



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación**

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

**Remodelación de vía aérea en pacientes pediátricos con
sibilancias persistentes o asma**

Tesis de posgrado para obtener el título de especialista en:
Neumología Pediátrica

Presenta:
Dra. Daniela Guadalupe Velázquez Munguía

Tutor:
Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez

Co-Tutor:
Dr. Alejandro Alejandro García

Ciudad de México, octubre de 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. María Del Carmen Cano Salas
Subdirectora de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dr. Alejandro Alejandro García
Jefe de Servicio de Neumología Pediátrica y Co-tutor
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez
Médico Adscrito del Servicio de Neumología Pediátrica
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dr. César Luna Rivero
Jefe del Servicio de Patología
Colaborador de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios por todas las bendiciones que me ha dado, por las experiencias y pruebas que ha puesto en mi camino y por darme la oportunidad de convertirme primero en pediatra y ahora en neumólogo pediatra, es un honor atender a los niños.

Ma, pa y Fredy: gracias por siempre estar conmigo y ser mi ejemplo, por su amor, apoyo y consejos. Gracias a ustedes soy quien soy hoy, los amo infinitamente, este logro es de ustedes también.

Gracias a todos mis profesores del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias, por permitirme ser parte de esta institución y contribuir a mi aprendizaje, realizar mi subespecialidad en el INER fue la mejor decisión que pude tomar.

Gracias en especial a la Dra. Rosangela del Razo, por ser un médico excelente, por su dedicación a los pacientes, por darme la oportunidad de ser su alumna y ser mi tutora, por la paciencia y por preocuparse por nuestro aprendizaje y formación como neumólogos pediatras, sin duda tiene mi admiración y agradecimiento eternos. Gracias al Dr. César Luna Rivero por su apoyo para realizar este trabajo.

Gracias a mis compañeros por hacer más divertido y fácil este camino, por la competencia y las amistades que surgieron, excelentes personas y colegas **#OrgulloIner.**

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	4
ABREVIATURAS:	6
RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
JUSTIFICACIÓN	31
HIPÓTESIS	32
OBJETIVOS	32
<i>OBJETIVO GENERAL</i>	<i>32</i>
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	<i>32</i>
<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS:.....</i>	<i>32</i>
MATERIAL Y MÉTODOS.....	33
<i>DISEÑO DEL ESTUDIO.</i>	<i>33</i>
<i>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....</i>	<i>33</i>
LUGAR DEL ESTUDIO:.....	33
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:.....	33
a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	33
c) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	34
TAMAÑO DE MUESTRA	34
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	34
PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	41
PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	41
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41
FORMACIÓN DE NUEVOS RECURSOS HUMANOS DURANTE EL PROYECTO	42
RESULTADOS:	43
DISCUSIÓN.	52
CONCLUSIONES	55
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	56
FUTURAS IMPLICACIONES.....	56
REFERENCIAS:.....	57
ANEXOS.....	64

ABREVIATURAS:

CCL17: Quimiocina ligando 17

CCL20: Quimiocina ligando 20

FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GINA: Global initiative for asthma

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

ICS: Corticoesteroide inhalado

IgE: Inmunoglobulina E

IL-13: Interleucina 13

IL-25: Interleucina 25

IL-33: Interleucina 33

IL-4: Interleucina 4

IL-5: Interleucina 5

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-9: Interleucina 9

LABA: Beta agonista de acción larga

LB: Lavado bronquial

LBA: Lavado bronquioloalveolar

LTRA: Antagonista de leucotrienos

MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1

SPASM: The Severe Preschool Asthma Survey and Monitoring

Th2: Linfocito colaborador T2

RESUMEN

TÍTULO: “Remodelación de vía aérea en pacientes pediátricos con sibilancias persistentes o asma.”

ANTECEDENTES: El asma grave o el asma de difícil control, así como las sibilancias persistentes en menores de 5 años, conllevan a una serie de cambios en el epitelio respiratorio conocido como remodelación de la vía aérea (RVA). Ante una agresión persistente o crónica, el epitelio respiratorio se altera tanto en la estructura como en la función, y a su vez se asocia con mala respuesta al tratamiento y disminución de la función pulmonar a corto y largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo. Además de la repercusión que tiene en la función pulmonar, se sabe que existe un proceso de remodelación de la vía aérea que termina por alterar la estructura y funcionamiento del epitelio respiratorio a corto y largo plazo. Actualmente no existen estudios en México en los que se documenten hallazgos de remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos con asma, por lo que conocer las características clínicas de los pacientes con datos histopatológicos de este proceso y el estado actual de su enfermedad, da pie a plantear estrategias diagnósticas y terapéuticas que ayuden a la población pediátrica.

HIPÓTESIS: Los pacientes pediátricos con sibilancias persistentes o asma presentan cambios compatibles con remodelación de vía aérea en etapas tempranas de la enfermedad.

OBJETIVO PRINCIPAL: Describir los hallazgos compatibles con remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos con asma o sibilancias persistentes, que fueron sometidos a broncoscopia y biopsia endobronquial.

DISEÑO Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, con expedientes de pacientes pediátricos de 1 mes a 14 años 11 meses de edad con diagnóstico de asma o sibilancias persistentes atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica del INER a quienes se les realizó broncoscopia y biopsia endobronquial de enero 2017 a marzo 2022.

RESULTADOS: Se realizaron biopsias endobronquiales, las cuales se enviaron a estudio histopatológico, el hallazgo más frecuente fue inflamación crónica de la vía aérea en un 92.86% y engrosamiento de la membrana basal en un 64.29%, ningún paciente mostró aumento de la matriz extracelular ni alteraciones cartilaginosas.

DISCUSIÓN: Consideramos que la remodelación de la vía aérea está subdiagnosticada y está comprobado que este proceso comienza desde que se presenta una agresión inicial al epitelio respiratorio, por lo que se debe impulsar la búsqueda intencionada de la remodelación con el fin de crear estrategias terapéuticas que, si bien pueden no causar una regresión de las lesiones, se pueden realizar intervenciones tempranas para el tratamiento adecuado de los pacientes, control óptimo de síntomas y conservar la función pulmonar.

CONCLUSIÓN: La remodelación de la vía aérea está presente en etapas tempranas de la enfermedad, en pacientes con sibilancias persistentes o asma. Los hallazgos histopatológicos de remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos con sibilancias persistentes o asma fueron inflamación crónica, engrosamiento de la membrana basal e hiperplasia de células caliciformes.

MARCO TEÓRICO

Introducción

Definición

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Está definida por el antecedente de síntomas respiratorios tales como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos que puede variar en su intensidad, acompañada de una limitación variable del flujo espiratorio. Los síntomas son desencadenados por factores tales como ejercicio, exposición a alérgenos, cambio en el clima o infecciones de vía respiratoria de etiología viral. El asma se asocia con una hiperreactividad de la vía respiratoria a estímulos directos o indirectos, así como una inflamación crónica de las mismas, que persiste a pesar de tratamiento. Los pacientes pueden estar con un adecuado control, asintomáticos o presentar síntomas durante meses o exacerbaciones que pueden ir desde leves a graves. (1) El asma incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares pero con etiologías diferentes, en ella participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en gran parte por factores genéticos. Esta obstrucción variable al flujo aéreo característica de la enfermedad, suele ser total o parcialmente reversible por medicamentos o de manera espontánea. (2)

Epidemiología

El asma continúa siendo la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo, afectando a la población independientemente de la edad, raza, sexo, condición socioeconómica o región geográfica. Es una enfermedad 100% controlable en la mayoría de los casos. En el mundo se estima que existen 235 a 300 millones de pacientes con asma; en México, se calcula que 7% de la población padece asma, un aproximado de 8.5 millones de mexicanos. La población pediátrica es la más afectada, seguida de personas entre 15 a 64 años de edad, se reporta una tasa de mortalidad de 1.8 por 1000 ingresos hospitalarios. (2)

De acuerdo al Instituto Nacional de Salud Pública y un artículo publicado por la Academia de Ciencias de Morelos, en el año 2018, se estimó que en México,

durante la niñez, en su mayoría los afectados son de sexo masculino y conforme avanza la edad, en la adultez, las mujeres son más afectadas. El asma se ubica dentro de las primeras 20 causas de enfermedades crónicas y el 30% de los casos se encuentra en el grupo de 5-14 años, con mayor prevalencia en ciudades cercanas al golfo de México, estos datos se han obtenido mediante la aplicación del cuestionario ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, en algunos estados del país. (3)

Factores de riesgo:

Podemos clasificar los factores de riesgo en asociados a la aparición de asma, desencadenantes de síntomas o exacerbaciones. Dentro de los factores asociados a la aparición de asma se conocen los relacionados al huésped y los ambientales, siendo los primeros en su mayoría perinatales, mientras que los factores ambientales son variables y suelen afectar a diferentes edades del paciente. Los que han mostrado mayor asociación se mencionan en la tabla 1. Los factores genéticos se ven involucrados en la aparición del asma, fenotipo y respuesta individual a los factores desencadenantes de síntomas o de agudizaciones de asma, así como a la respuesta a nuevas terapias en casos de asma grave. (4)

Tabla 1 Factores asociados a la aparición de asma.(2)

FACTORES DEL HUÉSPED
Atopia
Menarquia temprana
Obesidad
Hiperrespuesta bronquial
Rinitis
FACTORES PERINATALES
Edad de la madre
Preeclampsia
Prematuridad
Nacimiento por cesárea
Ictericia neonatal
Ausencia de lactancia
Consumo de tabaco durante la gestación
Dieta de la madre (niveles de vitamina D al comienzo de la gestación)
Dieta del lactante (suplemento de vitamina D, factor protector)

Función pulmonar del neonato

FACTORES AMBIENTALES

Aeroalérgenos (exposición a perro, gato)

Alérgenos laborales (granjas)

Infecciones respiratorias

Tabaco (tabaquismo pasivo)

Contaminación ambiental

FÁRMACOS

Antiácidos (exposición prenatal)

Antibióticos (exposición postnatal)

Terapia hormonal sustitutiva (estrógenos)

Diagnóstico y manejo del asma en menores de 5 años:

El asma es la enfermedad crónica más común en la infancia y la causa líder de morbilidad por enfermedades crónicas, de acuerdo a ausencias escolares, visitas a servicios de urgencias y hospitalizaciones. (5) Los síntomas del asma inician durante la infancia en más de la mitad de los pacientes asmáticos, el inicio suele ser más temprano en hombres que en mujeres. (6–9) Hasta el momento, no se ha demostrado que alguna intervención prevenga el desarrollo de asma o modifique su curso natural a largo plazo. La atopia, considerado como un factor de riesgo, está presente en la mayoría de los niños con asma mayores de 3 años; la sensibilización específica a alérgenos es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de asma. (10)

Las sibilancias recurrentes ocurren en un gran porcentaje de niños de 5 años o menos, generalmente están asociadas a infecciones de vía respiratoria superior, las cuales ocurren aproximadamente 6-8 veces al año en este grupo de edad. Algunos agentes etiológicos tales como Virus Sincitial Respiratorio y Rhinovirus, están asociados a sibilancias recurrentes durante la infancia. Es importante mencionar que las sibilancias en este grupo de edad tienen un comportamiento heterogéneo, por lo que no todas las sibilancias son indicativas de asma y que una gran parte de episodios de sibilancias en preescolares son inducidas por virus independientemente de la presencia de asma. Por lo anterior es difícil determinar si un episodio de sibilancias asociado a infección viral es un episodio aislado o forma parte de la presentación clínica de un paciente con asma. (10–12)

En comparación con el asma en edad escolar en donde la sensibilización a los alérgenos y las respuestas inmunitarias tipo 2 exacerbadas a las exposiciones ambientales son clave, se sabe relativamente poco sobre la inmunopatología de las sibilancias en preescolares. Sin embargo, varias características clínicas de las sibilancias en edad preescolar sugieren que es probable que los mecanismos patológicos subyacentes sean distintos del asma atópica en edad escolar. En primer lugar, más de la mitad de los niños con sibilancias preescolares recurrentes tienen una resolución de los síntomas clínicos en la edad escolar y no desarrollan asma alérgica, aunque pueden tener repercusión en la función pulmonar. En segundo lugar, muchos no se benefician significativamente de las terapias con corticoesteroides, que suelen ser eficaces en el asma alérgica. Específicamente en las exacerbaciones virales de sibilancias en preescolares. (13)

Fenotipos de sibilancias:

En 1980 inició el estudio “Tucson Children’s Respiratory Study” (TCRS), fue un estudio longitudinal, para investigar la relación entre un largo número de potenciales factores de riesgo, infecciones de vía respiratoria baja durante los primeros 3 años de vida y el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, especialmente asma, en la infancia y adolescencia. Se incluyeron 1246 pacientes desde el nacimiento. Como fortalezas de este estudio, se añadió información sobre función pulmonar, parámetros inmunológicos y alérgicos previos a una infección de vía respiratoria inferior; se incluyeron pacientes no hospitalizados, datos extensos sobre factores de riesgo como infecciones, alergias, genética, psicosociales, ambientales, así como información sobre el estado microbiológico y serológico relacionado con las infecciones de vía respiratoria inferior y seguimiento a largo plazo de los pacientes. Este estudio facilitó la comprensión de la historia natural y las secuelas de las infecciones de vía respiratoria inferior y su relación con o sin más factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Uno de los hallazgos más importantes del TCRS, fue la descripción de fenotipos de sibilancias que ocurren durante la infancia. Se describieron tres principales síndromes (Ilustración 1)(14,15):

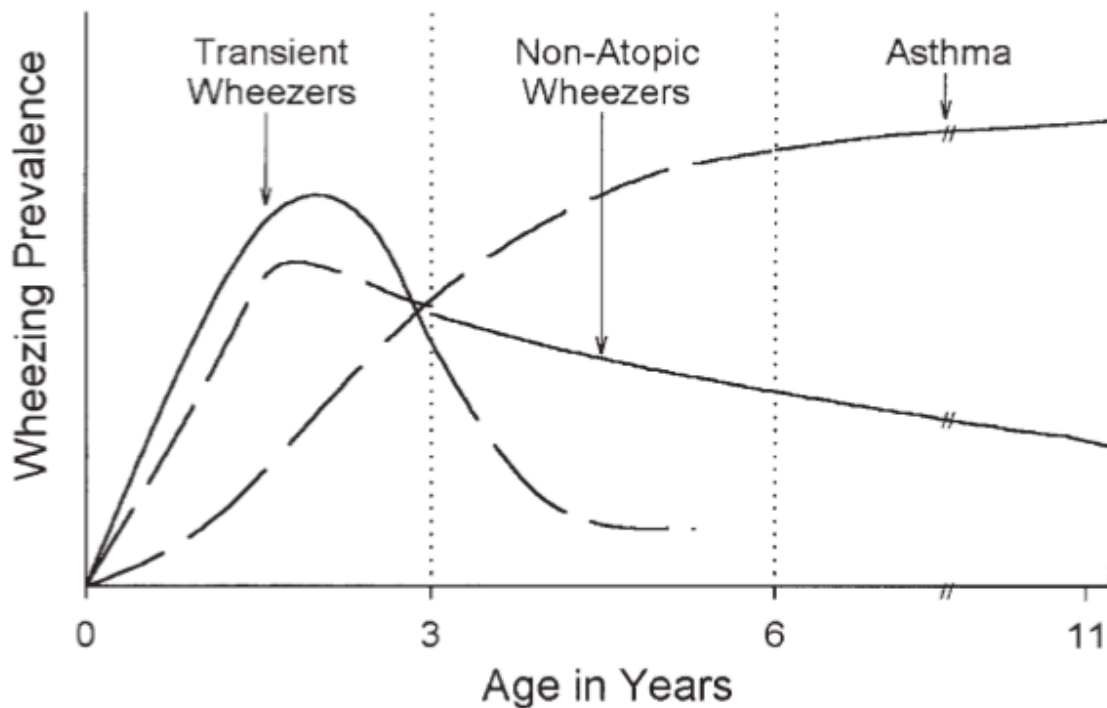


Ilustración 1. Fenotipos de sibilancias y su historia natural. Tomado de Taussing LM, 2003.(15)

-Sibilancias transitorias: los síntomas comenzaban y terminaban antes de los 3 años. Más del 80% de los niños presentaban sibilancias durante el primer año de vida, 60% durante el segundo y de 30-40% durante el tercer año, generalmente no tenían antecedentes heredofamiliares de asma o atopia, ni eosinofilia o niveles elevados de IgE, tampoco algún otro marcador alérgico. Se detectaron factores de riesgo en esta población como tabaquismo materno durante el embarazo, niveles de función pulmonar disminuidos previo al desarrollo de infecciones de vía respiratoria baja y madres jóvenes.

-Sibilancias persistentes o no atópicas: los síntomas comenzaron antes de los 3 años y continuaron más allá de los 6 años, después de haber presentado una infección de vía respiratoria inferior. Sesenta por ciento de estos pacientes desarrollaron atopia a los 6 años y 40% no son atópicos; se encontró que los niños que cursaron con infección por Virus Sincitial Respiratorio, tenían un riesgo de 3 a 5 veces más de presentar sibilancias a los 6 años, disminuyendo a los 13 años; se encontró además que la función pulmonar de estos niños a los 6 y 11 años estaba disminuída.

-Sibilancias de inicio tardío o sibilantes atópicos: se demostró que los niños que desarrollan asma presentan los síntomas iniciales en los primeros 6 años de vida, el grupo de pacientes que inició síntomas antes de los 3 años presento niveles de función pulmonar más disminuidos a los 6 y 11 años y niveles más elevados de IgE. (14–17)

Otra clasificación de sibilancias en la infancia es la clasificación basada en síntomas: Pacientes con **sibilancias episódicas** (asociadas a infecciones respiratorias superiores en su mayoría, con síntomas ausentes entre episodios), o **sibilancias con múltiples desencadenantes** (sibilancias episódicas con síntomas que también están presentes entre episodios). (18–20)

Los síntomas sugestivos de asma en menores de 5 años son: episodios de sibilancias recurrentes, tos, disnea, limitación de actividad física y síntomas o despertares nocturnos.

La presencia de factores de riesgo para el desarrollo de asma son:

- Historia familiar de alguno de los siguientes: atopia, sensibilización alérgica, asma,
- - Historia personal de alergia alimentaria o dermatitis atópica
- Respuesta terapéutica a tratamiento controlador
- Exclusión de otros diagnósticos que expliquen los síntomas. (1)

Por lo tanto, el diagnóstico de asma en niños pequeños se basa en patrones de síntomas recurrentes combinados con una evaluación clínica de los antecedentes familiares y hallazgos físicos descartando siempre posibilidades de diagnóstico diferencial. Una historia familiar positiva de trastornos alérgicos, o la presencia de atopia o sensibilización alérgica brindan apoyo predictivo adicional, ya que la sensibilización alérgica temprana aumenta la probabilidad de que un niño con sibilancias desarrolle asma persistente.(10)

La incapacidad de lograr la modificación de la enfermedad al enfocarse en la inflamación de la vía respiratoria en los niños preescolares con sibilancias, sugiere que las terapias dirigidas a los cambios estructurales de la vía respiratoria son fundamentales para permitir un cambio en la historia natural de la enfermedad. Por

lo tanto, los estudios que investigan los mecanismos que median la remodelación de la vía respiratoria en los primeros años de vida son esenciales.

Patogénesis del asma

Como se ha mencionado anteriormente, existe heterogeneidad entre pacientes con asma tanto en características clínicas, gravedad de la enfermedad como en el grado de inflamación, remodelación e hiperreactividad de la vía aérea. Debido a esto, se han desarrollado “fenotipos” basados en características clínicas, sin embargo, es importante señalar que el mecanismo fisiopatológico subyacente no necesariamente se ve reflejado en el contexto clínico del paciente. Es decir, pueden existir dos pacientes con fenotipos de asma y gravedad distintos, pero con el mismo mecanismo fisiopatológico; por el otro lado, dos pacientes con las mismas características clínicas pueden diferir en el mecanismo de la enfermedad, este proceso fisiopatológico subyacente se conoce como “endotipo”, siendo relevante para estrategias terapéuticas.(21)

Papel del epitelio respiratorio en el asma:

En la vía respiratoria superior predomina el epitelio cilíndrico pseudoestratificado, en la vía respiratoria inferior, el epitelio se convierte en células cuboidales en los bronquiolos formando un epitelio alveolar de una sola capa. El epitelio respiratorio se compone predominantemente de células epiteliales ciliadas, células caliciformes secretoras de moco, células club, células basales, células suprabasales y células denominadas “raras” que incluyen células neuroendocrinas, ionocitos, células Hillock y células en penacho. Este epitelio responsable del intercambio de gases, consta de dos subtipos de células alveolares: las células de *tipo 1* son de forma plana y se encargan de transportar oxígeno a la periferia; las células epiteliales *tipo 2* de forma cuboidal, son precursoras de las células epiteliales tipo 1, producen surfactantes para reducir la tensión superficial en la interfaz aire-líquido del pulmón, además de ser mediadores inmunológicos fundamentales. Las células epiteliales forman una barrera entre las células vecinas mediante complejos de unión que consisten en uniones estrechas apicales, uniones adherentes y desmosomas. Las

uniones estrechas apicales son las encargadas de controlar la polarización celular, transcripción, crecimiento y diferenciación, así como regular permeabilidad celular y transporte de macromoléculas. Las uniones adherentes son complejos de cadherina-catenina encargados de la homeostasis tisular, estabilización y señalización intracelular y transcripcional. Los desmosomas son complejos de proteína adhesivas responsables de mantener la integridad mecánica de los tejidos, centros de señalización, proliferación celular, diferenciación y morfogénesis. (22)

El epitelio respiratorio funciona como una barrera de autolimpieza a través de la secreción de moco, el cual atrapa polvo, químicos y microorganismos inhalados; este moco contiene péptidos antimicrobianos y son los cilios, los encargados de barrer el moco hacia el exterior de la vía respiratoria para su degradación. En el asma esta función protectora del epitelio se encuentra alterada, las células epiteliales liberan quimiocinas y citocinas además de eliminar partículas inhaladas, por lo que existe una comunicación entre las células inmunitarias y formadoras de tejido subepitelial. (23)

El epitelio respiratorio es susceptible al daño debido a la exposición a alérgenos con actividad proteolítica, como el ácaro del polvo doméstico, polen, hongos, cucarachas, caspa de animales y patógenos. Esta exposición produce un daño en las células epiteliales y desencadena la captación de alérgenos por las células dendríticas y la presentación de antígenos de histocompatibilidad de clase II a las células T vírgenes. La agresión al epitelio respiratorio se manifiesta en la incapacidad para reconstruirse y provoca la penetración de células inflamatorias, conduciendo a enfermedades crónicas como asma y rinosinusitis. El epitelio respiratorio en pacientes asmáticos está menos diferenciado, tiene más células basales y una mayor fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógeno p38; se ha demostrado también que la permeabilidad epitelial es mayor en pacientes con asma moderado a grave comparado con asma leve. Las células epiteliales pierden su polaridad celular, adhesión y morfología, adquiriendo una citoarquitectura similar a los fibroblastos, así como capacidad migratoria e invasiva. (24)

Ante una agresión a las células epiteliales, se produce una elevación de niveles séricos de IgE, aumento de la masa del músculo liso, fibrosis subepitelial, descamación epitelial, inflamación eosinofílica de la vía respiratoria e hiperplasia de células caliciformes; se secretan además de los péptidos antimicrobianos, péptidos antiproteasas y antioxidantes. Las células del epitelio reconocen patrones moleculares asociados con patógenos, como microorganismos y alérgenos inhalados, así como patrones asociados con alarminas, liberados durante apoptosis celular mediante la expresión de receptores de reconocimiento tipo Toll y tipo Gen, inducidos por ácido retinoico, tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos, lecitina tipo C, activados por proteasa y receptores purinérgicos. Posterior a esta activación de receptores, se producen y liberan quimiocinas, factores de crecimiento, mediadores de lípidos, citocinas inflamatorias, específicamente IL-6, IL-8, IL-25, IL-33, CCL20, CCL17, linfopoyetina estromal tímica y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), estas a su vez atraen y activan células del sistema inmunitario innato y adaptativo como se representa en la ilustración 2. (24)

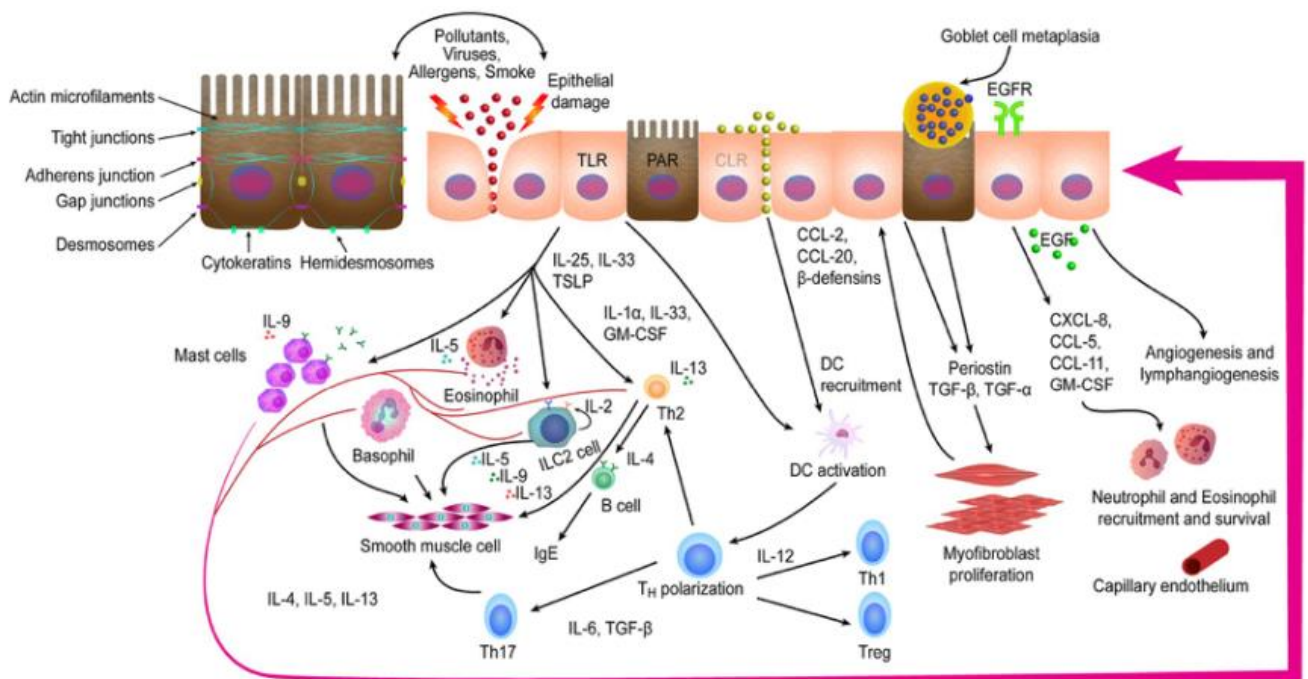


Ilustración 2. Respuesta inmune del epitelio respiratorio. Tomado de Nouredine, 2022 (25).

Asma de difícil control

Para entender el concepto de asma de difícil control y asma grave, se debe de definir el término “asma no controlada”, el cual incluye uno o dos de los siguientes: pobre control de síntomas (síntomas frecuentes o uso de tratamiento de rescate, limitación de actividades, alteraciones en el sueño), o exacerbaciones frecuentes (2 o más al año, requiriendo tratamiento con esteroide sistémico o una exacerbación grave, una o más al año, requiriendo hospitalización).(25)

El asma de difícil control se define como el asma no controlada a pesar del tratamiento con dosis medias o altas de esteroide inhalado con un segundo fármaco controlador, generalmente LABA, o con esteroide sistémico de mantenimiento, o que requiere altas dosis de tratamiento para mantener un adecuado control de síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones. Esto una vez descartado los factores que pudieran influir en una falla terapéutica, como mala adherencia al tratamiento, técnica de inhaladores incorrecta, tabaquismo etc. (25)

Asma grave

Es un subtipo del asma de difícil control, se refiere al asma que no está controlada a pesar de una máxima adherencia terapéutica así como dosis altas de tratamiento con ICS-LABA y manejo de factores desencadenantes, o que empeora cuando se disminuye dosis de tratamiento. Aproximadamente un 50% de los pacientes con asma moderada a grave no están controlados incluso con adecuada adherencia al tratamiento. En niños la prevalencia de pacientes con asma grave es mayor a un 5%. Se conoce que en pacientes con niveles de eosinófilos en sangre >150 células/microlitro el riesgo de hospitalización es 1.3 veces mayor que pacientes con eosinófilos menores a este nivel. Una de las dificultades para lograr el control del asma es la gran heterogeneidad de la enfermedad, es decir, fenotipos, endotipos y su interacción con el micro y macroambiente. (26,27)

Los niños con asma grave que tienen entre 6 y 16 años de edad, tienen mal control de la enfermedad o exacerbaciones frecuentes, a pesar de dosis altas de esteroide inhalado, LABA y antecedente de fracaso al agregar anti-leucotrienos o teofilinas al tratamiento. En estos pacientes es un requisito confirmar el diagnóstico de asma y

corregir todos los factores modificables que pudieran contribuir al descontrol de la enfermedad, como la mala adherencia al tratamiento, que es una de las principales causas de mal control del asma. Estos pacientes con una adecuada adherencia terapéutica y en quienes ya se han modificado todos los factores que pudieran contribuir a descontrol como exposición a alérgenos persistente, tienen asma grave y resistente al tratamiento. (28) Más del 85% de los niños con asma resistente a tratamiento tienen múltiples sensibilizaciones a aeroalérgenos y la mayoría tienen alergia alimentaria. La inflamación de la vía aérea se caracteriza por eosinofilia, sin embargo, la característica fundamental de la inflamación eosinofílica en el asma resistente a tratamiento es la persistencia a pesar de tratamiento con esteroide. (29) Hasta el momento se han estudiado agentes bloqueadores de eosinófilos como el anticuerpo monoclonal para IL-5 en adultos con asma grave y han mostrado una reducción significativa en las exacerbaciones, lo anterior sugiere que la eosinofilia persistente podría promover exacerbaciones. (30,31)

Fenotipos y endotipos de asma grave

Un fenotipo está definido como las características observables de la enfermedad y no representan necesariamente los mecanismos fisiopatológicos; el tratamiento con base en estos pudiera resultar subóptimo. Los endotipos reflejan los mecanismos moleculares que podrían ser un mejor determinante de la respuesta al tratamiento. Los endotipos de asma grave se clasifican en Th2-alto (eosinofílica) y Th2-bajo (no eosinofílica). (32–34)

Existen algunas características clínicas asociadas con el asma grave como edad de inicio, sexo, raza, tabaquismo, factores desencadenantes, comorbilidades (obesidad, reflujo gastroesofágico), falta de respuesta a esteroides, entre otros. En el estudio U-BIOPRED, los niños que en edad preescolar cursaron con sibilancias persistentes o que tienen asma grave, son atópicos y tienen una calidad de vida deteriorada que se asocia con un mal control de la enfermedad y limitación del flujo aéreo, teniendo características diferentes al fenotipo de asma grave en el adulto. (35) En niños con asma grave resistente a tratamiento, la eosinofilia encontrada en la vía respiratoria resistente a esteroides, tenía muy poca evidencia de asociación

con citocinas Th2, esto estudiado ya sea por esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia endobronquial, por lo que el fenotipo inflamatorio no siempre refleja el mecanismo patogénico subyacente. (33)

Mecanismos de inflamación tipo 2:

El asma está caracterizada por inflamación de la vía aérea desencadenada por diversos factores detonantes, que provocan broncoconstricción, producción de moco e inflamación con remodelación de la vía aérea. La IL-9, IL-13 y cistienil leucotrienos son secretados por células inflamatorias y activan a las células estructurales de la vía aérea para promover la contracción del músculo liso, incrementar la permeabilidad vascular, reclutamiento de células inmunes e hipersecreción de moco que pueden conducir a fibrosis. En el asma alérgica además de lo mencionado, los mastocitos y basófilos secretan mediadores como histamina, prostaglandinas D2 y proteasas. Tanto en el asma eosinofílica alérgica y en la no alérgica las proteínas derivadas de eosinófilos son parte fundamental de los cambios en la mucosa y la obstrucción de la vía respiratoria, además de estar vinculadas al crecimiento neural sensorial de la vía respiratoria y el declive de la función pulmonar. Además el factor de crecimiento transformador beta derivado de eosinófilos y la osteopontina aumentan la remodelación de la vía aérea. (26)

La interleucina 33 (IL-33) es una citoquina epitelial innata que se considera importante en el inicio de la patogénesis del asma. Es una alarmina que se libera después de la exposición del epitelio de la vía respiratoria a sustancias extrañas, incluidos alérgenos y microorganismos. Se ha demostrado que la IL-33 induce células linfoides innatas de tipo 2 que a su vez secretan citocinas Th2, incluidas IL-4, IL-5 e IL-13 y por lo tanto las respuestas inmunitarias posteriores del asma pueden iniciarse sin necesidad de una respuesta inmunitaria adaptativa establecida. (36)

Remodelación de la vía aérea

La remodelación de la vía aérea se puede definir como una serie de cambios en la composición, contenido y organización de los elementos celulares y moleculares

que integran la pared de la vía aérea, esto puede ocurrir como un proceso normal de reparación, por ejemplo durante el desarrollo y envejecimiento pulmonar, o como una respuesta transitoria ante una lesión pulmonar o en la vía respiratoria con restauración de las estructuras normales, sin embargo, también puede ser patológica como en la respuesta ante una inflamación o lesión crónica, resultando en una vía aérea alterada tanto en la estructura como en la función. (37)

La remodelación de la vía aérea es el resultado de la alteración en las células epiteliales, hiperplasia de células caliciformes, incremento de las células del músculo liso, el engrosamiento de la membrana basal, la neovascularización subepitelial y el aumento del depósito de componentes de la matriz extracelular. La inflamación y remodelación de la vía aérea involucra la comunicación entre células inmunitarias y formadoras de tejidos, incluidos el epitelio, neuronas y células epiteliales a través de neuropéptidos. La liberación de neuropéptidos ocurre mediante eventos epigenéticos detonados por factores ambientales durante la embriogénesis y edades tempranas, lo cual pudiera conducir a la remodelación de vía aérea. Actualmente se sabe que la exposición a alérgenos y la mala calidad del aire son los principales factores para el desarrollo de asma en la infancia; la infección por rinovirus y Virus Sincitial Respiratorio a una edad temprana es otro factor de riesgo para desarrollar asma posteriormente. (23)

La inmunopatogénesis del asma grave implica deficiencias en la resolución de la inflamación, defectos en circuitos de señalización contrarreguladores de lipoxina, como la lipoxina A4 eicosanoide y protectina D1 antiinflamatoria derivada de la lipooxigenasa en el asma grave. Las características de la remodelación de la vía aérea son comúnmente encontrados en pacientes con asma grave, incluso el aumento en los fibroblastos, el depósito aumentado de colágeno tipo 3, la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso, las glándulas mucosas más grandes y la expresión de la quinasa de cadena ligera de miosina son cambios estructurales característicos en la vía respiratoria que diferencian a pacientes con asma grave de pacientes con asma leve a moderado.(23)

Mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que conllevan a la remodelación de la vía aérea en el asma

La contaminación del aire puede estimular la expresión de citoquinas pro-inflamatorias en el pulmón no sólo por las células inmunes, sino también por las células formadoras de tejido. Además de iniciar la respuesta inflamatoria, los efectos de los contaminantes del aire pueden estar incrementados en personas con alergias existentes o en caso de presentarse, con otros alérgenos. Se sugiere que la interacción entre el ambiente y los eventos epigenéticos juegan un rol importante en la patogénesis del asma, además los mecanismos mediante los cuales la contaminación ambiental pudiera desencadenar el asma, pueden ser activados por respuestas pulmonares inmunológicas o no inmunológicas (Ilustración3). (38–42)

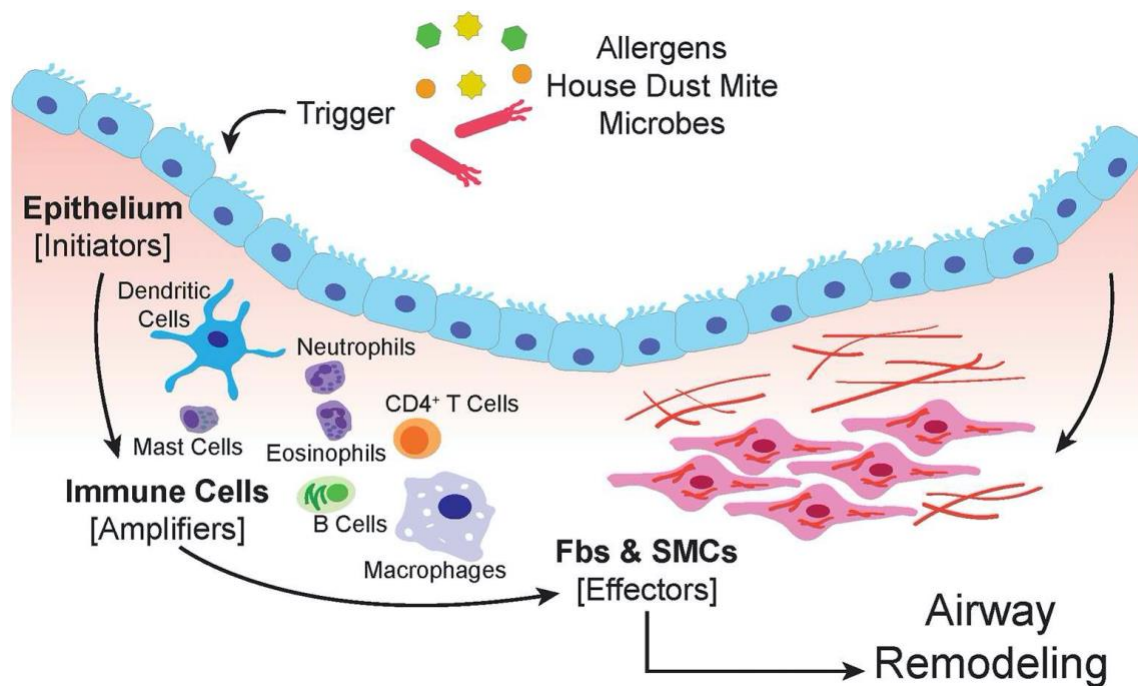


Ilustración 3. Mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que conllevan a la remodelación de la vía aérea en asma. Tomado de Xiao C, 2011 (43).

Biomarcadores de daño epitelial en la vía aérea.

La vía aérea del paciente con asma, cursa con una inflamación crónica debido a la activación e infiltración de células incluyendo eosinófilos, mastocitos, linfocitos T,

macrófagos, células epiteliales de la vía aérea, fibroblastos y células del músculo liso. (43) El epitelio respiratorio como ya se mencionó anteriormente, mantiene sano el tracto respiratorio a través de su mecanismo de barrera física, su función de barrido por los cilios y defensa inmune, sin embargo, también contribuye a la patogénesis del asma. Por un lado, los cambios en su estructura y función afectan directamente la respuesta inflamatoria y promueven el desarrollo de la enfermedad, por el otro lado, el epitelio respiratorio es dañado significativamente por la respuesta inflamatoria; este daño involucra cambios estructurales y funcionales que contribuyen a la patogénesis del asma. Por lo anterior hay una gran variedad de métodos diagnósticos para identificar defectos en el epitelio. (44)

Un biomarcador está definido por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. Un biomarcador ideal para el asma debe de tener alta sensibilidad y especificidad, reflejar la patología intrínseca, identificar fenotipos clínicos o fenotipos de respuesta al tratamiento y evaluar cambios en la actividad de la enfermedad. Dado que el epitelio bronquial desempeña un papel clave en el origen y desarrollo del asma, las proteínas y los genes derivados de él, pudieran fungir como biomarcadores del asma. (45)

Biomarcadores derivados del epitelio.

La periostina es una proteína de matriz extracelular inducida por IL-4 e IL-13 en el epitelio de la vía respiratoria y fibroblastos pulmonares. Es una molécula clave que concreta la inflamación y remodelación de la vía respiratoria y está relacionada con el asma eosinofílica Th2 elevada. Se ha demostrado en modelos de ratón que la periostina tiene un papel en la fibrosis subepitelial, reclutamiento de eosinófilos y producción de moco a partir de células caliciformes. (46) En el asma infantil, el nivel de periostina fue significativamente mayor que en controles sanos y se relacionó con el grado de control de la enfermedad en el asma grave. (47) Los niveles séricos de periostina en niños de 2 años eran dos o tres veces más altos que los niveles

observados previamente en adultos y podían predecir el asma a los 6 años. En niños entre 6 y 11 años de edad, la periostina sérica fue el mejor predictor de eosinofilia en la vía aérea comparado con el FeNO, eosinófilos en sangre y niveles de IgE séricos. (48) Datos previos en adultos con asma, encontraron niveles elevados de periostina sérica, que se asociaron con una obstrucción fija y grave del flujo de aire y una disminución de la función pulmonar más importante. (49) Por lo tanto, la periostina es un biomarcador sistémico y promotor de Th2 y asma sensible a los corticosteroides impulsada por IL-13. (50) Si bien la periostina puede tener valor pronóstico y predictivo, las propiedades farmacodinámicas, la inconsistencia de los resultados, los niveles séricos que cambian con la edad y el aumento de la expresión en otras enfermedades, limitan su aplicabilidad clínica y afectan su utilidad como biomarcador independiente. (51) La proteína secretora de células club 16 (CCSP16) es producida por las células club y células epiteliales no ciliadas en la vía respiratoria distal y es fácilmente detectable en la circulación periférica. (52) Esta proteína está involucrada en funciones antiinflamatorias, antioxidantes en el pulmón y dado estas propiedades pudiera proteger contra el desarrollo de enfermedades obstructivas. La proteína CCSP16 es considerada un signo de pérdida de la integridad de la barrera epitelial así como participante en la respuesta antiinflamatoria. Niveles séricos disminuidos, se asociaron con una disminución acelerada de la función pulmonar en la edad adulta y un flujo de aire disminuido con mayor severidad en pacientes con asma grave. (53) Otros estudios han encontrado niveles de CCSP16 y proteína D del surfactante elevados en muestras de expectoración y esputo obtenido por lavado broncoalveolar de pacientes con asma grave en comparación con pacientes con asma leve a moderada y controles sanos. (54) Zhai y colaboradores recolectaron datos de una cohorte de recién nacidos que sugirieron que niveles séricos bajos de CCSP16 no solo son biomarcadores, sino que podrían estar involucrados en la fisiopatología de el daño progresivo de la vía aérea que caracteriza a las enfermedades obstructivas crónicas; además los niveles urinarios de esta proteína pueden ser utilizados como un marcador para estudiar el asma y la integridad del epitelio respiratorio en niños con lesión pulmonar. (55)

Evaluación de biomarcadores.

El uso de estudios de sangre para identificar biomarcadores es mínimamente invasivo, aplicable en todos los grupos de edad, sin embargo no reflejan la biología de la vía respiratoria ni proporciona información sobre el mecanismo relevante para la enfermedad. El condensado de aire exhalado tiene como ventaja el no ser un procedimiento invasivo, ofrecer monitoreo en tiempo real, simplicidad y repetibilidad. Como limitaciones existen la falta de estándares unificados para la selección de indicadores biológicos, métodos de recolección y ventana de tiempo de recolección, la sensibilidad del reactivo de detección la cual puede estar afectada por la ingesta de alimentos, bebidas y el tabaco, así como la imposibilidad de localizar anatómicamente el paso del gas. Actualmente se utiliza con fines de investigación y no tanto en la práctica clínica. (56) Se ha demostrado que el leucotrieno B4 y el 8-isoprostano reflejan inflamación y estrés oxidativo en la vía aérea, Horvath y colaboradores realizaron un estándar técnico de la Sociedad Respiratoria Europea sobre la adecuada recolección y análisis de las muestras de condensado de aliento exhalado ya que estas tienen un gran potencial para otorgar información sobre la detección, progresión y eficacia terapéutica. (57)

El análisis de compuestos orgánicos volátiles utilizando “narices” electrónicas y/o espectrometría de masas puede convertirse en un método no invasivo para evaluar la función del epitelio respiratorio a lo largo del tiempo en pacientes con asma. (58) El análisis del esputo inducido se ha convertido en un método invasivo más común para evaluar la inflamación de la vía respiratoria en enfermedades respiratorias. Este método seguro y tolerable ha dado pie a técnicas estandarizadas de esputo inducido, sin embargo, no en todos los pacientes se logra obtener una muestra adecuada por lo que su uso podría ser limitado. (59) Además es importante considerar que los fenotipos inflamatorios son inestables y pueden cambiar espontáneamente o con modificaciones en el tratamiento, y una sola prueba de esputo inducido no puede predecir de manera confiable la inflamación persistente de la vía respiratoria. (60) El lavado broncoalveolar es una técnica invasiva que en ocasiones no es tan aceptada por el paciente y es difícil aceptar exámenes invasivos repetidos, por lo que su aplicación puede ser limitada. (56)

Remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos.

En niños con asma grave, la remodelación de la pared de la vía respiratoria se ha correlacionado con la eosinofilia, pero no con las citocinas involucradas en la respuesta Th2 (61). Esto coincide con la observación de que en adultos con asma, la remodelación de la pared de la vía respiratoria es independiente de la inflamación y se manifiesta después de la provocación repetida de voluntarios con alérgenos o metacolina (49). Estudios previos concluyen que la remodelación de la vía aérea se debe a la constricción frecuente del tejido, más que a la inflamación crónica. (62)

Las características que se manifiestan en la vía respiratoria de niños con asma resistente a tratamiento incluyen función epitelial alterada con hiperplasia de células caliciformes asociada, aumento del grosor de la membrana basal reticular subepitelial e hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de la vía respiratoria. Estos cambios son independientes de la inflamación y la inflamación eosinofílica no necesariamente debe de estar presente para que inicie la remodelación. Por lo tanto, el grado de inflamación o remodelación que está presente en cada paciente puede variar y siempre es importante evaluar el fenotipo inflamatorio de remodelación y función pulmonar de un individuo para determinar la terapia adecuada. (31,63–65)

Se han analizado diferentes cohortes de pacientes desde el nacimiento y se ha demostrado que los niños con sibilancias persistentes que desarrollan asma, tienen una función pulmonar al nacer, con una reducción significativa a los 6 años, y el hallazgo de la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso se encuentra aumentado en las biopsias de preescolares con una media de edad de 3 años, con sibilancias recurrentes que desarrollan asma en edad escolar; en cuanto a niños con asma resistente al tratamiento, se ha demostrado que las anomalías en el músculo liso son importantes tanto en el desarrollo como en la determinación de la severidad de la enfermedad. En adultos por otra parte, se ha demostrado que el músculo liso es más resistente a terapia con esteroides en asma grave, sin embargo esto no se ha podido estudiar tan a fondo en niños. (66)

Remodelación de la vía aérea en pacientes con sibilancias persistentes.

Los cambios estructurales de la pared del epitelio respiratorio secundarios a la remodelación, son característicos en formas leves a graves del asma en adultos, sin embargo se han documentado estos cambios en etapas tempranas de la enfermedad en niños con asma en edad escolar; aún no está claro el momento preciso en el que la remodelación inicia, se piensa que factores prenatales juegan un rol importante. (67–69)

Estudios previos en pacientes pediátricos en edad escolar han descrito el proceso de remodelación en base al grosor de la membrana basal o el área de células caliciformes y músculo liso. Saglani y colaboradores no encontraron diferencias en el grosor de la membrana basal entre lactantes sintomáticos con o sin obstrucción al flujo de aire. Sin embargo en otro estudio, se encontró relación del grosor de la membrana con las sibilancias y síntomas recurrentes graves, siendo este mayor en dichos pacientes, comparados con lactantes asintomáticos. O' Reily y colaboradores, demostraron que el área de músculo liso se encontraba aumentada en preescolares con sibilancias que posteriormente desarrollaron asma en edad escolar, pero no en aquellos que no desarrollaron asma; en cuanto al grosor de la membrana basal, fue similar en ambos grupos. (70–72) Estos estudios sugieren que la remodelación puede ocurrir temprano durante el curso del asma, junto con la inflamación y exacerbaciones y no necesariamente como consecuencia de estas. Los pacientes con sibilancias recurrentes graves requieren evaluación, incluida una broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsias, esto con el fin de evaluar remodelación e inflamación en la vía respiratoria. (73)

En el año 2006, se inició la cohorte de encuesta y monitoreo del asma preescolar grave, "SPAMSM" por sus siglas en inglés con el fin de describir la estructura de la pared de la vía respiratoria y su relación con la inflamación y la edad en una población bien definida de niños en edad preescolar con sibilancias recurrentes graves confirmadas por un médico, comprobando que la morfometría de la vía respiratoria difiere de acuerdo a la edad en preescolares con sibilancias recurrentes graves. Las sibilancias recurrentes graves están definidas como sibilancias y tos seca más de tres veces por semana o exacerbaciones que requirieron más de 3

dosis de corticoesteroides orales o más de 3 visitas a urgencias durante los 6 meses anteriores a pesar del tratamiento óptimo para la edad; Lezmi y colaboradores evaluaron la remodelación de la vía aérea en este grupo de pacientes. Se incluyeron 49 niños en edad preescolar los cuales fueron clasificados en dos grupos, el grupo 1 consistió en niños menores de 36 meses; grupo 2, niños de 37 a 59 meses. Se identificaron dos patrones, sibilancias virales y sibilancias por múltiples desencadenantes, posteriormente se compararon los resultados de las biopsias con resultados obtenidos previamente en escolares con asma grave. (74)

Se demostró que la estructura de la pared de la vía respiratoria y los recuentos de células inflamatorias no están relacionados. El área del músculo liso y células caliciformes, es mayor en niños en edad preescolar con sibilancias recurrentes graves con atopia que sin atopia, y que la estructura de la pared de la vía respiratoria y la inflamación de la vía respiratoria son similares en las sibilancias virales y las sibilancias por múltiples desencadenantes. Se encontraron diferencias en la estructura del epitelio respiratorio de acuerdo a la edad, los pacientes en edad preescolar más pequeños tenían una membrana basal más delgada y más vascularizada que los preescolares mayores. Los niños con sibilancias recurrentes graves tenían una membrana basal más delgada, un área de músculo liso más pequeña y un área de glándulas mucosas más altas que los niños en edad escolar con asma grave. (74)

En cuanto a los marcadores de inflamación, se observó una menor cantidad de eosinófilos en el grupo 1 versus el grupo 2, consistente con el hallazgo de que los eosinófilos son poco frecuentes en las biopsias de lactantes con sibilancias recurrentes y/o tos. No se encontró relación entre la estructura de la pared de la vía respiratoria y el recuento de células inflamatorias en las biopsias y el lavado broncoalveolar. Se describió una correlación entre el recuento de eosinófilos y el grosor de la membrana basal en preescolares con sibilancias recurrentes graves. En otros estudios se ha encontrado que el grosor de la membrana basal, la vascularización y la pérdida epitelial son similares en niños de 4 a 7 años con asma eosinofílica o no eosinofílica, influyendo en esto las terapias antiinflamatorias y diferencias entre el fenotipo. No se encontró relación entre la dosis de esteroide

inhalado y la estructura del epitelio respiratorio, los hallazgos de este estudio sugieren que la inflamación no influye directamente en los marcadores de remodelación. Los niños en edad preescolar con sibilancias recurrentes graves con atopía, tienen un área de músculo liso más grande que los preescolares sin atopía. Esto puede explicarse por la afinidad de las células del músculo liso a receptores de IgE que la sensibilización de IgE de las células del músculo liso induce directamente la proliferación de células. (70,74–78)

La mayor área de músculo liso en niños con atopía podría explicar por qué estos pacientes tienen mayor hiperreactividad bronquial que aquellos con asma o atópica. En sibilantes, se demostró mayor vascularización así como en niños con asma leve a moderada comparado con sujetos control, sin embargo, es posible que la mayor tasa de angiogénesis sea para contribuir al crecimiento del árbol bronquial. Debido a que los cambios encontrados en este estudio pueden ser parte de un proceso fisiológico normal, deben de interpretarse con precaución de acuerdo a características clínicas del paciente. (74)

Pacientes preescolares con sibilancias persistentes y asmáticos en edad escolar tienen una barrera epitelial defectuosa, con mayor desprendimiento epitelial en biopsias bronquiales y líquido de lavado broncoalveolar, integridad epitelial reducida y reparación tardía de células epiteliales bronquiales en cultivos primarios. Se reconoce el papel central del epitelio de la vía respiratoria en la activación de respuestas inmunitarias implicadas en la patogenia del asma, y existe evidencia de que la función inmunitaria innata de las células epiteliales de la vía respiratoria está alterada en niños con sibilancias persistentes en comparación con niños sanos. Las células epiteliales nasales in vitro de niños de 0 a 15 años con sibilancias o asma producen menos IL-8, IL-6, MCP-1 y G-CSF, mientras que las células epiteliales bronquiales producen más IL-6, prostaglandina E2, y factor de crecimiento epidérmico. Se han demostrado respuestas antivirales epiteliales alteradas, con producción reducida de interferón- β y aumento de la replicación viral en respuesta a la infección por el rinovirus humano y el Virus Sincitial Respiratorio en niños con sibilancias y/o asma. Respuestas similares en células epiteliales de la vía respiratoria de recién nacidos en las primeras 48 horas de vida antes del inicio de

las sibilancias sugieren un papel potencialmente importante de la función alterada de las células epiteliales de la vía respiratoria en el desarrollo de las sibilancias.(79–81)

Utilidad de la broncoscopía en pacientes con asma y sibilancias persistentes.

La broncoscopía no solo tiene muchas indicaciones clínicas, sino que también se ha utilizado en muchos entornos de investigación, especialmente en el asma y la fibrosis quística. Con frecuencia surgen nuevas indicaciones y se ha demostrado que son valiosas en niños con sibilancias persistentes que no responden al tratamiento. La broncoscopía no solo puede ser diagnóstica en la patología funcional o estructural de la vía respiratoria, sino que el lavado broncoalveolar puede ser útil para diagnosticar infecciones inusuales y aspiración. Recientemente también se ha publicado la experiencia neonatal con broncoscopía, incluyendo el valor del procedimiento en neonatos con enfermedad pulmonar crónica.(82–84)

El papel de la broncoscopía en las sibilancias en preescolares incluye la evaluación de la vía respiratoria en busca de anomalías estructurales y anatómicas. También es importante evaluar siempre la vía respiratoria superiores con nasofibrolaringoscopia y no solo con un broncoscopio flexible. La vía respiratoria pueden ser estructural o funcionalmente anormales o pueden presentarse con otras anomalías. Solo se han publicado unos pocos artículos sobre el valor de la broncoscopía en las sibilancias persistentes en niños. En uno de esos estudios de 113 niños (mediana de edad 14 meses) con sibilancias persistentes, se encontraron hallazgos patológicos en el 48% de los casos. Esto incluyó traqueobroncomalacia (n = 38), aspiración de cuerpo extraño (n = 14) y compresión vascular (n = 2). Gu y colaboradores informaron sobre 156 niños con sibilancias refractarias y encontraron que el 22% tenían malformaciones de la vía respiratoria, como traqueomalacia, estenosis y bronquios traqueales. El lavado broncoalveolar realizado en estos niños, mostró que la inflamación de la vía respiratoria mediada por neutrófilos era característica en pacientes con sibilancias refractarias. (85–88)

Saglani y colaboradores, informaron sobre el uso de la broncoscopía como herramienta de investigación en niños pequeños con sibilancias graves recurrentes

y la posibilidad de un beneficio clínico al hacerlo: 37 de 47 niños tuvieron hallazgos anormales en la broncoscopia. Sus hallazgos incluyeron anomalías estructurales, hipersecreción de moco e inflamación macroscópica. Además, se realizó una biopsia endobronquial, que mostró que el 44% tenía cambios eosinofílicos y el 28% tenía membranas basales reticulares engrosadas. (89,90)

En el asma con pobre control y asma grave, la broncoscopia puede guiar el manejo terapéutico y optimizar el control de la enfermedad. Mediante la broncoscopia se puede estimar la magnitud de la inflamación del tracto respiratorio inferior y además permite el análisis microbiológico de las muestras obtenidas. En algunos pacientes se puede complementar la exploración con un lavado broncoalveolar, el análisis del líquido obtenido incluye recuento celular, cultivos microbiológicos de la vía aérea. El recuento celular permite la descripción del predominio celular (eosinófilos o neutrófilos) para describir el fenotipo de asma. Sin embargo, en ocasiones el lavado broncoalveolar no se realiza de manera sistemática. (91–93)

Tkhatyat y colaboradores, realizaron un estudio para valorar la utilidad del lavado broncoalveolar en pacientes pediátricos con asma, la población de estudio consistió en pacientes mayores de 3 meses de edad a quienes se les realizó broncoscopia flexible con diagnóstico de asma grave y pacientes bajo tratamiento con dosis alta de esteroide inhalado o dosis media de esteroide inhalado más otro fármaco controlador. Se excluyeron pacientes bajo anestesia general, o con otra enfermedad subyacente tales como inmunodeficiencia, cardiopatía congénita, enfermedades neuromusculares, fibrosis quística, discinecia ciliar primaria entre otras. Se consideró una citología normal cuando el recuento celular total era menor de 500,000 células por mililitro, con 80-95% de macrófagos, 10-15% de linfocitos, 1-5% de neutrófilos y menos de 0.2% de eosinófilos. Se consideró infección bacteriana cuando se identificaba una carga de más de 10^4 unidades formadoras de colonias por mililitro. Se observó que el lavado broncoalveolar mejora la identificación de infección bacteriana comparado con el aspirado bronquial, la citología por si sola no ayuda a diferenciar el asma atópica de la no atópica, el análisis del lavado broncoalveolar tiene un impacto limitado en la terapéutica. (94)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo. Además de la repercusión que tiene en la función pulmonar, se sabe que existe un proceso de remodelación de la vía aérea que termina por alterar la estructura y funcionamiento del epitelio respiratorio a corto y largo plazo. Se ha documentado la remodelación de la vía aérea en la mayoría de pacientes con asma grave, sin embargo, existen otros factores dentro del espectro del asma que también han demostrado ser detonantes de este proceso.

Actualmente no existen estudios en México en los que se documenten hallazgos de remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos con asma, por lo que conocer las características clínicas de los pacientes con datos histopatológicos de este proceso, y el estado actual de su enfermedad, da pie a plantear estrategias diagnósticas y terapéuticas que ayuden a la población pediátrica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los hallazgos histopatológicos asociados a remodelación de la vía aérea de los pacientes pediátricos con asma o sibilancias persistentes que requirieron broncoscopia diagnóstica?

JUSTIFICACIÓN

El asma grave o el asma de difícil control, así como las sibilancias persistentes en menores de 5 años, conllevan a una serie de cambios en el epitelio respiratorio conocido como remodelación de la vía aérea (RVA). Ante una agresión persistente o crónica, el epitelio respiratorio se altera tanto en la estructura como en la función, y a su vez se asocia con mala respuesta al tratamiento y disminución de la función pulmonar a corto y largo plazo.

Consideramos importante y necesario identificar aquellos pacientes pediátricos con asma o sibilancias persistentes, que presentan datos histopatológicos de remodelación de vía aérea y describir su cuadro clínico, con el fin de obtener

información necesaria para evaluar a futuro, nuevas estrategias de tratamiento y diagnóstico temprano.

HIPÓTESIS

Este estudio no requiere hipótesis al ser un estudio observacional y retrospectivo, sin embargo, la hipótesis planteada sería “los pacientes pediátricos con sibilancias persistentes o asma presentan cambios compatibles con remodelación de vía aérea en etapas tempranas de la enfermedad”.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los hallazgos compatibles con remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos con asma o sibilancias persistentes, que fueron sometidos a broncoscopia y biopsia endobronquial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los hallazgos histopatológicos compatibles con remodelación de la vía aérea en pacientes ya diagnosticados con asma por espirometría.
2. Mencionar los hallazgos histopatológicos compatibles con remodelación de la vía aérea en pacientes con sibilancias persistentes.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer características clínicas y demográficas de pacientes.
2. Delimitar el tiempo de curso de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta la toma de biopsia.
3. Conocer el tratamiento que los pacientes estuvieron recibiendo antes de la toma de la biopsia.

4. Enlistar las causas por las cuales se sometió el paciente a broncoscopía.
5. Identificar las comorbilidades de estos pacientes.
6. Describir los hallazgos histopatológicos en el lavado bronquial de los pacientes.
7. Mencionar si los paciente presentan niveles elevados de eosinófilos en sangre e IgE sérica de los pacientes.
8. Describir la función pulmonar de los pacientes (mayores de 6 años).

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

LUGAR DEL ESTUDIO:

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Se realizó estudio con expedientes de pacientes pediátricos de 1 mes a 14 años 11 meses de edad con diagnóstico de asma o sibilancias persistentes atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica del INER a quienes se les realizó broncoscopía y biopsia endobronquial de enero 2017 a marzo 2022.

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes pediátricos de 1 mes a 14 años 11 meses de edad (ya que es la edad a la cual son atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica), de cualquier sexo con diagnóstico de asma o sibilancias persistentes, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas y que se les realizó biopsia endobronquial por broncoscopía, debido a mal control de los síntomas a pesar de tratamiento, incluyendo pacientes con asma de difícil control, asma grave no controlada, sibilancias persistentes.

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes cuya muestra histopatológica sea insuficiente.

2. Pacientes en que no se encuentre diagnóstico histopatológico en el expediente.
3. Pacientes con expediente clínico incompleto.

c) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que tengan sibilancias persistentes por otras patologías como son malacias, estenosis de la vía aérea, compresiones extrínsecas, anillos vasculares, tumores endobronquiales, cuerpos extraños.

TAMAÑO DE MUESTRA

No contamos con estudios previos en población pediátrica mexicana para realizar un cálculo de la muestra. En el 2019 se presentó una revisión 13 casos de remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos en un Summit de AstraZeneca (95) recopilados en 3 años, por lo que consideramos un tamaño de muestra por conveniencia de 18 pacientes considerando que el INER se mantuvo sin recibir niños durante la pandemia por COVID-19, lo que hizo que no se hicieran broncoscopías diagnósticas.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variables independientes:

Asma

Definición conceptual: es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Está definida por el antecedente de síntomas respiratorios tales como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos que puede variar en su intensidad, acompañada de una limitación variable del flujo espiratorio. considerándose diagnóstico en niños mayores de 5 años como una espirometría simple con obstrucción y con respuesta al broncodilatador con incremento del FEV₁ de 12% (1).

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Asma grave

Definición conceptual: está definida por la ERS/ATS (96) como el asma que requiere tratamiento con dosis altas de esteroide inhalado más un segundo fármaco controlador con o sin esteroide sistémico para mantener un adecuado control de los síntomas, o que a pesar de esta terapia se mantenga con un control subóptimo de la enfermedad.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Sibilancias persistentes

Definición conceptual: es el síntoma más común y específico asociado con el asma en niños menores de 5 años o menos. Ocurren en varios patrones diferentes, pero una sibilancia que ocurre de forma recurrente, durante el sueño o con desencadenantes como la actividad, la risa o el llanto, es consistente con un diagnóstico de asma.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Remodelación de vía aérea

Definición conceptual: resultado de la alteración en las células epiteliales, hiperplasia de células caliciformes, incremento de las células del músculo liso, el engrosamiento de la membrana basal, la neovascularización subepitelial y el aumento del depósito de componentes de la matriz extracelular.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Variables dependientes

Edad del paciente

Definición conceptual: tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. Es la resta que resulta de la fecha actual menos la fecha de nacimiento.

Escala de medición: continua.

Valores: años.

Sexo del paciente

Definición conceptual: constitución orgánica que distingue entre masculino y femenino. Aspecto fenotípico del niño que lo distingue en hombre o mujer.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: masculino, femenino.

Prematurez

Definición conceptual: cuando el nacimiento se produce antes de la semana 37 de gestación (embarazo normal dura entre 37 y 41 semanas).

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Dificultad respiratoria

Definición conceptual: afección que involucra una sensación de dificultad o incomodidad al respirar o la sensación de no estar recibiendo suficiente aire. Signo manifestado por tiraje intercostal, retracción supraesternal, taquipnea, aleteo nasal o quejido respiratorio.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Edad de inicio de los síntomas

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la presencia de algún síntoma o signo de afección respiratoria.

Escala de medición: discontinua.

Valores: meses.

Tiempo de evolución de los síntomas al diagnóstico

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la realización de broncoscopia diagnóstica.

Escala de medición: continua.

Valores: meses.

Tos

Definición conceptual: acto reflejo que también puede ser provocado voluntariamente, provoca la salida de aire a gran velocidad y presión, arrastrando el exceso de moco, o cualquier materia extraño o partícula depositada en los bronquios o tráquea.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Estertores

Definición conceptual: son ruidos anormales durante la respiración originados por el paso de aire a los alveolos.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Sibilancias

Definición conceptual: es un ruido inspiratorio o espiratorio agudo que aparece en el árbol bronquial como consecuencia de una estenosis.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Taquipnea

Definición conceptual: es un aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales para la edad.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Broncoespasmo

Definición conceptual: contracción exagerada del músculo liso bronquial ante diversos estímulos ocasionando sibilancias

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Fiebre

Definición conceptual: aumento de la temperatura corporal mayor o igual a 38 grados axilar.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Desaturación de oxígeno

Definición conceptual: disminución de la saturación de oxígeno por pulsioximetría menor a 90% a nivel de la Ciudad de México.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Saturación de oxígeno

Definición conceptual: Porcentaje de oxígeno unido a la hemoglobina, medido a través de un pulsioxímetro.

Escala de medición: continua.

Valores: porcentaje.

Diagnóstico clínico que motivó a la broncoscopia

Definición conceptual: Diagnóstico(s) con que cuenta el paciente.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Valores: hemoptisis, estenosis, tuberculosis, estridor, atelectasia, estridor, neumopatía intersticial, tos crónica, fístula traqueoesofágica, aspiración de cuerpo extraño, neumonía recurrente, fallo a la extubación, papilomatosis respiratoria recurrente, bronquiectasias en estudio, asma de difícil control, asma grave no controlada, sibilancias persistentes, alteración de la mecánica de la deglución, fibrosis quística, otro.

Espirometría simple con patrón obstructivo

Definición conceptual: espirometría que, basados en el LIN (límite inferior de la normalidad), muestra obstrucción de la vía aérea.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Espirometría con respuesta al broncodilatador

Definición conceptual: espirometría que, basados en el LIN, muestra un incremento del 12% en el FEV₁.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Oscilometría de impulso con resistencias aumentadas

Definición conceptual: medición de la resistencia de la vía aérea valiéndose de un generador externo de presión que es transmitido al árbol respiratorio, y de una fuente productora de flujo de aire constante.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Inmunoglobulina E sérica elevada para la edad

Definición conceptual: Anticuerpo medido en sangre, producido por el sistema inmunitario en respuesta a algún factor o agente que el organismo percibe como una amenaza, principalmente de tipo alérgico. Los rangos normales se definen por edad basados en el libro Harriet Lane.

Escala de medición: Dicotómica.

Valores: si, no.

Eosinofilia

Definición conceptual: Nivel de eosinófilos en sangre por arriba del 4% o 400 eosinófilos totales/mm³, que se consideran significativamente altos asociados a enfermedades alérgicas incluyendo el asma.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Tratamiento del pacientes previo al procedimiento de broncoscopía

Definición conceptual: tratamiento que recibía el paciente con asma o sibilancias persistentes en los 6 últimos meses, antes de realizarse la broncoscopía.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Valores: esteroide inhalado solo, esteroide inhalado con broncodilatadores de larga duración, broncodilatadores de corta duración, esteroide vía oral, terapia inmunológica para el asma (anti IgE, anti IL5/5R, anti IL4R).

Hallazgos histopatológicos en el lavado bronquial

Definición conceptual: Descripción de la celularidad de la vía aérea pequeña y pulmonar, obtenida mediante un lavado bronquial bronoscópico.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Valores: inflamación aguda, inflamación crónica, inflamación aguda y crónica, cambios inflamatorios inespecíficos.

PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

Se revisaron las bases de datos del servicio de Broncoscopía Pediátrica de los pacientes con diagnóstico de asma, asma de difícil control, asma grave no controlado, sibilancias persistentes, a los que se les haya realizado broncoscopía con toma de biopsia endobronquial para análisis por anatomía patológica con búsqueda de datos de remodelación de la vía aérea, en un periodo de octubre de 2016 a marzo de 2022, para obtener número de expediente de pacientes, se tomaron los datos necesarios de los expedientes de dichos pacientes para su registro en la hoja de recolección de datos. Se solicitó apoyo del servicio de Anatomía Patológica para realizar una revisión de las laminillas y obtener una interpretación precisa de las muestras histopatológicas.

PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Métodos de análisis estadístico según el tipo de variables: se describieron las variables según su distribución, las variables no paramétricas se expresaron como mediana y PC5 – PC 95 y las paramétricas en media \pm DE. Se utilizó el programa (software) para el análisis de datos Stata 13.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación es considerada una investigación sin riesgo.

El estudio fué conducido de acuerdo con las normas éticas, con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1996 en Sudamérica, así como la buena práctica clínica. Este estudio se realizó en estricto apego a los lineamientos que dicta el Reglamento de la Ley General de Salud en su Título Segundo Capítulo 1, Artículo 17, Categoría II.

La información obtenida del expediente clínico se mantuvo bajo estricta confidencialidad, se asignó un número progresivo a cada expediente revisado.

FORMACIÓN DE NUEVOS RECURSOS HUMANOS DURANTE EL PROYECTO

Este estudio es la tesis de la Dra. Daniela Guadalupe Velázquez Munguía, quien es residente de segundo año de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, perteneciente a la Facultad de Medicina de la UNAM. Bajo la tutoría de la Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez (INER).

RESULTADOS:

Durante el periodo comprendido entre enero del año 2017 a marzo del año 2022, se encontraron 17 pacientes de la base de datos del servicio de Broncoscopía Pediátrica que tenían diagnóstico de sibilancias persistentes o asma, a los que se les realizó broncoscopia y toma de biopsia endobronquial. De estos, se excluyó un paciente por tener una muestra histopatológica insuficiente y 2 más por no encontrarse expediente clínico. Se realizó revisión de los expedientes clínicos y laminillas de 14 pacientes en total, que cumplieron los criterios de inclusión.

La media de edad de pacientes sometidos a broncoscopia fue de 8.71 años (\pm 3.51 años), la edad media al diagnóstico de asma fue a los 6 años (\pm 2.77 años). La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de asma o sibilancias persistentes hasta la realización de broncoscopia fue de 1 año (0-13 años). El 71.43% de los pacientes son del sexo masculino (10 pacientes); el 50% de los pacientes tuvo el diagnóstico de asma confirmado por espirometría, de estos el 42.86% cumplieron criterios para asma de difícil control (6 pacientes), por otro lado, el 50% de pacientes tuvo diagnóstico clínico de sibilancias persistentes.

La mayoría de los pacientes tenían comorbilidades, siendo la más frecuente rinitis alérgica en un 92.86%, seguido de dermatitis atópica y exposición a biomasa como se muestra en la Tabla 2.

Comorbilidad	n (%)
Rinitis alérgica	13 (92.86)
Dermatitis atópica	3 (21.43)
Exposición a biomasa	3 (21.43)
Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño	3 (21.43)
Exposición a humo de tabaco	2 (14.29)
Cardiopatía	1 (7.14)

Tabla 2. Frecuencia de comorbilidades en población estudiada.

Ninguna de las broncoscopías se reportó como normal. Dentro de las indicaciones del procedimiento, ninguna fue por hemoptisis, sospecha de enfermedad pulmonar intersticial, papilomatosis laríngea, fístula traqueoesofágica, síndrome de fuga aérea o fibrosis quística. La indicación más frecuente de la broncoscopia fue por el diagnóstico de neumonía recurrente en 4 pacientes (28.57%), como se muestra en la tabla 3. Sólo una broncoscopia fue con objetivo terapéutico, el resto de procedimientos fueron diagnósticos.

Diagnóstico	n (%)
Neumonía recurrente	4 (28.57)
Bronquiectasias	3 (21.43)
Estridor	2 (14.29)
Atelectasia	2 (14.29)
Estenosis	1 (7.14)
Probable tuberculosis	1 (7.14)
Tos crónica	1 (7.14)

Tabla 3. Diagnóstico clínico de los pacientes de nuestra población.

Al realizar la broncoscopia, como hallazgos no se encontraron alteraciones o malformaciones congénitas en vía aérea como laringomalacia, estenosis subglótica, estenosis bronquial, quiste subglótico, hendidura o membrana laríngea. Tampoco se encontraron pacientes con compresión extrínseca de la vía aérea, lesión endobronquial, parálisis de cuerdas vocales, tumor traqueal o cuerpo extraño. Los hallazgos broncoscópicos más frecuentes fueron cambios inflamatorios crónicos en el 64.29% de los pacientes y agudos en 57.14%. Se describen los hallazgos broncoscópicos en la tabla 4.

Hallazgo broncoscópico	n (%)
Cambios inflamatorios crónicos	9 (64.29)
Cambios inflamatorios agudos	8 (57.14)
Tejido de granulación	3 (21.43)
Alteración dinámica	2 (14.29)
Malacia	2 (14.29)
Estenosis traqueal	1 (7.14)
Supuración	1 (7.14)

Tabla 4. Hallazgos broncoscópicos en nuestra población.

Se encontraron secreciones moderadas en el 57.14% de pacientes durante la broncoscopia, así como variantes anatómicas en 5 pacientes (35.71%) que se describen en la tabla 5, cabe mencionar que algunos pacientes tenían más de una variante.

Variante anatómica
Bronquio accesorio en tronco de basales izquierdo
Bronquio accesorio sub-segmentario en tronco de basales derecho
Bronquio del lóbulo superior izquierdo trilobulado en escalera
Bronquio lóbulo inferior izquierdo y tronco de basales solo con 2 bronquios
Bronquio superior izquierdo trilobulado
Bronquios segmentarios con disposición lineal en lóbulo superior derecho
Lóbulo superior derecho bilobulado
Lóbulo superior izquierdo bilobulado

Tabla 5. Variantes anatómicas encontradas en pacientes sometidos a broncoscopia.

Se realizaron como parte del abordaje diagnóstico, lavados broncoalveolares (LBA) en un 50% de los pacientes y lavados bronquiales (LB) en el resto. Se recuperó una media de 48.14% ($\pm 11.42\%$) del líquido instilado, siendo una muestra útil.

Sólo se reportaron complicaciones durante la broncoscopía en 2 pacientes, caracterizadas por desaturación de oxígeno menor a 92% y broncoespasmo. Posterior al procedimiento sólo 2 pacientes presentaron complicaciones como desaturación de oxígeno menor a 92% y estridor, respectivamente.

Se enviaron 7 muestras de LBA al departamento de Anatomía Patológica para realizar estudio citológico y búsqueda de lipófagos, los resultados se muestran en la tabla 6. También se enviaron al departamento de Microbiología, con resultado positivo para el crecimiento en cultivo de un paciente para *Stenotrophomonas maltophilia* y *Klebsiella oxytoca*. Se realizó GeneXpert a 3 pacientes como parte de su abordaje diagnóstico, los cuales resultaron negativos. Se determinó galactomanano a un paciente con resultado positivo tomando un valor de corte mayor a 0.5 como positivo.

	Lavado bronquioloalveolar n(%)	Lavado bronquial n(%)
Total	7 (50)	7 (50)
Cambios inflamatorios agudos	1 (14.29)	1 (14.29)
Cambios inflamatorios crónicos	4 (66.67)	2 (28.58)
Cambios inflamatorios inespecíficos	1 (14.29)	5 (71.43)
Predominio de histiocitos	1 (14.29)	-
Lipófagos	-	-

Tabla 6. Resultados histopatológicos de lavado bronquioloalveolar y lavado bronquial de los pacientes sometidos a broncoscopía de nuestra población.

Las muestras obtenidas del LB, por su parte, también se enviaron para estudio citológico y búsqueda intencionada de lipófagos, como se muestra en la tabla 6. En el estudio microbiológico, se encontró sólo un paciente con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, se realizó GeneXpert a un paciente el cual fue negativo- De igual manera se determinó galactomanano a un paciente con resultado positivo tomando un valor de corte mayor a 0.5 como positivo.

Se realizaron biopsias endobronquiales, las cuales se enviaron a estudio histopatológico, el hallazgo más frecuente fue inflamación crónica de la vía aérea en un 92.86% y engrosamiento de la membrana basal en un 64.29% como se muestra en la tabla 7, ningún paciente mostró aumento de la matriz extracelular ni alteraciones cartilaginosas. Todas las biopsias se enviaron al departamento de Microbiología para cultivo, en donde se reportó crecimiento positivo en dos pacientes: uno de ellos con *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella oxytoca* y *Streptococcus pneumoniae*, y el segundo *Pseudomonas aeruginosa*.

Remodelación de vía aérea	n(%)
Inflamación crónica	13 (92.86)
Engrosamiento de la membrana basal	9 (64.29)
Hiperplasia de células caliciformes	7 (50)
Aumento de músculo liso	5 (35.71)
Neovascularización	2 (14.29)
Fibrosis epitelial	2 (14.29)

Tabla 7. Hallazgos histopatológicos compatibles con remodelación de la vía aérea.

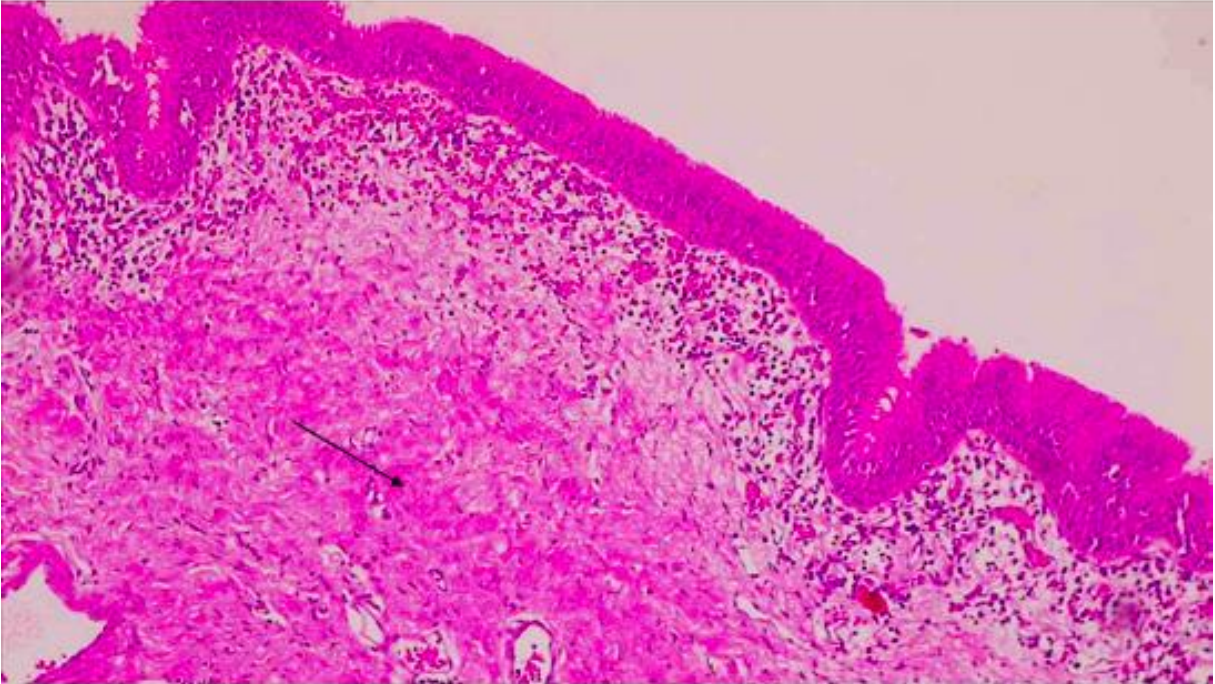


Ilustración 4. Fotomicrografía que muestra mucosa respiratoria donde se encuentra hiperplasia de células basales, infiltrado inflamatorio y fibrosis subepitelial (flecha). Cortesía del servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

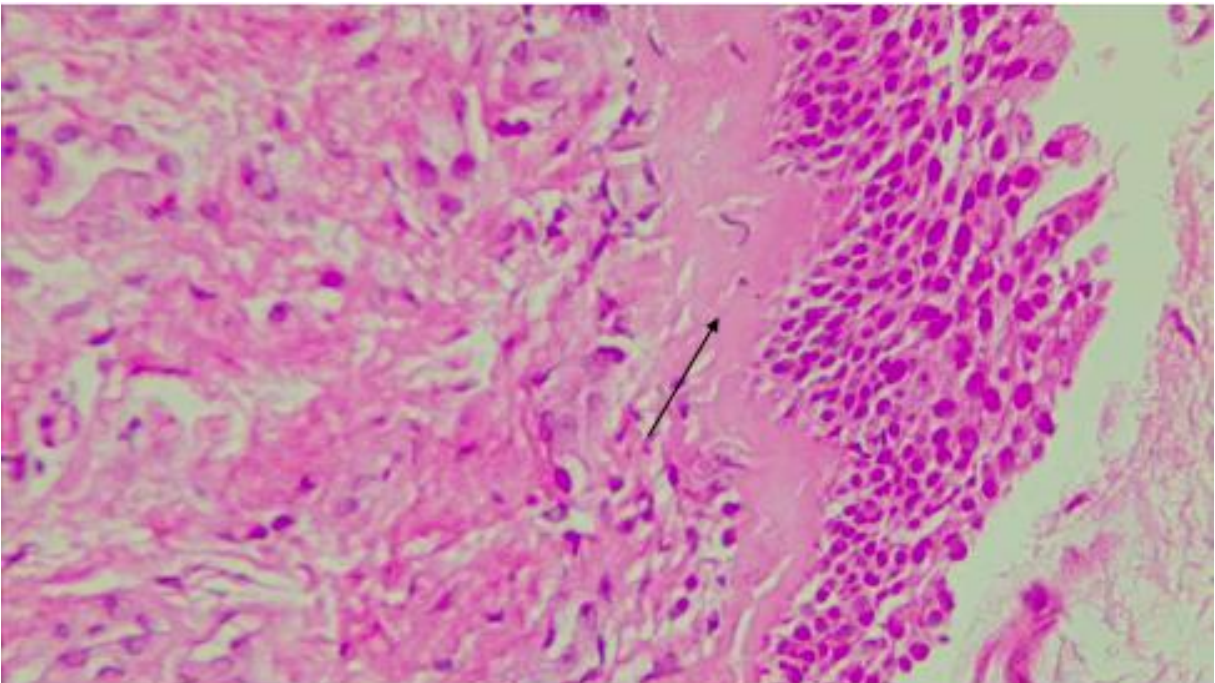


Ilustración 5. Fotomicrografía que muestra epitelio respiratorio con notable engrosamiento de la membrana basal (HyE 20x) (flecha). Cortesía del servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

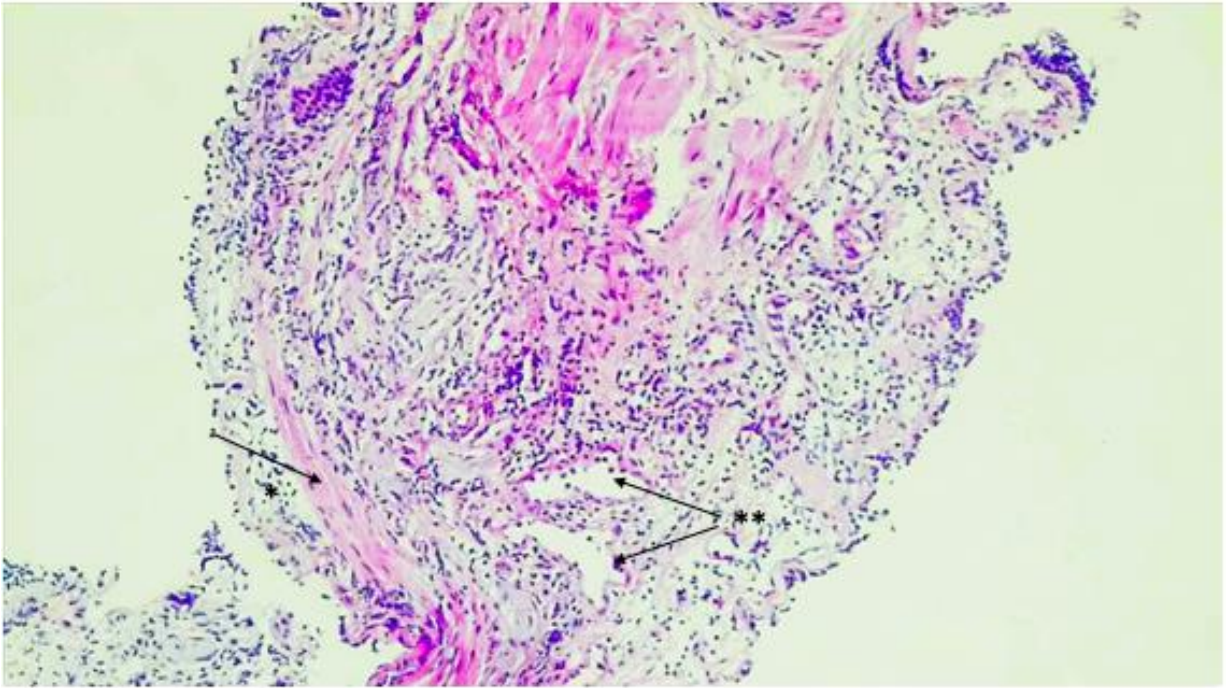


Ilustración 6. Fotomicrografía que muestra mucosa respiratoria con aumento de células de *músculo liso y **neovascularización (HyE 20x). Cortesía del servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

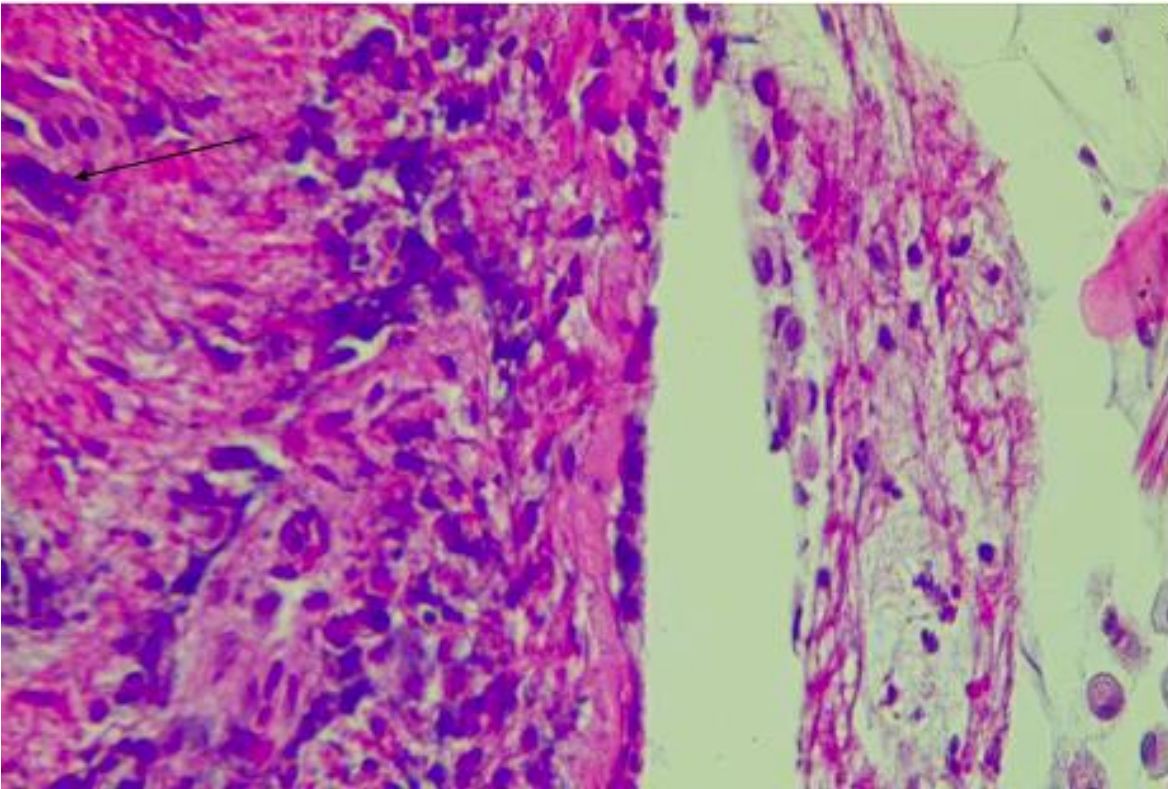


Ilustración 7. Fotomicrografía que muestra fibrosis subepitelial e infiltrado inflamatorio crónico además de aumento de fibras de músculo liso (flecha). HyE 40x. Cortesía del servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Se envió el 71.43% de muestras de biopsia endobronquial a microscopía electrónica por sospecha de discinesia ciliar primaria, con resultado positivo para discinesia ciliar primaria tipo V en un 60%, y tipo 1 en el 20%, el resto con resultado negativo. Se realizó determinación de IgE sérica con una media de 234 U/ml (5-627 U/mL). De acuerdo a percentiles por edad, se encontró elevado en un 45.45% de los pacientes. Todos los pacientes tuvieron determinación de eosinófilos séricos, con una media de 2.6% (0.5-8.49%), siendo mayor a 4% en el 28.57% de los pacientes.

Se analizó el tratamiento establecido en los pacientes 6 meses antes del procedimiento, el 92.86% de los pacientes tenían tratamiento con esteroide inhalado, en la tabla 8 se muestra el tratamiento y escalón de acuerdo a GINA. El 84.62% utilizaban dosis media de esteroide para el control de síntomas; el 92.43% de pacientes se encontraban con un segundo fármaco controlador además del esteroide inhalado, broncodilatador beta2 adrenérgico de larga acción (LABA) en un 71.43% y antagonista del receptor de leucotrienos (LTRA) en el 21.43% de pacientes.

Tratamiento farmacológico	Paso GINA	n(%)
Esteroides inhalados dosis baja/ media	3	1 (7.14%)
Esteroides inhalados dosis media \pm LABA	4	10 (71.43%)
Esteroides inhalados dosis media + LABA \pm LTRA	4	3 (21.43%)

Tabla 8. Tratamiento farmacológico, dosis y escalón terapéutico de los pacientes de nuestra población, en los últimos 6 meses previos a la broncoscopia. LABA=broncodilatador beta 2 adrenérgico de larga acción. LTRA=antagonista de receptores de leucotrienos.

Todos los pacientes fueron evaluados con pruebas de función respiratoria 6 meses previos a la broncoscopia. Se realizó espirometría al 92.86% de pacientes, de estos el 76.92% resultó con obstrucción, únicamente el 53.85% tuvo respuesta significativa al broncodilatador. Se realizó oscilometría de impulso al 50% de

pacientes, en la cual sólo el 42.86% de pacientes tenían resistencias de la vía aérea aumentadas, ninguno mostró respuesta a broncodilatador.

En la actualidad, clínicamente los pacientes presentan como síntoma más frecuente, tos crónica en un 63.64%, el 36.6% de los pacientes se encuentra asintomático. Tabla 9. Ningún paciente tiene sibilancias o taquipnea, se encontró una media de saturación de oxígeno de 86.4%.

Síntomas actuales	n (%)
Tos crónica	7 (63.64)
Asintomático	4 (36.6)
Estertores	1 (9.09)

Tabla 9. Estado clínico actual de los pacientes de nuestra población.

DISCUSIÓN.

Aunque actualmente existe un amplio conocimiento sobre el proceso de remodelación del epitelio respiratorio en asma, poco se ha estudiado sobre estos cambios en la población pediátrica. Uno de los estudios más significativos, fue el realizado por Castro Rodríguez y colaboradores, quienes realizaron un meta análisis de 39 estudios que incluyó más de 2000 pacientes menores de 18 años. Este estudio sugirió que el proceso de remodelación epitelial se presentaba en niños mayores y está ausente en menores de 1 año, en la población de nuestro estudio, los cambios de remodelación de la vía aérea se presentaron en mayores de 2 años coincidiendo con los resultados de Castro Rodríguez. El hallazgo más frecuente en este estudio fue el aumento en el grosor de la membrana basal y de las células del músculo liso de la vía respiratoria. Ellos concluyeron que no se puede determinar la relación entre inflamación y remodelación en niños, la falta de demostración de inflamación eosinofílica en ausencia de remodelación es contraria a la hipótesis de que la inflamación causa estos cambios. En este estudio tuvimos resultados similares, ya que todos nuestros pacientes presentaron cambios compatibles con remodelación de vía aérea, sin embargo, sólo en un 28% de pacientes se encontró eosinofilia; y sólo en un 50% de los pacientes estudiados se encontraron niveles de IgE elevados, sin embargo, es importante considerar que todos los pacientes de nuestro estudio se encontraban con tratamiento con esteroide inhalado, por lo que se necesitan marcadores más confiables para determinar que el proceso inflamatorio no es el único responsable de la remodelación del epitelio respiratorio. En nuestra población los hallazgos más frecuentes fueron inflamación crónica, engrosamiento de la membrana basal e hiperplasia de células caliciformes. (62)

Otro punto que merece atención, son las comorbilidades y factores asociados que presentan los pacientes, y que pudieran contribuir al proceso de remodelación. Dentro de nuestros resultados, todos los pacientes tenían comorbilidades, en su mayoría de tipo atópico y otros factores ambientales como exposición a biomasa y al humo de tabaco; se ha comprobado que estos dos factores de riesgo contribuyen

a la remodelación del epitelio respiratorio con o sin la presencia de una patología respiratoria subyacente (81).

Si bien no existe una correlación entre el grado de remodelación y la gravedad de la enfermedad, es importante mencionar que gran parte de nuestros pacientes cumplían criterios para clasificarlos como asma de difícil control, ya que se encontraban con tratamiento con esteroide inhalado a dosis media más un segundo fármaco controlador, ya sea un beta-2 agonista de acción larga y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos. Por lo que existe una relación importante entre la presencia de remodelación de la vía aérea y el mal control de síntomas en pacientes con asma, ya que a mayor remodelación el epitelio se ha demostrado resistencia a la acción de esteroides en el músculo liso en población adulta (31); esto podría ser una línea de investigación en pacientes pediátricos.

La broncoscopía en el paciente con asma, permite un amplio campo de estudio no solo para el diagnóstico diferencial, si no también es útil para la identificación del fenotipo y establecer un tratamiento dirigido; sin embargo, es un procedimiento que no se realiza de manera sistemática en los pacientes pediátricos con asma o sibilancias persistentes. No obstante, es importante considerar realizar una broncoscopía como parte del abordaje diagnóstico del paciente con asma o sibilancias persistentes que no se controla adecuadamente a pesar de una correcta adherencia terapéutica y dosis óptimas de tratamiento. Luego entonces, tomando en cuenta que los pacientes pueden presentar cambios en el epitelio bronquial a partir de una agresión inicial, consideramos importante realizar una adecuada clasificación fenotípica del paciente con asma o sibilancias persistentes para establecer un tratamiento personalizado, no sólo apoyado de pruebas de función pulmonar y serológicas sino también de las herramientas que brinda la broncoscopía.

Debido a la amplia variabilidad de cambios histopatológicos en los pacientes con asma y sibilancias persistentes, con o sin comorbilidades, hasta el momento no hay una estadificación de la gravedad de la remodelación epitelial respiratoria, sin embargo, el papel de las pruebas de función respiratoria es clave para la evaluación y seguimiento de la función pulmonar. Dentro de la población estudiada se encontró

alteración en la función pulmonar en la mayoría de pacientes, con predominio de un patrón obstructivo en la espirometría, propio del asma, así como resistencias de la vía respiratoria aumentadas mediante una oscilometría de impulso. La única relación demostrada hasta el momento de la remodelación de la vía aérea con la función pulmonar es la relación inversamente proporcional entre el músculo liso de la vía respiratoria y el FEV₁, así como su respuesta al broncodilatador; el músculo liso se ha utilizado como un predictor de progresión de sibilancias en pacientes preescolares a pacientes con asma, demostrado por Saglani y colaboradores,. (31) (72,97)

Actualmente, la mayor parte de nuestra población persiste con sintomatología; en su mayoría tos y limitación de actividad física, si bien la mayoría de pacientes perdieron seguimiento por el cierre del servicio de Neumología Pediátrica durante la pandemia por COVID-19, es probable que los cambios histopatológicos estén relacionados con la sintomatología actual y el mal control de síntomas.

Si bien la broncoscopia y toma de biopsia endobronquial es considerado un método invasivo para evaluar la remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos, actualmente existen diversos métodos para evaluar estos cambios en la vía aérea, tales como niveles de vitamina D, IL-33 entre otros previamente descritos. Consideramos que la remodelación de la vía aérea está subdiagnosticada y está comprobado que este proceso comienza desde que se presenta una agresión inicial al epitelio respiratorio, por lo que se debe de impulsar la búsqueda intencionada de la remodelación con el fin de crear estrategias terapéuticas que, si bien pueden no causar una regresión de las lesiones, se pueden realizar intervenciones tempranas para el tratamiento adecuado de los pacientes, control óptimo de síntomas y conservar la función pulmonar. (98)

CONCLUSIONES

1. La remodelación de la vía aérea está presente en etapas tempranas de la enfermedad, en pacientes con sibilancias persistentes o asma.
2. Los hallazgos histopatológicos de remodelación de la vía aérea en pacientes pediátricos con sibilancias persistentes o asma fueron inflamación crónica, engrosamiento de la membrana basal e hiperplasia de células caliciformes.
3. El 90% de los pacientes con remodelación de la vía aérea tenían tratamiento con terapia combinada (ICS+LABA); de estos, un 70% se encontraba además con dosis media de esteroide inhalado.
4. Las principales indicaciones de broncoscopía en nuestra población fueron neumonía recurrente, bronquiectasias y asma de difícil control.
5. Las comorbilidades más frecuentes de los pacientes con asma o sibilancias persistentes sometidos a broncoscopía fueron rinitis alérgica, dermatitis atópica y reflujo gastroesofágico.
6. Los hallazgos más frecuentes en el LB y LBA fueron cambios inflamatorios crónicos y cambios inflamatorios inespecíficos, por lo que concluimos que el son herramientas útiles pero que brindan información limitada en el contexto de remodelación de la vía aérea.
7. La eosinofilia y la elevación de IgE están asociados con remodelación de la vía aérea, sin embargo, la inflamación crónica pudiera no ser el único desencadenante de estos cambios, se necesitan marcadores más confiables para realizar esta determinación.
8. Los pacientes que tienen remodelación de la vía aérea y asma de difícil control pueden presentar obstrucción del flujo aéreo y resistencias de la vía aérea aumentadas a pesar del tratamiento.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como limitaciones del estudio consideramos que al ser la broncoscopia un procedimiento invasivo no exento de complicaciones, la muestra obtenida fue pequeña, además, la mayoría de las muestras se tomaron a pacientes que ameritaban broncoscopia por otras patologías, como neumonía recurrente o sospecha de discinecia ciliar primaria y que al tener diagnóstico de asma y sintomatología respiratoria persistente, se decidió la toma de biopsias para búsqueda intencionada de remodelación de la vía aérea. De esta forma, solo muy pocos pacientes se enviaron por diagnóstico de asma de difícil control buscando diagnósticos diferenciales, por lo que al tener el 100% de las muestras datos de remodelación, nos habla de una baja sospecha diagnóstica y que es una patología subdiagnosticada. Otra limitación fue que durante la pandemia por COVID-19 el servicio de neumología pediátrica se mantuvo en reconversión, por lo que no se realizaron broncoscopias en población pediátrica durante casi dos años.

FUTURAS IMPLICACIONES

Si bien la broncoscopia no es un procedimiento de rutina en el paciente pediátrico con asma o sibilancias persistentes, debemos de considerar que los cambios de remodelación de la vía aérea pueden estar presentes a edades tempranas, sin importar la gravedad o el control del paciente, esto con el fin de instaurar un tratamiento eficaz para controlar adecuadamente los síntomas. Se deben de realizar estudios con una muestra más grande para obtener mayores resultados. Sería interesante correlacionar la remodelación de la vía aérea con la función pulmonar de los pacientes con el paso del tiempo y el tratamiento que presentan. Por otro lado, también consideramos importante tomar en cuenta que actualmente existen diferentes biomarcadores que se relacionan con la remodelación, por lo que estos hallazgos dan pie al desarrollo de nuevas terapias que eviten la remodelación del epitelio respiratorio.

REFERENCIAS:

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org. 2022;
2. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Río-Navarro BE del. Guía mexicana del asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg Mex*. 2017;64.
3. Barraza Albino. El asma infantil: un importante problema de salud pública. *Academias de Ciencias de Morelos*. 2018 Jan 22;30–1.
4. Almonacid C et al. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*. 2022;5.2.
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469–78.
6. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med*. 2010 Mar 1;103(3):98–106.
7. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Aug;42(8):723–8.
8. Kuehni CE, Strippoli MPF, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007 Dec;37(12):1738–46.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jan 19;332(3):133–8.
10. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *The Lancet*. 2008 Sep;372(9643):1100–6.
11. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *The Lancet*. 2003 Jan;361(9351):51–9.
12. Caudri D, Wijga A, A. Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Nov;124(5):903-910.e7.
13. Grad R, Morgan WJ. Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Aug;130(2):299–307.
14. TAUSSIG LM, WRIGHT AL, MORGAN WJ, HARRISON HR, RAY CG. THE TUCSON CHILDREN'S RESPIRATORY STUDY. *Am J Epidemiol*. 1989 Jun 1;129(6):1219–31.
15. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003 Apr;111(4):661–75.
16. HALONEN M, STERN DA, LOHMAN C, WRIGHT AL, BROWN MA, MARTINEZ FD. Two Subphenotypes of Childhood Asthma That Differ in Maternal and Paternal Influences on Asthma Risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug 1;160(2):564–70.

17. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jan 19;332(3):133–8.
18. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *European Respiratory Journal*. 2008 May 14;32(4):1096–110.
19. Belgrave DCM, Simpson A, Semic-Jusufagic A, Murray CS, Buchan I, Pickles A, et al. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Sep;132(3):575-583.e12.
20. Savenije OEM, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Aug;130(2):325–31.
21. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci*. 2017 Jul 15;131(14):1723–35.
22. Jakwerth CA, Ordovas-Montanes J, Blank S, Schmidt-Weber CB, Zissler UM. Role of Respiratory Epithelial Cells in Allergic Diseases. *Cells*. 2022 Apr 20;11(9):1387.
23. Fang L, Roth M. Airway Wall Remodeling in Childhood Asthma—A Personalized Perspective from Cell Type-Specific Biology. *J Pers Med*. 2021 Nov 19;11(11):1229.
24. Nouredine N, Chalubinski M, Wawrzyniak P. The Role of Defective Epithelial Barriers in Allergic Lung Disease and Asthma Development. *J Asthma Allergy*. 2022 Apr;Volume 15:487–504.
25. The Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update)*. 2022;
26. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2022 Mar;
27. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019 Dec;46:101301.
28. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *The Lancet*. 2010 Sep;376(9743):814–25.
29. Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N, Gupta A, Adams A, Nagakumar P, et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Aug;138(2):413-420.e6.
30. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012 Aug;380(9842):651–9.
31. Saglani S. Childhood severe asthma: New insights on remodelling and biomarkers. *Paediatr Respir Rev*. 2017 Sep;24:11–3.

32. al Heialy S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Feb;149(2):455–65.
33. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012 Jul;67(7):835–46.
34. Gibson PG, McDonald VM. Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors. *Intern Med J*. 2017 Jun;47(6):623–31.
35. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *European Respiratory Journal*. 2015 Nov;46(5):1322–33.
36. Saglani S. Innate helper cells: a novel cell type essential in the initiation of asthma? *Thorax*. 2011 Sep 1;66(9):834–5.
37. Boulet LP. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Jan;24(1):56–62.
38. Matthews NC, Pfeffer PE, Mann EH, Kelly FJ, Corrigan CJ, Hawrylowicz CM, et al. Urban Particulate Matter–Activated Human Dendritic Cells Induce the Expansion of Potent Inflammatory Th1, Th2, and Th17 Effector Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016 Feb;54(2):250–62.
39. Brandt EB, Kovacic MB, Lee GB, Gibson AM, Acciani TH, le Cras TD, et al. Diesel exhaust particle induction of IL-17A contributes to severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Nov;132(5):1194-1204.e2.
40. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH, Ryan PH, Sivaprasad U, Ruff B, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Aug;136(2):295-303.e7.
41. Jung KH, Lovinsky-Desir S, Yan B, Torrone D, Lawrence J, Jezioro JR, et al. Effect of personal exposure to black carbon on changes in allergic asthma gene methylation measured 5 days later in urban children: importance of allergic sensitization. *Clin Epigenetics*. 2017 Dec 2;9(1):61.
42. Matsuda M, Bonatti R, Marquezini M v., Garcia MLB, Santos UP, Braga ALF, et al. Lacrimal Cytokines Assessment in Subjects Exposed to Different Levels of Ambient Air Pollution in a Large Metropolitan Area. *PLoS One*. 2015 Nov 20;10(11):e0143131.
43. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Sep;128(3):549-556.e12.
44. Moheimani F, Hsu ACY, Reid AT, Williams T, Kicic A, Stick SM, et al. The genetic and epigenetic landscapes of the epithelium in asthma. *Respir Res*. 2016 Dec 22;17(1):119.
45. Yang Y, Jia M, Ou Y, Adcock IM, Yao X. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review. *Clin Respir J*. 2021 Oct 26;15(10):1027–45.

46. Grayson MH, Feldman S, Prince BT, Patel PJ, Matsui EC, Apter AJ. Advances in asthma in 2017: Mechanisms, biologics, and genetics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Nov;142(5):1423–36.
47. Anderson HM, Lemanske RF, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, Gangnon RE, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Mar;139(3):790–6.
48. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Sep;130(3):647–654.e10.
49. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, Kashiwakuma D, Kagami S ichiro, Ohta S, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *Journal of Asthma*. 2019 Mar 4;56(3):236–43.
50. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Aug;132(2):305–312.e3.
51. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE_{NO} and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015 Feb;70(2):115–20.
52. Lakind JS, Holgate ST, Ownby DR, Mansur AH, Helms PJ, Pyatt D, et al. A critical review of the use of Clara cell secretory protein (CC16) as a biomarker of acute or chronic pulmonary effects. *Biomarkers*. 2007 Jan 8;12(5):445–67.
53. Guerra S, Halonen M, Vasquez MM, Spangenberg A, Stern DA, Morgan WJ, et al. Relation between circulating CC16 concentrations, lung function, and development of chronic obstructive pulmonary disease across the lifespan: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):613–20.
54. Emmanouil P, Loukides S, Kostikas K, Papatheodorou G, Papaporfyriou A, Hillas G, et al. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma. *Allergy*. 2015 Jun;70(6):711–4.
55. Rosas-Salazar C, Gebretsadik T, Carroll KN, Reiss S, Wickersham N, Larkin EK, et al. Urine Club Cell 16-kDa Secretory Protein and Childhood Wheezing Illnesses After Lower Respiratory Tract Infections in Infancy. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2015 Sep;28(3):158–64.
56. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015 Nov;115(5):335–40.
57. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Högman M, Olin AC, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *European Respiratory Journal*. 2017 Apr;49(4):1600965.
58. Brinkman P, Zee AHM van der, Wagener AH. Breathomics and treatable traits for chronic airway diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Jan;25(1):94–100.
59. Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Assessment and Reproducibility of Non-Eosinophilic Asthma Using Induced Sputum. *Respiration*. 2010;79(2):147–51.

60. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al. A Large Subgroup of Mild-to-Moderate Asthma Is Persistently Noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 15;185(6):612–9.
61. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Apr;129(4):974-982.e13.
62. Castro-Rodriguez JA, Saglani S, Rodriguez-Martinez CE, Oyarzun MA, Fleming L, Bush A. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Jun;53(6):824–35.
63. Fattouh R, Al-Garawi A, Fattouh M, Arias K, Walker TD, Goncharova S, et al. Eosinophils Are Dispensable for Allergic Remodeling and Immunity in a Model of House Dust Mite–induced Airway Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 15;183(2):179–88.
64. Payne DNR, Rogers A v., Ädelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early Thickening of the Reticular Basement Membrane in Children with Difficult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 1;167(1):78–82.
65. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, et al. Epithelial Damage and Angiogenesis in the Airways of Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174(9):975–81.
66. Chang PJ, Michaeloudes C, Zhu J, Shaikh N, Baker J, Chung KF, et al. Impaired Nuclear Translocation of the Glucocorticoid Receptor in Corticosteroid-Insensitive Airway Smooth Muscle in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 1;191(1):54–62.
67. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway Structural Alterations Selectively Associated with Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 15;167(10):1360–8.
68. Young S, Arnott J, O’Keeffe PT, le Souef PN, Landau LI. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *European Respiratory Journal*. 2000 Jan 1;15(1):151–7.
69. Håland G, Carlsen KCL, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced Lung Function at Birth and the Risk of Asthma at 10 Years of Age. *New England Journal of Medicine*. 2006 Oct 19;355(16):1682–9.
70. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway Remodeling and Inflammation in Symptomatic Infants with Reversible Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 1;171(7):722–7.
71. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early Detection of Airway Wall Remodeling and Eosinophilic Inflammation in Preschool Wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 1;176(9):858–64.
72. O’Reilly R, Ullmann N, Irving S, Bossley CJ, Sonnappa S, Zhu J, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Apr;131(4):1024-1032.e16.
73. Saglani S. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *European Respiratory Journal*. 2006 Jan 1;27(1):29–35.

74. Lezmi G, Gosset P, Deschildre A, Abou-Taam R, Mahut B, Beydon N, et al. Airway Remodeling in Preschool Children with Severe Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):164–71.
75. Baraldo S, Turato G, Bazzan E, Ballarin A, Damin M, Balestro E, et al. Noneosinophilic asthma in children: relation with airway remodelling. *European Respiratory Journal*. 2011 Sep 1;38(3):575–83.
76. Gounni AS, Wellemans V, Yang J, Bellesort F, Kassiri K, Gangloff S, et al. Human Airway Smooth Muscle Cells Express the High Affinity Receptor for IgE (FcεRI): A Critical Role of FcεRI in Human Airway Smooth Muscle Cell Function. *The Journal of Immunology*. 2005 Aug 15;175(4):2613–21.
77. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M. The Role of IgE-Receptors in IgE-Dependent Airway Smooth Muscle Cell Remodelling. *PLoS One*. 2013 Feb 14;8(2):e56015.
78. Redhu NS, Shan L, Al-Subait D, Ashdown HL, Movassagh H, Lamkhioued B, et al. IgE induces proliferation in human airway smooth muscle cells: role of MAPK and STAT3 pathways. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013 Dec 17;9(1):41.
79. McDougall CM, Helms PJ, Walsh GM. Airway epithelial cytokine responses in childhood wheeze are independent of atopic status. *Respir Med*. 2015 Jun;109(6):689–700.
80. Looi K, Buckley AG, Rigby PJ, Garratt LW, Iosifidis T, Zosky GR, et al. Effects of human rhinovirus on epithelial barrier integrity and function in children with asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2018 May;48(5):513–24.
81. Bonner K, Scotney E, Saglani S. Factors and mechanisms contributing to the development of preschool wheezing disorders. *Expert Rev Respir Med*. 2021 Jun 3;15(6):745–60.
82. Ren CL, Esther CR, Debley JS, Sockrider M, Yilmaz O, Amin N, et al. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):356–73.
83. Eber E, Antón-Pacheco JL, de Blic J, Doull I, Faro A, Nenna R, et al. ERS statement: interventional bronchoscopy in children. *Eur Respir J*. 2017 Dec;50(6).
84. Hysinger E, Friedman N, Jensen E, Zhang H, Piccione J. Bronchoscopy in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia in the NICU. *J Perinatol*. 2019;39(2):263–8.
85. Gu W, Jiang W, Zhang X, Chen Z, Yan Y, Huang L, et al. Refractory wheezing in Chinese children under 3 years of age: bronchial inflammation and airway malformation. *BMC Pediatr*. 2016 Dec 27;16(1):145.
86. Cakir E, Ersu RH, Uyan ZS, Oktem S, Karadag B, Yapar O, et al. Flexible bronchoscopy as a valuable tool in the evaluation of persistent wheezing in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Dec;73(12):1666–8.
87. le Bourgeois M, Goncalves M, le Clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P, et al. Bronchoalveolar Cells in Children < 3 Years Old With Severe Recurrent Wheezing. *Chest*. 2002 Sep;122(3):791–7.

88. Boesch RP, Baughn JM, Cofer SA, Balakrishnan K. Trans-nasal flexible bronchoscopy in wheezing children: Diagnostic yield, impact on therapy, and prevalence of laryngeal cleft. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Mar;53(3):310–5.
89. Saglani S. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *European Respiratory Journal*. 2006 Jan 1;27(1):29–35.
90. Boyer D, Barsky E, Papantonakis CM, Pittman J, Ren CL, Esther CR, et al. Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Nov;13(11):2057–9.
91. Lommatzsch SE, Martin RJ, Good JT. Importance of fiberoptic bronchoscopy in identifying asthma phenotypes to direct personalized therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Dec;1.
92. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, Lambert N, Laoudi Y, Couderc R, et al. Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep;5(5):1351-1361.e2.
93. Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Feb;31(2):150–64.
94. ben Tkhayat R, Taytard J, Corvol H, Berdah L, Prévost B, Just J, et al. Benefits and risks of bronchoalveolar lavage in severe asthma in children. *ERJ Open Res*. 2021 Oct;7(4):00332–2021.
95. Ochoa E, Vega V, Pila G, Rivera R, del Razo R, Alejandre A, et al. Remodelación de vía aérea en pacientes pediátricos con asma. Póster, Summit AztraZeneca. 2019;
96. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014 Feb 1;43(2):343–73.
97. Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, Mühlfeld C, Cornish N, Fleming L, et al. Increased Airway Smooth Muscle Mass in Children with Asthma, Cystic Fibrosis, and Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr 15;177(8):837–43.
98. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between Serum Vitamin D, Disease Severity, and Airway Remodeling in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15;184(12):1342–9.

ANEXOS



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Ciudad de México, a 27 de julio de 2022.

Asunto: DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Por medio de la presente y en base a lo establecido en la Declaración de Helsinki, Fortaleza Brasil 2013, en donde se indica que *"Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación"*, solicito una Dispensa de Consentimiento Informado para el proyecto *"Remodelación de vía aérea en pacientes pediátricos con sibilancias persistentes o asma"*, ya que para poder realizar este estudio es necesario obtener datos de expedientes clínicos.

En este momento es imposible e impracticable la obtención de la Carta de Consentimiento Informado, debido a la pandemia por COVID-19, y hacer que los familiares y pacientes acudan al INER a firmar un consentimiento informado involucra su ingreso al hospital, el cual actualmente atiende pacientes con COVID-19 y esto conlleva riesgo de contagio a pacientes y familiares.

La información obtenida será reportada a nivel grupal, manteniendo siempre su confidencialidad.

Agradezco de antemano su atención.

Atentamente,

Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez.

Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan,
Ciudad de México. Tel. 5554671700, www.iner.salud.gob.mx

