



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“EVOLUCIÓN DEL PACIENTE ASMÁTICO EN MANEJO CON
OMALIZUMAB”**

T E S I S

PRESENTA: DR. JOSÉ CLAUDIO VALDEZ ZERMEÑO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRA

**TUTOR ACADÉMICO: DR. OMAR SAUCEDO RAMÍREZ
TUTORA METODOLÓGICA: DRA. ELSY NAVARRETE RODRÍGUEZ**



CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2023



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.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DIRECTOR DE TESIS
DR. OMAR SAUCEDO RAMÍREZ
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIAS PEDIÁTRICAS

TUTORA METODOLÓGICA
DRA. ELSY NAVARRETE RODRÍGUEZ
MÉDICA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIAS PEDIÁTRICAS

DEDICATORIA

Principalmente quiero dedicar este trabajo a mis padres, cuyo amor y sacrificio me han permitido perseguir mis sueños y alcanzar esta meta. Su guía constante y su dedicación han sido el faro que iluminó mi camino hacia el éxito. Gracias por creer en mí y por ser mi mayor inspiración.

También quiero dedicar este logro a mis pequeños pacientes y sus familias. Ha sido un privilegio y un honor poder brindarles atención médica y cuidado durante este proceso. Su resiliencia y valentía me han enseñado lecciones invaluableles sobre la vida y el amor incondicional.

Esta tesis es el resultado de arduo trabajo, dedicación y perseverancia, pero también es el reflejo del amor y el apoyo que he recibido de cada uno de ustedes, compañeros de residencia, escuela y vida. Gracias por estar a mi lado en esta travesía y por ser parte de los pilares de mi éxito.

ÍNDICE

1. Antecedentes	5
2. Marco Teórico.....	7
3. Planteamiento del problema.....	18
4. Pregunta de investigación	18
5. Justificación.....	19
6. Hipótesis.....	19
7. Objetivo	20
8. Métodos.....	21
9. Plan de análisis estadístico	21
10. Descripción de variables	22
11. Resultados del estudio.....	26
12. Discusión.....	29
13. Conclusión.....	31
14. Cronograma de actividades	32
15. Referencias bibliográficas.....	32
16. Limitación del estudio.....	38
17. Anexos.....	39

1. ANTECEDENTES

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que varios elementos celulares juegan un papel en particular como: eosinófilos, mastocitos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales. En los individuos susceptibles, esta inflamación ocasiona episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o temprano por la mañana. Estos episodios están asociados a una obstrucción del flujo aéreo variable, que mejora de manera espontánea o con manejo¹. Este proceso es caracterizado por síntomas variables como sibilancias, disnea, opresión torácica, tos y por limitación variable del flujo aéreo². También se encuentra asociado a hiperreactividad de la vía aérea ya sea a estímulos directos o indirectos aunado a una inflamación crónica de la misma².

El asma comienza a presentarse en la niñez, describiéndose una asociación a ciertos factores predisponentes, sobre todo genéticos que participan en la interacción de estímulos del medio ambiente y la respuesta inmunológica; también se han descrito mecanismos epigenéticos, los cuales dependen de estímulos ambientales que pueden modificar la expresión de genes de diferentes maneras, activando o inhibiendo su efecto. Ya establecida la predisposición, se identifican factores de riesgo como: enfermedad alérgica, dermatitis atópica, sexo masculino, antecedente familiar de asma, sensibilidad a al menos a un aeroalergeno y menarca precoz. Así como también factores desencadenantes que exacerben los síntomas como: bacterias (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), virus (VSR, rinovirus, influenza, parainfluenza, metapneumovirus), humo del tabaco y obesidad. Estos factores predisponentes y desencadenantes, eventualmente se combinan para provocar las manifestaciones clínicas del asma³. El diagnóstico del asma se sospecha cuando un niño o adulto presenta síntomas respiratorios de manera espontánea, incluyendo sibilancias, disnea, tos y/o opresión torácica, asociado a una variabilidad del flujo aéreo y/o hiperreactividad de esta². En ocasiones el diagnóstico representa un reto para el médico que puede enfrentarse a

diferentes variantes en intensidad, tipo y frecuencia de los episodios de síntomas, modificados por la interacción compleja entre factores fisiopatológicos o ambientales⁴.

Una vez establecido el diagnóstico de asma, existen tres parámetros a evaluar: nivel de control actual, riesgo futuro y gravedad del asma de tal forma que se pueda establecer el nivel adecuado de tratamiento ⁴. La variedad del manejo del asma implica el uso de diversos medicamentos incluyendo: beta agonistas (BA), corticoides inhalados (CIH), anticolinérgicos (AC), inhibidores de leucotrienos (LTRA) y anticuerpos monoclonales. La gravedad del asma está dada por la cantidad de medicamentos necesarios para mantener el control de la enfermedad. Así como también por el control de los síntomas, esto último valorado por medio de la aplicación de cuestionarios y exámenes de control, el más usado es la prueba de control del asma (por sus siglas en inglés: Asthma Control Test), la cual se puede aplicar desde los 4 años de edad y consiste en 4 preguntas acerca de síntomas y atenuantes aunado al control del propio paciente, entre más puntaje obtenga el paciente, mayor control del asma está presentando².

Una vez alcanzado este punto en el manejo del asma, la referencia al especialista en asma para su probable manejo con terapia biológica es necesaria ⁵. En la actualidad existen diversos estudios internacionales de vida real acerca del uso de biológicos en niños para el asma grave como: en Grecia en el 2012, en Italia en el 2017, Reino Unido en el 2017 y en Alemania en el 2020 ⁶. Sin embargo en nuestro país no se cuenta con algún estudio formal que describa esta experiencia con el paciente pediátrico.

2. MARCO TEÓRICO

El asma se define como una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Definida por historia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían en tiempo e intensidad. Aunado a una limitación variable del flujo aéreo expirado². Es una entidad que resulta de interacciones complejas entre factores ambientales y genéticos. Ningún síntoma o signo es totalmente específico, por lo que en ocasiones no es fácil confirmar o rechazar el diagnóstico³. El concepto ha evolucionado a una entidad más elaborada con una red de complejos inflamatorios parcialmente interrelacionados, que da como resultado una inflamación de las vías aéreas, causada por diferentes mecanismos (endotipos) con una expresión clínica variable (fenotipos)⁴. Algunos consideran al asma como un diagnóstico que abarca varias patologías que resultan en inflamación crónica de las vías aéreas, variable en tiempo y en intensidad⁴. Casi podría considerarse un síndrome, dado que es una condición clínica que incluye diversos cambios histopatológicos heterogéneos, observados a partir de interacciones gen-ambiente⁴.

El estudio internacional de asma y alergias en la niñez (ISAAC por sus siglas en inglés), encuestó a una muestra representativa de 798,685 adolescentes de 13 a 14 años de edad en 233 centros de 97 países entre 2000 y 2003. En ISAAC estos adolescentes fueron cuestionados sobre si han experimentado sibilancias, un síntoma comúnmente atribuible al asma, en los últimos 12 meses. El hallazgo crucial fue que la prevalencia de sibilancias recientes varió ampliamente entre países y centros⁷. La más alta prevalencia (>20%) fue observada en países angloparlantes como Oceanía, Norteamérica y algunas zonas de Latinoamérica. La prevalencia más baja (<5%) fue observada en la India y en el norte y este de Europa. En esta misma encuesta, la prevalencia de síntomas compatibles con asma grave en los últimos 12 meses (definido como 4 o más ataques de sibilancias por semana, exacerbaciones nocturnas 1 o más veces por semana), también varió de manera substancial, aunque se reportó como >7.5% en varios de los centros estudiados⁷.

La prevalencia del asma en adultos jóvenes (18-45 años), fue estimada por medio del cuestionario en salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el mismo tiempo que

se realizó ISAAC (2002-2003). Realizado en 177,496 adultos viviendo en 70 países. Así como se observó en la población pediátrica, la prevalencia global del asma varió ampliamente en los adultos jóvenes. 4.3% de esta población reportó que presentaba un diagnóstico médico de asma, 4.5% reportó que presentaba un diagnóstico médico o que ya estaban bajo tratamiento para el asma y 8.6% reportó que habían experimentado ataques de sibilancias al menos en una ocasión en los 12 meses previos⁷. Australia, Europa y Brasil presentaron la más alta prevalencia. Actualmente la red global de asma (GAN por sus siglas en inglés) se encuentra estudiando la continuación del trabajo realizado por ISAAC para proveer nuevos índices de prevalencia y gravedad en niños (6 a 7 años), adolescentes (13 a 14 años) y adultos en el mundo⁷. En México dentro de los 15 centros que se estudiaron incluyendo: Aguascalientes, Ciudad Juárez, Ciudad de México, Ciudad Victoria, Chihuahua, Córdoba, Mexicali, Michoacán, Morelos, Puerto Vallarta, San Luis Potosí, Tijuana, Toluca y Jalapa. Se encontró una prevalencia de escolares que tuvieron síntomas de asma en alguna vez en la vida fue de 25.7%.⁵

Existen estudios que sugieren que una deficiencia de vitamina D puede jugar un rol importante en la gravedad de los síntomas en el asma. La vitamina D y la activación de su receptor han mostrado tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁸. Se ha propuesto que, a través de este receptor, la vitamina puede llegar a entorpecer los efectos tanto de la inmunidad adaptativa como la innata a través de sus efectos en células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y T⁹. La vitamina D también puede jugar un rol en la remodelación de la vía aérea, a través de células epiteliales y macrófagos alveolares guiando la transcripción de citocinas proinflamatorias. Una variedad de estudios ha mostrado una conexión entre la deficiencia de la vitamina D y mal pronóstico del asma incluyendo: deterioro de la función pulmonar, empeoramiento de la sintomatología y exacerbaciones de asma con mayor frecuencia⁸. Adicionalmente, bajos niveles de vitamina D durante el embarazo se han asociado con incremento de la incidencia de sibilancias en niños⁸.

Está propuesto que la exposición a microorganismos en la edad temprana tiene un rol protector asociado a cambios inmunológicos estimulado por la exposición a endotoxina, ácido murámico y polisacáridos extracelulares¹⁰. La exposición a un diverso grupo de

microrganismos y en altos niveles, resulta en un incremento de la activación del sistema inmune innato conllevando a una generación de linfocitos T reguladores¹⁰.

La obesidad durante la niñez está estrechamente relacionada con la incidencia y gravedad del asma¹¹. La obesidad materna durante el embarazo se asocia con un incremento en el riesgo del desarrollo del asma en la niñez del 3% por cada kg/m² de superficie corporal añadido durante el embarazo¹². La respuesta inflamatoria crónica, asociada a la obesidad se define como el incremento de niveles de citocinas inflamatorias como TNF, IL-1 e IL-6, producidas por macrófagos y adipocinas como leptina quimerina y adiponectina producidos por adipocitos que inhiben la proliferación celular que causa daño tisular¹³.

Está también establecido que el tabaquismo durante el embarazo y la niñez incrementa el riesgo de episodios de sibilancias y asma en la niñez en un 52%. También existen estudios que sugieren una asociación entre el tabaquismo paterno durante el embarazo puede y el desarrollo del asma en la niñez¹⁰. La exposición intrauterina al humo del tabaco, especialmente nicotina, resulta en una disminución del FEV1 y compliancia pulmonar¹⁴. Cambios en la metilación del ADN, alteraciones en la expresión genética y una incrementada propensión por las vías de linfocitos Th2, también ocurren con la exposición al humo de tabaco en útero y han sido postulados como factor importante en la susceptibilidad a padecer asma¹⁵. Así como también de acuerdo con un estudio, la exposición al humo de segunda y tercera mano en la niñez incrementa el riesgo de desarrollo del asma en 20%¹⁶.

La urbanización y la contaminación han sido atribuidos como causantes de exacerbaciones de asma, así como el desarrollo de esta⁸. En un estudio en Europa se encontró que el 14% de los casos con asma pediátrico y el 15% de las exacerbaciones se podían atribuir a la contaminación¹⁷. Los contaminantes típicamente provienen de vehículos y generación de energía, incluyendo el uso de combustibles fósiles. Se ha propuesto que la contaminación ambiental contribuye al desarrollo del asma por medio de daño oxidativo, el cual estimula la remodelación de la vía aérea, incrementando la inflamación, especialmente por vías Th2 y Th17, así como la sensibilización del aeroalergeno¹⁷. La contaminación en los niños ha demostrado también afectar la expresión genética en la vía aérea, incluyendo una variedad de genes asociados con el asma¹⁸. Múltiples estudios han demostrado que el asmático que ha sido expuesto a la

contaminación ambiental, presenta menor función pulmonar, mayor necesidad de medicamentos de rescate y mayores índices de visita a la sala de emergencia, así como hospitalizaciones¹⁹.

Aunque se han descrito varios factores ambientales como principales factores de riesgo para el desarrollo del asma, con el paso del tiempo se ha descubierto que existen factores genéticos que contribuyen a su desarrollo. Existe una variedad de genes asociados con el desarrollo del asma, a la fecha han asociados 8 genes clonados para el asma: ADAM33, DPP10, PHF11, NPSR1, HLA-G, CYFIP2, IRAK3 y OPN3 (Genetics and genomics of asthma). Uno de los locus más estudiados en la genética del asma es el 17q21 que contiene muchos genes, sobre todo ORDML3 y GSDB²⁰²¹. Este locus fue inicialmente identificado a través de estudios analíticos de genoma amplio (GWAS por sus siglas en inglés)²², y se ha replicado en muchas ocasiones, particularmente en el asma infantil. Este locus define un fenotipo de inicio temprano que puede modular infecciones respiratorias²³²⁴, así como también otras exposiciones²⁵.

La exposición a alérgenos es un importante desencadenante para el inicio de la sintomatología del asma, la cual puede llevar a un incremento de la morbilidad. Existe una gran variedad de alérgenos de interiores encontrados en casas, escuelas como: ácaros, gatos, perros, cucarachas y moho. La mayoría de los niños quienes se encuentran en edad escolar quienes padecen de asma, son sensibilizados a al menos un alérgeno de interiores¹³. Los ácaros representan uno de los alérgenos más implicados en el desarrollo del asma y su sensibilización ha sido vinculada con las exacerbaciones del asma¹³. Los ácaros se tratan de organismos microscópicos ubicuos en hogares y edificios, proliferan en ambientes húmedos. Las intervenciones propuestas para reducir la exposición a ácaros en el hogar incluyen mantener la humedad por debajo del 50%, lavar las sábanas de la cama en agua caliente y el uso de protectores hipoalérgicos en almohadas y colchones¹³. Mientras que en la edad temprana se puede considerar como factor protector a la exposición de perros y gatos, si se les expone a estos alérgenos en individuos sensibilizados, puede llegar a ocasionar una morbilidad importante en el asma. El alérgeno de la cucaracha es conocido por ser también una fuente importante de alérgenos interiores que puede llevar a sensibilización de IgE, así como desarrollo de rinitis y asma¹³. El moho puede ser encontrado tanto en interiores como en exteriores, y algunos han sido

vinculados con asma y atopia¹³. Los hongos asociados con la humedad de interiores incluyen a los del grupo *Penicillium* y *Aspergillus*, mientras que otros de exteriores incluyen a *Alternaria* y *Cladosporium*. 50% de los participantes en un estudio de asma fueron encontrados como sensibilizados a al menos un tipo de moho¹³. Los niños sensibilizados a alergenos fúngicos presentan discapacidad por asma incrementada²⁶.

La exposición al polen es conocida por estar asociada a las exacerbaciones de asma, especialmente en individuos sensibilizados¹³. Varios estudios han demostrado que el incremento en el nivel de exposición al polen está relacionado con el número de ingresos hospitalarios^{27,28}. El incremento de niveles específicos de IgE a alergenos de perennes durante la edad temprana fue asociado al desarrollo de asma en la edad escolar, mientras que la presencia de niveles detectables de IgE para alergenos estacionales fue asociada con desarrollo de rinitis²⁹.

Existe una diversidad de teorías descritas de varias enfermedades en el contexto de atopia. A lo anterior se le relaciona un término llamado “marcha atópica”, esta fue descrita por primera vez en el inicio del siglo XXI como la historia natural de manifestaciones atópicas caracterizadas por una secuencia típica de progresión de signos clínicos de enfermedad atópica³⁰. Por lo general los signos clínicos de dermatitis atópica preceden al desarrollo de asma y rinitis alérgica, sugiriendo a la dermatitis atópica como “punto de entrada” para enfermedades alérgicas subsecuentes³¹. Desde aquel entonces, muchas definiciones han sido acuñadas para el término de “marcha atópica”, sin embargo, la definición más exacta implica a alguien quien presente dermatitis atópica, subsecuentemente asma y por último rinitis alérgica con las tres patologías desarrollándose eventualmente³⁰. Otra definición aceptada para la “marcha atópica” implica la aparición temprana de dermatitis atópica, seguida por un incremento en el riesgo de presentar 1 o más enfermedades caracterizadas por una respuesta de alergeno específico tipo 2, la cual puede llegar a generar IgE específica y otras características innatas como producción de moco y edema³⁰. Se le llama marcha porque su aparición necesita una “progresión” con el inicio obligatoriamente de dermatitis atópica porque sus características (defecto de barrera, inflamación de la piel y alteraciones en la microbiota) son necesarias para desarrollar una sensibilización para el desarrollo de otras patologías más adelante.

Existe una variedad importante de estudios realizados para la investigación de los factores de riesgo para el asma, uno de los más mencionados es el estudio respiratorio de niños de Tucson (Tucson Children's Respiratory Study, por sus siglas en inglés) que comenzó en 1980, se trata de un estudio de tipo longitudinal³², realizado con el objetivo de describir a detalle la relación entre un gran número de factores de riesgo potenciales para el desarrollo del asma, enfermedades de vías respiratorias inferiores durante los primeros 3 años de vida y el desarrollo de patología pulmonar crónica, especialmente asma en la niñez tardía y edad adulta temprana³³. Enlistaron a 1246 niños al nacimiento o cercanos a éste, su diseño ha facilitado la evaluación de las secuelas e historia natural de las enfermedades de vías respiratorias inferiores y su relación en conjunto o de manera independiente con sus factores de riesgo para el desarrollo de patología pulmonar crónica³². Un factor de riesgo estudiado fue la presencia de infecciones de vías respiratorias inferiores, con el que se encontró que, durante el 1ro, 2do y 3er año de vida se asociaron sibilancias en 32%, 17.3% y 12% respectivamente³². El agente etiológico más identificado fue el virus sincitial respiratorio seguido del virus de la parainfluenza tipo 3³². Una variedad de factores ambientales fue asociada para el riesgo de presentar infecciones de vías respiratorias inferiores. Una de ellas, la lactancia materna, en la que, si se realizaba durante al menos el 1er mes de vida, se asoció con un menor índice de sibilancias durante los primeros 4 meses de vida³⁴. Aquellos hijos de madres con edad menor a los 30 años fueron más propensos a presentar sibilancias relacionadas a infecciones de vías respiratorias inferiores comparados con aquellos quienes eran hijos de madres mayores a los 30 años de edad³⁵. Uno de los hallazgos más importantes en el TCRS fue la descripción de los distintos fenotipos de sibilancia presentados durante la niñez³⁶. Lo anterior mediante la medición de diversos marcadores, durante el primer año de vida incluyendo reportes de episodios recurrentes de sibilancias, dermatitis atópica, eosinofilia periférica y rinitis alérgica. Si el paciente cumplía con criterios, se asignaba un índice positivo y esto era consistente con una probabilidad alta de desarrollar asma. El resultado fueron 3 fenotipos diferentes: sibilantes transitorios, sibilantes no atópicos y sibilantes atópicos³².

La causa del asma aún se desconoce, sin embargo, existen factores de riesgo que han sido identificados, así como interacciones entre la genética y el ambiente. Infecciones

respiratorias, especialmente infecciones virales en la vida temprana, incrementan el riesgo de desarrollar asma hasta en un 20%, particularmente si los síntomas son graves³⁷. La exposición a ciertos agentes en el ambiente incrementa también el riesgo de padecerla incluyendo: contaminantes, humo del cigarro y ozono. Así como también condiciones y sensibilización a alérgenos inalados³⁸.

Las características patológicas del asma incluyen: eosinofilia tisular, pérdida del epitelio en vía aérea, alargamiento y contracción del músculo liso, hiperplasia de células caliciformes bronquiales, hipertrofia de glándulas submucosas, congestión vascular, engrosamiento de la membrana basal reticular, inflamación de la vía aérea y moco luminal

La inflamación en las vías respiratorias inferiores es producida como resultado de una combinación de predisposición genética, exposición ambiental y posiblemente alteraciones en la microbiota y metabolitos³⁹. Esto último explica la expresión clínica heterogénea que puede presentar cada paciente, lo que se conoce como fenotipo. El mecanismo fisiopatológico implicado en el desarrollo de un fenotipo específico se llama endotipo⁴. El infiltrado inflamatorio que acompaña la respuesta de los linfocitos T2 helper (Th2) está principalmente compuesto por eosinófilos, sin embargo, también incluye mastocitos, basófilos, neutrófilos, monocitos y macrófagos¹³. La activación celular y la liberación de mediadores inflamatorios en el asma está evidenciada por degranulación de mastocitos y vacuolación eosinofílica¹³. El rol principal de los linfocitos T en la vía aérea asmática está en controlar la inflamación celular⁴⁰. Mientras que la actividad de los linfocitos Th2 predomina en el tipo alérgico clásico⁴¹, en otros tipos de linfocitos T se han descrito diferentes roles dependiendo del subtipo de asma en cuestión; esto último incluyendo la asociación de linfocitos T helper 1 (Th1) y T helper 17 (Th17) con el asma neutrofílica^{42,43}. En el asma alérgica eosinofílica y el asma no alérgica, la iniciación de la respuesta inmune tipo T2 ocurre a través de la secreción de citocinas derivadas del epitelio como: IL-25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica; estas últimas a su vez inducen un subgrupo linfoide productor de citocinas IL-5, IL-9, e IL-13¹³.

Los niños con asma pueden mostrar tres tipos de inflamación de la vía aérea: eosinofílica (37%), paucigranulocítico (46%) y/o neutrofílico (3%-50%)⁴⁴⁻⁴⁶. Los niños con inflamación eosinofílica presentan más síntomas, una enfermedad menos controlada,

mayores indicadores de atopia, función pulmonar disminuida, hiperreactividad en la vía aérea e incremento en la frecuencia de las exacerbaciones que en los otros fenotipos^{46,47}. El fenotipo inflamatorio neutrofílico se ha reportado en la mitad de los pacientes con asma de todas las edades⁴⁴, principalmente en preescolares, en quienes se ha demostrado un aumento en la expresión de CXCL8 (IL-8), esto posiblemente ocasionado por exposición al humo del tabaco o infecciones respiratorias virales de repetición. En los fenotipos no eosinofílicos se ha correlacionado con pobre respuesta a esteroides⁴⁴. Conllevando eventualmente a una enfermedad de difícil control y con pocas alternativas terapéuticas.

Para llegar al diagnóstico del asma, es necesario como en cualquier otra enfermedad realizar una historia clínica completa incluyendo un interrogatorio dirigido con un enfoque en la presencia de enfermedades atópicas (rinitis alérgica y/o eczema) ya sea en el propio paciente o en la familia, así como también realizar una semiología detallada de la sintomatología que presenta el paciente, y también realizar una exploración física completa de tal forma que se identifiquen sibilancias espiratorias a la auscultación, sin embargo es importante tomar en cuenta que aunque es el hallazgo más identificado en el asma, no siempre lo presenta el paciente, ya que las vías respiratorias se pueden encontrar tan espasmadas en las exacerbaciones que el tórax se puede convertir en un “tórax silencioso”². Lo anterior mencionado tiene gran importancia ya que es con lo que el médico puede tener una fuerte sospecha clínica. Una vez que el profesional de la salud cuenta con la sospecha clínica de asma, se pueden realizar diversos estudios de laboratorio y gabinete para documentar la enfermedad, incluyendo: espirometría, pruebas de reto u oscilometría. La realización de los estudios de laboratorio y gabinete son necesarios en el diagnóstico del asma ya que esto puede evitar la administración de tratamiento innecesario, sobretratamiento o hasta la realización de un diagnóstico erróneo². En los pacientes con un cuadro clínico sugestivo de asma se recomienda la realización de espirometría como prueba de primera elección para demostrar obstrucción al flujo de aire espiratorio, sobretodo en niños >6 años de edad y en adultos. Normalmente una persona logra exhalar >80% de la capacidad vital forzada (FVC) dentro del segundo 1 (FEV1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo). De esta forma, la relación FEV1/FVC por debajo del 70% en adultos menores de 50 años es diagnóstica

de obstrucción al flujo de aire. La gravedad de la obstrucción la indica el valor de FEV1 en relación con el valor predicho: arriba del 70% indica una obstrucción leve y de 60-69%, una obstrucción moderada. Este porcentaje se reporta automáticamente en el resultado de la espirometría. En la práctica clínica, una vez que el defecto obstructivo ha sido confirmado, la variación del flujo aéreo se valora generalmente por la variación del FEV1 o el flujo espiratorio máximo (PEF)². Se dice que existe variabilidad cuando existe ya sea una mejora o deterioro de la función pulmonar² y se dice que hay reversibilidad cuando existe una mejora inmediata en el FEV1 (o PEF) en los minutos posteriores a la inhalación de un broncodilatador de acción rápida o una mejora sostenida con el paso de los días/semanas después de un manejo efectivo con ICS⁴⁸. En pacientes con un diagnóstico probable o poco probable de asma, se sugiere intentar demostrar variabilidad en la obstrucción al flujo de aire con las pruebas de reversibilidad y la prueba de reto³. En la misma sesión de espirometría se debe realizar una segunda prueba 15-20 minutos posteriores a la administración de 400 mcg (4 disparos) de salbutamol con aerocámara. Se documenta reversibilidad, si los resultados muestran un incremento del FEV1 de por lo menos 12 % y 200 ml (para niños, solo 12 %)³. Si la prueba de reversibilidad con espirometría es negativa pero la sospecha de asma es fuerte, se procede a otras pruebas³. Las pruebas terapéuticas son otras pruebas para demostrar reversibilidad. Se considera una prueba positiva al demostrar un incremento de FEV1 > 12 % y 200 ml con 6 semanas de dosis media de un corticosteroide inhalado (200 mcg de budesonida o equivalente cada 12 horas) o 15 días de 40 mg/día de prednisona vía oral. En los niños, el criterio para reversibilidad solo es una mejora de FEV1 > 12 %³.

En niños >6 años y adultos, en caso de sospecha clínica de asma y ante pruebas de función pulmonar casi normales se puede considerar realizar pruebas de reto para documentar hiperreactividad bronquial (caída en FEV1 posterior al reto)³. Sin embargo, en México las pruebas de reto únicamente se realizan en algunas unidades de tercer nivel de atención médica, con insumos y personal adecuado para efectuar los protocolos correctos³. En caso de ser realizados, las primeras serán de reto con ejercicio y la de reto para asma ocupacional, ya que en ocasiones es importante reconocer el agente causal. Estas pruebas se realizan sin tratamiento con corticosteroides, ni datos de

infección respiratoria alta. La decisión de realizarlas debe estar basada en el contexto clínico individual y una cuidadosa historia clínica. Son especialmente útiles en pacientes con síntomas de obstrucción de la vía aérea (tos, sibilancias, etcétera), pero pruebas en reposo normales y con reversibilidad negativa en la espirometría o en pacientes con síntomas solo después del ejercicio³. Existen también pruebas de reto indirectas, con solución salina hipertónica o manitol, que principalmente solo se sugieren para adultos y se estima una sensibilidad media (en pacientes no tratados) y una especificidad alta, cuando se registra una caída del FEV1 > 15 % del valor basal, como parámetro para considerar la prueba positiva para hiperreactividad bronquial. Otra prueba de reto directa se realiza con metacolina, en la que se ha reportado sensibilidad alta y especificidad media, considerando la prueba positiva si se demuestra una caída del FEV1 de por lo menos 20 % del valor basal con concentraciones de metacolina < 8 mg/ml. La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) es un marcador indirecto de inflamación eosinofílica; en el tercer nivel de atención se encuentra entre los estudios confirmatorios³. En adultos con asma eosinofílica no tratados se ha reportado sensibilidad alta pero especificidad media, porque también se encuentra elevada en otras patologías (por ejemplo, rinitis alérgica y bronquitis eosinofílica). Por lo anterior, se sugiere tomar en cuenta los resultados de este estudio con reserva y no utilizarlo como única prueba diagnóstica de asma³. Las guías GINA recomiendan no usarlo para diagnóstico de asma³.

La oscilometría de impulso consiste en medidas no invasivas y basado en señales de resistencia en el sistema respiratorio, así como la reacción producida por hablar en voz alta durante la respiración silenciosa. Resultados anormales han sido reportados en niños preescolares y jóvenes con asma⁴⁹. Valores normales han sido publicados para niños canadienses de 3 a 10 años de edad⁴⁹. En un estudio reciente en niños con historia familiar de alergias y/o asma demostró que un número similar de niños que pueden realizar espirometría y oscilometría de los 4 a los 8 años de edad⁵⁰, se lograron demostrar en la oscilometría alteraciones en la mecánica de la respiración no observados en la espirometría. Las pruebas anteriormente mencionadas de preferencia se recomienda que sean documentadas antes de que el manejo sea iniciado², esto porque

principalmente la variabilidad disminuye con ICS y porque la respuesta a este manejo también ayuda a confirmar el diagnóstico de asma².

El manejo del asma tiene 2 objetivos a largo plazo: alcanzar un buen control de los síntomas y minimizar el riesgo relativo de muerte, exacerbaciones, limitación persistente del flujo aéreo y efectos secundarios por medicamentos². En caso de que el paciente requiera de uso de terapia farmacológica, se recomienda comenzar con dosis baja de ICS, con o sin segundo controlador y a esto se le califica como asma leve (pasos 1 a 3). Estos pacientes pueden manejarse en cualquier nivel de atención. La necesidad de dosis medias de ICS para mantener el control del asma indica asma moderada (paso 4). Las guías en nuestro país recomiendan que estos pacientes sean manejados por médicos especialistas en patologías de las vías respiratorias bajas y en manejo de inflamación (alérgica) T2 (neumólogo, alergólogo). Finalmente, la necesidad de ICS o corticosteroide oral (OCS) para mantener el control del asma es indicativa de asma grave (paso 5) y de que el paciente necesita la atención de un médico especialista o centro especializado⁴. La clasificación de la gravedad del asma es dinámica y amerita ajuste según la evolución del paciente⁴.

En los últimos tiempos los anticuerpos monoclonales han representado un parteaguas importante en el manejo de una variedad de enfermedades en las que se ha encontrado implicación inmunológica, y el asma no es la excepción. Los anticuerpos monoclonales consisten en un subgrupo de la inmunoterapia utilizando inmunidad pasiva en la que los anticuerpos preformados contra un antígeno objetivo son inyectados en el cuerpo humano⁵¹. Pueden dirigirse de manera eficiente a bloquear o iniciar una cascada bioquímica y a través de este mecanismo lograr una respuesta clínica. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para unir e inactivar la IgE y fue aprobado por la FDA en el 2003. En pacientes mayores de 6 años de edad el omalizumab está indicado como una terapia que mejora el control del asma en los pacientes con asma alérgica grave quienes cuentan con una prueba en piel positiva o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y síntomas diarios/nocturnos, también aquellos en quienes se documentan múltiples exacerbaciones aún con ICS en altas dosis con beta2 agonista de larga duración inhalado⁵¹. El omalizumab bloquea las

fracciones séricas libres de IgE y limita la unión al receptor FcεRI en la superficie de los mastocitos y basófilos⁵¹. Este bloqueo conlleva a una reducción en una respuesta específica inflamatoria inducida por activación de células efectoras⁵².

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y adolescencia. En el mundo se reportó en el 2013 que existían 330 000 000 personas con asma, y se estima que llegue a 400 000 000 para el año 2025. En ISAAC realizado en México, se encontró una prevalencia del asma del 11.7% para el 2006 en escolares de seis y siete años de edad. Este trabajo fue ampliado por la Red Global de asma fundada en el 2012 encontrando que al menos 25.7% de los escolares tuvieron síntomas de asma alguna vez en la vida⁵

El asma es una entidad que se caracteriza por tener un impacto negativo en la calidad de vida de quien la padece, limitando de manera importante las actividades cotidianas tanto en el paciente pediátrico como en el adulto. Existe evidencia de que el asma afecta al paciente pediátrico en sus distintas áreas del desarrollo, especialmente en el área afectiva y social.

Al tratarse de un padecimiento crónico, el asma representa una enfermedad que requiere de un óptimo control, de tal forma que afecte lo menos posible a quien la padece y consecuentemente se empleen menos recursos para lograrlo.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evolución clínica en pacientes pediátricos con asma grave tratados con omalizumab en un centro de tercer nivel de atención?

5. JUSTIFICACIÓN

Hasta un 12% de la población pediátrica padece asma en México, y el 5% de ese universo de pacientes llega a desarrollar asma grave, representando esto un importante porcentaje del presupuesto utilizado en la salud del paciente pediátrico.

La decisión sobre cual estrategia utilizar en el manejo del asma es dependiente de la gravedad. De todas las formas que están descritas para clasificar el asma, la que actualmente se usa es la de GINA, donde se estratifica en leve si se utiliza un paso 1 o 2 para mantener el control, moderada si se utiliza un paso 3 de manejo, y grave si se utiliza un paso 4 a 5 para mantener el control. La terapia con anticuerpos monoclonales comienza a tener un rol más protagónico en el paso 5.

Desde la aprobación del omalizumab en el 2003 por la Food and Drug Association (FDA) para el asma grave en el paciente mayor a 12 años de edad, la inmunoterapia ha representado una alternativa terapéutica cada vez más accesible y efectiva para el paciente quien padece asma. Sin embargo, a pesar de ya estar presente el omalizumab por un tiempo considerable en el mercado para el asma grave, al momento no existe información en nuestro país de los pacientes con asma grave quienes están o han sido tratados con omalizumab. Por lo que se requieren estudios que nos ayuden a conocer la evolución de estos pacientes para optimizar la terapia con biológicos.

6. HIPOTÉISIS

El paciente asmático quien se encuentra en manejo con terapia biológica (omalizumab) se espera presente una mejora de al menos 16%-20% en el cuestionario ACT.

7. OBJETIVOS

- **Objetivos primarios**

- Definir la evolución clínica del paciente con asma grave en tratamiento con omalizumab

- **Objetivos secundarios**

- Describir FEV1 previo y posterior a la administración de omalizumab
- Describir conteo absoluto de eosinófilos previo y posterior a uso de omalizumab
- Definir el nivel de control alcanzado con omalizumab bajo parámetros de cuestionario ACT

8. MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, de casos anidado en una cohorte retrospectiva

Lugar de estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)

Periodo de estudio

Enero del 2019 a diciembre del 2021

Población de estudio

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de asma grave quienes presenten antecedente de tratamiento con omalizumab durante 3 meses o más.

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 1 y 18 años de ambos sexos
- Pacientes con diagnóstico de asma grave
- Antecedente de manejo con omalizumab durante 3 meses o más

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se planea realizar un contraste de hipótesis al comparar las diferentes variables ya descritas con la realización de análisis de muestras independientes utilizando pruebas no paramétricas como Wilcoxon de tal forma que por medio de esta descripción, sea posible correlacionar el control que se observe en los cuestionarios contestados por los pacientes y los parámetros clínicos descritos.

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Tratamiento actual	Medicamento utilizado por el paciente previo a uso de omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Dipropionato de beclometasona • Budesonida • Fluticasona • Mometasona • Ciclesonida 	Cualitativa	Cualitativa nominal
Dosis del tratamiento actual	Dosis del medicamento utilizado por el paciente previo a uso de omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Dipropionato de beclometasona: 100->800mcg/día • Budesonida: 100->800mcg/día • Fluticasona: 50->400mcg/día • Mometasona: 50->400mcg/día • Ciclesonida: 50->400mcg/día 	Numérica	Cuantitativa discontinua
Nivel de dosis del tratamiento actual	Categoría de dosis utilizada por el paciente previo a uso de omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis baja • Dosis media • Dosis alta 	Cualitativa	Cualitativa ordinal

Paso GINA previo	Nivel de control según las guías GINA previo a uso de omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 	Cualitativa	Cualitativa ordinal
FEV1 previo a omalizumab	Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo antes de iniciar terapia con omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • <60% • 60-70% • 70-80% • >80% 	Numérica	Cuantitativa de intervalo
FEV1 posterior a omalizumab	Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo posterior a iniciar terapia con omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • <60% • 60-70% • 70-80% • >80% 	Numérica	Cuantitativa de intervalo
FEV1/FVC previo a omalizumab	Porcentaje que el paciente exhale forzadamente el primer segundo de la exhalación previo a omalizumab	Percentila en la que se encuentre el cociente obtenido de FEV1/FVC	Numérica	Cuantitativa de intervalo

FEV1/FVC posterior a omalizumab	Porcentaje que el paciente exhale forzadamente el primer segundo de la exhalación posterior a omalizumab	Percentila en la que se encuentre el cociente obtenido de FEV1/FVC	Númerica	Cuantitativa de intervalo
Puntaje ACT previo a Omalizumab	Puntaje obtenido en cuestionario de control de síntomas de asma previo a uso de omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 puntos • 10-15 puntos • 15-20 puntos • 20-25 puntos 	Numérica	Cuantitativa de intervalo
Puntaje ACT posterior a Omalizumab	Puntaje obtenido en cuestionario de control de síntomas de asma posterior a uso de omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 puntos • 10-15 puntos • 15-20 puntos • 20-25 puntos 	Numérica	Cuantitativa de intervalo
Nivel de IgE previo a omalizumab	Nivel sérico de IgE previo a la administración de omalizumab	Nivel medido en serología de IgE	Numérica	Cuantitativa discontinua

Nivel de IgE posterior a omalizumab	Nivel sérico de IgE posterior a al administración de omalizumab	Nivel medido en serología de IgE	Numérica	Cuantitativa discontinua
Conteo de eosinófilos periféricos previo a omalizumab	Conteo absoluto sérico previo a la administración de omalizumab	Nivel medido en serología de eosinófilos	Numérica	Cuantitativa discontinua
Conteo de eosinófilos periféricos posterior a omalizumab	Conteo absoluto sérico de eosinófilos posterior a al administración de omalizumab	Nivel medido en serología de eosinófilos	Numérica	Cuantitativa discontinua

RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se revisaron expedientes de un total de 24 pacientes, 17 pacientes fueron seleccionados al cumplir con los criterios de inclusión e inclusión correspondiendo a la muestra final analizada. En toda la muestra 10 pacientes fueron mujeres (58.8%) y 7 fueron hombres (41.2%). La edad de los pacientes fue de 6 a 19 años con una mediana de 16. La mayoría provenían de la zona metropolitana de la Ciudad de México (88%, n=15) y el resto (11.8%, n=2) del interior de la república mexicana, sin embargo el 100% viviendo dentro de la zona metropolitana de la Ciudad de México. 3 (17.6%) contaban con algún familiar (hermano, padre, madre) con antecedente atópico y 14 (82.4%) no. Se reportaron solo 4 pacientes (23.5%) con historia de convivencia con animales, así como 2 expuestos a tabaquismo pasivo. El 100% contaban con servicios básicos de urbanidad como: agua, electricidad y gas, de estos 5 (29.4%) pacientes vivían en condición de hacinamiento.

Respecto al manejo con el que se encontraban los pacientes, el 100% se encontraban utilizando budesonide inhalado, de esta muestra 3 (17.6%) pacientes con dosis baja de esteroide, 10 (58.8%) pacientes con dosis media y 4 (23.5%) pacientes con dosis alta. En cuanto al paso GINA del tratamiento, solo 3 (17.6%) pacientes se encontraban en el paso 2, 12 (70.6%) pacientes en el paso 4 y 2 (11.8%) dentro del paso 5.

En cuanto a las espirometrías registradas, previo al manejo con omalizumab se obtuvieron reportes de espirometría de los 17 pacientes calculando una mediana del VEF1 prebroncodilatador de 92%, con un mínimo de 75% y un máximo de 124%. A los 12 meses de iniciado el biológico, 14 de los 17 pacientes (82.3%) contaban con registro espirométrico, obteniendo una mediana del VEF1 prebroncodilatador del 96% representando un cambio estadísticamente no significativo, con un VEF1 prebroncodilatador mínimo de 79% y un máximo de 115%.

Por otro lado, en cuanto al puntaje ACT al inicio de la terapia biológica se obtuvo una mayoría de los pacientes en descontrol de los síntomas abarcando cuestionarios con puntajes de 5 a 25, con una mediana de 15 puntos. De los 17 pacientes, 16 contaban con conteo absoluto de eosinófilos previo al inicio de omalizumab con una mediana de 425

con un mínimo de 70 y un máximo de 22290. En cuanto a los niveles de IgE, solo se obtuvo registro de 14 de los 17 pacientes en rango de 17.7 a 32300 UI/L calculando una mediana de 963 UI/L. En estos últimos parámetros se reporta un paciente con hipereosinofilia e hiperIgE, el cual se descartaron otras causas de las mismas.

Comparando los puntajes ACT a través del tiempo, se realizó un análisis de muestras independientes con una prueba no paramétrica como Wilcoxon obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.006$) a los 2 meses de iniciado el tratamiento con omalizumab, presentando una mejora a los 12 meses del 28%.

Gráfica 1. Evolución de ACT por paciente 0-12 meses

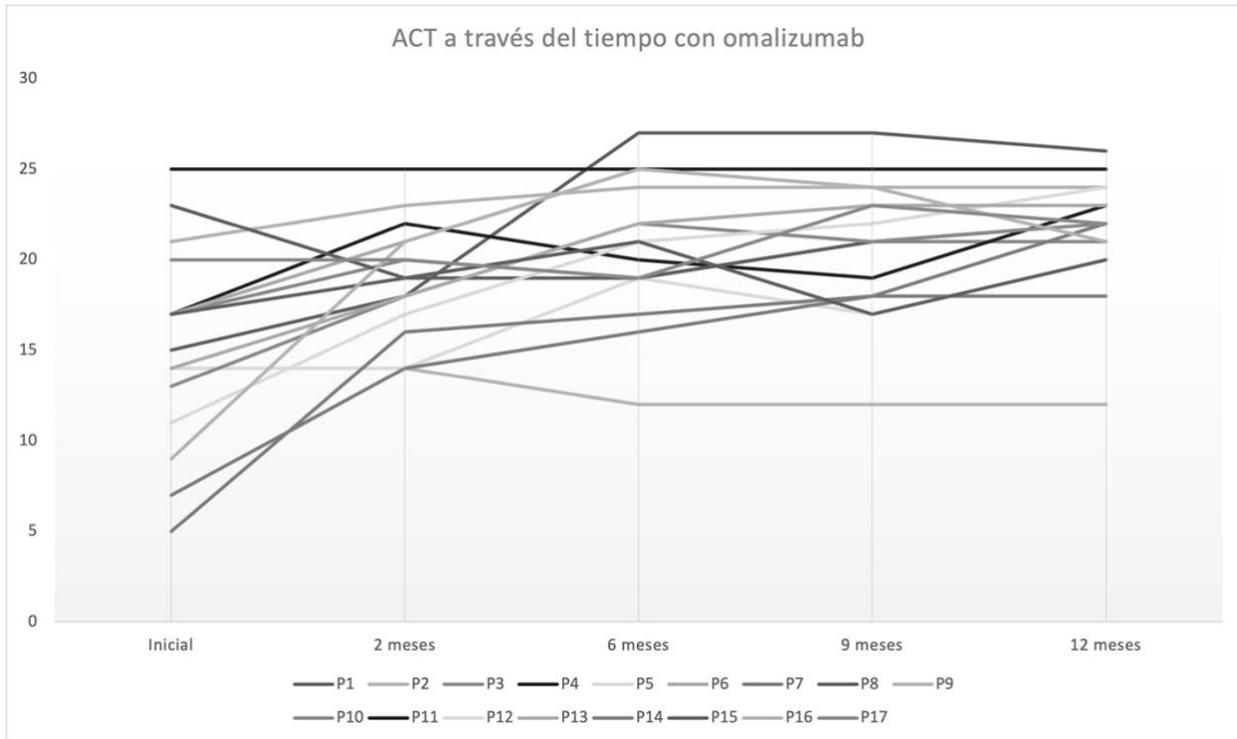


Tabla 1. Conteo de eosinófilos previo a manejo con omalizumab

Conteo de eosinófilos	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
<150	1	5.9%
150-300	3	17.6%
>300	12	70.6%
Total	16	94.1%
No reportados	1	5.9%

Tabla 2. Dosis de biológico administradas

Dosis	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
150 mg	6	35.3%
300 mg	7	41.2%
450 mg	1	5.9%
600 mg	3	17.6%
Total	17	100%

DISCUSIÓN

En el presente estudio se decidió analizar la evolución de los síntomas del asma a través del puntaje obtenido en la prueba de control del asma (ACT) a lo largo de un año. En el grupo de pacientes estudiado se observó una diferencia estadísticamente significativa a los 2 meses de haber iniciado la terapia con omalizumab. Entre otras variables, se estudio la función pulmonar por medio de la medición del VEF1 prebroncodilatador, sin obtener un cambio significativo a un año de la aplicación de omalizumab, sin embargo se encontró una mejoría del 6% del valor teórico representando esto un parámetro a favor para el uso del biológico en discusión. En términos de control de síntomas, se han reportado diversos beneficios relevantes evaluados como incrementos significativos de manera progresiva en la puntuación de la prueba de control del asma (ACT) con omalizumab. En nuestro estudio, si bien a los 2 meses de iniciado el biológico no se logra un puntaje que entre dentro de la categoría de asma controlada, si es el caso a los 4 meses donde se obtiene una media de 20 puntos y se mantiene con un discreto incremento a 21 para los 12 meses de manejo, destacando una mayor proporción de pacientes quienes se vieron beneficiados con el manejo de omalizumab.

Aunque la eficacia clínica de omalizumab en asma grave se encuentra bien documentada, existen en la literatura diversos trabajos que continúan apoyando estos resultados como el estudio de Casale et al en el que en un estudio de cohorte prospectivo se encontró que los pacientes con omalizumab durante 1 año presentaron una mejoría del ACT de un 64.7%, siendo este un valor incluso mayor que lo reportado en nuestro estudio. En cuanto al VEF1 prebroncodilatador en el estudio de Casale et al⁵³ se reportó una mejoría del 35.9% a diferencia de nuestro estudio en el que no se encontró una mejoría significativa, esto último probablemente debido al tamaño de nuestra muestra.

Por otro lado, existe bibliografía donde se describen distintas variables a estudiar en el paciente con asma grave y el como estas pueden llegar a influenciar así como ser parte de los parámetros de respuesta al manejo con omalizumab. En el estudio realizado por Chipps et al⁵⁴ en el que de manera prospectiva se estudió la evolución clínica así como biomarcadores que pudieran indicar respuesta al tratamiento, se encontró al igual que en

nuestro estudio que si bien los niveles de IgE y de eosinófilos periféricos podrían ser útiles en cuanto a la predicción de la respuesta al omalizumab, no cuentan con relación alguna con la respuesta que el paciente pueda presentar al mismo.

En el presente estudio aunque no se cuente con un cribado específico hacia el fenotipo del asma de cada paciente, se puede observar que la mayoría de los pacientes quienes fueron incluidos cuentan con niveles de eosinófilos periféricos e IgE elevados, por lo que probablemente quienes cuenten con un fenotipo Th2 cuenten con una tendencia a la mejoría en cuanto al control de los síntomas, abriendo la puerta para la realización de estudios prospectivos donde se estudien estas variables.

A pesar de tratarse de una muestra limitada en cuanto al número de pacientes, nuestro estudio refuerza la indicación establecida por distintas guías nacionales e internacionales del asma en las que se menciona que el omalizumab ayuda en el control del asma grave cuando este no se encuentre controlado y esté bajo el requerimiento de altas dosis de esteroide inhalado. La mejoría de síntomas en un paciente con asma no controlada se traduce en una mejor calidad de vida así como una disminución en cuanto a los ingresos en urgencias por exacerbaciones y descontrol, disminuyendo por ende el porcentaje de recursos empleados en estos pacientes. Por lo tanto se apoya la evidencia de la importancia de continuar con el presente anticuerpo monoclonal para un control adecuado de los síntomas. De manera adicional, nuestro estudio se encuentra bajo la limitante de ser retrospectivo y de contar con una muestra pequeña de pacientes por lo que es necesaria la realización de próximos estudios con muestras de mayor tamaño.

El omalizumab se conoce como un medicamento seguro, sin embargo al momento existe información limitada sobre los efectos que se puedan presentar a largo plazo con su administración, así como lo sería su interrupción. Será relevante continuar con estudios prospectivos para valorar a largo plazo los efectos tanto adversos como terapéuticos que este biológico pueda ocasionar en quien se administre.

CONCLUSIÓN

Tras 12 meses de terapia biológica con omalizumab en pacientes quienes padecen asma grave en descontrol, se observó una disminución significativa de los síntomas con base en ACT. No se encontró una diferencia significativa en cuanto a la función pulmonar valorada por espirometría, niveles de IgE así como conteo absoluto de eosinófilos periféricos.

Lo anterior representa una mejora en la calidad de vida en quienes padecen asma grave en descontrol, generando a su vez menor empleo de recursos en esta población que representa un porcentaje significativo de la población en general.

Se propone la realización de estudios prospectivos en los que se alcance a valorar los efectos de este medicamento a largo plazo de tal forma que se logre elaborar un perfil de seguridad y efectividad más completo.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2021			2022							2023								
	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Elección tema de tesis	X																		
Búsqueda bibliográfica	X	X																	
Redacción de protocolo de investigación 1° parte		X	X																
Redacción de protocolo de investigación 2° parte				X	X	X	X	X	X										
Revisión del protocolo									X	X									
Aplicación de encuestas											X	X	X	X	X				
Análisis estadístico de la información recolectada																X	X		
Redacción de discusión y conclusiones																	X		
Correcciones																	X	X	
Entrega y presentación de proyecto final																			X

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mims JW. Asthma: Definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(June):S2-S6. doi:10.1002/alr.21609
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. www.ginasthma.org.
3. Linnemann D, Salas, Hernández J, et al. Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(1):11-128. http://www.revistaalergia.mx
4. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, et al. *MIA 2021, Comprehensive Asthma Management: Guidelines for Mexico.* Vol 68.; 2021. doi:10.29262/RAM.V68I5.880
5. del Río Navarro BE, Larenas Linnemann DES, Luna Pech JA, Navarrete Rodríguez EM, Gutierrez Morales G. *Guía de Practica Clínica, Evidencias y Recomendaciones. Tratamiento Del Asma En Edad Pediátrica.*; 2020.
6. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Allergology International Biologics for severe asthma : The real-world evidence , effectiveness of switching , and prediction factors for the ef fi cacy. *Allergol Int.* 2023;72(1):11-23.

doi:10.1016/j.alit.2022.11.008

7. Network GA. *The Global Asthma Report 2014.*; 2014.
<http://globalasthmareport.org/burden/burden.php>
8. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):5-15. doi:10.1007/s00281-020-00785-1
9. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther.* 2017;39(5):917-929.
doi:10.1016/j.clinthera.2017.04.002
10. Heederik D, Von Mutius E. Does diversity of environmental microbial exposure matter for the occurrence of allergy and asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):44-50. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.067
11. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(1):62-72. doi:10.1111/pai.12321
12. Liu S, Zhou B, Wang Y, Wang K, Zhang Z, Niu W. Pre-pregnancy maternal weight and gestational weight gain increase the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis. *Front Pediatr.* 2020;8(April).
doi:10.3389/fped.2020.00134
13. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(September):1-22. doi:10.1038/nrdp.2015.25
14. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:27-33. doi:10.1016/j.prrv.2016.08.005
15. Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of tobacco smoke and nicotine exposure on lung development. *Chest.* 2016;149(2):552-561.
doi:10.1378/chest.15-1858
16. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure

- and incidence of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-744. doi:10.1542/peds.2011-2196
17. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(14)60617-6
 18. Gref A, Merid SK, Gruziova O, et al. Genome-wide interaction analysis of air pollution exposure and childhood asthma with functional follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1373-1383. doi:10.1164/rccm.201605-1026OC
 19. Burbank AJ, Peden DB. Assessing the impact of air pollution on childhood asthma morbidity: How, when, and what to do. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(2):124-131. doi:10.1097/ACI.0000000000000422
 20. Das S, Miller M, Broide DH. Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in Asthma and Immune Diseases. Published online 2017:1-52. doi:10.1016/bs.ai.2017.06.001
 21. James B, Milstien S, Spiegel S. ORMDL3 and allergic asthma: From physiology to pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):634-640. doi:10.1016/j.jaci.2019.07.023
 22. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007;448(7152):470-473. doi:10.1038/nature06014
 23. Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, et al. Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1398-1407. doi:10.1056/NEJMoa1211592
 24. Smit LAM, Bouzigon E, Pin I, et al. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. *Eur Respir J*. 2010;36(1):57-64. doi:10.1183/09031936.00154509
 25. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 Variants and Smoking Exposure in Early-Onset Asthma. *N Engl J Med*. 2008;359(19):1985-1994. doi:10.1056/NEJMoa0806604

26. Pongracic JA, O'Connor GT, Muilenberg ML, et al. Differential effects of outdoor versus indoor fungal spores on asthma morbidity in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):593-599. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.036
27. Erbas B, Akram M, Dharmage SC, et al. The role of seasonal grass pollen on childhood asthma emergency department presentations. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):799-805. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.03995.x
28. Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2018;73(8):1632-1641. doi:10.1111/all.13407
29. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(2):233-241. doi:10.1111/cea.12050
30. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.006
31. SPERGEL J. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):S118-S127. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.033
32. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-675. doi:10.1067/mai.2003.162
33. TAUSSIG LM, WRIGHT AL, MORGAN WJ, HARRISON HR, RAY CG. THE TUCSON CHILDREN'S RESPIRATORY STUDY. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1219-1231. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115242
34. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. Group Health Medical Associates. *BMJ*. 1989;299(6705):946-949. doi:10.1136/bmj.299.6705.946
35. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal Age as a Risk Factor for Wheezing Lower Respiratory Illnesses in the First Year of Life. *Am*

- J Epidemiol.* 1992;136(10):1258-1268. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116434
36. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. *N Engl J Med.* 1995;332(3):133-138. doi:10.1056/NEJM199501193320301
 37. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):667-672. doi:10.1164/rccm.200802-309OC
 38. National Heart, Lung and BI. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). Children. Published 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/>
 39. Bunyavanich S SE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;23(1):1-7. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.015.Systems
 40. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med.* 2012;18(5):673-683. doi:10.1038/nm.2731
 41. Fahy J V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):57-65. doi:10.1038/nri3786
 42. Truyen E, Coteur L, Dilissen E, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax.* 2006;61(3):202-208. doi:10.1136/thx.2005.052399
 43. Chesné J, Braza F, Mahay G, Brouard S, Aronica M, Magnan A. IL-17 in severe asthma: Where do we stand? *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1094-1101. doi:10.1164/rccm.201405-0859PP
 44. Guilbert TW, Lemanske RF Jr, Jackson D. Diagnosis of asthma in infants and children. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks W, et al, eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice.* 8th ed. Mosby; 2014:861-875.
 45. Magnussen H, Hargreave FE, Gibson PG, Henry RL, Thomas P. *SERIES "NONINVASIVE MONITORING OF AIRWAY INFLAMMATION" Edited by*

Noninvasive Assessment of Airway Inflammation in Children: Induced Sputum, Exhaled Nitric Oxide, and Breath Condensate.

46. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H. *Relationship between Induced Sputum Eosinophils and the Clinical Pattern of Childhood Asthma*. Vol 58.; 2003. www.thoraxjnl.com
47. He XY, Simpson JL, Wang F. Inflammatory Phenotypes in Stable and Acute Childhood Asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(3):165-169. doi:10.1016/j.prrv.2011.04.007
48. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205
49. TW G, Jr LR, D J. No Title. In: NF A, BS B, Burks W, eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Mosby; 2014:861-875.
50. Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, et al. Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):532-538.e10. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.037
51. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, et al. Omalizumab for severe asthma: Beyond allergic asthma. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/3254094
52. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*. 1993;151(5):2623-2632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8360482>
53. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma : Evidence From PROSPERO , A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;7(1):156-164.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.043
54. Chipps BE, Zeiger RS, Luskin AT, et al. Baseline asthma burden , comorbidities , and biomarkers in omalizumab-treated patients in PROSPERO. 2023;119(2017). doi:10.1016/j.anai.2017.09.056

13. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

- Limitado a población pediátrica
- Algunos pacientes usan inmunoterapia alérgeno-específica ¿Lo que conlleva a variabilidad de resultados?
- Sesgo de selección (Somos hospital de referencia)
- Medicamento de acceso limitado
- Marco de tiempo a estudiar incluye pandemia por COVID19

14. ANEXOS

Anexo 1 Prueba del control del asma (Asthma Control Test, ACT)

Nombre del paciente:	Fecha:	ID# de paciente:	Su doctor de cuidado primario:
----------------------	--------	------------------	--------------------------------

▶
 Asthma Control Test™ –ACT (La prueba de Control del Asma) es:

- ▶ Una prueba rápida que produce un resultado numérico para evaluar el control del asma.
- ▶ Reconocida por los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health - NIH) en sus directrices sobre el asma de 2007.¹
- ▶ Convalidada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas.²

PACIENTES:

1. Contesten cada pregunta y escriban el número de la respuesta en el cuadro que aparece a la derecha de la pregunta.
2. Sumen sus respuestas y escriban la puntuación total en el cuadro del TOTAL que se muestra abajo.
3. Hablen con su doctor sobre sus resultados.

<p>1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?</p> <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;">Siempre</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">1</td> <td style="width: 20%;">La mayoría del tiempo</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">2</td> <td style="width: 20%;">Algo del tiempo</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">3</td> <td style="width: 20%;">Un poco del tiempo</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">4</td> <td style="width: 20%;">Nunca</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">5</td> </tr> </table>	Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5	PUNTAJACIÓN <input style="width: 100%; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>									
Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5											
<p>2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado el aire?</p> <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;">Más de una vez al día</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">1</td> <td style="width: 20%;">Una vez al día</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">2</td> <td style="width: 20%;">De 3 a 6 veces por semana</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">3</td> <td style="width: 20%;">Una o dos veces por semana</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">4</td> <td style="width: 20%;">Nunca</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">5</td> </tr> </table>										Más de una vez al día	1	Una vez al día	2	De 3 a 6 veces por semana	3	Una o dos veces por semana	4	Nunca	5	<input style="width: 100%; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Más de una vez al día	1	Una vez al día	2	De 3 a 6 veces por semana	3	Una o dos veces por semana	4	Nunca	5											
<p>3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?</p> <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;">4 o más noches por semana</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">1</td> <td style="width: 20%;">De 2 a 3 noches por semana</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">2</td> <td style="width: 20%;">Una vez por semana</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">3</td> <td style="width: 20%;">Una o dos veces</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">4</td> <td style="width: 20%;">Nunca</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">5</td> </tr> </table>										4 o más noches por semana	1	De 2 a 3 noches por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5	<input style="width: 100%; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>
4 o más noches por semana	1	De 2 a 3 noches por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5											
<p>4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?</p> <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;">3 o más veces al día</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">1</td> <td style="width: 20%;">1 ó 2 veces al día</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">2</td> <td style="width: 20%;">2 ó 3 veces por semana</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">3</td> <td style="width: 20%;">Una vez por semana o menos</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">4</td> <td style="width: 20%;">Nunca</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">5</td> </tr> </table>										3 o más veces al día	1	1 ó 2 veces al día	2	2 ó 3 veces por semana	3	Una vez por semana o menos	4	Nunca	5	<input style="width: 100%; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>
3 o más veces al día	1	1 ó 2 veces al día	2	2 ó 3 veces por semana	3	Una vez por semana o menos	4	Nunca	5											
<p>5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?</p> <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;">No controlada en absoluto</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">1</td> <td style="width: 20%;">Mal controlada</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">2</td> <td style="width: 20%;">Algo controlada</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">3</td> <td style="width: 20%;">Bien controlada</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">4</td> <td style="width: 20%;">Completamente controlada</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">5</td> </tr> </table>										No controlada en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5	<input style="width: 100%; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>
No controlada en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5											
Si obtuvo 19 puntos o menos, es probable que su asma no esté bajo control. Asegúrese de hablar con su doctor sobre sus resultados.																				
<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 80%; font-weight: bold; font-size: 0.8em;">TOTAL</td> <td style="width: 20%; border: 1px solid black; height: 30px; text-align: center;"> <input style="width: 100%; height: 100%; border: none;" type="text"/> </td> </tr> </table>										TOTAL	<input style="width: 100%; height: 100%; border: none;" type="text"/>									
TOTAL	<input style="width: 100%; height: 100%; border: none;" type="text"/>																			

Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated.
 La Prueba de Control del Asma es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.
 La Prueba de Control del Asma es para las personas asmáticas de 12 años de edad en adelante.

Referencias: 1. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. Institutos Nacionales de la Salud, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3 2007)*. Item de NIH No. 08-4051. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>. Consultado el 10 de septiembre de 2007. 2. Nathan RA y otros. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.

Anexo 2 Prueba del control del asma adaptada para niños

					Puntuación		
1. ¿Cómo te sientes del asma hoy?	0  Muy mal	1  Mal	2  Bien	3  Muy bien	<input type="text"/>		
2. ¿Cuánto problema te da el asma cuando corres, haces ejercicios o juegas algún deporte?	0  Me da mucho problema, no puedo hacer lo que quiero	1  Me da problema y no me gusta	2  Me da un poco de problema, pero no me importa	3  No me da problema	<input type="text"/>		
3. ¿Toses debido al asma?	0  Sí, todo el tiempo	1  Sí, la mayor parte del tiempo	2  Sí, a veces	3  No, nunca	<input type="text"/>		
4. ¿Te despiertas de noche debido al asma?	0  Sí, todo el tiempo	1  Sí, la mayor parte del tiempo	2  Sí, a veces	3  No, nunca	<input type="text"/>		
Preguntas contestadas por padres/cuidadores							
5. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes tuvo el niño síntomas de asma durante el día?	5 Ninguno	4 1-3 días/mes	3 4-10 días/mes	2 11-18 días/mes	1 19-24 días/mes	0 Todos los días	<input type="text"/>
6. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes tuvo el niño sibilancias durante el día debido al asma?	5 Ninguno	4 1-3 días/mes	3 4-10 días/mes	2 11-18 días/mes	1 19-24 días/mes	0 Todos los días	<input type="text"/>
7. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes se despertó el niño de noche debido al asma?	5 Ninguno	4 1-3 días/mes	3 4-10 días/mes	2 11-18 días/mes	1 19-24 días/mes	0 Todos los días	<input type="text"/>
<p>Cuestionario adaptado de la versión en línea disponible en http://www.asthmacontroltest.com, con autorización de la doctora Elizabeth Juniper, enero de 2017. Validado en español por Pérez-Yarza, Castro-Rodríguez JA, Villa-Asensi JR, Garde-Garde J, Hidalgo-Bermejo FJ, en representación del Grupo VESCASI. Validación de la versión en español de la prueba de control del asma infantil (ACT) para su uso en España. An Pediatr (Barc) 2015;83(2):94-103. La adaptación gráfica para su versión impresa en esta guía es de GUIMA 2017.</p>							