



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
Secretaria de Salud  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL  
COSÍO VILLEGAS**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**“EVALUACION DE LA FUNCION PULMONAR EN PACIENTES DE 6 A 15  
AÑOS DE EDAD CON EXACERBACION DE ASMA MODERADA Y GRAVE  
ATENDIDOS EN URGENCIAS PEDIATRIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS”**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:  
DR. FIDEL ARTURO PARTIDA CERVANTES**

**TUTOR Y ASESOR:  
DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS**



**CIUDAD DE MÉXICO. 22 OCTUBRE 2018**



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.

**“EVALUACION DE LA FUNCION PULMONAR EN PACIENTES DE 6 A 15 AÑOS DE EDAD CON EXACERBACION DE ASMA MODERADA Y GRAVE ATENDIDOS EN URGENCIAS PEDIATRIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS”**

*Se autoriza el presente trabajo al Dr. Fidel Arturo Partida Cervantes con carácter de tesis para obtener el título de Especialista en Neumología Pediátrica.*

**AUTORIZACIONES**

**Dr. Juan Carlos Vázquez García**

Dirección de Enseñanza

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

**Dra. Margarita Fernández Vega**

Subdirectora de Enseñanza

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

**Dra. María del Carmen Cano Salas**

Jefe del Departamento de Formación de Posgrado

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

**Dr. Alejandro Alejandro García**

Jefe del Departamento de Neumología Pediátrica

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

**Dra. María del Carmen Cano Salas**

Jefe del Departamento de Formación de Posgrado

Tutora Principal

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

**Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" y en la división de estudios de posgrado de la facultad de medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Dirección de la Dra. Dra. María del Carmen Cano Salas.**

## **Agradecimientos.**

A mis padres y hermanos: Arturo, Magdalena, Gibran y Frida por ser mi ejemplo y apoyo incondicional.

Al servicio de Neumología pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias: A los doctores Alejandro Alejandre, Pablo Cortes y Roberto Velázquez, así como a las doctoras María del Carmen Cano Salas, Margarita Salcedo, Rosangela Del Razo, Claudia Garrido, Emma García.

A todos ellos por guiar mi formación académica y profesional.

A mis compañeros y amigos, en especial a Ada Nelly, Heidi Reyes, Gloria Pila, Teresa Tejada. Con ellos crecí y aprendí. Que la amistad prevalezca.

Gracias a la Dra. María del Carmen Cano Salas y Dra. Irma Lechuga Trejo por creer en el proyecto y por su apoyo incondicional.

Fidel A. Partida Cervantes.

## **DEDICATORIA**

A los mejores pacientes. A los niños...

## ÍNDICE

Resumen .....	7
1. Antecedentes y marco de referencia.....	8
2. Planteamiento de Problema .....	30
3. Justificación .....	31
4. Objetivos .....	32
5. Hipótesis .....	32
6. Diseño .....	33
7. Material y métodos.....	34
7.1 Universo de estudio.....	34
7.2 Población de estudio .....	34
7.3 Criterios de selección.....	34
7.4 Definición y descripción de las variables .....	37
7.5 Descripción de procedimientos.....	40
7.6 Calendario .....	40
7.7 Recursos.....	41
8. Consideraciones éticas .....	42
9. Análisis.....	43
10. Resultados .....	44
11. Discusión .....	57
12. Conclusiones.....	62
13. Glosario.....	63
13. Bibliografía.....	64

## RESUMEN

**Introducción:** El crecimiento pulmonar posterior al nacimiento está determinado por varios factores o enfermedades del tracto respiratorio. Estas pueden ser adquiridas, congénitas o con componente genético. Estas pueden resultar en daño importante para el crecimiento y función pulmonar dependiendo del tiempo y severidad del del daño. La inflamación crónica en el asma y las exacerbaciones moderadas a graves podrían interferir con el desarrollo y función pulmonar normal.

**Objetivos:** Determinar si los pacientes con exacerbación moderada a grave de asma, presentan inestabilidad y disminución de la función pulmonar posterior al haber presentado un episodio de exacerbación.

**Métodos:** Se recabo información de 40 pacientes con exacerbación moderada a grave, atendidos en el área de urgencias del INER de enero del 2010 a diciembre del 2015. Se evaluó la función pulmonar posterior a una exacerbación moderada y grave de asma y posteriormente se comparó la función pulmonar con controles sanos. Posteriormente en aquellos pacientes que continuaron con limitación al flujo aéreo (LIN bajo de la relación FEV1/FVC) se buscó alguna relación con el género, edad al diagnóstico de asma, exacerbación grave, neumonía, comorbilidades presentadas al momento del diagnóstico de la exacerbación, niveles de IgE y eosinófilos.

**Análisis:** estudio, retrospectivo. Se utilizó regresión lineal simple para evaluar el efecto de la talla sobre la función pulmonar. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Se realizó una comparación de Talla, FEV1, FVC y de la relación de FEV1/FVC en las 3 espirometrías de control. Observamos un cambio significativo en estas 4 variables ( $p=0.05$ ). Se reportó un cambio en FEV1 en la primera espirometría de 0.037 L por cada centímetro de la talla, 0.039 L en la segunda espirometría de control y de 0.057 L en la tercera. Se realizó la regresión lineal entre talla y FEV1 en un grupo de 96 pacientes sanos encontrándose en estos un incremento de 0.045 L por cada centímetro de talla. Además, se observó un incremento en FEV1 a lo largo del tiempo el cual se mantiene incluso al controlar por la talla.

### Conclusiones:

- Los pacientes con asma posterior a una exacerbación moderada a grave, manejados con una dosis media–alta de CEI (paso 3,4 de GINA) lograron una estabilidad de la función pulmonar similar a los pacientes sanos al cabo de tres años.
- Se observó un aumento de FEV1 a lo largo del tiempo, el cual se mantiene incluso al controlar por la talla. Este efecto pudiera ser secundario a la intervención farmacológica.
- La exacerbación de asma grave fue más frecuente en hombres, quienes presentaron mayor obstrucción al flujo aéreo, y alcanzaron una función pulmonar estable o normal en un período de tiempo mayor.

## 1. ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA.

Funcionalmente el pulmón consiste en unidades respiratorias que se especializan en el intercambio de gas entre el aire, sangre, vía aérea, y vasos sanguíneos. La capacidad funcional residual incrementa de 80 ml al nacimiento a 3,000 ml en el adulto. Y de 60 a 750 gr en peso. La mayor porción de este crecimiento afecta a la zona respiratoria mayormente a los alveolos hasta en un 80%. Hay evidencia de pocos estudios longitudinales en los cuales el tamaño del pulmón incrementa hasta la edad de 20 a 25 años. Posterior al desarrollo embrionario, se asume que el crecimiento alveolar termina hasta la edad de 8 años. Durante la etapa preescolar mientras que el tamaño del pulmón es más grande en los niños que en las niñas, la elasticidad parece ser similar. A partir de los 18 años este crecimiento comienza a disminuir<sup>1</sup>. Sin embargo, en otros estudios la capacidad pulmonar total parece ser constante hasta los 20 años. Durante la adolescencia la evaluación del crecimiento pulmonar es obtenido en su mayoría de las pruebas de función respiratoria. Se le llama desarrollo pulmonar a la ampliación del pulmón por expansión de volumen y un aumento en el tejido por hiperplasia e hipertrofia. Se ha observado un crecimiento isotrópico del pulmón desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, sin embargo, a partir de este punto se cree que el crecimiento pulmonar es disináptico. Este término fue propuesto por Green y Colaboradores para describir un crecimiento desproporcionado, pero fisiológicamente normal del pulmón entre hombres y mujeres<sup>1</sup>.

El crecimiento pulmonar posterior al nacimiento como se comentó en la parte superior, está determinado por varios factores como aspiración, inhalación de material tóxico, infecciones de repetición del tracto respiratorio o enfermedades parenquimatosas con componente genético. Estas pueden resultar en daño importante para el crecimiento pulmonar dependiendo del tiempo y severidad del daño.

La inflamación crónica en el asma podría interferir con el desarrollo pulmonar y de la vía aérea siendo esto aún controvertido ya que algunos autores reportan afectación en el desarrollo y otros no<sup>1</sup>.

El asma es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica caracterizada por<sup>2</sup>:

- Síntomas de tos, sibilancias, disnea y opresión en el pecho, y generalmente están relacionados con eventos desencadenantes específicos
- Estrechamiento de las vías respiratorias que es parcial o completamente reversible
- Aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a una variedad de estímulos

### **Epidemiología.**

Existe una gran variación global en la prevalencia del asma, con tasas más altas que se observan en los países desarrollados y de mayores ingresos. El asma es la enfermedad crónica más común en la infancia en dichos países, así como en México. Se observa un aumento significativo en la prevalencia estimada de asma en los países desarrollados desde los años ochenta y noventa, con tasas de más aumento en la década del 2000 y una meseta posterior<sup>3,4</sup>.

En una encuesta internacional realizada entre 2000 y 2003, la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses en niños de 13 a 14 años varió de 0.8 a 32.6 por ciento, con tasas más altas de prevalencia generalmente observadas en países de mayores ingresos<sup>5</sup>.

## **Factores de riesgo epidemiológicos.**

Existen factores de riesgo epidemiológico que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar asma. La vigilancia nacional del asma por parte del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) ha producido las siguientes tendencias en la población de los Estados Unidos en 2016 <sup>6</sup>.

**Género:** antes del inicio de la pubertad, los niños tienen una prevalencia actual más alta de asma que las niñas (9,2 versus 7,4 por ciento). Esta tendencia se invierte en la adolescencia de tal manera que, al comienzo de la edad adulta, los hombres tienen una prevalencia menor que las mujeres (5,2 frente a 8,6 por ciento)<sup>7</sup>.

**Raza/etnia:** las diferencias en la prevalencia actual del asma infantil se observan en varios grupos raciales y étnicos, incluidos los afroamericanos (15,7 por ciento), los puertorriqueños (12,7 por ciento), los mexicoamericanos (6,5 por ciento) y los caucásicos (7,1 por ciento).

**Nivel socioeconómico:** la prevalencia actual de asma entre los niños con ingresos familiares por debajo del umbral federal de pobreza es más alta que entre los niños con un ingreso familiar igual o superior al umbral de pobreza (10.5 versus 9.4 a 6.7 por ciento).

**Localidad:** Los habitantes urbanos tenían más probabilidades que los habitantes rurales de tener asma (7,1 frente a 5,7 por ciento).

El costo económico y social que el asma acumula se ilustra con los siguientes datos:

- Un tercio de los niños con esta enfermedad sufren discapacidad notable.
- Casi 14 millones de días escolares se pierden cada año debido a la enfermedad, aunque el porcentaje de niños con asma que informaron una o más ausencias escolares disminuyó significativamente de 2003 a 2013 (61.4 versus 49 por ciento) y se mantuvo estable en 49 por ciento en 2016<sup>6</sup>. Los niños con asma cuyos padres también tienen asma u otras enfermedades crónicas pierden más días de escuela<sup>8</sup>.

- El asma infantil es una de las principales causas del ausentismo laboral de los padres. La pérdida de productividad de los padres por los días de ausencia escolar relacionados con el asma se estimó en USD \$719,1 millones (USD \$ 285 por niño con asma) en 1996<sup>9</sup>.
- El costo anual directo del cuidado de la salud del asma en los Estados Unidos de 2002 a 2007 fue de aproximadamente USD \$50.1 mil millones<sup>9</sup>.

Los síntomas del asma se deben a la obstrucción del flujo aéreo resultante de los efectos acumulativos de la constricción del músculo liso alrededor de la vía respiratoria, edema, acumulación de moco intraluminal, infiltración celular inflamatoria de la submucosa y engrosamiento de la membrana basal<sup>10</sup>. La obstrucción al flujo aéreo puede ser severa y potencialmente mortal. La inflamación de la vía respiratoria en el asma consiste en edema de la mucosa, submucosa y la adventicia; infiltración celular, particularmente por eosinófilos, células T auxiliares activadas, mastocitos, y algunas veces neutrófilos; aumento de las secreciones en la vía respiratoria, moco, células de revestimiento descamadas y eosinófilos intraluminales; ingurgitación capilar; hiperplasia del músculo liso; y la deposición de exceso de colágeno, particularmente inmediatamente debajo de la membrana basal del epitelio. Los pacientes con asma casi fatal muestran cambios patológicos en los bronquios segmentarios y subsegmentarios, con afectación de las vías respiratorias pequeñas hasta los bronquiolos respiratorios.

Las consecuencias fisiológicas del asma es una reducción en el diámetro luminal de la vía aérea. Los tres componentes que definen la obstrucción del flujo aéreo son la inflamación de la vía respiratoria, la broncoconstricción reversible y la hiperreactividad aumentada a una variedad de estímulos<sup>2</sup>.

El reconocimiento de que los cambios inflamatorios crónicos comienzan al inicio de los síntomas del asma ha resultado en un uso cada vez mayor de la terapia antiinflamatoria. De hecho, el pilar del tratamiento para todas las formas de asma persistente son los corticosteroides inhalados. Los resultados son prometedores en la identificación de nuevos objetivos terapéuticos para la enfermedad<sup>11,12</sup>.

## **Fisiopatología.**

Los signos y síntomas "clásicos" del asma son disnea intermitente, tos y sibilancias. Este síndrome se caracteriza por la limitación variable del flujo aéreo y por hiperreactividad de la vía respiratoria a una variedad de estímulos. La atopia, o la predisposición genética para desarrollar anticuerpos IgE específicos dirigidos contra alérgenos ambientales comunes, es el factor de riesgo identificable más fuerte para el desarrollo del asma<sup>2</sup>. Si bien la asociación del asma y la atopia es indiscutible, las vías por las cuales la atopia se expresa como asma clínica y por las cuales ocurre el asma en ausencia de atopia no están tan claramente definidas<sup>2</sup>. Diferentes fenotipos de asma que se pueden definir clínicamente refuerzan la noción de que el asma es realmente un síndrome con múltiples mecanismos subyacentes<sup>13</sup>.

## **Inflamación de la vía aérea.**

Las biopsias de la vía aérea obtenidas por broncoscopia han demostrado que la inflamación en el asma generalmente involucra las mismas células que desempeñan un papel importante en la respuesta alérgica en las fosas nasales y la piel, ya sea que el individuo sea atópico o no. Esto respalda la creencia de que las consecuencias de la activación de mastocitos, mediadas por una variedad de células, citocinas y otros mediadores, son clave para el desarrollo del asma. La evidencia acumulada sugiere que la siguiente secuencia de eventos explica cómo la inhalación del alérgeno conduce a la fase temprana, o inmediata, de la inflamación de la vía aérea, que es seguida unas seis horas después por una reacción de fase tardía.

- La exposición inicial a un alérgeno es seguida por la elaboración de anticuerpos IgE específicos. La regulación de la producción de IgE específica aparece relacionada con una sobreexpresión de respuestas de células T de tipo Th2; esta sobreexpresión es probable debido a una combinación de influencia genética y ambiental.
- Después de que las células plasmáticas sintetizan y segregan anticuerpos IgE específicos para alérgenos, se unen a receptores de alta afinidad en mastocitos y basófilos.

- Cuando un alérgeno se inhala posteriormente y entra en contacto con los mastocitos de la mucosa, se cruzan los anticuerpos IgE específicos de alérgeno en la superficie de los mastocitos; la degranulación rápida y la liberación del mediador siguen en un proceso dependiente de calcio. Esto se conoce como la reacción de fase temprana o inmediata.

Las reacciones de fase temprana y tardía, así como inhalación de alérgenos por parte de un individuo sensibilizado conduce al broncoespasmo en minutos. Esto se denomina respuesta temprana y se correlaciona con la liberación de mediadores de mastocitos durante la reacción de hipersensibilidad inmediata<sup>14</sup>. Estos mediadores, que incluyen histamina, prostaglandina D2 y leucotrienos (LTC4, D4 y E4), contraen el músculo liso de las vías respiratorias directamente y también pueden estimular vías neuronales reflejas<sup>14</sup>. Esta reacción de fase temprana a veces es seguida por una recurrencia de broncoespasmo en la fase tardía varias horas después. La respuesta de fase tardía coincide con una afluencia de células inflamatorias, que incluyen células inmunes innatas como monocitos, células dendríticas y neutrófilos, y células asociadas con inmunidad adaptativa como linfocitos T, eosinófilos y basófilos. Los mediadores liberados por estas células también causan la contracción del músculo liso bronquial que es en gran parte reversible por la administración de beta-agonistas. La respuesta de fase tardía se caracteriza por el reclutamiento de células inflamatorias e inmunes, particularmente eosinófilos, basófilos, neutrófilos y auxiliares, células T de memoria en los sitios de exposición a alérgenos<sup>14</sup>. Los monocitos y las células dendríticas también se reclutan en sitios inflamatorios y probablemente desempeñan un papel importante en la mediación o la modulación de la respuesta a la exposición al alérgeno.

Eosinófilos: el eosinófilo es la célula más característica que se acumula en el asma y la inflamación alérgica; su presencia a menudo está relacionada con la gravedad de la enfermedad<sup>15</sup>. Los eosinófilos activados producen mediadores lipídicos, como los leucotrienos y el factor activador de las plaquetas, que median la contracción del músculo liso; productos de gránulos tóxicos (proteína básica principal, neurotoxina derivada de eosinófilos, peroxidasa de eosinófilos o proteína catiónica de eosinófilos) que pueden dañar el epitelio y los nervios de las vías respiratorias; y citoquinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factores de crecimiento transformantes (TGF) alfa y beta, e interleucinas que pueden estar involucradas en la remodelación de las vías respiratorias y la fibrosis. Los eosinófilos son reclutados o activados por la hematopoyetina interleucina 5 (IL-5), por la familia de quimiocinas eotaxina a través del receptor CCR3 de quimioquinas selectivo de eosinófilos, y por receptores Toll-like (TLR).

Mastocitos: los mastocitos aumentan en la vía respiratoria de pacientes con asma y se pueden encontrar en estrecha asociación con las células del músculo liso<sup>16</sup>. Producen mediadores broncoconstrictores (Histamina, prostaglandinas y leucotrienos), los mastocitos también almacenan y liberan factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, que es importante en el reclutamiento y activación de células inflamatorias y en función y crecimiento alterados del músculo liso bronquial.

Linfocitos Th2: la población de células T que se infiltra en la vía aérea de pacientes con asma se caracteriza por el subconjunto T-helper 2 (Th2) que produce un panel de citoquinas tales como, interleucina (IL) -3, IL-4, IL-5, IL -13, y GM-CSF, cuando se estimula con antígeno<sup>17</sup>. Los linfocitos Th2 también expresan los receptores de quimioquinas (CCR4 y CCR8) y el receptor quimioatrayente (CR) -como molécula (CRTH2), un receptor para prostaglandina D2 (PGD2), sugiriendo interacciones potenciales entre los mastocitos y las señales quimiotácticas que se dirigen a los eosinófilos y células Th2 que mantienen la inflamación de la vía respiratoria. Las acciones de las citoquinas producidas por los linfocitos Th2 sugieren fuertemente que juegan un papel crítico en el asma y las respuestas alérgicas.

- IL-3 es un factor de supervivencia para eosinófilos y basófilos.
- IL-4 ayuda en la diferenciación de células T no comprometidas en células Th2, el cambio de la síntesis de inmunoglobulina de linfocitos B a producción de IgE y la expresión selectiva de células endoteliales de la molécula-1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) que media eosinófilos, basófilos y reclutamiento específico de células T.
- IL-5 es la principal citoquina hematopoyética que regula la producción y supervivencia de eosinófilos.
- La IL-13 parece contribuir a la eosinofilia de las vías respiratorias, la hiperplasia de las glándulas mucosas, la fibrosis de las vías respiratorias y la remodelación.
- GM-CSF también es un factor de supervivencia para los eosinófilos. A pesar de la prominencia de las citoquinas Th2 en el asma y la inflamación alérgica, las intervenciones farmacológicas contra IL-4, IL-5 e IL-13 utilizando agentes biológicos recombinantes inicialmente no demostraron una eficacia consistente. Sin embargo, los ensayos posteriores en pacientes con asma no controlada y grave han demostrado una eficacia clara con tasas reducidas de exacerbación del asma.
- Varios estudios con mepolizumab administrados a pacientes con asma eosinofílica, que no se controlaba a pesar del tratamiento estándar óptimo con o sin prednisona, demostraron una reducción en la frecuencia de exacerbación durante la disminución de la dosis de prednisona<sup>18</sup>.

Células NKT: dirigen o modulan la inflamación del asma. Las células iNKT expresan un receptor conservado de células T ( $\alpha$ 24- $\beta$ 18), que es capaz de reconocer antígenos de glucolípidos, tales como los procedentes del polen de las plantas. Rápidamente producen tanto IL-4 como IL-13, que están involucradas en la inflamación de la vía respiratoria y en la producción de IgE.

Basófilos: el basófilo, además de producir histamina y leucotrienos, es un potente productor de IL-4 e IL-13, excediendo los niveles producidos por las células T<sup>19</sup>.

## **Inmunidad innata.**

El sistema inmune innato parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de la inflamación de la vía respiratoria con componente alérgico<sup>20</sup>. La evidencia para esto incluye las siguientes observaciones clave:

- Las células epiteliales de las vías respiratorias expresan TLR en su superficie, incluido TLR 4, un receptor que reconoce los lipopolisacáridos (LPS). Además de ser un constituyente de bacterias gram negativas, el LPS es un contaminante de alérgenos inhalatorios como el polvo doméstico y la caspa de animales.
- Las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) son un grupo de células que son potentes productores de citoquinas Th2, particularmente IL-5 e IL-13, así como IL-4. Se activan directamente por las citoquinas epiteliales IL-25, IL-33 y TSLP; mediadores lipídicos de mastocitos, tales como PGD2 y cisteinil leucotrienos; y por virus y alérgenos. Estas características sugieren un papel importante para ILC2 en la inflamación Th2 que no es alérgica.
- Las células dendríticas, que forman una red de células inmunes innatas dentro de las vías respiratorias, aumentan en el asma y después de la exposición al alérgeno. Estas células son esenciales, no solo para la inducción inicial de inmunidad específica o adaptativa debido a su papel en el procesamiento y presentación del antígeno, sino también en la fase efectora de la respuesta al alérgeno después de la sensibilización del huésped.
- Los neutrófilos son el granulocito predominante en las vías respiratorias de algunos pacientes con asma grave, dependiente de glucocorticoides, asma fatal repentina y exacerbaciones del asma.

### **Repercusión en el tejido mesenquimal y epitelial de la vía respiratoria.**

Se ha propuesto un paradigma alternativo para la patogénesis del asma en el que la "unidad trófica epitelial-mesenquimal" desempeña un papel central en la inflamación y la remodelación<sup>21</sup>. De acuerdo con esta teoría, las células estructurales, particularmente las células epiteliales bronquiales, los fibroblastos, el músculo liso y las células endoteliales vasculares, elaboran mediadores y citoquinas que contribuyen a la inflamación y/o remodelación de la vía aérea. En esta visión, la disfunción epitelial y la inflamación mediada por Th2 sirven como vías paralelas para realizar señales proliferativas para el músculo liso bronquial, los fibroblastos, los vasos y los nervios que colaboran para provocar la remodelación de las vías respiratorias a través de señales interconectadas de quimiocinas y citoquinas.

- Existe liberación de factores de crecimiento pro-fibrogénicos y proliferativos por las células epiteliales bronquiales aumentan en el asma; estos factores (factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), endotelina (ET-1) y factor de crecimiento transformante (TGF)-beta2) actúan sobre las células del músculo liso y los fibroblastos para mejorar la deposición de la matriz.
- El TGF-beta2 puede promover la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, la producción de colágeno y la elaboración de factores de crecimiento adicionales<sup>22</sup>.
- La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) aumenta en el epitelio de las vías respiratorias asmáticas y se correlaciona con el grosor de la membrana.
- Las citocinas Th2, IL-4 e IL-13 también pueden influir en la función mesenquimal al aumentar la liberación de TGF-beta2 desde el epitelio<sup>21</sup>.

### **Fisiología de la Obstrucción al Flujo de Aire.**

El estrechamiento variable de la luz de la vía aérea que causa reducciones variables en el flujo de aire es una característica patognomónica del asma. Los mecanismos que causan la limitación del flujo de aire incluyen la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, el engrosamiento de la pared debido a edema o componentes celulares, taponamiento de las vías respiratorias con moco o restos celulares y remodelación. La contracción y la relajación del músculo liso explican gran parte de los cambios rápidos en la limitación del flujo de aire que caracterizan al asma y es la base de la terapia con agonistas. La broncoconstricción puede deberse a los efectos directos de los agonistas contráctiles liberados de las células inflamatorias o los mecanismos neurales reflejos. Como ejemplo, los mediadores de mastocitos y eosinófilos, como los leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub> e histamina, son potentes broncoconstrictores. La inflamación de la vía respiratoria se produce en todo el árbol traqueobronquial.

### **Remodelación de la vía aérea.**

Aunque muchos pacientes tienen síntomas intermitentes de asma y pruebas fisiológicas normales entre los episodios de asma, cada vez hay más evidencia de que un subconjunto de pacientes con asma tiene obstrucción irreversible del flujo aéreo, que se cree que es causada por la remodelación de las vías respiratorias<sup>23</sup>. Los cambios histopatológicos de la remodelación de la vía aérea incluyen daño o pérdida de la estructura pseudoestratificada normal del epitelio respiratorio, aumento de la proporción de células caliciformes productoras de mucosa, engrosamiento fibrótico de la membrana basal reticular subepitelial o "lámina reticular" número de miofibroblastos, aumento de la vascularización, aumento de la masa de músculo liso de las vías respiratorias y aumento de la matriz extracelular. Tales cambios estructurales contribuyen al engrosamiento de la pared bronquial, alteraciones en las consecuencias fisiológicas de la contracción del músculo liso.

En adultos, la evidencia de remodelación proviene de la observación de que muchos adultos con asma tienen un componente irreversible de su enfermedad<sup>24</sup>. El consenso general es que los pacientes con asma más grave y de inicio más temprano experimentan una pérdida acelerada de la función pulmonar debido a la remodelación de la vía aérea; sin embargo, la extensión de la progresión y la pérdida de la función pulmonar es muy variable. Estudios longitudinales han demostrado la pérdida progresiva de la función pulmonar en sujetos con asma en comparación con las personas normales<sup>25</sup>. Sin embargo, otros estudios han sugerido que esto depende de la gravedad del asma; los pacientes con asma leve tenían menos probabilidades de manifestar remodelación de la vía aérea/empeoramiento de la limitación del flujo de aire, mientras que aquellos con asma grave tenían más probabilidades de mostrar evidencia de remodelación de la vía aérea<sup>26,27</sup>. Los adultos con baja función pulmonar habían desarrollado una función pulmonar baja en la infancia, lo que sugiere que la anomalía se presentó temprano y persistió con el tiempo. La importancia de esta característica del asma es que la remodelación puede ser un componente temprano de la patogénesis y los pacientes que son propensos a la remodelación pueden necesitar un enfoque diferente del tratamiento que aquellos que no lo son.

### **Factores de riesgo para Asma.**

Numerosos factores de riesgo para el asma han sido identificados. Los factores de riesgo mejor estudiados, sexo, hiperreactividad bronquial, atopia, alérgenos, infecciones, humo de tabaco, obesidad y factores perinatales. Existen diferencias claras entre los sexos en la prevalencia del asma. El asma infantil tiende a ser una enfermedad predominantemente masculina, con el relativo predominio masculino que es máximo en la pubertad. Después de los 20 años, la prevalencia sigue siendo aproximadamente igual hasta los 40 años, cuando la enfermedad se vuelve más común en las mujeres.

La Atopia se puede definir como el estado de tener anticuerpos IgE contra alérgenos específicos, que es un requisito previo para desarrollar una enfermedad alérgica. La asociación entre el asma y otras afecciones atópicas está bien documentada. La "marcha atópica" es un término usado para describir el patrón de aparición de diferentes enfermedades alérgicas que se observa en algunos individuos atópicos. Este patrón comienza con la dermatitis atópica en la infancia y la niñez, seguida de la aparición de la rinitis alérgica y luego del asma durante la infancia y la adolescencia posteriores. No todos los pacientes atópicos desarrollan las tres afecciones (Solo alrededor de un tercio de los niños con dermatitis atópica desarrollan posteriormente asma) y existen otros patrones de presentación de enfermedades alérgicas; sin embargo, estas condiciones están claramente asociadas. Los niveles séricos de IgE, la clase de anticuerpo responsable de la forma más común de alergia respiratoria, parecen estar estrechamente relacionados con la hiperreactividad de las vías respiratorias, ya sea que presenten o no síntomas de asma. Las elevaciones en los niveles totales de IgE indican la presencia de sensibilización alérgica, aunque esta medición no proporciona información sobre los alérgenos específicos a los que se sensibiliza un individuo.

- El Estudio Internacional sobre Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) encontró una amplia variación entre 22 países en la fracción de sibilancias actuales atribuibles a la sensibilización atópica<sup>28</sup>.
- La Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) encontró que la mitad de los casos de asma eran atribuibles a la atopía<sup>29</sup>.

Las Infecciones respiratorias virales y bacterianas son desencadenantes bien conocidos que pueden causar exacerbaciones en niños y adultos con asma<sup>30,31</sup>. Es posible que el efecto de la infección dependa del tipo específico y la cantidad de infecciones, la susceptibilidad genética y otros factores, como la edad, el estado atópico y el microbioma del individuo. Las infecciones virales del tracto respiratorio en la infancia, particularmente el virus respiratorio sincicial (VSR) y el rinovirus humano (VFC), son predictivos del desarrollo del asma en la infancia posterior a la edad adulta, aunque no se ha demostrado un efecto causal.

Los adultos con rinitis tienen mayor riesgo que aquellos sin rinitis para desarrollar asma de inicio en la edad adulta<sup>32</sup>. Las tasas de prevalencia ajustadas por edad para el asma y la obesidad están aumentando en los. Modelos experimentales, estudios prospectivos de cohortes, estudios de casos y controles basados en la población y un metaanálisis sugieren que los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) elevado tienen un mayor riesgo de desarrollar asma<sup>33,34</sup>. Se ha establecido en estudios retrospectivos y metaanálisis han establecido que la prematuridad es otro factor de riesgo perinatal para el asma<sup>35</sup>.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) en niños juega un papel importante en la evaluación del niño con enfermedad respiratoria sospechada o conocida. Las pruebas convencionales que se realizan con frecuencia en la evaluación de afecciones respiratorias pediátricas incluyen mediciones que identifican obstrucción de la vía aérea, restricción de pulmón, pared torácica y defectos de los músculos respiratorios, defectos de difusión, debilidad muscular respiratoria. La espirometría, proporciona mediciones de flujo y volumen, no requiere tecnología compleja, ni equipo costoso, se interpreta fácilmente y es confiable cuando se realiza correctamente. El papel de las pruebas de funcionamiento pulmonar permite la evaluación del crecimiento normal de los pulmones y la vía respiratoria, valorar el curso e historia natural de enfermedades (Displasia broncopulmonar, fibrosis quística, Asma), localizar el sitio y tipo de obstrucción (central versus periférica, intratorácica versus extratorácica, fija versus variable), el Impacto del tratamiento (broncodilatadores, glucocorticoides, diuréticos, mucolíticos), grado de deterioro y el grado de reactividad de la vía aérea así como para valorar la progresión de la enfermedad y el pronóstico. el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) tiene un valor pronóstico con respecto a la mortalidad en algunas enfermedades.

Las Pruebas de Función Respiratoria están recomendadas por el Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPP) y la Iniciativa Global para el Asma (GINA) en la evaluación y el monitoreo a largo plazo de pacientes con asma<sup>2</sup>. Existe una necesidad creciente de evaluar la función pulmonar ya que la incidencia del asma infantil continúa en aumento.

### **Espirometría.**

La espirometría es la medida de la respiración en el tiempo. Incluye medidas de flujo y volumen generadas por una exhalación forzada y completa al volumen residual (VR) después de una inspiración completa. La presentación gráfica de la curva volumen-tiempo ha sido ampliamente reemplazada en la práctica clínica por la curva flujo-volumen, que proporciona una percepción más inmediata e intuitiva de los trastornos obstructivos y restrictivos. Sin embargo, las dos representaciones gráficas son complementarias y deben analizarse de manera óptima. La espirometría también incluye la medición del flujo y el volumen con inspiración; sin embargo, los parámetros inspiratorios se miden con menos frecuencia. La producción de una espiración confiable y sostenida requiere la asesoría del clínico y la coordinación y el enfoque en la parte del sujeto. Por lo tanto, la espirometría generalmente no se puede obtener de manera predecible en niños menores de seis años. La espirometría es más útil para la evaluación de las enfermedades pulmonares obstructivas pediátricas comunes, como el asma, la fibrosis quística (FQ) y las secuelas de la displasia broncopulmonar. Los parámetros medidos incluyen índices de flujo tales como el Volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1), así como Índices de volumen como la Capacidad vital forzada (FVC), y la Capacidad vital lenta realizada con un esfuerzo espiratorio submáximo. El aire que queda en los pulmones al final de la espiración (VR) no se puede medir con espirometría. Por lo tanto, cualquier medición de capacidad pulmonar que incluya VR como componente no puede derivarse por espirometría. Los valores medidos para estos parámetros se comparan con los datos normativos y se informan como el porcentaje del valor predicho para sujetos de edad, altura, sexo y raza similares<sup>36</sup>. Los niños con afecciones crónicas también se pueden controlar comparando sus valores medidos con los obtenidos en visitas previas<sup>2</sup>.

La interpretación de la espirometría depende de qué parámetros se vean afectados. Como regla general, los trastornos obstructivos afectan a los índices de flujo, y los trastornos restrictivos afectan a los índices de volumen. El FEV1, disminuye en los trastornos obstructivos. La FVC generalmente disminuye en los trastornos restrictivos, pero también puede ser baja debido a la retención de gases y la hiperinflación en los defectos obstructivos. El FEV1 típicamente se reduce ya que el volumen al inicio de la maniobra espiratoria es menor. Por lo tanto, se debe considerar un trastorno restrictivo cuando los índices de flujo se reducen en una medida similar a la FVC reducida.

Los dos parámetros principales a seguir son la reproducibilidad de la curva flujo-volumen y la duración de la maniobra espiratoria. Las mediciones confiables deben tener al menos tres curvas de flujo-volumen que puedan superponerse de cerca. Se debe considerar el uso de la espirometría en el consultorio en la evaluación y el tratamiento de los pacientes con asma. La espirometría se puede usar para apoyar el diagnóstico de asma demostrando la obstrucción reversible del flujo de aire. En tales pacientes, la espirometría también puede guiar al médico a un diagnóstico alternativo (Enfermedad pulmonar restrictiva). Una vez que se ha realizado el diagnóstico de un trastorno obstructivo, se puede evaluar la reversibilidad de la obstrucción midiendo el FEV1 antes y después de la inhalación de un agente broncodilatador (Salbutamol). Como regla general, los individuos sin hiperreactividad bronquial tienen un <5% de aumento en FEV1 después de la inhalación de un broncodilatador. Un aumento postbroncodilatador en FEV1 de >12% constituye un defecto pulmonar obstructivo reversible y respalda el diagnóstico de asma. El grado de obstrucción reversible puede variar de una visita a la siguiente.

El monitoreo del asma con espirometría, utilizado junto con los síntomas diarios y la frecuencia de la exacerbación, también es útil para evaluar la respuesta al tratamiento y los cambios en la gravedad del asma a lo largo del tiempo en niños con asma<sup>37</sup>. El rendimiento de la espirometría al inicio del tratamiento y durante los primeros seis meses de seguimiento se asoció con una disminución del riesgo de hospitalización en el año siguiente en 27,193 niños daneses de 6 a 14 años con asma<sup>38</sup>. Se recomiendan medidas regulares en niños con asma no complicada mediante múltiples pautas para el asma, como las pautas del Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPP) y la Iniciativa Global para el Asma (GINA).

### **Exacerbaciones.**

El asma es una enfermedad respiratoria crónica frecuente, que afecta a un 1–18% de la población en diferentes países. Es característico que tanto los síntomas como la limitación del flujo aéreo varíen a lo largo del tiempo y en su intensidad. Estas variaciones son desencadenadas a menudo por factores como el ejercicio, la exposición a alérgenos o irritantes, el cambio meteorológico o infecciones respiratorias virales. Los síntomas y la limitación del flujo aéreo pueden resolverse espontáneamente o en respuesta a la medicación, y a veces pueden estar ausentes durante periodos continuados de semanas o meses. Pero los pacientes pueden sufrir también brotes episódicos (exacerbaciones) que pueden poner en peligro la vida y comportar una carga importante para el paciente y para la sociedad. En el asma, la función pulmonar puede variar entre una función pulmonar normal o la presencia de una obstrucción grave en el mismo paciente. El volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) obtenido mediante espirometría es más fiable que el flujo espiratorio máximo (PEF). En los estudios poblacionales, el cociente FEV1/FVC suele ser superior a un valor de 0,75 a 0,80, y generalmente es de más de 0,90 en los niños. Cualquier valor inferior a estos sugiere una limitación del flujo aéreo.

En la práctica clínica, una vez confirmado un defecto obstructivo, la variación en la limitación del flujo aéreo suele evaluarse mediante la variación del FEV1<sup>39</sup>.

Se entiende por “variabilidad” la mejoría y/o el empeoramiento de los síntomas y la función pulmonar. La variabilidad excesiva puede identificarse a lo largo de un mismo día (variabilidad diurna), de un día a otro, de una visita a otra o estacionalmente, o bien con una prueba de reversibilidad. Se entiende por “reversibilidad” las mejoras rápidas del FEV1, identificadas en un plazo de minutos tras la inhalación de un broncodilatador de acción rápida, como 200–400 mcg de salbutamol, o la mejoría sostenida a lo largo de días o semanas tras la introducción de un tratamiento de control eficaz, como los CEI. La velocidad media de disminución del FEV1 en los adultos sanos no fumadores es de 15–20 ml/año. Sin embargo las personas con asma pueden presentar una disminución acelerada de la función pulmonar y desarrollar una limitación del flujo aéreo que no sea plenamente reversible<sup>39</sup>. La función pulmonar debe evaluarse en el momento del diagnóstico o al iniciar el tratamiento; después de 3–6 meses de tratamiento con la medicación de control para evaluar el mejor resultado personal del FEV1 del paciente; y luego periódicamente. Un valor bajo del FEV1 en porcentaje del predicho: Identifica a los pacientes con riesgo de exacerbaciones asmáticas, con independencia de los niveles de síntomas, sobre todo si el FEV1 es 12% y >200 ml respecto al valor basal en un paciente que recibe un tratamiento de control, o que ha sido tratado con un agonista beta2 de acción corta en las 4 horas previas o con un LABA en las 12 horas previas, sugiere un asma no controlada. En los niños, la espirometría no puede realizarse de manera fiable hasta la edad de 5 años o más, y resulta menos útil que en los adultos. Muchos niños con un asma no controlada tienen una función pulmonar normal entre las exacerbaciones. Con el tratamiento regular con CEI, el FEV1 empieza a mejorar en el plazo de días, y alcanza una estabilización después de aproximadamente 2 meses. Debe documentarse el valor más alto del FEV1 del paciente (mejor lectura personal), ya que ello proporciona un dato de comparación más útil para la práctica clínica que el FEV1 en porcentaje del valor predicho. Si se utilizan los valores predichos en los niños, debe medirse la altura en cada visita. Algunos pacientes pueden presentar una disminución de la

función pulmonar más rápida que la media y desarrollar una limitación “fija” (reversible tan solo de forma incompleta) del flujo aéreo.

La variabilidad del FEV1 entre las visitas ( $\leq 12\%$  de una semana a otra o  $15\%$  de un año a otro en individuos sanos) limita su empleo para ajustar el tratamiento del asma en la práctica clínica. Se ha descrito que la diferencia mínima importante en cuanto a la mejoría y el empeoramiento del FEV1 en función de la percepción de cambio del paciente es de aproximadamente un  $10\%$ <sup>39</sup>.

Las exacerbaciones del asma son episodios caracterizados por un aumento progresivo de los síntomas de dificultad respiratoria, tos, sibilancias u opresión torácica y disminución progresiva de la función pulmonar, es decir, constituyen un cambio respecto al estado habitual del paciente que es suficiente como para requerir una modificación del tratamiento. Las exacerbaciones pueden producirse en pacientes con un diagnóstico preexistente de asma o bien, ocasionalmente, como forma de presentación inicial del asma. Las exacerbaciones suelen producirse en respuesta a la exposición a un agente externo (por ejemplo, una infección viral de las vías respiratorias altas, polen o contaminación) y/o por una mala adherencia a la medicación de control; sin embargo, hay un subgrupo de pacientes que presentan una manifestación más aguda y sin exposición a factores de riesgo conocidos. Pueden producirse exacerbaciones graves en los pacientes con un asma leve o bien controlada. La exacerbación de Asma ocasiona modificaciones en la función pulmonar reversibles, sin embargo, debido a la severidad, número y frecuencia de exacerbaciones podría generar una disminución irreversible y deterioro más rápido de la función pulmonar.

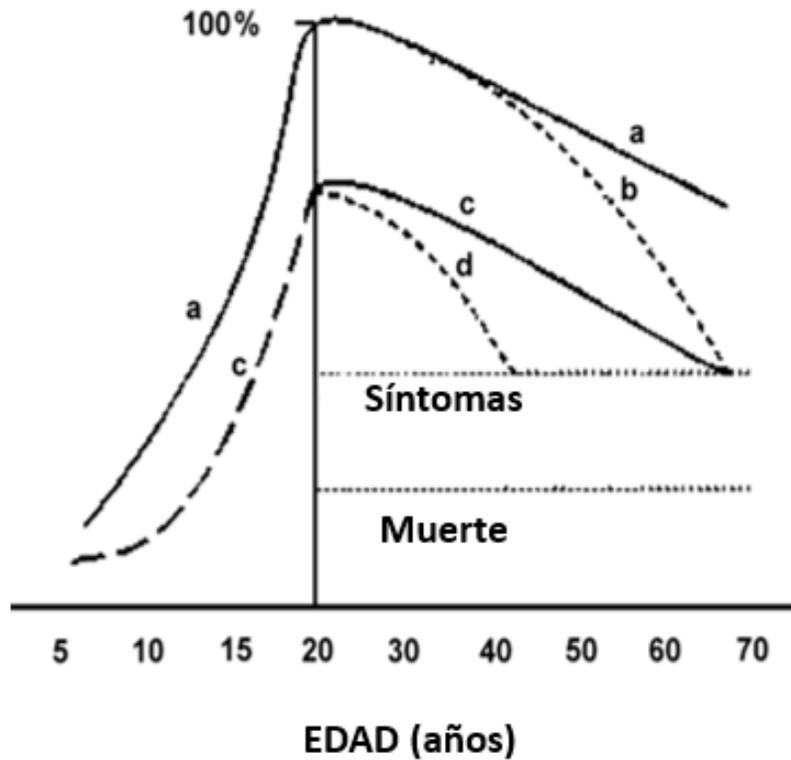
Algunos pacientes con asma presentan riesgo incrementado para obstrucción irreversible de la vía aérea después de producirse cambios estructurales. Las exacerbaciones de asma pueden adversamente afectar el curso natural del Asma contribuyendo a un incremento en la tasa de disminución de la función pulmonar, efectos sistémicos y mortalidad prematura. El efecto de la inflamación de la vía aérea asociada a una exacerbación podría ser un factor de riesgo para la remodelación. Esto se ha visto bien establecido en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sin embargo, aún existe evidencia limitada de este efecto en pacientes con asma debido a pequeñas cohortes, estudios solo en población adulta o por su naturaleza retrospectiva y a la carencia de ensayos clínicos aleatorizados<sup>39</sup>.

El estudio TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma), representa la cohorte prospectiva y observacional de pacientes con asma severo y de difícil control más importante a la fecha. Evaluó la asociación entre exacerbación de asma y función pulmonar con el objetivo de determinar si los cambios de la función pulmonar anual se asociaban con la presencia o ausencia de una exacerbación en ese año para niños, adolescentes y adultos. El estudio demostró que las exacerbaciones de asma fueron estadísticamente significativas asociadas con el cambio anual en la función pulmonar. Esto sugiere que las exacerbaciones contribuyen a una pérdida de la función pulmonar progresiva. La diferencia neta más grande en el FEV1 se observó en niños seguida de los adolescentes.<sup>40</sup> Paul M. O'Byrne y colaboradores, evaluaron la asociación entre exacerbaciones de asma y la disminución de la función pulmonar y los efectos potenciales de los corticosteroides inhalados. En tal estudio concluyó que las exacerbaciones severas de asma están asociadas a una rápida disminución de la función pulmonar y que el tratamiento con corticoesteroides inhalados a dosis bajas atenúa la disminución de la función<sup>41</sup>.

Héctor Ortega y colaboradores evaluaron la asociación entre la frecuencia de exacerbaciones de asma y la disminución de la función pulmonar en pacientes con asma severa en el cual concluyo que existía una relación directa entre el número de exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílico y disminución de la función pulmonar<sup>42</sup>. Alison A. Humbles y colaboradores. Encontraron en un estudio que los eosinófilos son en parte responsables de los cambios la colágena y musculo liso en la remodelación crónica del asma<sup>43</sup>. M, Broekma y colaboradores en un estudio reportaron que los eosinófilos son importantes en el subconjunto de pacientes con asma y la asociación de una disminución acelerada en el FEV1<sup>44</sup>.

En nuestro centro actualmente no existen estudios de ninguna índole en la cual se evalúe los efectos o cambios de la función pulmonar en pacientes asmáticos con exacerbación moderada a grave y su asociación con asma de fenotipo alérgico. La importancia de documentar esta asociación radica principalmente en las consecuencias desencadenadas de una función pulmonar disminuida en estos pacientes tales como aumento en la morbilidad, mayores complicaciones y un pronóstico desfavorable.

## MAXIMO NIVEL ALCANZADO DE FEV1



**Figura 1.** Esquema del desarrollo pulmonar individual y disminución de la función en diferentes circunstancias.

- a) Patrón normal (Sujeto sano)
- b) Enfermedad progresiva, presentación en el adulto
- c) Función pulmonar anormal en el niño y adulto. "Enfermedad pulmonar controlada"
- d) Enfermedad progresiva de inicio en la niñez con una disminución acelerada en el adulto

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma se caracteriza por la presencia reversible de la obstrucción al flujo aéreo; sin embargo, en algunos pacientes se ha documentado obstrucción irreversible. También se ha reportado una pérdida acelerada de la función pulmonar en estos pacientes. Ambos hallazgos fueron descritos en población adulta. La información disponible en población pediátrica es escasa. Algunos de los factores de riesgo establecidos para esta pérdida de la función incluyen una edad temprana, género masculino, la duración de la enfermedad, etnia, inflamación eosinofílica de la vía aérea, así como el número y gravedad de las exacerbaciones de asma. Dichos factores han sido asociados incluso con una disminución más rápida en el FEV1, tanto en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica como con asma. Sin embargo, esta reducción tiene un impacto mayor cuando se presenta en población pediátrica, ya que el desarrollo pulmonar finaliza al comienzo de la vida adulta (alrededor de los 20 años de edad). Lo que condicionaría a un incremento en la morbilidad relacionadas a patología pulmonar, con impacto directo no sólo en aspectos individuales del paciente (como la calidad de vida, ausentismo escolar y laboral), sino que también en un entorno socio-económico (al incrementar los gastos en salud por una patología frecuente y al disminuir la población económicamente activa).

### 3. JUSTIFICACIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y adolescencia. La importancia de esta patología radica en el carácter crónico que afecta la calidad de vida, provoca ausentismo escolar y genera gastos en salud. Se estima que un elevado porcentaje del costo que origina el asma está ocasionado por su inadecuado control. La trascendencia de esta neumopatía se destaca por su elevada prevalencia (entre 8 y 20%) y su gran variabilidad. Los datos proporcionados por el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, dependiente de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, señalaron que entre 2001 y 2006 la tendencia del asma en los niños menores de cinco años de edad tuvo un incremento del 31%, ya que pasó de 479.44 a 627.95 por 100,000 habitantes en ese lapso (sistema dependiente de la Dirección General de Epidemiología de la SSA)<sup>46</sup>. El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias es uno de los centros de referencia y de atención más importantes a nivel nacional, de pacientes con exacerbaciones de asma. Sin embargo, actualmente no existen estudios que evalúen la función pulmonar posterior a una exacerbación de asma ni las repercusiones que se podrían generar. La evaluación en los cambios de la función pulmonar posterior a una exacerbación es importante ya que nos permitiría conocer si existen casos de pacientes con una función pulmonar inestable y disminuida a pesar del seguimiento, diagnóstico y tratamiento oportunos de dicha exacerbación. De esta manera, se podría enfatizar la importancia de prevenir las exacerbaciones para preservar la función pulmonar, particularmente en la población pediátrica. La prevención podría realizarse con un seguimiento más estrecho y/o un tratamiento más enérgico.

#### **4. HIPOTESIS**

Debido a que se trata de un estudio Retrospectivo, no requiere hipótesis.

#### **5. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar si los pacientes con exacerbación moderada a grave de asma, presentan inestabilidad y disminución de la función pulmonar posterior al haber presentado un episodio de exacerbación.

##### **5.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Reportar los cambios en la función pulmonar en pacientes pediátricos de 6 a 15 años observados en espirometrías de seguimiento con registros de FEV1, FVC y relación FEV1/FVC, posterior a una exacerbación de asma moderada a grave.
- Asociación entre pacientes con relación FEV1/FVC baja con comorbilidades.
- Asociación entre pacientes con relación FEV1/FVC baja y eosinofilia, así como con los niveles de IgE.
- Comparar los cambios de la función pulmonar a través del tiempo en pacientes con diagnóstico de exacerbación pulmonar moderada y grave con sujetos sanos.

## 6. DISEÑO

- Numero de muestras a estudiar.
  - a) Descriptivo: Retrospectivo
  
- Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio.
  - b) Abierto
  
- Participación del Investigador.
  - c) Observacional
  
- Tiempo en que suceden los eventos.
  - d) Retrospectivo
  
- Relación que guardan entre si los datos.
  - e) Transversal

## 7. MATERIALES Y METODOS

Se realizará un estudio de cohorte, retrospectivo.

### 7.1 Universo de estudio:

Base de datos de pacientes con exacerbación moderada a grave, atendidos en el área de urgencias del INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas") de enero del 2010 a diciembre del 2015.

### 7.2 Población de estudio:

Expedientes clínicos con el diagnóstico de exacerbación de asma moderada y grave que cumplan los siguientes criterios de selección.

### 7.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Edad entre 6 y 15 años, ambos sexos.
- Diagnóstico de asma, que hayan presentado una exacerbación moderada a grave.
- Atendidos en el servicio de Urgencias del INER, entre enero de 2010 y diciembre de 2015
- Que cuenten al menos con dos reportes de espirometría. El primero en los siguientes 6-12 meses posteriores a la exacerbación y el segundo por lo menos 6 meses después del primer control.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con exacerbación leve
- Pacientes fuera del rango de edad estipulado

Criterios de eliminación:

- Se eliminarán pacientes con información incompleta o ausente (expedientes clínicos no encontrados en el archivo).

Se recabó información clínica, laboratorial y reportes de espirometrías que se realizaron de manera ambulatoria por parte del departamento de Fisiología Pulmonar del Instituto (todas las espirometrías fueron realizadas por un técnico fisiólogo capacitado y se aplicaron los estándares para su interpretación de acuerdo a las guías ATS del 2005). Todas las espirometrías contaban con prueba pre y post broncodilatador. Se consignaron variables paramétricas y no paramétricas tales como la fecha de diagnóstico de asma (*dd/mm/aaaa*), fecha de la exacerbación (*dd/mm/aaaa*), género (hombre o mujer), diagnóstico de asma de acuerdo al control de los síntomas (controlado y no controlado), gravedad de la exacerbación de acuerdo a GINA 2018 (moderada o grave, y asma casi fatal). Se recabó información acerca del tratamiento previo a la exacerbación (uso de SABA-CEI), tratamiento durante la exacerbación (uso de corticoesteroide sistémico, oxígeno suplementario y uso de sulfato de magnesio, aminofilina, antibioticoterapia o terapia con antiviral), tratamiento al egreso (uso de SABA-CEI) además del tratamiento (uso de SABA-CEI) utilizado por lo menos 3 meses previos a la realización de la espirometría de control. Con base en estos datos se estimó el paso de tratamiento en el que se encontraban en ese momento de acuerdo a las guías GINA 2018.

Se documentó si los pacientes seleccionados para el estudio contaban con alguna comorbilidad crónica como: rinitis, atopia, reflujo gastroesofágico, sobrepeso, obesidad, SAOS, sinusitis.

Incluimos exámenes de laboratorio al momento de la exacerbación (niveles de eosinófilos en porcentaje y número absoluto, así como niveles de Inmunoglobulina E en U/ml), cultivos de exudado nasofaríngeo y su resultado.

Reportamos el tiempo (*dd/mm/aaaa*) de realización de las espirometrías de control posterior a la exacerbación y el intervalo entre las mismas (6 y 12 meses), edad en años cumplida al momento de realizar la prueba, peso, talla e IMC.

Con base en estas variables determinamos de acuerdo a percentiles para edad y género (OMS) si presentaban algún grado de desnutrición, peso adecuado, sobrepeso u obesidad en todas las espirometrías de control.

Las variables que se tomaron para el análisis estadístico de las espirometrías fueron: FEV1 (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo), FVC (Capacidad Vital Forzada) y la relación de FEV1/FVC (Cociente del FEV1/FVC), se determinó en cada maniobra la reversibilidad de la prueba al broncodilatador tomando esta como respuesta positiva cuando hubiera cambio después de la administración del broncodilatador beta agonista de acción corta del 12% mediante la fórmula  $(\text{POSTBD}-\text{PREBD}/\text{PREBD} \times 100)$  y hubiera una diferencia  $\geq 200$  ml en FEV1, FVC o en FEV1 y FVC. La función pulmonar de cada paciente fue determinada de acuerdo al LIN (Límite Inferior de la Normalidad) de su predicho de la relación FEV1/FVC de acuerdo a la ecuación realizada por el Dr. Rogelio Pérez Padilla. Se consideró como una función pulmonar normal a un LIN de la relación FEV1/FVC superior al predicho de cada paciente y como función pulmonar baja a una relación FEV1/FVC por debajo del LIN postbroncodilatador.

De los principales objetivos fue el evaluar la función pulmonar posterior a una exacerbación moderada y grave de asma y comparar esta función con controles sanos (no asmáticos). Los controles sanos se tomaron de una cohorte de 96 niños a los cuales se les realizó una espirometría para un estudio realizado también en el INER, el cual fue prospectivo, observacional, analítico y transversal para describir la Difusión Pulmonar de Óxido Nítrico (DLNO) en población pediátrica mexicana en el presente año. De esta cohorte se tomaron solo niños de 6 a 15 años, con los siguientes criterios de exclusión: enfermedad pulmonar, neuromuscular, cardíaca, hepática, renal e infecciones respiratorias en el último mes previo a su estudio.

Una vez evaluada la función pulmonar por espirometría de manera individual y compararla con los valores espirométricos con el grupo control de sanos, buscamos determinar en aquellos pacientes con exacerbación moderada y grave de asma que continuaron con limitación al flujo aéreo (LIN bajo de la relación FEV1/FVC) en las espirometrías de control tuvieron relación con las variables previamente descritas; principalmente con el género, edad al diagnóstico de asma, exacerbación grave, neumonía, comorbilidades presentadas al momento del diagnóstico de la exacerbación, así como con el peso, talla y niveles de IgE y eosinófilos.

#### 7.4 Descripción y definición de las variables

- a) Asma. Enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación de la vía aérea con síntomas respiratorios tales como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos que varía sobre el tiempo en intensidad, todas ellas con limitación variable al flujo aéreo espiratorio.
- b) Exacerbación de asma. Empeoramiento agudo o subagudo de los síntomas de asma y función pulmonar, que requiere el uso de esteroide vía oral o intravenosa o alguno de los medicamentos de rescate, para revertir los síntomas.
- c) Exacerbación de asma moderada. De acuerdo a GINA 2018, se define clínicamente como el paciente que habla en frases, prefiere estar en situación de sentado o en reposo, con incremento de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca entre 100 y 120 latidos por minuto, saturación de oxígeno al aire ambiente de entre 90-95% y un PEF mayor del 50% del predicho o FEV1 mayor al 60% del predicho o de su basal.
- d) Exacerbación de asma grave. De acuerdo a GINA 2018, se define clínicamente como el paciente que solo habla palabras, se encuentre con agitación, frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm, uso de músculos accesorios, frecuencia cardiaca mayor a 120 latidos por minuto, saturación de oxígeno al aire ambiente menor a 90% y un PEF menor al 50% del predicho o FEV1 menor al 60% del predicho o de su basal.
- e) Asma casi fatal. Exacerbación grave de asma más necesidad de ingreso a Terapia Intensiva y/o necesidad de uso de un dispositivo avanzado para soporte de vía aérea (ventilación mecánica no invasiva o intubación orotraqueal).

- f) Eosinofilia. Nivel de eosinófilos en sangre periférica >3%.
- g) Espirometría. Prueba de función respiratoria mecánica que mide los volúmenes pulmonares desplazables (FEV1, FVC y relación FEV1/FVC).
- h) Espirometría de control. Estudio realizado entre los 6 a 12 meses posteriores a la exacerbación.
- i) FEV1. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- j) FVC. Capacidad vital forzada.
- k) Relación FEV1/FVC. Cociente de FEV1/FVC.
- l) LIN. Límite Inferior de la Normalidad de la relación FEV1/FVC.
- m) Reversibilidad al broncodilatador. Cambio en porcentaje y mililitros después de la administración del broncodilatador beta agonista de acción corta (200 a 400 mcg) del 12% mediante la fórmula  $(\text{POSTBD}-\text{PREBD}/\text{PREBD} \times 100)$  y diferencia  $\geq 200$  ml en FEV1, FVC o en FEV1 y FVC.
- n) Espirometría de seguimiento. Estudios realizado por lo menos 6 meses después a la espirometría de control.

### Definición de Variables

<b>NOMBRE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>UNIDAD</b>
Sexo	Nominal	Hombre/Mujer definido por los caracteres sexuales secundarios al nacimiento	--
Edad	Continua	Años cumplidos al momento de la Exacerbación	--
FEV1 (Volumen espiratorio forzado en 1 segundo)	Continua	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la maniobra de FVC	Litros/segundo
FVC (Capacidad vital forzada)	Continua	Volumen de aire exhalado después de realizar una maniobra de capacidad inspiratoria máxima	Litros/segundo
Relación FEV1/FVC (Cociente de FEV1/FVC)	Continua	Cociente resultante de las maniobras FEV1/FVC	Porcentaje
Eosinofilia	Continua	Niveles de eosinófilos en sangre periférica mayor a lo normal o esperado	Número absoluto y Porcentaje
Niveles de IgE	Continua	Niveles de IgE (Inmunoglobulina E) en sangre periférica	Unidades

## 7.5 Descripción de procedimientos.

### 1.- Obtención de la Información: 2 meses

- Revisión de expedientes de los pacientes del archivo clínico del Instituto con el diagnóstico de exacerbación de asma moderado a grave de enero del 2010 a diciembre del 2015 que cuenten con expediente completo y por las menos 2 espirometrías de seguimiento con un intervalo entre 6 y 12 meses posteriores a la exacerbación.

### 2.- Procesamiento y análisis de los datos: 2 meses

- Comparación entre datos: Análisis de características demográficas, análisis de la función pulmonar de los pacientes con exacerbación de asma en comparación con controles sanos y comparación de las variables con el grado de obstrucción (función pulmonar disminuida).

## 7.6 Calendario.

1.- Revisión Bibliográfica: 2 semanas (2018)

2.- Elaboración del protocolo: 1 mes (junio 2018)

3.- Obtención de la Información: 3 meses (junio, julio y agosto del 2018)

4.- Procesamiento y análisis de datos: 1 mes (septiembre 2018)

5.- Elaboración de informe técnico final: 2 semanas (octubre 2018)

6.- Divulgación de resultados: 1 semana: (octubre 2018)

Fecha de inicio: 01 de junio 2018

Fecha de terminación: 19 de octubre 2018

Duración total: 20 semanas

## 7.7 Recursos.

Recursos humanos:

Investigador Principal: Dra. Carmen Cano Salas

Actividad: Revisor e investigador responsable

Número de horas por semana: 1 hora por semana (4 horas por mes)

Actividades específicas:

- Encargado de revisión de bibliografía para antecedentes, marco teórico y justificación.
- Asesoría de la conformación de la base de datos.
- Corrección y redacción.
- Análisis de datos obtenidos y estadístico.

Asesor Metodológico: Dra. Irma Lechuga Trejo

Actividad: Revisor e investigador responsable

Número de horas por semana: 1 hora por semana (4 horas por mes)

Actividades específicas:

- Asesoría de la conformación de la base de datos.
- Corrección y redacción.
- Análisis de datos obtenidos y estadístico.

Investigador: Dr. Fidel Arturo Partida Cervantes

Actividad: Investigador principal, diseño del protocolo, captura y análisis de datos, divulgación de resultados.

Número de horas por semana: 8 horas por semana

Actividades específicas:

- Encargado de redacción de protocolo completo, incluyendo antecedentes, marco de referencia y justificación.
- Encargado de asistir a citas de revisión y corrección del protocolo en el departamento de enseñanza e investigación.
- Estructuración de lista de expedientes.
- Publicación de resultados.

Recursos materiales y fuente de financiamiento.

Los recursos se obtendrán del Investigador principal. El presente estudio no requiere de recursos adicionales ya que emplea estudios solicitados previamente en el servicio de urgencias, hospitalización y consulta externa.

Se estima un costo de \$1000.00 pesos, moneda nacional para material de papelería y de registro de datos.

## **8. CONSIDERACIONES ETICAS**

“Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. ”

Titulo segundo, capítulo I, artículo 17, sección I, investigación sin riesgo, no requiere de consentimiento informado.

## **ANALISIS ESTADISTICO.**

Todas estas variables se recopilaron en una base de datos en formato Excel (versión 2016, Microsoft), para posteriormente realizar el análisis estadístico en el programa STATA 14.1.

La normalidad de las distribuciones se determinó por asimetría y Kurtosis. Las variables se resumen según su distribución con mediana y rango Intercuartil para variables no paramétricas, así como media y desviación estándar para variables paramétricas.

Se utilizó para las variables nominales y categóricas, comparación con la prueba exacta de Fisher o  $\chi$  cuadrada según fuera conveniente.

Para la comparación de mediciones repetidas se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon, o t de Student.

Para la comparación de grupos diferentes se utilizó U de Mann Whitney o la prueba T de Student; en caso de tener más de 2 mediciones repetidas se utilizó la Prueba de Friedman y o ANOVA, de acuerdo a si tenían distribución no paramétrica o paramétrica.

Se utilizó regresión lineal simple para evaluar el efecto de la talla sobre la función pulmonar

Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

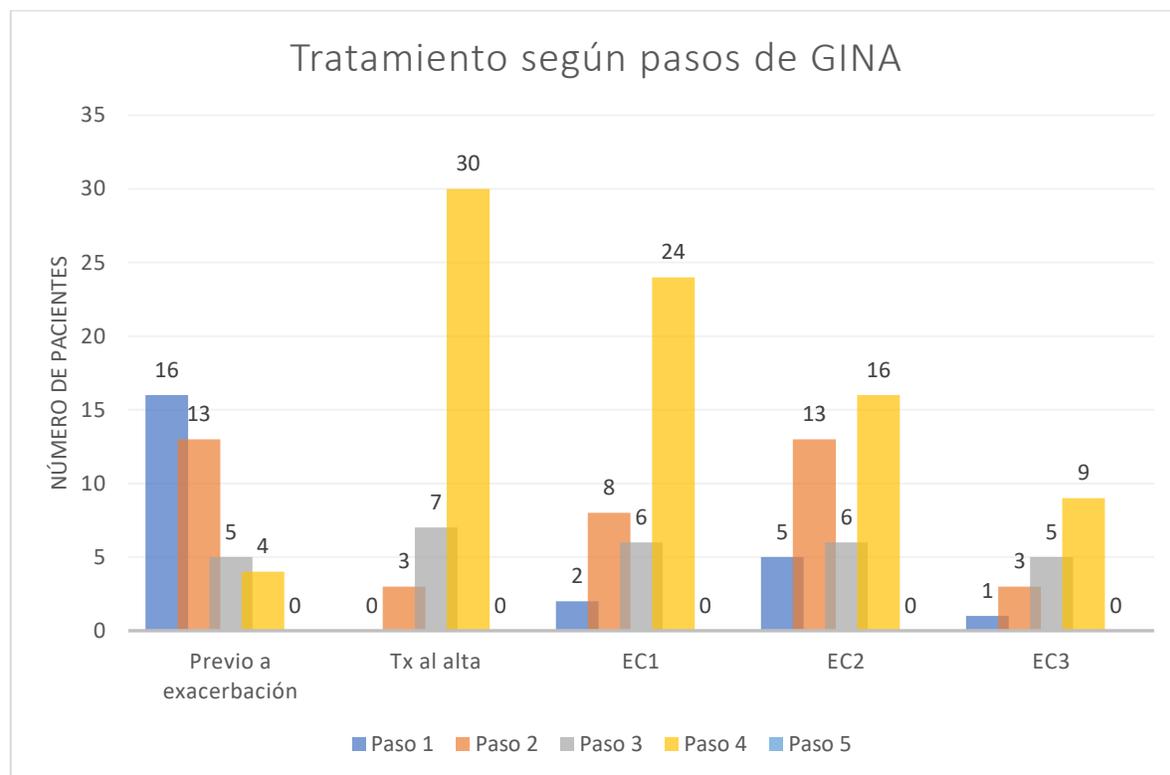
## 9. RESULTADOS

Se encontró en la base de datos del Instituto 465 pacientes atendidos en urgencias por exacerbación moderada a grave de asma en el periodo de estudio estipulado. De esta base de datos solo estuvieron disponibles 321 expedientes en el archivo clínico para su revisión y de los cuales solo 40 cumplieron con los criterios de inclusión previamente mencionados. Se reportó una edad con una media de 9.65  $\pm$ 2.12 años, de los cuales 23 pacientes (57.5%) fueron hombres. 31 pacientes (77.5%) con el diagnóstico de exacerbación grave. Previo a la Exacerbación 38 pacientes (95%) contaba con tratamiento de los cuales 16 pacientes tenían manejo solo de rescate con SABA o Salbutamol/Bromuro de Ipratropio y 22 pacientes estaban con tratamiento a base de CEI (10 recibían terapia combinada CEI/LABA y 12 solo con CEI). De acuerdo a las Guías de tratamiento GINA 2018 y GUIMA 2017 previo a la exacerbación 16 pacientes se encontraban en Paso 1, 13 pacientes en Paso 2, 5 pacientes en Paso 3, y 4 pacientes en paso 4, ningún paciente se encontraba en Paso 5 de tratamiento. Al diagnóstico de la exacerbación, 37 pacientes (92.5%) **Cuadros 1 y 2.**

Durante la hospitalización por exacerbación se tomaron exámenes de laboratorio a los 40 pacientes, se les determinó niveles de eosinófilos en sangre periférica encontrándose en  $>3\%$  solo en 10 pacientes. La IgE sérica no específica se encontró elevada en 27 pacientes. En 19 pacientes se realizó cultivo de exudado nasofaríngeo (PCR para virus y bacterias) el cual resulto positivo en 7. En 2 pacientes se aisló Rinovirus/Enterovirus, en 2 Influenza y en 1 Virus sincitial respiratorio. 1 aislamiento positivo para M. Pneumoniae y 1 positivo para H. Influenzae. **Cuadro 3.**

En el manejo de la exacerbación todos recibieron esteroide sistémico intravenoso o vía oral (1 mg/kg/do), con una duración promedio de 5 a 7 días de acuerdo a criterio clínico, así como soporte de oxígeno suplementario. 25 pacientes (62.5%) recibieron tratamiento con Sulfato de magnesio (50 a 70 mg/kg/do). 5 pacientes (12.5%) se manejaron con Aminofilina (0.5 mg/kg/hora a 0.8 mg/kg/hora con duración menor a 48 horas). 21 pacientes (52.5%) fueron tratados con antibióticos, 8 pacientes por diagnóstico de neumonía concomitante y 13 por IVRA. 8 tratados con claritromicina 6 con amoxicilina/ácido clavulánico 5 pacientes con ceftriaxona y en 2 ceftriaxona/claritromicina. 4 pacientes (10%) se trataron con antiviral (oseltamivir) dosis de acuerdo a la edad; 2 con diagnóstico confirmado para Influenza y 2 por sospecha.

A todos los pacientes se ajustó tratamiento al egreso, 30 pacientes se fueron con Paso 4, 7 pacientes en Paso 3 y 3 pacientes en Paso 2. **Figura 2.**



**Figura 2.** Gráfica de barras en el cual se muestra el tratamiento previo, durante y al egreso de la exacerbación de asma, así como el tratamiento por lo menos 3 meses previos a las espirometrías de control.

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

<b>Variable</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>--</b>
Edad, años	9.65 ( $\pm$ 2.12)	--
	<b>Total, n= 40</b>	<b>Porcentaje %</b>
Género (% hombres)	23	57.5
Exacerbación Grave	31	77.5
• Asma Casi Fatal	1	2.5
Exacerbación + Neumonía	8	20
<b>Tratamiento previo a la Exacerbación</b>		
Salbutamol	16	40
CEI	22	55
<b>Tratamiento durante la Exacerbación</b>		
Esteroide Sistémico	40	100
O2 suplementario (PN, NTC, Mascarilla)	40	100
Sulfato de Magnesio	25	62.5
Aminofilina	5	12.5
Antibiótico	21	52.5
Antiviral	4	10
<i>DE, Desviación Estándar; CEI, Corticoesteroide inhalado; O2, Oxígeno; PN Puntas Nasales; NTC Nebulizador Térmico Continuo.</i>		

**Cuadro 2. Comorbilidades.**

<b>Variable</b>	<b>Total, n= 40</b>	<b>Porcentaje %</b>
Rinitis Alérgica	37	92.5
Otras Enfermedades Atópicas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis Atópica</li> <li>• Alergia Alimentaria</li> <li>• Aeroalérgeno</li> </ul>	21	52.5
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	13	32.5
Obesidad	3	7.5
SAOS	3	7.5
Sobrepeso	2	5
Sinusitis	2	5
<i>SAOS, Síndrome de apnea obstructiva del sueño.</i>		

**Cuadro 3. Exámenes de Laboratorio.**

<b>Variable</b>	<b>Total, n= 40</b>	<b>(P25-P75)</b>
<b>Eosinófilos en sangre periférica (Número absoluto)</b>	700	(50–1900)
<b>Niveles IgE (UI/ml)</b>	632.5	(379.5–1522.5)
<b>Variable</b>	<b>Total, n= 40</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Niveles de IgE elevada en base a la edad</b>	27	72.97
<b>Cultivo nasofaríngeo positivo</b>	7	17.5
<i>DE, Desviación Estándar.</i>		

De los 40 pacientes evaluados en la primera espirometría de control solo 5 tuvieron obstrucción. De estos el 100% fueron hombres. Cabe mencionar que estos pacientes tenían más años con el diagnóstico de asma que los pacientes no obstruidos (1-0/3 vs 2-1/5) sin ser estadísticamente significativo ( $p=0.23$ ). Para la segunda espirometría se obtuvieron 40 espirometrías y solo 2 continuaron con obstrucción. **Cuadro 4 y 5.**

**Cuadro 4. Comparación entre sujetos de acuerdo al género con <LIN del predicho.**

n=40 Variable	Primera espirometría (%)			Segunda espirometría (%)		
	> LIN	< LIN	<i>p</i>	> LIN	< LIN	<i>p</i>
<b>Género (hombres)</b>	18 (51.43%)	5 (100%)	0.061	21 (56.76%)	2 (66.67%)	0.62

*LIN, Límite Inferior de la Normalidad de la Relación FEV1/FVC.*

**Cuadro 5. Comparación entre el tiempo desde el diagnóstico de Asma y pacientes con obstrucción en la primera espirometría de control.**

Variable	> LIN	< LIN	<i>p</i>
<b>Tiempo desde el diagnóstico</b>	1 (0 - 3)	2 (1 - 5)	0.233

*LIN, Límite Inferior de la Normalidad de la Relación FEV1/FVC.*

Se evaluó la respuesta a broncodilatador en las 3 espirometrías de control tanto en FEV1 como en FVC. En la primera solo uno tuvo respuesta significativa a broncodilatador; en la segunda 4 y en la tercera 2. **Cuadro 6.**

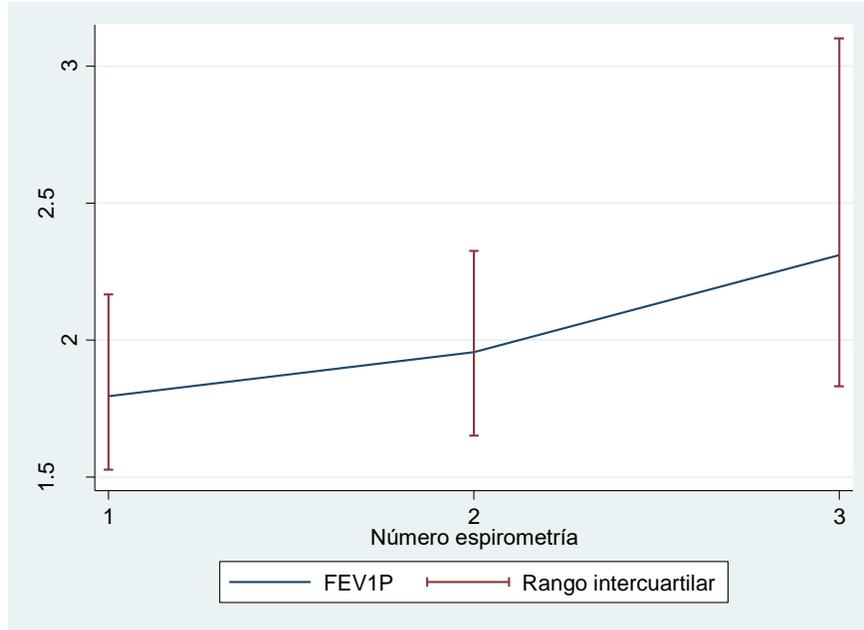
**Cuadro 6. Respuesta a broncodilatador en las espirometrías de control.**

Variable	FEV1 n=40	FVC n=40	Total (%)
Espirometría 1	1 (2.5%)	0	1
Espirometría 2	2 (5%)	2 (5%)	4
Variable	FEV1 n=18	FVC n=18	Total (%)
Espirometría 3	2 (11%)	1	2
<i>FEV1, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FVC, Capacidad Vital Forzada.</i>			

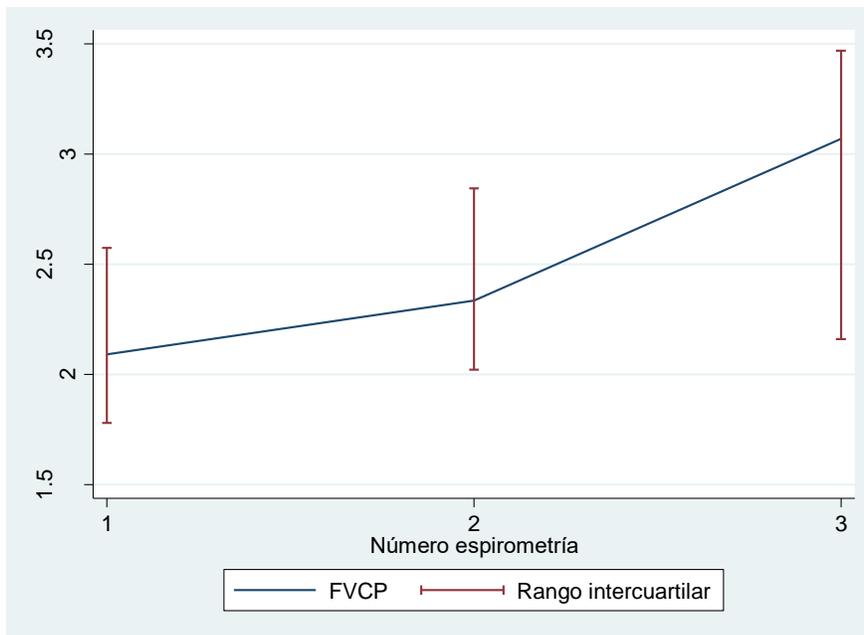
Se realizó una comparación de Talla, FEV1, FVC y de la relación de FEV1/FVC en las 3 espirometrías. Observamos un cambio significativo en estas 4 variables ( $p=0.05$ ). Se reportó un cambio en FEV1 en la primera espirometría de 0.037 L por cada centímetro de la talla, 0.039 L en la segunda espirometría de control y de 0.057 L en la tercera. Se realizó la regresión lineal entre talla y FEV1 en un grupo de 96 pacientes sanos encontrándose en estos un incremento de 0.045 L por cada centímetro de talla. Además, se observó un incremento en FEV1 independientemente de la talla en los pacientes con el antecedente de la exacerbación. **Cuadro 7.**

**Cuadro 7. Comparación entre las 3 mediciones de espirometría de control a través del tiempo en FEV1, FVC, Relación FEV1/FVC y Talla.**

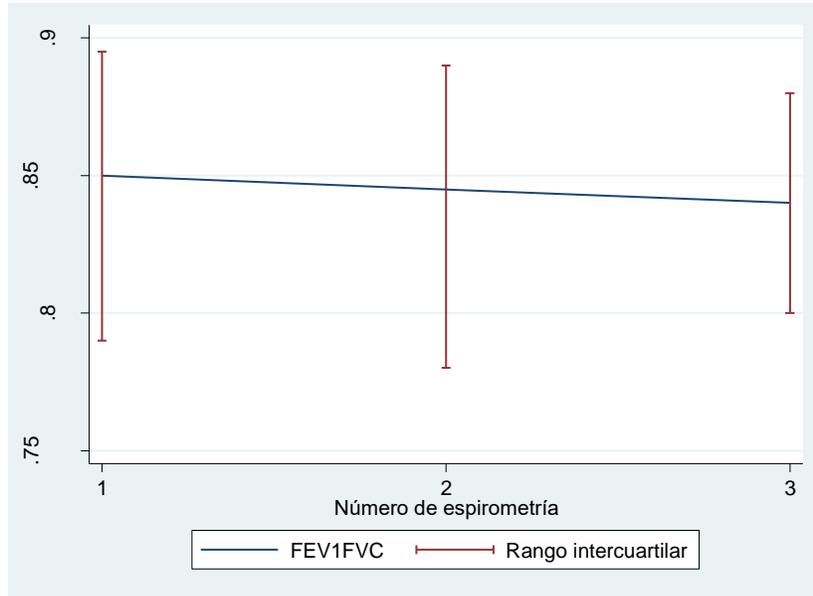
<b>Variable</b>	<b>Espirometría 1 n=40</b>	<b>Espirometría 2 n=40</b>	<b>Espirometría 3 n=18</b>	<b>Valor de p</b>
<b>FEV1 L</b>	1.79 (1.53 – 2.17)	1.95 (1.65 – 2.33)	2.31 (1.83 – 3.1)	0.0001
<b>FVC L</b>	2.09 (1.78 – 2.58)	2.34 (2.02 – 2.85)	3.07 (2.16 – 3.47)	0.0001
<b>FEV1/FVC %</b>	0.85 (0.79 – 0.895)	0.84 (0.78 – 0.89)	0.84 (0.8 – 0.88)	0.0181
<b>Talla cm</b>	134.1 (13.64)	139.38 (12.75)	147.76 (13.05)	<0.0001
<b>Asmáticos FEV1/Talla L</b>	0.037	0.039	0.057	0.0003
<b>Sanos FEV1/Talla L</b>	0.045	--	--	--
<i>FEV1, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FVC, Capacidad Vital Forzada.</i>				



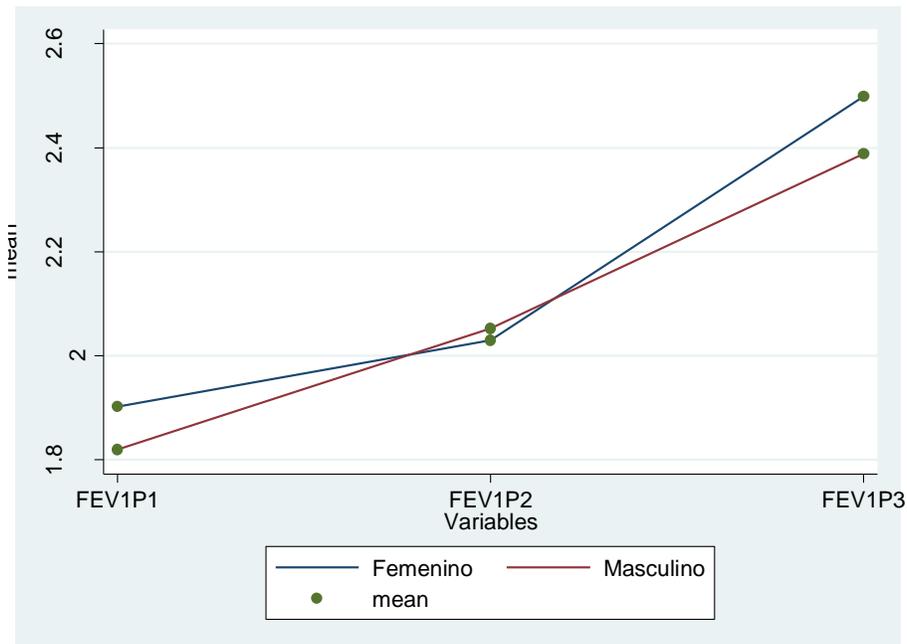
**Figura 3.** Gráfica de líneas con mediana y rango Intercuartil en la cual se muestra el aumento de FEV1 postbroncodilatador en litros a través del tiempo.



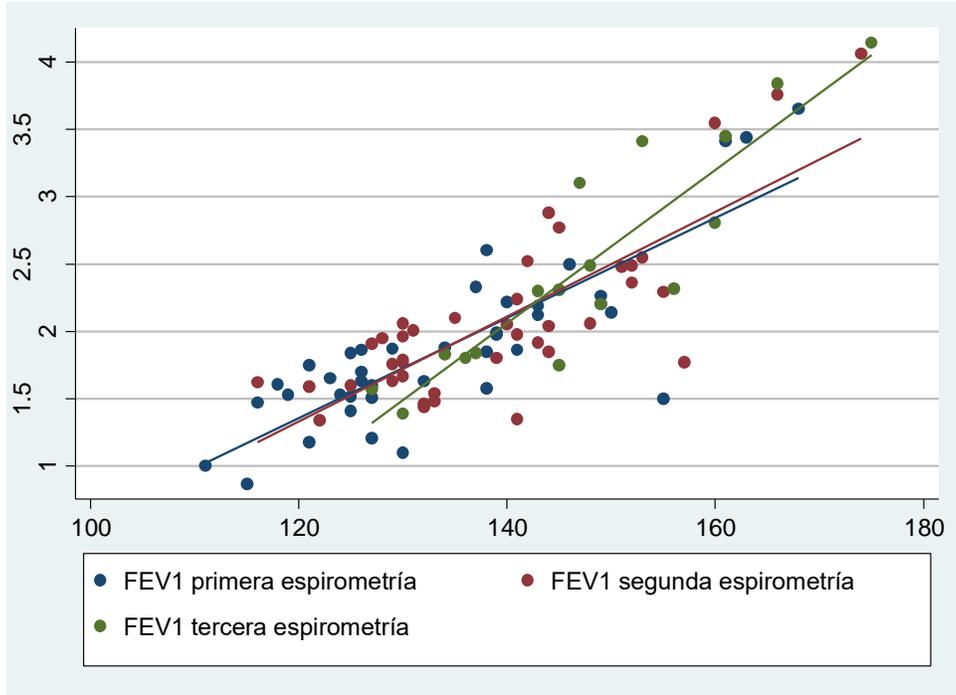
**Figura 4.** Gráfica de líneas con mediana y rango Intercuartil en la cual se muestra el aumento de FVC postbroncodilatador en litros a través del tiempo.



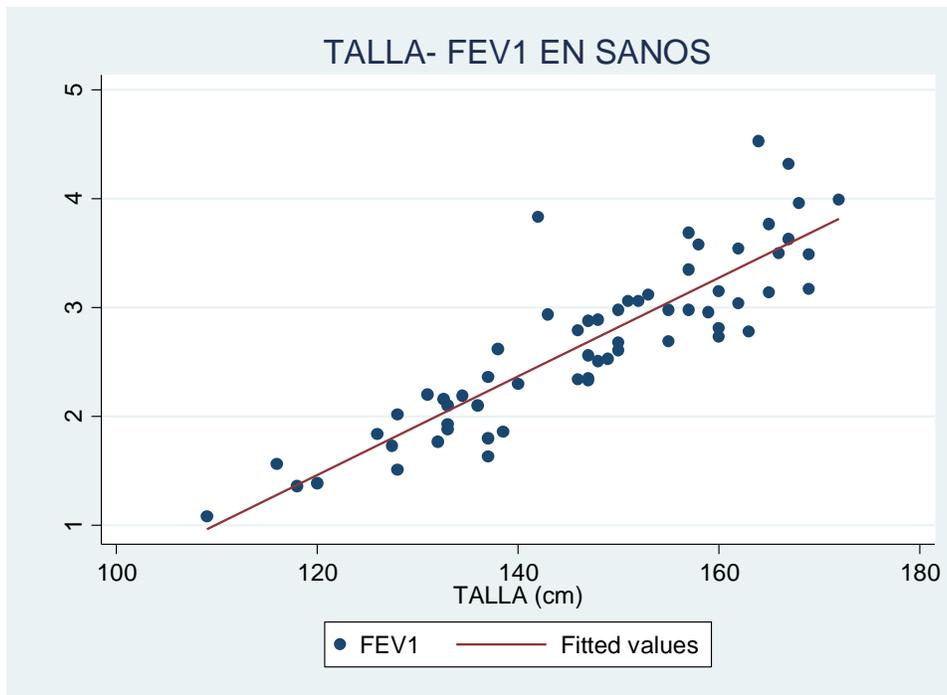
**Figura 5.** Gráfica de líneas con mediana y rango Intercuartil en la cual se muestra una relación de FEV1/FVC en porcentaje la cual se mantuvo a través del tiempo.



**Figura 6.** Gráfica de líneas en la cual se muestra el aumento de FEV1 en litros a través del tiempo en hombres y mujeres.



**Figura 7.** Gráfica de dispersión con regresión lineal para cada medición. Se observa un incremento de FEV1 a través del tiempo aun controlado por la talla.



**Figura 8.** Gráfica de dispersión de FEV1 contra talla en niños sanos, con la gráfica correspondiente de regresión lineal.

Por último, se compararon los sujetos que se encontraban por debajo de su LIN de la relación FEV1/FVC en las espirometrías de control con el diagnóstico de exacerbación grave, exacerbación y neumonía, asma casi fatal, o alguna de las comorbilidades descritas anteriormente, así como con el porcentaje de eosinófilos en sangre y niveles de inmunoglobulina E, para ver si existía una relación entre ellas siendo solo estadísticamente significativo para asma casi fatal ( $p=0.02$ ). **Cuadro 8,9 y 10.**

**Cuadro 8. Comparación entre sujetos con Exacerbación moderada, grave, Exacerbación + Neumonía y Asma casi fatal con sujetos <LIN en la primera y segunda espirometría de control.**

Variable	Espirometría 1 o 2	Valor de p
Exacerbación Grave	7 (22%)	0.12
Exacerbación + Neumonía	2 (25%)	0.43
Asma Casi Fatal (Ventilación Mecánica)	1 (100%)	0.02
<i>LIN, Límite Inferior de la Normalidad de la Relación FEV1/FVC.</i>		

**Cuadro 9. Comparación entre Comorbilidades y sujetos con <LIN en la primera y segunda espirometría de control.**

Variable	Espirometría 1 o 2	Valor de p
Rinitis Alérgica	7 (18.92%)	0.55
Otras Enfermedades Atópicas:		
• Dermatitis Atópica	2 (21.05%)	0.44
• Alergia Alimentaria		
• Aero alérgico		
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	2 (15.38%)	0.59
Sobrepeso y Obesidad	1 (33%)	0.45
SAOS	1 (33%)	0.45
Sinusitis	1 (50%)	0.32
<i>LIN, Límite Inferior de la Normalidad de la Relación FEV1/FVC.</i>		

**Cuadro 10. Comparación entre el % de eosinófilos en sangre e inmunoglobulina IgE en sangre y sujetos con <LIN en la primera espirometría de control.**

<b>Variable</b>	<b>&gt; LIN Mediana y (DE)</b>	<b>&lt; LIN Mediana y (DE)</b>	<b>p</b>
<b>Porcentaje de eosinófilos en sangre</b>	0.7 (0 - 2.1)	0.7 (0.3 - 1.1)	0.96
<b>Inmunoglobulina E en sangre</b>	688 (379.5 - 1524.5)	548 (392 - 1094)	0.76
<b>Variable</b>	<b>&gt; LIN n=40 (%)</b>	<b>&lt; LIN n=40 (%)</b>	<b>p</b>
<b>Inmunoglobulina E en sangre alta de acuerdo para la edad</b>	24 (72.73%)	3 (75%)	0.70
<i>LIN, Límite Inferior de la Normalidad de la Relación FEV1/FVC.</i>			

## 10. DISCUSIÓN

Se ha estimado que entre el 30 y el 70% de los niños con asma mejoran notablemente o son asintomáticos al inicio de la edad adulta.

La mayoría de los estudios sobre asma en adultos han encontrado que la tasa de pérdida de la función pulmonar parece ser mayor en pacientes con síntomas más graves y en aquellos con asma recién diagnosticado, en comparación con individuos sanos. Estudios longitudinales demuestran que los pacientes con asma tienen un declive más rápido en la función pulmonar que aquellos sin la enfermedad<sup>47</sup>.

En el estudio TENOR<sup>48-50</sup> se encontró que la función pulmonar disminuyó con la edad, particularmente en adolescentes varones. Además el asma en la primera infancia produce disminuciones en la función pulmonar que son persistentes y detectables durante la niñez y la adolescencia, e incluso hasta la edad adulta, aunque los efectos difieren según el sexo y la edad<sup>51</sup>. El estudio longitudinal del programa de control de asma infantil (CAMP) de niños que desarrollaron asma antes de los seis años de edad demostró anormalidades persistentes en la función pulmonar, que pueden estar asociadas con un crecimiento pulmonar reducido (FEV1 bajo) y/o un "declive temprano" en la función pulmonar en la edad adulta<sup>51</sup>. También en este estudio la función pulmonar anormal en la infancia y el sexo masculino fueron los predictores más fuertes de crecimiento pulmonar anormal y declive temprano. Por último el estudio Melbourne fue una cohorte de pacientes con asma la cual demostró que pacientes con baja función pulmonar a la edad de 10 años, fueron más propensos a desarrollar EPOC a los 55 años<sup>26</sup>.

Contrario a los estudios prospectivos y de seguimiento a largo plazo descritos anteriormente, en nuestro estudio observamos que, en las espirometrías de seguimiento posterior a una exacerbación, una tendencia al incremento, normalidad y estabilidad de la función pulmonar a través del tiempo. Se encontró que los hombres tuvieron una función pulmonar más baja y más obstrucción de la vía aérea con respecto a las mujeres la cual fue mejorando paulatinamente hacia la normalidad. Ningún paciente tuvo obstrucción para la tercera espirometría de control.

Es de suma importancia que nuestro Instituto como referencia nacional de enfermedades respiratorias todos los niños con asma deban tener una valoración objetiva y periódica de la función pulmonar con el objetivo de optimizar y asegurar metas terapéuticas. La persistencia de obstrucción posterior a una exacerbación de asma se traduce en riesgo de tener una función pulmonar disminuida con resultados desfavorables a largo plazo. Suena lógico que por tal motivo se deba monitorizar y valorar la función pulmonar periódicamente. Según reporta la ERS en un artículo publicado por Alexander Moeller, solo del 20 al 40% de los proveedores de salud en primer nivel de atención utilizan pruebas de función pulmonar y de ellos aproximadamente el 59% correspondientes a pediatras no realizan un seguimiento adecuado<sup>52</sup>. El flujo espiratorio forzado máximo es considerado actualmente el método de referencia para la valoración de la función pulmonar de niños con Asma. Las valoraciones regulares de FEV1 pueden ayudar a identificar a un niño con riesgo de desarrollar disminución progresiva de la función. Se recomienda por lo menos una espirometría cada 1 o 2 años según la NAEPP<sup>49</sup>.

Según la ATS/ERS, los niños que presentan respuesta significativa a broncodilatador están en mayor riesgo de desarrollar una función pulmonar progresiva baja<sup>52</sup>. Con el tratamiento regular con ICS, el FEV1 empieza a mejorar en el plazo de días, y alcanza una estabilización después de aproximadamente 2 meses. Los pacientes de nuestro estudio sometidos a prueba de reversibilidad con broncodilatador no presentaron en las espirometrías de seguimiento reversibilidad significativa. Solo 1 paciente en el primer control, 4 pacientes en el segundo y 2 en el tercer control, esto probablemente nos traduzca que posterior a la exacerbación los pacientes tenían una tendencia a la estabilidad y menor obstrucción de la vía aérea sugiriendo probablemente un manejo adecuado para el control de la enfermedad otorgado durante el egreso y el seguimiento. Pudiera ser probable que el tratamiento antiinflamatorio mejoró la obstrucción de la vía aérea hacia rangos normales a través del tiempo, lo que sugiere que la obstrucción al flujo de aire aun es reversible en nuestra población estudiada.

Existen estudios en los cuales se habla de una relación directamente proporcional entre los años con el diagnóstico de asma y una función pulmonar disminuida<sup>53</sup>. Nuestro trabajo mostro esta tendencia ya que los pacientes que persistieron con obstrucción en las espirometrías de control tenían más años del diagnóstico de asma, que los pacientes sin obstrucción, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Agnes M. M. Sonnenschein-van der Voort y colaboradores realizaron un estudio de cohorte prospectivo, en la cual reportaron la función pulmonar de niños con asma entre 7 a 15 años de edad. Este estudio reporto un incremento de 0.04 L a 0.15 L por centímetro de talla en niños de 7 a 15 años<sup>54</sup>.

La tendencia de nuestro estudio al momento de comparar las 4 variables de sujetos con antecedente de exacerbación de asma (FEV1, FVC, Relación FEV1/FVC y talla) durante las espirometrías de seguimiento, fue la de un incremento estadísticamente significativo de FEV1 y de FVC con respecto a la talla a través del tiempo, reportándose un incremento en FEV1 por cada centímetro de talla de 0.037, 0.039, y 0.057 L en la primera, segunda y tercera espirometría de control respectivamente. El incremento de FEV1 en los sujetos sanos de nuestro estudio fue de 0.045 L por cada centímetro de talla. Podríamos inferir con estos resultados que los pacientes de nuestro estudio posterior a una exacerbación, la recuperación de la función pulmonar a pesar de tratamiento de mantenimiento a base de corticoesteroides inhalados tardo un tiempo aproximado de 1 a 3 años en promedio para normalizar completamente. Sin embargo, no podemos precisar si esta diferencia en L de los pacientes con exacerbación de asma en comparación con los sujetos sanos tenga relevancia o repercusión clínica, debido a que solo se evaluó a los pacientes durante tres espirometrías de seguimiento con un promedio anual entre cada determinación. Probablemente la tendencia al aumento de la función pulmonar en los pacientes esté relacionada directamente con el aumento de la talla, un mejor tratamiento antiinflamatorio con corticoesteroide y a que el desarrollo pulmonar continua hasta la edad de 20 años con una meseta y declive posterior.

Existen además estudios en los cuales se han establecido claramente factores de riesgo para la pérdida de la función pulmonar en pacientes con exacerbación grave de asma los cuales incluyen: un diagnóstico de asma a edad temprana, género masculino, la duración de la enfermedad, etnia, comorbilidades, infecciones de tracto respiratorio inferior e inflamación eosinofílica de la vía aérea, así como el número y gravedad de las exacerbaciones de asma<sup>41424344</sup>.

Por tal motivo, además de evaluar la función pulmonar en este estudio, se buscó determinar si los factores de riesgo descritos anteriormente pudieran relacionarse directamente con nuestra población del estudio. Al momento de realizar la correlación de pacientes con antecedente de exacerbación de asma con persistencia de obstrucción de la vía aérea y los factores de riesgo mencionados, solamente encontramos relación estadísticamente significativa con el diagnóstico de asma casi fatal. No encontramos relación estadísticamente significativa al momento de comparar a los pacientes con persistencia de obstrucción con los pacientes que tuvieron exacerbación y neumonía concomitante, ni con alguna comorbilidad de las descritas en el estudio. Tampoco encontramos relación directa de los pacientes con obstrucción posterior a la exacerbación y los niveles séricos de eosinófilos o inmunoglobulina E.

No se observó que alguno de estos factores de riesgo afectara directamente al desarrollo funcional pulmonar. Seguramente debido a que la muestra de estudio es limitada en población y en tiempo de seguimiento, no encontramos estos efectos ya descritos en la literatura.

Se ha visto que tanto el tiempo, gravedad y duración de la enfermedad, la respuesta individual de cada paciente, el proceso de reparación y las intervenciones terapéuticas que se realicen afectarán la evolución<sup>45</sup>.

Existe evidencia que una intervención terapéutica temprana durante etapa preescolar en el tratamiento antiinflamatorio en niños con asma y exacerbación es de gran beneficio para mantener una función pulmonar normal. Un ensayo clínico controlado aleatorizado a largo plazo de niños asmáticos concluyó que la administración de CEI a dosis moderada alta (600 mcg de budesonida o su equivalente) con buena adherencia al tratamiento pudiera normalizar el FEV1 completamente<sup>45</sup>.

La recuperación de la función pulmonar en nuestro grupo de estudio nos podría hablar también que por lo menos durante el tiempo en que se realizaron las espirometrías de control y el seguimiento que se les dio a los pacientes, al no presentar datos de obstrucción persistente, podrían estar exentos de remodelación de la vía aérea.

Como comentamos anteriormente, nuestra población presenta una recuperación de la función pulmonar durante el seguimiento por lo menos en tres años, sin embargo, no podemos saber con certeza si estas alteraciones en el aparato respiratorio continuarán con el mismo comportamiento a largo plazo. Se requieren más estudios prospectivos que provean una adecuada evaluación de los efectos de la enfermedad en el desarrollo funcional del sistema respiratorio. Faltan estudios en nuestra población que se enfoquen en documentar y cuantificar la reversibilidad de la enfermedad posterior a una intervención terapéutica.

Cuando el diagnóstico, tratamiento y el seguimiento de pacientes con exacerbación de asma puedan estandarizarse e implementarse de manera general en un número mayor de pacientes tendremos un panorama más claro del curso de la función pulmonar.

El desarrollo pulmonar es excepcionalmente vulnerable a las exacerbaciones de asma. Sin seguimiento y tratamiento óptimo, la lesión pulmonar puede seguir a una reparación incompleta o una respuesta exagerada con cicatrización, que resulta en una morbilidad respiratoria crónica, pérdida de la calidad de vida y muerte prematura. La promoción o facilitación óptima de la función pulmonar, reduciendo o minimizando la recurrencia de las exacerbaciones de asma pudiera reducir la incidencia de enfermedad obstructiva de la vía aérea en un futuro.

## 11. CONCLUSIONES

- Los pacientes con asma posterior a una exacerbación moderada a grave, manejados con una dosis media–alta de CEI (paso 3,4 de GINA) lograron una estabilidad de la función pulmonar similar a los pacientes sanos al cabo de tres años.
- Se observó un aumento de FEV1 a lo largo del tiempo, el cual se mantiene incluso al controlar por la talla. Este efecto pudiera ser secundario a la intervención farmacológica.
- La exacerbación de asma grave fue más frecuente en hombres, quienes presentaron mayor obstrucción al flujo aéreo, y alcanzaron una función pulmonar estable o normal en un período de tiempo mayor.

## 12. GLOSARIO

**CDC:** Control Disease Centre (*Centro de Control de Enfermedades*)  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**IgE:** Inmunoglobulina E  
**TLR:** Toll like receptor (*Receptor tipo Toll*)  
**IL:** Interleucina  
**PFR:** Pruebas de función respiratoria  
**FEV1:** Forced expiratory volume in 1 second (*Volumen espiratorio forzado en un segundo*)  
**FVC:** Forced vital capacity (*Capacidad vital forzada*)  
**PEF:** Peak expiratory Flow (*Flujo espiratorio fijo*)  
**VR:** Volumen residual  
**Relación FEV1/FVC:** Cociente del Volumen espiratorio forzado en el primer segundo sobre la capacidad vital forzada  
**LIN:** Límite inferior de la normalidad  
**SABA:** Short acting beta-agonist (*Beta-agonista de acción corta*)  
**LABA:** Long acting beta-agonist (*Beta-agonista de acción larga*)  
**CEI:** Corticoesteroide inhalado  
**NAEPP:** National Asthma Education and Prevention Program (*Programa de Prevención y Educación Nacional del Asma*)  
**GINA:** Global initiative for Asthma (*Iniciativa Global para el Asma*)  
**ATS:** American Thoracic Society (*Sociedad Americana de Tórax*)  
**ERS:** European Respiratory Society (*Sociedad Europea Respiratoria*)  
**SAOS:** Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño  
**IMC:** Índice de masa corporal  
**DLNO:** Difusión Pulmonar de Óxido Nítrico  
**PCR:** Polymerase chain reaction (*Reacción en cadena de la polimerasa*)  
**rpm:** respiraciones por minuto  
**lpm:** latidos por minuto  
**IVRA:** Infección de vías respiratorias altas  
**DE:** Desviación estándar  
**O2:** Oxígeno  
**PN:** Puntas nasales  
**NTC:** Nebulizador térmico continuo  
**L:** Litros  
**cm:** centímetros  
**mg:** miligramos  
**mcg:** microgramos  
**kg:** kilogramos  
**do:** dosis

### 13. BIBLIOGRAFIA

1. Merkus PJFM. State of the Art - Human Lung Growth : A Review. 1996;397.
2. and Prevention Program Expert Panel Report 3 : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007. 2007.
3. Huang C, Liu W, Hu Y, Zou Z, Zhao Z, Shen L. Updated Prevalences of Asthma , Allergy , and Airway Symptoms , and a Systematic Review of Trends over Time for Childhood Asthma in. 2015;1-18. doi:10.1371/journal.pone.0121577
4. Anandan C, Nurmatov U, Schayck OCP Van, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining ? Systematic review of epidemiological studies. 2010;65:152-167. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x
5. Christopher K W Lai, Richard Beasley, Julian Crane, Sunia Foliaki JS, Group SW and the IPTS. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;(852).
6. Zahran HS, Bailey CM, Damon SA, Garbe PL, Breyse PN. Vital Signs : Asthma in Children — United States , 2001 – 2016. 2018;67(5):149-155.
7. Wp LEN. Review article Impact of gender on asthma in childhood and adolescence : a GA 2 LEN review. 2008;(i):47-57. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x
8. Lipstein EA, Perrin JM, Kuhlthau KA. School Absenteeism , Health Status , and Health Care Utilization Among Children With Asthma : 2015. doi:10.1542/peds.2008-1890
9. Wang LY, Zhong Y, Wheeler L. Direct and Indirect Costs of Asthma in School-age Children. 2005;2(1):1-10.
10. Fanta CH. Drug Therapy Asthma. *new Engl J Med Rev*. 2009.
11. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. 2008;118(11). doi:10.1172/JCI36130.3546
12. Holgate ST, Southampton F, Kingdom U. Pathophysiology of asthma : What has our current understanding taught us about new therapeutic approaches ? *J Allergy Clin Immunol*. 128(3):495-505. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.052
13. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-323. doi:10.1164/rccm.200906-0896OC
14. Liu MC, Hubbard WC, Proud D, et al. Immediate and Late Inflammatory Responses to Ragweed Antigen Challenge of the Peripheral Airways in Allergic Asthmatics: Cellular, Mediator, and Permeability Changes. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(1):51-58. doi:10.1164/ajrccm/144.1.51
15. J. Bousquet, P. Chanez JYL. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990;323:1033–1039.
16. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-Cell Infiltration of Airway Smooth Muscle in Asthma. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1699-1705. doi:10.1056/NEJMoa012705
17. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1081-1091. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.025
18. Antoniu SA. Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(6):869-871. doi:10.1517/13543780902922678
19. Redrup a C, Howard BP, MacGlashan DW, Kagey-Sobotka a, Lichtenstein LM, Schroeder JT. Differential regulation of IL-4 and IL-13 secretion by human basophils: their relationship to histamine release in mixed leukocyte cultures. *J Immunol*. 1998;160(4):1957-1964.
20. Caserta S, Zamoyska R. Memories are made of this: synergy of T cell receptor and cytokine signals in CD4+ central memory cell survival. *Trends Immunol*. 2007;28(6):245-248. doi:10.1016/j.it.2007.04.006
21. Holgate ST, Davies DE, Puddicombe S, et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *Allergol Int*. 2003;52(2):45-52. doi:10.1046/j.1440-1592.2003.00274.x
22. Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL, et al. The Contribution of Interleukin ( IL ) -4 and IL-13 to the Epithelial – Mesenchymal Trophic Unit in Asthma. (II).

23. Limb SL, Brown KC, Wood RA, et al. Irreversible lung function deficits in young adults with a history of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1213-1219. doi:10.1016/j.jaci.2005.09.024
24. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):744-748. doi:10.1164/ajrccm.164.5.2011026
25. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years: A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1830-1837. doi:10.1164/ajrccm.160.6.9812100
26. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):189-194. doi:10.1067/mai.2002.120951
27. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest.* 2008;134(6):1183-1191. doi:10.1378/chest.07-2779
28. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):565-574. doi:10.1164/rccm.200607-994OC
29. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1139-1145. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.056
30. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ.* 1995;310(6989):1225-1229. doi:10.1136/bmj.310.6989.1225
31. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Bmj.* 1993;307(6910):982-986. doi:10.1136/bmj.307.6910.982
32. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest.* 1999;115(4):928-936. doi:10.1378/chest.115.4.928
33. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):925-927. doi:10.1016/j.jaci.2005.01.064
34. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1169-1179. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.004
35. Jaakkola JJK, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):823-830. doi:10.1016/j.jaci.2006.06.043
36. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312
37. Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, Lapin CD, Schramm CM. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr.* 2005;147(6):797-801. doi:10.1016/j.jpeds.2005.07.023
38. Moth G, Schiøtz PO, Parner E, Vedsted P. Use of lung function tests in asthmatic children is associated with lower risk of hospitalization. A Danish population-based follow-up study. *J Asthma.* 2010;47(9):1022-1030. doi:10.3109/02770903.2010.514632
39. Reddel KH, Pedersen S. GLOBAL STRATEGY FOR Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018.
40. Calhoun WJ, Haselkorn T, Miller DP, Omachi TA. Asthma exacerbations and lung function in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):1125-1127e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.014
41. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(1):19-24. doi:10.1164/rccm.200807-1126OC
42. Ortega H, Yancey SW, Keene ON, Gunsoy NB, Albers FC, Howarth PH. Asthma Exacerbations Associated with Lung Function Decline in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):980-986.e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.019

43. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science* (80- ). 2004;305(5691):1776-1779. doi:10.1126/science.1100283
44. Broekema M, Volbeda F, Timens W, et al. Airway eosinophilia in remission and progression of asthma: Accumulation with a fast decline of FEV1. *Respir Med*. 2010;104(9):1254-1262. doi:10.1016/j.rmed.2010.03.030
45. Merkus PJFM. Effects of childhood respiratory diseases on the anatomical and functional development of the respiratory system. 2003;0542:28-39. doi:10.1016/S1526
46. GPC; Diagnostico y manejo del Asma en menores de 18 años de edad en el primer y segundo nivel de atención. México: Secretaria de Salud.
47. Sears MR. Lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):411-413. doi:10.1183/09031936.00080007
48. Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FER, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1156-1163. doi:10.1016/j.jaci.2006.12.668
49. Miller MK, Johnson C, Miller DP, Deniz Y, Bleecker ER, Wenzel SE. Severity assessment in asthma: An evolving concept. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):990-995. doi:10.1016/j.jaci.2005.08.018
50. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: A large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2004;92(1):32-39. doi:10.1016/S1081-1206(10)61707-3
51. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szeffler SJ. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1040-1047. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.053
52. Moeller A, Carlsen K, Sly PD, et al. Monitoring asthma in childhood : lung function , bronchial responsiveness and inflammation. :204-215. doi:10.1183/16000617.00003914
53. Malmström K, Malmberg LP, Reilly RO, et al. Lung function , airway remodeling , and in flammation in infants : outcome at 8 years. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014:1-9. doi:10.1016/j.anai.2014.09.019
54. Voort AMMS Der, Howe LD, Granell R, et al. Asthma and lower airway disease Influence of childhood growth on asthma and lung function in adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 135(6):1435-1443.e7. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.046