorax* 1995;50:1067-1072.
- 59.-Taussig LM, Wright AL, Holberg CI, Hallem M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children'.
- 60.- Salas, Chapela, Vargas Asma enfoque integral para Latinoamérica. Aspectos clínicos del asma. Editorial Mc Graw Hill pag 109-122.
- 61.- Salas, Chapela, Vargas Asma enfoque integral para Latinoamérica. Asma en el niño. Editorial Mc Graw Hill pag 341-362.
- 62.- Agertoft IA, Pedersen S. Effects of long-term treatment with and inhaled corticosteroid on growth and pulmonary functions in asthmatic children. *Respir Med* 1995;88:373-81.
- 63.- Ucros, Caicedo, Llano. Crisis asmática. Guías de Pediatría práctica basadas en la evidencia. Editorial Panamericana Pag: 99-114.
- 64.- Smith SR, Strunk RC. Acute Asthma in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Clin Nort Am* 1999;46(6):1146-65.

- 65.- Salas, Chapela, Vargas Asma enfoque integral para Latinoamérica. Pruebas inmunológicas. Editorial Mc Graw Hill pag 175-192.
- 66.- Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin Allergy 1976; 6:51-59.
- 67.- Gary AM, Howard E, Pediatrics Pulmonary function Testing in Asthma, Pediatr Clin or NA; 1992, 39 (6): 124-157.
- 68.- American Thoracic Society. Standarization of spirometry 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-1136.
- 69.- Chugh K. Clinical approach to a patient with cough. Indian J Pediatr 2001 Apr;68(Suppl 2); s11-9.
- 70.- Goodman GA, Hardman J, Limbird L. Goodman, and Gillman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-hill, 1996.
- 71.- Leff AR. Pulmonary and critical care pharmacology and therapeutics. New York: Mc Graw -Hill, 1996:652.
- 72.- White JR, Ishizaka T, Ishizaka K, and Sha'afi R. Direct demonstration of increased intracellular concentration of free calcium as measured by quin-2 in stimulated rat peritoneal mast cell. Pro Natl Acad Sci USA 1984;81:3978-3982.
- 73.- Brogden RN, and Sorkin EM. Nedocromil sodium. An update review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma. Drugs 1993;45:693-715.
- 74.- Shapiro GG, and König P. Cromolyn sodium: a review. Pharmacotherapy 1985;5:156-170.
- 75.- Salas, Chapela, Vargas Asma enfoque integral para Latinoamérica. Farmacología de los medicamentos para el control del asma. Editorial Mc Graw Hill pag 217-36.
- 76.- Ladina J, Sandford A. Genotipic predictors of asthma treatment response. Curr Opin in Pulmonary Medicine 2002, (8):9-15.
- 77.- Huerta J, Penagos M. Asma en Niños. Editorial Intersistemas 2004. Pag 77