



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

**INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**CARACTERIZACIÓN DE NIÑOS CON ASMA POR
FENOTIPOS Y ENDOTIPOS EN EL SERVICIO DE
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

Brenda Melissa Gutiérrez Pérez

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS

CO-TUTOR DE TESIS:

DRA. CLAUDIA GARRIDO GALINDO

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
TITULAR DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
TITULAR DE LA SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
TUTOR DE TESIS

DRA. CLAUDIA GARRIDO GALINDO
CO- TUTOR DE TESIS

DRA. BRENDA MELISSA GUTIÉRREZ PÉREZ
MÉDICA RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	5
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	30
JUSTIFICACIÓN.	31
Pregunta de investigación	31
Hipótesis	32
OBJETIVOS	32
MATERIAL Y MÉTODOS	33
Diseño del estudio	33
Universo de estudio	33
Lugar y sitio de estudio	33
Criterios de inclusión	33
Criterios de exclusión:	34
Criterios de eliminación	34
Tamaño de la muestra:	34
Descripción general del estudio	34
Definición de variables	36
Descripción de la metodología	42
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
CONSIDERACIONES ÉTICAS	43
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	44
-Recursos Humanos:	44
-Recursos Físicos (lugar y condiciones):	44
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	52
LIMITACIONES Y PROPUESTAS FUTURAS	53
REFERENCIAS	54
ANEXOS	57

RESUMEN

“Caracterización de niños con asma por fenotipos y endotipos en el servicio de Neumología Pediátrica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vía respiratoria, se ubica en las primeras 20 enfermedades a nivel nacional, el 24% se presenta entre los 5- 14 años de edad, tiene implicaciones importantes sobre la calidad de vida, desarrollo psicosocial y físico, ya que éstos pacientes se ausenten en la escuela o en sus trabajos, dejen de hacer ejercicio por miedo a presentar crisis asmáticas, además de que sufren discriminación por no realizar éstas actividades y no se derivan oportunamente a psicología, debido a que forma parte de una de las enfermedades crónicas de la infancia. El conocer e identificar las características clínicas (fenotipo), inflamatorias (endotipo) y la función pulmonar de los pacientes pediátricos con asma, ayudará a identificar el comportamiento de la enfermedad y las necesidades de tratamiento personalizado.

Objetivo: Identificar los endotipos y fenotipos de los pacientes pediátricos con asma

Métodos: Se recabaron los datos de los expedientes electrónicos de los niños con diagnóstico de asma en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se analizaron los datos demográficos, clínicos, factores de riesgo, comorbilidades y tratamiento mediante porcentajes, medianas y desviaciones estándar. Se caracterizaron con base en los biomarcadores T2 (eosinófilos en sangre periférica, FENO e IgE), espirometría, nivel de control y adherencia de asma mediante ACT, ACQ, TAI.

Resultados: 53 de 250 pacientes contaban con las características a medir. El 74% de los pacientes fueron del sexo masculino, la mediana de edad 8.53 (+/- 1.8), 91% contaban con rinitis alérgica, 63% mostraron buen control con ACT, 58% con ACQ. En cuanto a la espirometría basal se encontraban con obstrucción el 26%, en la postbroncodilatador persistieron con obstrucción 27%, el 43% presentó respuesta significativa al broncodilatador. Respecto a los marcadores de inflamación T2, 15 tenían eosinofilia, 13 tenían niveles altos de FENO y 19 mostraban IgE elevada.

Conclusiones: Es importante caracterizar a los pacientes asmáticos ya que algunos muestran más exacerbaciones, disminución de la función pulmonar, hospitalizaciones, visitas a urgencias que otros, por lo que se tiene que enfatizar a ese grupo para lograr la menor disminución la función pulmonar a futuro, ya que se ha visto que tienen más predisposición para otras enfermedades cómo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, menor calidad de vida y mortalidad.

ABSTRACT

“Caracterización de niños con asma por fenotipos y endotipos en el servicio de Neumología Pediátrica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Introduction

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract, it is located in the first 20 diseases nationwide, 24% occurs between 5-14 years of age, it has important implications on the quality of life, psychosocial and physical development. , since these patients are absent from school or work, stop exercising for fear of presenting asthmatic attacks, in addition to suffering discrimination for not carrying out these activities and are not referred to psychology in a timely manner, because it is part of one of the chronic diseases of childhood. Knowing and identifying the clinical (phenotype), inflammatory (endotype) and lung function characteristics of pediatric patients with asthma will help to identify the behavior of the disease and the needs for personalized treatment.

Objective: Identify the endotypes and phenotypes of pediatric patients with asthma

Methods: Data from the electronic records of children diagnosed with asthma at the National Institute of Respiratory Diseases were collected. Demographic and clinical data, risk factors, comorbidities, and treatment were analyzed using percentages, medians, and standard deviations. They were characterized based on T2 biomarkers (peripheral blood eosinophils, FENO, and IgE), spirometry, level of control, and asthma adherence using ACT, ACQ, and TAI.

Results: 53 of 250 patients had the characteristics to be measured. 74% of the patients were male, median age 8.53 (+/- 1.8), 91% had allergic rhinitis, 63% showed good control with ACT, 58% with ACQ. Regarding the baseline spirometry, 26% were found with obstruction, in the post-bronchodilator 27% persisted with obstruction, 43% presented a significant response to the bronchodilator. Regarding T2 inflammation markers, 15 had eosinophilia, 13 had high FENO levels, and 19 showed elevated IgE.

Conclusions: It is important to characterize asthmatic patients since some show more exacerbations, decreased lung function, hospitalizations, and emergency visits than others, so this group must be emphasized to achieve the least decrease in lung function in the future, since It has been seen that they are more predisposed to other diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, lower quality of life and mortality.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias, historia de síntomas como tos, dificultad respiratoria, sibilancias y opresión torácica, con variación en el tiempo e intensidad acompañado de limitación variable del flujo de aire. Sus exacerbaciones se asocian a estímulos directos o indirectos como irritantes, alérgenos, infecciones de vías respiratorias, entre otros. Ésta enfermedad aún representa una importante carga en los sistemas de salud y en la sociedad, sobre todo en la edad pediátrica.

El asma afecta a todos los grupos etarios. Su prevalencia está incrementando en muchos países, especialmente entre la población pediátrica. Aunque algunos países han observado un descenso en hospitalizaciones y muertes por asma debido a los nuevos tratamientos. Sigue teniendo gran morbilidad.

Definición

El asma se define como una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias en la que participan diversas células y mediadores de inflamación condicionada en parte por mecanismos genéticos que condicionan hiperreactividad de la vía aérea y limitación variable del flujo de aire misma que puede ser reversible parcial o totalmente de manera espontánea o con medicamentos¹, se caracteriza por historia de síntomas como tos, dificultad respiratoria, sibilancias, opresión torácica y limitación variable del flujo de aire, dicha variación depende de factores como exposición a alérgenos o irritantes, ejercicio, cambios climáticos e infecciones de vías respiratorias^{1,2}.

Epidemiología

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, se estima que existen 300 millones de personas afectadas a nivel mundial con una prevalencia variable que oscila entre 1-29% dependiendo el área geográfica. En los últimos años su prevalencia ha incrementado en países en vías de desarrollo, especialmente en niños³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en México el 7% de la población padece asma, es decir aproximadamente 8.5 millones de mexicanos y la población de 0-14 años es la más afectada⁴ ya que entre el 5 y 15% de los niños padece asma de acuerdo con reportes de la Secretaría de Salud Pública de México (SSA)⁴.

De hecho, a pesar de la disponibilidad de opciones de tratamiento efectivas, sigue estando mal controlado entre muchos pacientes en América Latina. Esto contribuye a una mayor utilización de recursos de atención médica, especialmente por aquellos con enfermedad grave⁵

Implicaciones socioeconómicas

En los países en vías de desarrollo del 1 al 2% de los recursos están destinados a los programas de salud para el tratamiento del asma. El asma mal controlado implica una gran carga de enfermedad ya que ocasiona ausentismo escolar y laboral, con un mayor impacto en el grupo de niños entre los 10 - 14 años de edad⁶.

Fisiopatología

El asma es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica, hiperreactividad de la vía aérea y cambios crónicos estructurales conocidos como remodelación de la vía aérea⁷.

El asma es una enfermedad heterogénea en la que coexisten factores predisponentes y desencadenantes, que activan el asma. Estos se combinan en diferentes momentos para provocar los síntomas y signos característicos de esta entidad⁸. (Figura 1).

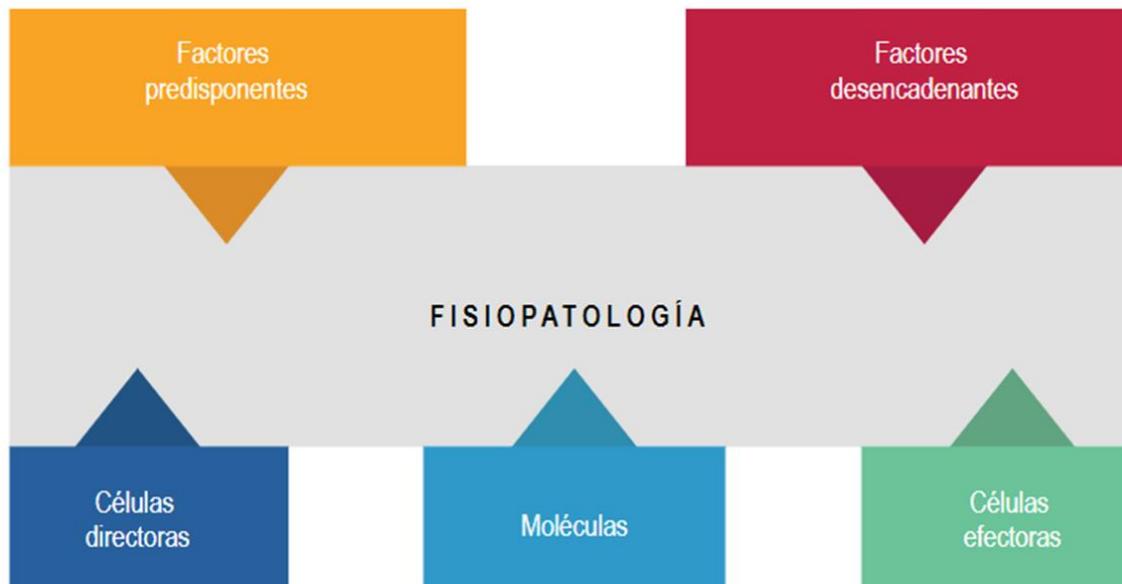


Figura 1. Tomado de GUIMA 2017

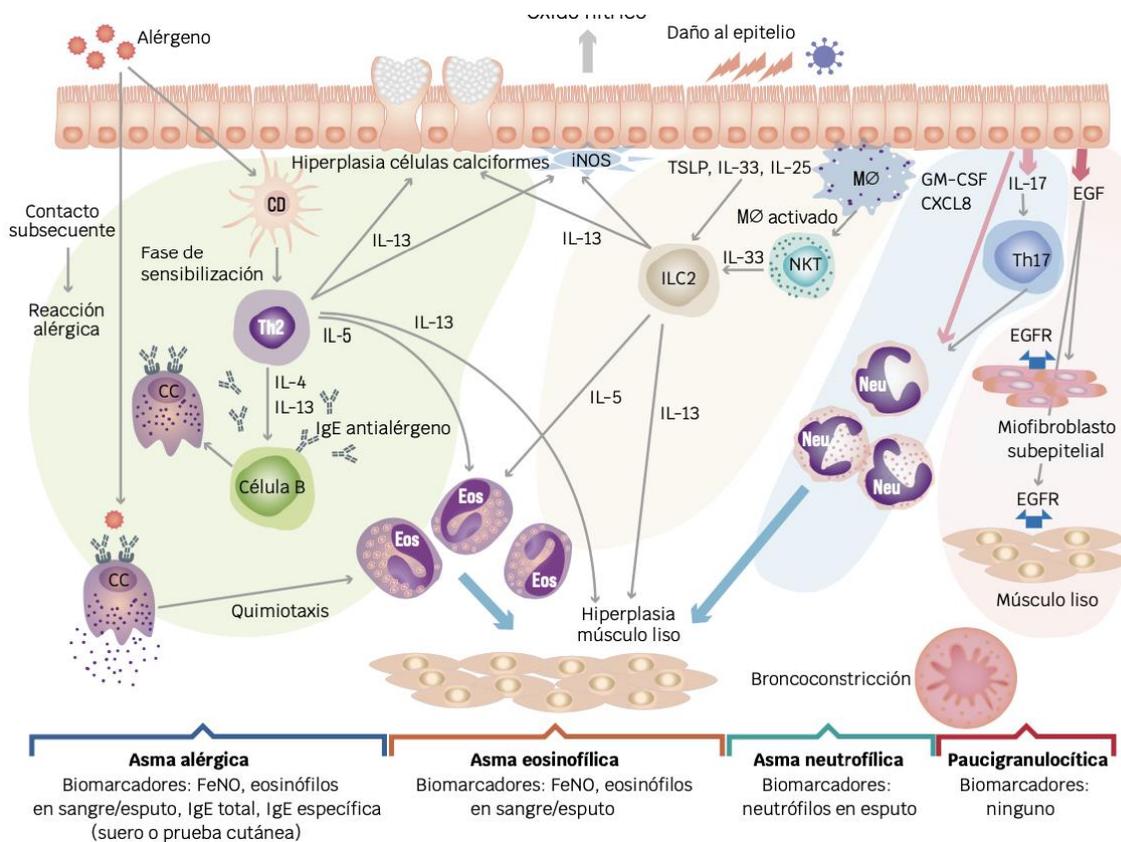
Etiopatogenia

Dentro de los factores predisponentes descritos se encuentran aquellas asociaciones con alelos de más de 50 genes que participan en la interacción con los estímulos del medio ambiente, el desarrollo de la respuesta inmunológica, el control de la inflamación y la reparación tisular en las vías aéreas.

Además, se han descrito mecanismos epigenéticos que dependen de estímulos ambientales (dieta, exposición a contaminantes) que pueden modificar la expresión de estos genes de diferentes formas para activar o inhibir su efecto. Una vez establecida la predisposición, existen varios factores desencadenantes (alérgenos, infecciones, contaminantes ambientales, irritantes, cambios de temperatura, ejercicio físico, emociones) que puedan causar exacerbaciones en éstos pacientes⁸.

Debido a sus distintos mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la heterogeneidad de la enfermedad es más evidente en el asma grave, que ahora se reconoce ampliamente que comprende múltiples fenotipos ⁹

Fig. 2 Endotipos de asma. Tomado de MIA 2021



Fenotipos y endotipos

Actualmente el asma es considerado un paraguas diagnóstico que consiste en una diversa colección de distintas enfermedades (endotipos) y varios fenotipos (inicio temprano, atópico, obesidad, inicio tardía, etc.) todos se manifiestan con sibilancias, tos, dificultad respiratoria y opresión torácica acompañada de limitación variable del flujo de aire.¹⁰

Las características observables en combinación con la influencia hereditaria y medioambiental definen los fenotipos mientras que los endotipos describen las diferentes vías fisiopatología y mecanismos celulares y moleculares¹⁰ (Cuadro 1)

El asma eosinofílica, un fenotipo importante de asma¹¹, se caracteriza por recuentos elevados de eosinófilos en sangre periférica, activación de macrófagos alveolares e inflamación eosinofílica en los bronquios. Se encontró que un mayor número de eosinófilos en sangre periférica se correlacionaban con la gravedad clínica del asma y la función pulmonar¹¹. Como la interleucina 5 (IL-5) juega un papel central en la patogenia del asma eosinofílica, las terapias anti-IL-5 están disponibles para el asma alta tipo 2 (T2) refractaria tanto a los corticosteroides sistémicos como a los corticosteroides orales¹².

Asma relacionada con obesidad, algunas de sus características clínicas es que se presenta en su mayoría en el sexo femenino, sin atopia, con ausencia de inflamación eosinofílica¹³.

Asma neutrofílica, se caracteriza por la presencia de aumento de los eosinófilos en sangre de acuerdo con los percentiles en edad del paciente, se relaciona con asma grave.

La combinación de las características clínicas de los fenotipos con los mecanismos biológicos subyacentes se presentó luego como la estrategia más prometedora para identificar terapias que pueden tener éxito para tratar características específicas de la enfermedad, especialmente para asma¹⁴.

Endotipos de asma

Según la primera revisión que menciona el Endotipo de asma en 2008, el endotipo, una contracción de endo y fenotipo, se definió como un subtipo de enfermedad definida funcional y patológicamente por un mecanismo molecular o por tratamiento respuesta¹⁵.

Para fines prácticos, los endotipos del asma se pueden dividir en dos: con inflamación tipo 2 (T2 alto) y sin inflamación tipo T2 (no-T2). El endotipo de asma T2 alto se caracteriza por una interacción intrincada de varias vías: la inflamación

eosinofílica (IL-4, IL-13, IL-5), alérgica (IgE), TSLP), IL-25 e IL-33, y niveles altos de prostaglandina D2 (PGD2), óxido nítrico exhalado (FeNO) y periostina¹⁵. La mayoría de los niños y aproximadamente la mitad de los adultos con asma tienen asma típica T2 alta⁶. (Figura 2)

Se han desarrollado anticuerpos de estas vías, por ejemplo, antagonista del receptor anti-IL-4-13R (Dupilumab), antagonista del receptor anti-IL-5-R (Benralizumab), anti IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab), antagonista de la linfopoyetina tímica estromal TSLP (Tezepelumab)¹⁷

El endotipo de asma T2 bajo o no T2 se asocia comúnmente con una inflamación neutrofílica o paucigranulocítica y puede involucrar diferentes procesos inflamatorios, como la vía inflamatoria impulsada por IL-17, o ser independiente de cualquier proceso inflamatorio específico. (Figura 2)

Fenotipo	Características clínicas
Inicio temprano	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicio en la infancia con síntomas leves-moderados ● Atopia
Inicio tardío	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicio en el adulto con mayor gravedad de la enfermedad ● aumento de eosinófilos en esputo, menos alergia ● Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (subgrupo)
Relacionado con obesidad	<ul style="list-style-type: none"> ● Adultos ● Mujeres con mayor uso de corticoides orales ● Sin atopia ● Ausencia de inflamación eosinofílica
Asma neutrofílica	<ul style="list-style-type: none"> ● FEV1 bajo ● Uso frecuente de corticoides orales
Asma inducida por ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> ● Síntomas intermitentes asociados con el ejercicio

Cuadro 1. Tomado de Terapéutica en neumología.

Sintomatología

Las sibilancias son el síntoma más frecuente asociado al asma en menores de 6 años. Ocurren en diferentes patrones, pero cuando ocurre, se presenta durante el sueño o se desencadena con la actividad física, risa, llanto, es consistente con un diagnóstico de asma. La confirmación por parte del médico es importante, puesto que los padres pueden describir una respiración ruidosa como sibilancias. Las sibilancias pueden ser interpretadas de forma diferente dependiendo de quien la escuche, del momento en el que se escucha, así como el contexto ambiental y cultural¹⁸.

La tos secundaria al asma suele ser no productiva, recurrente y/o persistente, y usualmente está asociada a episodios de sibilancias y dificultad para respirar. La tos nocturna (cuando el niño está dormido) que se presenta durante el ejercicio, risa o llanto en ausencia de una infección respiratoria aparente, apoya el diagnóstico de asma. Una tos prolongada durante la infancia, y tos sin otros síntomas de un resfriado se asocian con un diagnóstico posterior de asma, independientemente de los cuadros de sibilancias. Las características de la tos en la infancia pueden ser marcadores tempranos de la susceptibilidad del asma, especialmente en hijos de madres con asma¹⁸.

En resumen, se pueden presentar principalmente sibilancias, tos, opresión del tórax, así como dificultad respiratoria.

En niños mayores de 6 años puede presentarse dos o más de los siguientes síntomas: tos paroxística que se presenta por las noches, sibilancias, disnea y opresión del pecho. La ausencia de sibilancias no descarta la presencia de asma.

En el asma existe la variabilidad de los síntomas, donde el paciente puede o no presentarse en el mismo día y así ir cambiando de intensidad y frecuencia en el transcurso del día o de la noche. Se pueden desencadenar principalmente por el

frío, emociones, infecciones virales, ejercicio, exposición a alérgenos o medicamentos.

Diagnóstico

Los síntomas clásicos de asma ayudan a establecer un diagnóstico clínico del asma.

Los pacientes pueden presentar exacerbaciones asociadas al estímulo directo o indirecto con diversos factores como irritantes, alérgenos, infecciones de vías respiratorias, entre otros, presentando reversibilidad con tratamiento médico.¹⁸

En menores de 5 años es más complicado establecer un diagnóstico ya que los síntomas pueden presentarse también en infecciones de vías respiratorias altas. Las pruebas para documentar una limitación del flujo de aire son de difícil acceso. Cuando los síntomas cardinales en niños se presentan con ciertas características, hacen más probable el diagnóstico de asma (Tabla 1). Ocasionalmente la tos es el único síntoma, con predominio nocturno/ en la madrugada y/o al despertar y/o con el ejercicio, puede ser considerado una variante de asma en el niño pequeño.

El índice predictivo de asma es el más conocido para predecir el desarrollo de asma durante los primeros años de vida con un valor predictivo positivo de 77%, valor predictivo negativo de 68%, especificidad 97% (Fig. 3*1)⁸

Tabla 3.2. Datos sugestivos de asma en niños ≤ 5 años.

Síntomas	Tos que puede acompañarse de sibilancias, estertores gruesos y/o dificultad respiratoria de forma recurrente en la ausencia de una infección respiratoria aguda. Pueden empeorar por la noche, con o al terminar el ejercicio, la risa o el llanto o al exponerse al humo de cigarro
Actividad física disminuida	No corre, no juega, ni ríe con la misma intensidad que otros niños; se cansa pronto al caminar (pide que lo carguen)
Historia de alergia	Otra enfermedad alérgica (dermatitis atópica o rinitis alérgica) Asma en familiares de primer grado (padres o hermanos)
Prueba terapéutica con CEI a dosis baja y SABA PRN	Mejoría clínica con el uso durante 2-3 meses del controlador y empeora cuando se suspende

CEI = Corticoesteroide inhalado, SABA = Beta-agonista de acción corta, PRN = Por razón necesaria.

Tabla 1 Tomado de GEMA 5.3

Índice predictivo de asma modificado mAPI
(*Modified Asthma Predictive Index*)

En niños de 0-3 años, historia de ≥ 4 episodios de sibilancias, con ≥ 1 diagnosticado por médico, además de cumplir con ≥ 1 criterio mayor o ≥ 2 criterios menores

Criterios mayores

- Padre(s) con asma (DxMed)
- Dermatitis atópica (DxMed)
- **Sensibilización alérgica a ≥ 1 aeroalérgeno**

Criterios menores

- **Sensibilización alérgica a leche, huevo o cacahuete**
- Sibilancias no asociadas a resfriados
- Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$

DxMed = Diagnosticado por médico
Del API original: VPP 77%, VPN 68%, API modificado mejoró estos valores

Fig 3 Tomado de GEMA 5.3

El diagnóstico debe confirmarse de acuerdo a pruebas de función respiratoria tales como espirometría (Gold estándar), oscilometría de impulso, fracción exhalada de óxido nítrico y pletismografía.

Con relación a la presentación clínica y/o fisiopatología, patrón celular afectado y agentes desencadenantes se distinguen diversos grupos conocidos como fenotipos⁸ (Tabla 2)¹⁹

Los médicos han definido varios fenotipos basados en la presentación clínica y edad de inicio de los síntomas, la gravedad de la enfermedad y condiciones como eosinofilia y alergia. Estos fenotipos se usan para predecir el curso del asma ya que se asocian con resultados a largo plazo y respuesta a esteroides.

Fenotipos de asma	
Clínica o fisiopatología	<p>Asma grave</p> <p>Asma con exacerbaciones graves</p> <p>Asma refractaria al tratamiento: sobretodo en pacientes sin alergia y asma corticodependiente</p> <p>Asma de inicio precoz: en menores de 12 años, que suele ser alérgica.</p> <p>Asma de inicio tardío: sobre todo en mujeres, se inicia en la edad adulta y suelen cursar sin alergia.</p> <p>Asma con limitación fija al flujo aéreo: por remodelación bronquial; por solapamiento asma EPOC</p> <p>Asma y obesidad: con síntomas más graves</p>
Relacionado con desencadenantes	<p>Asma alérgica: por alérgenos ambientales u ocupacionales</p> <p>Asma inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</p> <p>Asma inducida por menstruación</p> <p>Asma inducida por ejercicio</p>
Patrón inflamatorio	<p>Asma eosinofílica: suele ser alérgica y tener buena respuesta a glucocorticoides inhalados en general</p> <p>Asma neutrofílica: suele darse en pacientes con enfermedad grave y exacerbaciones graves, con peor respuesta a glucocorticoides inhalados</p> <p>Asma paucigranulocítica</p>

Tabla 2 Tomado de GEMA 5.3

Biomarcadores

Durante la investigación del asma se han encontrado biomarcadores que apoyan el diagnóstico y a la fenotipificación, clasificando la enfermedad permitiendo un mejor entendimiento y manejo de la misma. Estos biomarcadores tienen gran significancia clínica y deberían realizarse de manera “rutinaria” en los pacientes con diagnóstico de asma sin embargo su complejidad y costo impide realizarlos de manera general y poder agruparlos en los diferentes fenotipos, pero el contar con ellos mejorará el tratamiento personalizado y pronóstico de los pacientes.

Eosinófilos en esputo

Consiste en obtener una muestra de esputo 7-24 horas posterior al reto específico inhalado; un incremento mayor al 3% del nivel basal tiene una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97% con un valor predictivo negativo de 20%.

El esputo es una característica clínica del asma muy subestimada, que casi invariablemente tiene eosinófilos. Gollasch lo describió, por primera vez el análisis del esputo en 1889 y desde entonces se ha reconocido como importante en el diagnóstico del asma.

El conteo eosinofílico del esputo es reproducible y la eosinofilia del esputo es altamente específica para distinguir el asma de otras enfermedades obstructivas crónicas si los eosinófilos del esputo son más del 10 % del total de células. Otro estudio reporta que un conteo de eosinófilos del esputo mayor del 80 % de todas las células es altamente sugestivo del asma.

Eosinófilos en sangre

Desde la descripción inicial de los eosinófilos en sangre periférica por Paul Ehrlich, en 1879, se ha reconocido que la eosinofilia es una característica prominente en el

asma alérgica e intrínseca. La eosinofilia en sangre periférica, se relaciona con la reactividad bronquial y con modificación del volumen espiratorio forzado (FEV1), ha demostrado ser un marcador útil de la reversibilidad de la obstrucción del flujo de aire al tratamiento con corticosteroides en enfermedades obstructivas de la vía aérea.

En la preparación experimental de provocación por alérgenos, los eosinófilos en sangre periférica disminuyen en un plazo de 2 a 9 h, lo que sugiere una infiltración selectiva en el pulmón, mientras la eosinofilia de la mucosa, eosinófilos en el lavado bronquioalveolar (LBA) y la eosinofilia del esputo, aumentan. Sin embargo, puede observarse de nuevo un aumento del número de eosinófilos en pacientes que desarrollan reacción asmática tardía después de la provocación por alérgenos.

La eosinofilia en sangre periférica disminuye rápidamente después de una terapéutica con esteroides sistémicos u hormona adrenocorticotropa, en conjunto con la mejoría clínica y en dependencia de la dosis utilizada, retornan a los niveles pre-corticosteroides, después que se detiene la terapéutica rápidamente. El descenso de eosinófilos periféricos también se ha reportado después de tratamiento con esteroides inhalados.

Basado en estos y otros estudios, el conteo de eosinófilos en sangre periférica se ha reportado como útil en la evaluación del paciente con asma.²⁰

Además, los niveles elevados de eosinófilos en sangre se asocian a un mal control del asma y a mayor riesgo de tener exacerbaciones, y predicen la respuesta a terapias biológicas, como, por ejemplo, los tratamientos anti-IL 5 en el asma.

Óxido nítrico exhalado (FENO)

El óxido nítrico es producido en la vía respiratoria debido a la activación de NO sintasa en diversos tipos celulares y es detectable en el aire. La FeNO se puede medir en línea con instrumentos fijos o portátiles, o recolectarse en el aire exhalado para realizar mediciones de FeNO fuera de línea.

Un estudio reciente encontró que posterior al reto hay un incremento del FeNO con niveles superiores a 17.4 partes por billón (ppb) asociándose a Pruebas cutáneas (PC) positivas con una alta especificidad de 90% y baja sensibilidad de 45%.

La FENO es alta en asma con inflamación tipo 2 de la vía respiratoria, pero también se encuentra elevado en otras condiciones como bronquitis eosinofílica, atopia, rinitis alérgica, eccema, y puede no estar elevada en algunos fenotipos de asma como el asma neutrofílica.

La FENO se incrementa durante infecciones respiratorias virales y disminuye durante la broncoconstricción así como en las etapas tempranas de la respuesta alérgica.²¹

El mejor biomarcador estudiado en asma es la medición fraccional de la concentración de óxido nítrico exhalado (FENO), la cual refleja eosinofilia de la vía aérea y tisular. Ésta técnica ha incrementado su disponibilidad en algunos países, ya que es una medición no invasiva lo cual lo hace extremadamente atractiva para la población pediátrica. Sin embargo la medición de FENO aún no se ha establecido como herramienta para descartar o confirmar asma.²¹

Una FENO menor a 20 ppb en niños con asma no tratados con esteroides inhalados indican que la inflamación eosinofílica y la respuesta a esteroides es poco probable. Valores de FENO entre 20-35 ppb son intermedias y deben interpretarse con precaución, mientras que valores mayores a 35 ppb indican inflamación eosinofílica. Existen múltiples factores asociados con cambios mínimos en la FENO como la adherencia al tratamiento, la dieta, exposición a alérgenos, tabaquismo pasivo y la variabilidad diurna, por lo que pequeños cambios en la FENO (<10 ppb) pueden ser clínicamente irrelevantes.²¹

El uso de FENO para guiar el tratamiento en niños con asma no ha mostrado una diferencia significativa en términos de dosis acumulativas de esteroides inhalados, aunque se ha observado una disminución en la hiperreactividad bronquial en aquellos monitorizados con FENO.²¹

La FENO no parece correlacionarse adecuadamente con las pruebas de función pulmonar en etapas tempranas, pero si se correlaciona con la hiperreactividad bronquial. Los resultados de diversos estudios son variables, con solo pocos mostrando resultados significativos en aquellos pacientes que se mantienen con monitorización con FENO.²¹

En niños en etapa preescolar con sibilancias se ha observado presencia de niveles de FENO mayores con síntomas en ese momento o síntomas de atopia comparado con los controles. Aunque la terapia antiinflamatoria produce una disminución del FeNO en los preescolares con sibilancias, hay escasa información publicada sobre su utilidad para monitorizar el control, ajustar la terapia o predecir exacerbaciones. Sin embargo, una FeNO elevada predice el deterioro de la función pulmonar en niños con sibilancias recurrentes.²¹

Evaluación del control del asma

Como cualquier enfermedad crónica el asma requiere un seguimiento regular a largo plazo, que incluya evaluaciones clínicas y objetivas por medio de distintas herramientas y técnicas.¹⁸

La evaluación del asma debe incluir la determinación del control, síntomas, factores de riesgo que predisponen al paciente a situaciones adversas, comorbilidades que puedan contribuir a exacerbación de síntomas y disminución de la calidad de vida, así como asuntos relacionados con el tratamiento como el tipo de medicamentos, dispositivos y la técnica empleada para su administración. La función pulmonar, particularmente el FEV1 como porcentaje del predicho, es una parte muy importante en la evaluación del control del asma.²²

El control del asma se refiere a qué tanto las manifestaciones pueden ser observadas en el paciente o qué tanto se han disminuido o remitido por el tratamiento. El control se determina por la interacción de los antecedentes genéticos del paciente, procesos patológicos subyacentes, tratamiento con el que se encuentran, factores ambientales y psicosociales.¹⁸

Existen dos dominios en el control del asma: el control de síntomas y los factores de riesgo para un pronóstico adverso, ambos deben ser siempre evaluados y descritos en el seguimiento de los pacientes. La función pulmonar debe ser evaluada al inicio del tratamiento y 3- 6 meses después del inicio del mismo, y posteriormente de forma periódica.¹⁸

El control de síntomas debe ser evaluado con base a las últimas 4 semanas y dentro de éstos se debe investigar la presencia de síntomas diurnos dos veces por semana, despertares nocturnos debido a síntomas de asma, uso de medicamentos de rescate más de dos veces por semana y limitación de la actividad física. El control de síntomas debe ser evaluado en cada cita de seguimiento mediante interrogantes dirigidas adecuadamente.¹⁸

Algunas de las herramientas con las que contamos para poder evaluar el control del asma, así como adherencia al tratamiento son los siguientes test:

ACT (Asthma Control Test)

El cuestionario ACT (Asthma Control Test, por sus siglas en inglés) fue diseñado en el 2004 como una herramienta para conocer el control del asma.²³

El cuestionario ACT fue diseñado para asmáticos desde los 12 años y adultos se compone de cinco preguntas sobre la falta de aire, despertares durante la noche, la limitación de la actividad, el uso SABA rescate, e índice de pacientes de control del

asma. Cada ítem se calificó mediante una escala de 1 -5 y se añaden las puntuaciones, a una puntuación total de 5 -25²⁴

Permite obtener un puntaje total que tiene un rango desde 5 (peor control) a 25 puntos (control total). Los pacientes con puntaje total menor a 19 puntos se clasifican como no controlados (sensibilidad 69 -71%, especificidad 71 - 76%) y aquellos con puntaje menor a 15 puntos son categorizados como pobremente controlados (sensibilidad 61%, especificidad 74%)

En los niños de 4 -11 años el ACT es un cuestionario de siete preguntas que corresponde a las 4 semanas anteriores y se divide en 2 partes. La primera parte del cuestionario tiene una escala análoga visual para que los niños puedan identificar a través de la presentación de caras dibujadas como se sienten en distintas circunstancias por su asma. Consta de 4 preguntas sobre la percepción del control del asma, limitaciones de actividades, tos y despertares nocturnos, cuyo puntaje va del “0” (muy mal) hasta “3” (muy bien).

La segunda parte está llena de un padre o cuidador y sus tres preguntas son para los síntomas diurnos, sibilancias durante el día y despertares por la noche con los niveles de respuesta de 0 a 5.²⁵

La escala alcanza un puntaje máximo total de 27 puntos. Se considera como buen control de la enfermedad asmática un punto de corte igual o mayor a 20 puntos.²⁵

La guía GINA en su actualización 2023 reconoce la utilidad de este instrumento en la práctica clínica de atención primaria.¹

ACQ (Asthma control questionnaire)

El ACQ fue desarrollado por Juniper et al. y fue el cuestionario validado en niños de 6 – 16 años, es un cuestionario diseñado para la evaluación del grado de control del asma, tanto en la práctica clínica como en estudios clínicos.

El cuestionario tiene un periodo de recuerdo de 1 semana. Consta de 7 ítems puntuados de 0 a 6, que hacen referencia a 5 síntomas distintos del asma durante la última semana (despertarse por la noche, gravedad de los síntomas al despertarse, limitación en las actividades, falta de aire y sibilancias), al tratamiento con agonistas b2 de corta duración y a la función pulmonar medida mediante la espirometría.

La puntuación total se calcula como la media de los 7 ítems, y puede situarse entre 0 (buen control) y 6 (control extremadamente pobre).

El ACQ de Juniper es un cuestionario recientemente validado en español, que además de las preguntas de control, incorpora la medición del FEV1. Un puntaje < 0.5 puntos sugiere asma controlada y 1 o 1,25 para el asma no controlada y la recomendación para los asmáticos menores de 10 años es que sea aplicado por un entrevistador entrenado.²⁶

TAI

El test de adhesión a los inhaladores (TAI) ha sido desarrollado y validado por investigadores procedentes de los Programas de Investigación Integrada (PII) de Asma y de EPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) a partir de un riguroso proceso de investigación, y se presenta como una herramienta novedosa y de gran utilidad para el profesional sanitario en su práctica asistencial²⁷.

El TAI es un instrumento útil para la toma de decisiones clínicas, porque tiene la posibilidad de profundizar en la falta de adhesión de cada paciente desde varias

perspectivas y proporciona valiosa información para lograr administrar una estrategia de asistencia personalizada y eficaz a través de medidas correctoras específicas en función del perfil de cada paciente.²⁸

Puede ser utilizado por los médicos siempre que se considere oportuno, pues ofrece una medida fiable de la adherencia del paciente, proporcionando información adicional a la que se puede obtener en una visita de control habitual.

Los niveles de adhesión que identifican el TAI de 10 ítems son los siguientes: Buena adhesión: paciente cumplidor. Adhesión intermedia: paciente incumplidor moderado. Mala adhesión: paciente incumplidor.

Está formado por 10 preguntas que debe autocompletar el paciente; El rango de puntuación de cada pregunta oscila entre 1: peor cumplimiento y 5: mejor cumplimiento; La puntuación de los 10 ítems proporciona una puntuación total que oscila entre 10 (mínima) y 50 (máxima).

El significado de los tipos de incumplimiento que puede identificar el TAI de 12 ítems es el siguiente: Incumplimiento errático: paciente que olvida la toma de la medicación; Incumplimiento deliberado: paciente que no la toma porque no quiere hacerlo; Incumplimiento inconsciente: paciente que no toma la medicación correctamente por desconocimiento de la pauta terapéutica y de la utilización del dispositivo inhalador.

Está formado por las 10 preguntas que debe autocumplimentar el paciente (TAI 10 ítems), más otras 2 preguntas dirigidas al profesional sanitario que lo atiende; Las preguntas dirigidas al profesional sanitario puntúan con 1 o 2 puntos (mal o buen conocimiento de la pauta y/o técnica de inhalación)

El tipo o patrón de incumplimiento se valorará de la siguiente forma: Los ítems del 1 al 5 valoran el incumplimiento "errático" (puntuación entre 5 y 25) Los ítems del 6

al 10 valoran el incumplimiento “deliberado” (puntuación entre 5 y 25) Los ítems 11 y 12 valoran el incumplimiento “inconsciente” (puntuación entre 2 y 4).

Con la cantidad de puntos permite: Identificar al paciente con baja adhesión, establecer la intensidad de la adhesión: buena, intermedia o mala, así como orientar sobre el tipo o patrón de incumplimiento del paciente: errático, deliberado o inconsciente.²⁷

Espirometría

La espirometría es una prueba de función pulmonar que evalúa las propiedades mecánicas de la respiración, midiendo la tasa de cambio de los volúmenes pulmonares durante maniobras de respiración forzada y se usa para diagnóstico y monitoreo de pacientes con distintas enfermedades respiratorias. Los pacientes pediátricos tienen un desarrollo dinámico en el que el volumen pulmonar y el tamaño de la vía aérea cambia con la edad. Los parámetros de espirometría están influenciados por: talla, edad, sexo, etnia, prematuridad, factores ambientales, cooperación y esfuerzo del paciente además de factores técnicos.²⁹

En la maniobra de espirometría forzada se obtienen dos parámetros principales: la Capacidad vital forzada (FVC) y el Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). La FVC es el máximo volumen de aire que puede exhalar un individuo de manera forzada a partir de una inspiración máxima. El VEF1 es el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC. La relación VEF1/FVC es la fracción de la FVC que es espirada en el primer segundo de la maniobra.³⁰

En caso de presentar una disminución en la relación FEV1/FVC por debajo del límite inferior de la normalidad, se evalúa FVC, si éste se encuentra normal, se valora FEV1, si éste está por debajo del límite inferior de la normalidad se gradúa con el Zcore Z los grados de obstrucción para poder hablar de asma, si se encuentra entre

-1.65 a -2.5 es leve, si se encuentra entre -2.51 a -4 es moderada y si se encuentra mayor de - 4 desviaciones estándar es grave

Los niños con una respuesta significativa persistente al broncodilatador manifiestan un incremento igual o mayor al 10% en FVC o FEV1 son pacientes que presentan reversibilidad de la vía aérea y tienen un mayor riesgo de desarrollar un descenso progresivo en la función pulmonar, de requerir los servicios de urgencias, menor control de asma y una necesidad más frecuente de uso de esteroides sistémicos. La presencia de una respuesta a broncodilatador se correlaciona a las mediciones de la vía aérea a inflamación como la fracción exhalada de óxido nítrico, y es un predictor para la respuesta positiva a esteroides inhalados. La respuesta broncodilatador tiende a disminuir con el tiempo indicando el remodelamiento de la vía aérea. Por lo tanto la evaluación de la respuesta al broncodilatador en el seguimiento del asma debe realizarse regularmente.²¹

Derivado de esto es necesario conocer el comportamiento de los fenotipos y endotipos del asma en la población pediátrica para así poder conocer su importancia y aportaciones en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del paciente pediátrico asmático.

Evaluación de la gravedad del asma

La gravedad del asma se evalúa de forma retrospectiva, a partir del nivel de tratamiento que se requiere para controlar los síntomas y exacerbaciones. Puede ser evaluado una vez que el paciente ha estado en tratamiento controlador por varios meses, y si es apropiado, en el caso en el que se haya intentado bajar un escalón de tratamiento con el objetivo de determinar el mínimo nivel efectivo de tratamiento. La gravedad del asma no es una característica estática y puede cambiar con los meses o años.

La gravedad del asma puede ser evaluada cuando el paciente ha estado con un tratamiento controlador por varios meses y se clasifica de la siguiente manera:

-Asma leve: es aquél asma que está bien controlado con el escalón 1 o 2, es decir cuando se utiliza solo tratamiento de rescate, o con un tratamiento controlador de baja intensidad como una dosis baja de esteroide inhalado, o antagonista de receptores de leucotrienos o cromonas.

-Asma moderado: es el asma que está bien controlado con un escalón 3 de tratamiento, esto quiere decir con una dosis baja de esteroide inhalado/LABA

-Asma grave: es aquel asma que requiere un escalón 4 o 5 de tratamiento, por ejemplo una dosis alta de esteroide inhalado y broncodilatador de acción larga para prevenir que se descontroren los síntomas, o un asma que permanece no controlado a pesar de este tratamiento, o problemas persistentes relacionados con la adherencia al tratamiento o comorbilidades como rinosinusitis crónica u obesidad que predisponen el descontrol. La ERS y la ATS consideran que la definición de asma grave debe ser reservada para pacientes con asma refractario a tratamiento y aquellos pacientes en quienes la respuesta al tratamiento de las comorbilidades es incompleta.¹⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria, se ubica en las primeras 20 enfermedades a nivel nacional, el 24% se presenta entre los 5 a 14 años de edad; tiene implicaciones importantes sobre la calidad de vida, desarrollo psicosocial y físico, ya que éstos pacientes se ausentan en la escuela o en sus trabajos, dejan de hacer ejercicio por miedo a presentar crisis asmáticas, además de que sufren discriminación por no realizar éstas actividades y no se deriven oportunamente con psicología, debido a que forma parte de una de las enfermedades crónicas de la infancia.

El conocer e identificar las características clínicas (fenotipo), inflamatorias (endotipo) y función pulmonar de los pacientes pediátricos con asma, ayudará a identificar el comportamiento de la enfermedad y las necesidades de tratamiento personalizado.

JUSTIFICACIÓN.

El asma es una entidad compleja y con diversos mecanismos inflamatorios subyacentes, el identificar las características clínicas y perfil inflamatorio de los pacientes permite ofrecer tratamiento personalizado (terapia biológica) logrando optimizar el manejo para un mejor control de la enfermedad y menor riesgo de exacerbaciones, pérdida de la función pulmonar y de la calidad de vida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los fenotipos y endotipos de asma en los pacientes pediátricos con asma del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias?

HIPÓTESIS

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

OBJETIVOS

General: Identificar los endotipos y fenotipos de los pacientes pediátricos con asma.

Específicas:

- Describir las características clínicas, demográficas y funcionales de pacientes pediátricos con asma.
- Conocer el comportamiento de los biomarcadores de inflamación T2 (eosinófilos en sangre, FeNO, IgE total) en pacientes pediátricos con asma.
- Conocer el control del asma de acuerdo con el cuestionario de control de asma (ACT).
- Identificar la gravedad del asma de acuerdo con la clasificación de la GINA 2023.
- Conocer la función pulmonar por espirometría de los pacientes pediátricos con asma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo

Universo de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de asma, que se encuentren en seguimiento por la consulta externa de neumología pediátrica, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo agosto de 2022 a abril 2023.

Lugar y sitio de estudio

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos de 6 a 14 años 11 meses de edad con diagnóstico de asma que acuden a la consulta externa del Servicio de Neumología pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
- Que se encuentre en el expediente los siguientes estudios: biometría hemática, FeNO, espirometría con broncodilatador en un período no mayor a tres meses.

Criterios de exclusión:

- Con diagnóstico de otras enfermedades respiratorias crónicas (displasia broncopulmonar, discinesia ciliar)

Criterios de eliminación

- Expediente clínico incompleto.

Tamaño de la muestra

- No requiere tamaño de la muestra

Descripción general del estudio

Se recabó información clínica, laboratorial y reportes de espirometrías y fracciones exhaladas de óxido nítrico, que se realizaron en la clínica de asma del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Todas las espirometrías contaban con prueba pre y post broncodilatador. Se consignaron variables paramétricas y no paramétricas: cómo se realizó el diagnóstico de asma (clínica o por espirometría), tiempo con diagnóstico de asma, género (hombre o mujer), edad del paciente, tratamiento actual de 3 meses previos, con base en estos datos se estimó el paso de tratamiento en el que se encontraban en ese momento de acuerdo a las guías GINA 2018, número de exacerbaciones en los últimos 12 meses, hospitalizaciones por asma en el último año, hospitalizaciones que requirieron de terapia intensiva pediátrica, número de frascos utilizados de salbutamol en los últimos 12 meses, así como valores de espirometría pre y post broncodilatador (volumen espirado forzado en el primer segundo, capacidad total forzada), fracción exhalada de óxido nítrico, eosinófilos en sangre periférica, pruebas cutáneas, niveles de inmunoglobulina E total, test de control de asma y test de adhesión de inhaladores.

De los antecedentes heredofamiliares: presencia de asma en la madre o el padre, antecedentes de atopias.

De los antecedentes personales no patológicos: asistencia a la guardería.

Se documentó si los pacientes seleccionados para el estudio contaban con alguna comorbilidad crónica como: rinitis, atópica, dermatitis atópica, reflujo gastroesofágico, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño, sinusitis. Así como antecedente de prematurez o de tabaquismo en los padres.

Se valoraron los endotipos de asma: T2 y no T2.

Se analizaron los puntajes del Asma Control Test (ACT), Asthma Control Questionnaire (ACQ), Test de adherencia a inhaladores (TAI), Con ello se valoró el control de asma: controlada o no controlado, gravedad del asma: leve, moderada, grave.

Definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable		Unidad de análisis
Edad.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio	Edad cumplida en años, desde el nacimiento hasta su valoración	Cuantitativa Discontinua	Independiente	Años en números enteros
Sexo.	Características biológicas y fisiológicas que definen hombres y mujeres	Femenino: género gramatical propio de la mujer Masculino: género gramatical propio del hombre	Cualitativa dicotómica	Independiente	1. Femenino 2. Masculino
Flujo espiratorio o pico.	El mayor flujo de aire que se alcanza durante una espiración forzada	El mayor flujo de aire que se alcanza durante una espiración forzada	Cuantitativa discontinua	independiente	Litros/segundo
Asma.	Enfermedad inflamatoria de la vía respiratoria, heterogénea con limitación variable del flujo aéreo.	a) Reporte objetivo de jadeo, tos, expectoración, disnea	Cualitativa dicotómica	Dependiente	0. No 1. Sí

		<p>a u opres ión toráci ca</p> <p>b) Tos frecu ente (princ ipalm ente en no fuma dores)</p> <p>c) Sibila ncias al respir ar aire frío o duran te la mayo ría de los días o noch es</p> <p>d) Ataqu es de jadeo (respi ració n silban</p>			
--	--	---	--	--	--

		te con disne a) e) Sens ación disnei ca al cami nar rápid o en terren o llano o al subir cuest as pequ eñas			
Peso.	Fuerza con la que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Peso en kilogramos	Cuantitativa	Independiente	Kilogramos
Talla.	Estatura de un individuo, medida desde los pies hasta la coronilla.	Estatura en metros	Cuantitativa	Independiente	metros
Índice de masa corporal.	Relación de estatura de un individuo, medida desde los pies hasta la	Obesidad : Perce ntil >95	Cualitativa	Dependiente	Dicotómico Nominal

	coronilla con el peso.	No			
		obesidad			
		Perce			
		ntil 5-			
		95			
Obesidad.	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo.	Índice de masa corporal por arriba del Perce ntil 95	Cualitativo	Dependiente	Dicotómico Nominal
Eosinófilos.	Granulocitos de pequeño tamaño que se originan en la médula ósea.	Positivo 200 Negativo 3%	Cualitativo	Independiente	Dicotómico Nominal
Inmunoglobulina E.	Anticuerpo producido por el sistema inmunitario en respuesta a algún factor o agente que el organismo percibe como una amenaza.	Positivo UI/ml 6-8 años 1.03-161.3 9-10 años 0.98-570.6 14 años 2.06-195.2	Cualitativo	Independiente	Dicotómico Nominal
Test de control de asma.	Asthma Control Test. Test de Control de Asma.	Control >19 No contr	Cuantitativo	Dependiente	Dicotómico Nominal

ol >19					
Cuestionario de control de asma.	Cuestionario de Control de Asma	Control adecuado del asma 0.75 Asma parcialmente controlada 0.75-1.50 Control inadecuado de asma >1.50	Cuantitativo	Dependiente	Politémico Ordinal
Test de adhesión a los inhaladores.	Test de adhesión a los inhaladores	Errático 1-5 ítems Deliberado 6-20 ítems Inconsistente 11-12 ítems	Cualitativa	Dependiente	Policrómico
Tabaquismo pasivo	Persona que en un ambiente	Positivo: si,	Cualitativo	Dependiente	Dicotómico

	cerrado inhala humo de tabaco procedente de otros fumadores	está expu esto Negativo: No			
--	--	---	--	--	--

DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA

Se incluirán a los pacientes con diagnóstico de asma de la consulta externa de neumología pediátrica de 6 a 14 años, con expediente electrónico del periodo de agosto de 2022 a abril de 2023 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Se realizará la revisión de los expedientes de pacientes con asma con seguimiento en la consulta externa de Neumología Pediátrica INER, en el periodo comprendido de agosto de 2022 a abril de 2023.

Se revisarán los expedientes que incluyan biomarcadores que indican inflamación T2 (eosinófilos en sangre periférica, inmunoglobulina E, fracción exhalada de óxido nítrico).

Se recolectarán en la base de datos la información de los expedientes: biomarcadores, espirometría, resultados de cuestionarios de control de asma (ACT, ACQ en sus versiones en español para pacientes pediátricos), nivel de adherencia (cuestionario TAI), tratamiento indicado en los 3 meses previos con lo cual se ubicaron en el escalón terapéutico de acuerdo con GINA 2023; antecedentes familiares de asma, alimentación al seno materno, tabaquismo, asistencia a guardería en la infancia, antecedente personal de prematurez, rinitis alérgica y dermatitis atópica, así como antecedentes respecto a la evolución de su padecimiento; número de cartuchos de SABA en el último año, exacerbaciones en los últimos 12 meses, visitas a urgencias en el último año, hospitalizaciones a lo largo de su vida por crisis de asma y requerimiento de terapia intensiva secundarias a exacerbaciones de asma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para conocer la normalidad de la distribución de los datos se utilizó la prueba de Kolmogorov- Smirnov. Las variables dimensionales se muestran como promedio Desviación estándar (DE) o mediana (Percentiles 25 -75%), según la distribución sea paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Las variables nominales se reportan como frecuencias y porcentajes.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico STATA V.16.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo acorde a los lineamientos vigentes en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud de nuestro país descrito en el artículo 17, donde de acuerdo con los proyectos de investigación científica y de formación de recursos humanos para la salud, se cataloga como una investigación **sin riesgo**, tampoco atenta contra ninguno de los puntos implícitos en el código de Helsinki debido a que en la información que se recopila se identificará a través de número de folios. Esta y toda la información recabada será usada solo por los investigadores, los cuales se rigen bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad de los mismos. Se apega a los principios éticos fundamentales del Informe Belmont; el respeto, que incluye por lo menos dos convicciones éticas. La primera es que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y la segunda, que todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a ser protegidas. Beneficencia la cual se entiende en sentido más radical, como una obligación. Dos reglas generales han sido formuladas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia entendidos en este sentido: No causar ningún daño, y maximizar los beneficios posibles y disminuir los

posibles daños y justicia concebida como el principio de afirmar que los iguales deben ser tratados con igualdad.

El valor de este estudio reside en conocer la caracterización de fenotipos y endotipos en pacientes asmáticos.

El proyecto tiene validez científica que asegurará la obtención de resultados con suficiente poder estadístico para que los resultados puedan ser aplicables

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

-Recursos Humanos:

Este trabajo no requiere de financiamiento externo.

- Dra. Brenda Melissa Gutiérrez Pérez.
Médico Residente de Neumología Pediátrica
Elaboración del protocolo, captura de datos en hojas de recolección, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.
- Dra. María del Carmen Cano Salas.
Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

-Recursos Físicos (lugar y condiciones):

- Neumología pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

-Recursos materiales y económicos:

-Factibilidad:

- La realización de este estudio es factible ya que se cuenta con un amplio número de pacientes.

Además, el material necesario para la recolección de datos es de fácil obtención y el investigador cuenta con equipo de cómputo portátil propio, en el que realizará análisis estadísticos de la información.

RESULTADOS

Se encontró un registro de 250 pacientes asmáticos que acudieron a la consulta externa de neumología pediátrica en el período de agosto de 2022 a abril de 2023 de los cuales sólo 53 contaban con los datos requeridos para realizar el presente estudio.

Los datos demográficos obtenidos muestran 53 pacientes con asma, de los cuales 39 fueron del sexo masculino (74%), de 6 a 14 años de edad con una mediana de edad de 8.53. En relación con el estado nutricional el 28% (15) presentaron obesidad infantil, con un IMC promedio de 19.21. Tabla 1, Gráfica 1

El diagnóstico se realizó a los 6 años de edad (± 2.29) el método utilizado para llegar al mismo fue la clínica en 36 pacientes (68%) y espirometría en 17 (32%). Tabla 1

Respecto a las comorbilidades encontradas el 91% (48) tienen rinitis alérgica, sólo el 5.6% tenía pruebas cutáneas y 72% no tenían tratamiento para la misma. Gráfica 1

Respecto a los marcadores de inflamación T2, encontramos que 28 (52.83%) tiene eosinófilos altos (≥ 150 cel/mcL), de los que 18 tienen cifras ≥ 300 cel/mcL. La mediana del número de eosinófilos en sangre es de 202 cel/mcL. Con relación a la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) 21 pacientes tienen niveles ≥ 20 ppb, con niveles mínimos de 6 ppb y máximos de 116 ppb (mediana 15 ppb). Con relación a la inmunoglobulina E total (IgE), 19 presentan niveles altos para la edad y 42 con niveles ≥ 30 UI/mL; mínimo 4 UI/mL y máximo 759 UI/mL). Gráfica 2

De esta manera el endotipo más frecuente es T2 alto encontrándose en el 83% de los pacientes (44), definido por uno o más biomarcadores T2 elevados. De estos asma eosinofílica en el 13.2% (7 pacientes), alérgico en el 18.86% (10 pacientes), un perfil mixto eosinofílico alérgico en el 39.62% (21 pacientes) y un perfil no T2 en el 16.98% de los casos (9 pacientes). En 6 pacientes, si bien tienen FeNO elevado, los niveles de IgE y de eosinófilos se encuentran bajos por lo que no se

puede determinar un endotipo al momento del estudio y deberán hacerse estudios de seguimiento para clasificarlos.

El nivel de control fue evaluado mediante test validados como son ACT la mediana en la puntuación fue de 21 (+/-3.6), 66% (35) se mostraban controlados, mientras que el 34% (18) no tenía control. Gráfica 3

Se recabaron los datos de ACQ para valorar el control del asma, obteniendo control adecuado 31 (58%), parcialmente controlado 12 (23%) y control inadecuado 10 (19%). Gráfica 4

Respecto a la adherencia el cuestionario TAI mostró el tipo de adherencia y el incumplimiento encontrando que: sólo 36% (19) tienen buena adherencia, 38% (20) intermedia y 26% (14) mala. De éstos el 58% (31) presentó incumplimiento errático, 36% (19) presentó incumplimiento deliberado y el 53% (28) presentaron incumplimiento inconsistente. Gráfica 5 y 6

En cuanto a patrones en espirometría, el más común fue el normal en 34 pacientes (64%), siguiendo el patrón con obstrucción leve en 10 pacientes (19%) y presentaron obstrucción moderada 9 pacientes (17%). Gráfica 7

La espirometría post broncodilatador se reportó normal en 39 pacientes (73%) , 12 (23%) tenía obstrucción leve y 2 (4%) obstrucción moderada; sólo 23 pacientes (43%) obtuvieron respuesta significativa al broncodilatador. Gráfica 8

Describimos los escalones terapéuticos de acuerdo GINA 2023, la mayoría 24 (45%) se encontraban en escalón 3, seguido del escalón 2 con 12 (23%) pacientes, mientras 10 (19%) estaban en escalón 4, 6 (11%) en escalón 1, sólo 1 (2%) estaba en escalón 5. Gráfica 9

Referente al tratamiento inhalado tenemos que la mayoría 27 (51%) usa la combinación Budesonida/formoterol, seguido de Fluticasona/salmeterol en 12 (23%), luego Beclometasona/formoterol 5 (9%), mientras que solo usaban esteroide

inhalado Fluticasona 2 (4%) y Budesonida 2 (4%) mientras los 5 (4%) restantes no usaban esteroides inhalados. El uso de segundo controlador se identificó en 3 (2 Montelukast y 1 Bromuro de tiotropio) sólo 2 tenían inmunoterapia alérgico-específica.

La comorbilidad más encontrada fue Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño en 3 pacientes, seguida de discinesia ciliar primaria, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar arterial, con un representante en cada una, un paciente con trastorno de ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad y uno más con antecedente de coartación aórtica.

El factor de riesgo más común para el desarrollo de asma fue asma en los padres en 15 pacientes, mientras que el tabaquismo pasivo, asistencia a guardería y prematurez se presentó en 14 pacientes, sólo 2 madres fumaron durante el embarazo y 15 no lactaron por más de 6 meses.

Referente a los factores de riesgo para exacerbaciones encontramos a 38 con al menos una hospitalización en su vida y 9 con antecedente de hospitalización en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), 39 tuvieron al menos una exacerbación en el año previo 34 de estos tuvieron al menos una visita a urgencias por crisis de asma en el año previo, el uso de esteroide sistémico se registró en 22 pacientes, 22 requirieron hospitalización en el año previo, 9 usaron más de 3 cartuchos de Salbutamol año y 2 usaron más de uno por mes

En su última espirometría basal, el 50% se encontraba con obstrucción moderada, el 17% normal y el 17% con obstrucción leve. El 66% presentaron más de 2 crisis leves-moderadas en el último año, que ameritaron la visita en urgencias, el 50% utilizaron 2 inhaladores de dosis medida (IDM) de salbutamol en el último año, y el otro 50% un IDM. En cuanto a exacerbaciones en el último año que no ameritaron visita a urgencias y se manejaron en casa el 100% presentaron más de 2 crisis en

el último año. El 100% tienen diagnóstico de rinitis alérgica y el 50% presentó a lo largo de su vida dermatitis atópica.

El asma asociada a la obesidad se presentó en un 28%, de éstos el sexo más predominante fue el femenino en un 73%, el 60% no utilizó esteroide sistémico para sus crisis asmáticas en el último año, mientras que el 28% lo utilizó 4 veces en el año, el 6% lo utilizó dos veces en el año y un paciente (6%) lo utilizó 9 veces en el año.

De los pacientes con asma de inicio temprana el 90% tiene rinitis alérgica y el 43% cursó con dermatitis atópica.

DISCUSIÓN

No hay muchos estudios acerca de fenotipos y endotipos en niños, por lo que ha sido difícil establecerlos en grupos para administrar tratamientos personalizados para la mejoría clínica, disminución de exacerbaciones, hospitalizaciones, disminución de la función pulmonar, por lo que ésta tesis es importante.

En el estudio de PREPARE donde estudiaron a la población en 5 países diferentes en Latinoamérica para poder realizar la prevalencia de asma eosinofílica encontraron que el 77% eran de sexo femenino, así como que el 50% de la población se encontraba con asma no controlada, y que hasta el 81% en algunos países tenían más de una exacerbación por año; además se describió atopia hasta en el 60% de la población en México.³¹

En este estudio se observó que presentaron asma eosinofílica el 11% de la población, de éstos igual que en el estudio PREPARE hasta el 83% fueron en su mayoría del sexo femenino, y la mayoría (el 84%) presentaron obstrucción en la espirometría basal, con asma no controlada hasta en el 66%; mayor número de crisis y exacerbaciones al año, el 100% presentaban rinitis y el 50% presentó dermatitis atópica. Se debe de tener especial seguimiento en éstos pacientes ya que se correlacionan con la gravedad clínica del asma y empeoramiento de la función pulmonar, que se corrobora con ésta población que no presentan adecuado control del asma, y presentan disminución de la función pulmonar.

En el estudio MCGrath refiere que la evidencia más sólida para el recuento de eosinofilia en sangre periférica, fracción exhalada de óxido nítrico y periostina, son biomarcadores pronósticos de exacerbación. Se han asociado a mayor número de exacerbaciones comparado con el asma no alérgica. En nuestro estudio se observó que los pacientes con estas características, de los que presentaron eosinofilia el

60% tuvo más de una exacerbación en el último año y que los pacientes con IgE elevada se presentó hasta en el 89% y con disminución del FEV1 hasta en el 55% de los pacientes.³²

CONCLUSIONES

De acuerdo con lo encontrado en este estudio, es importante caracterizar a los pacientes asmáticos, se sabe que no todos pueden estar en una sola categoría fenotípica o endotípica, pero hay ciertos grupos que muestran más exacerbaciones, disminución de la función pulmonar, hospitalizaciones, visitas a urgencias que otros, por lo que se tiene que enfatizar a ese grupo para lograr la menor disminución la función pulmonar a futuro, ya que se ha visto que tienen más predisposición para otras enfermedades cómo enfermedad pulmonar obstructiva crónica y menor calidad de vida y mortalidad.³³

LIMITACIONES Y PROPUESTAS FUTURAS

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran el tamaño de la muestra, la duración del estudio, que los pacientes no vinieran a sus consultas de seguimiento en la consulta externa de neumología pediátrica, que no se realizan los test de control o adherencia a los pacientes o no se solicitan cómo debieran las espirometrías de control, por lo que no es posible caracterizar a los pacientes adecuadamente.

Se requiere un adecuado control por parte de los neumólogos pediatras para lograr un seguimiento adecuado de los pacientes con asma, para así lograr obtener una función pulmonar adecuada para que los pacientes tengan una buena calidad de vida y funcional.

REFERENCIAS

- 1- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023
- 2- GEMA 5.3. Guía española para el manejo del asma
- 3- Larenas-Linneman D, Salas[1]Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete[1]Rodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. Rev Alerg Mex. 2021;68 Supl 1:s1-s122
- 4- Bazán-Riverón GU, Torres-Velázquez LE, Sandoval-Navarrete, Dolores Forns-Serr allonga. Impacto familiar del asma pediátrica. Versión mexicana del cuestionario IFABI-R Rev. Inst enf.resp Mex. Vol . 22 no. 2 Abril 2009:115
- 5- Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, et al. Control del asma en América Latina: la encuesta sobre conocimientos y realidad del asma en América Latina (AIRLA). Rev Panamá Salud Pública. 2005;17(3):191–197.
- 6- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018.
- 7- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2012;67(8):976–97.
- 8- Linnemann D, Salas, Hernández J, Vázquez, García J, Ortiz, et al. Mexican Asthma Guidelines: GUIMA 2017 Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. Rev Alerg Mex Guía Mex del Asma Rev Alerg Mex [Internet]. 2017;64(1):11–128
- 9 - Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343–373.
- 10- Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019 Apr;56(2):219-233.
- 11- Casciano J, Krishnan JA, Small MB, et al. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels. BMC Pulm Med. 2016;16(1):100.
- 12- Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. Lancet Respir Med. 2014;2(11):879–890.

- 13- Miguel JL, Cano MC. Asma. En Mc Graw Hill. Terapéutica en neumología. ed México: Mc Graw Hill; 2021 p 147-161.
- 14- Martin Alonso A, Fainardi V, Saglani S. Severe therapy resistant asthma in children: translational approaches to uncover sub-phenotypes. *Expert Rev Respir Med* 2017;11(11):867–74.
- 15- Zou XL, Wu JJ, Ye HX, Feng DY, Meng P, Yang HL, et al. Associations between gut microbiota and asthma endotypes: a cross-sectional study in South China based on patients with newly diagnosed asthma. *J Asthma Allergy* 2021;14:981–92
- 16- Van den Berg S, Hashimoto S, Golebski K, Vijverberg SJH, Kapitein B. Severe acute asthma at the pediatric intensive care unit: can we link the clinical phenotypes to immunological endotypes?. *Expert Rev Respir Med* 2022;16(1):25–34
- 17- McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy* 2020;75(2):302–10.
- 18- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021.
- 19- GEMA 5.1. Guía española para el manejo del asma (2021)
- 20- Picó Bergantiños María Victoria, Ruiz González Marlen, Picó Bergantiños Thais, García Pérez Miguel. Marcadores biológicos para el diagnóstico y tratamiento del asma bronquial. *Rev cubana med [Internet]*. 1999 Mar [citado 2023 Mayo 17] ; 38(1): 24-34
- 21- Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, Baraldi E, Piacentini G, Pavord I, et al. Monitoring asthma in childhood: Lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *Eur Respir Rev [Internet]*. 2015;24(136):204–15.
- 22- Dos Santos K, Fausto LL, Camargos PAM, Kwiecinski MR, da Silva J. Impulse oscillometry in the assessment of asthmatic children and adolescents: from a narrative to a systematic review. *Paediatr Respir Rev [Internet]*. 2017;23:61–7.
- 23- García L, Quirarte J, Sánchez M. Impacto de la administración del cuestionario Asthma Control Test en atención primaria. *Science Direct* Volume 45, Issue 10, December 2013:542
- 24- Voorend-van Bergen, Vaessen Verberne, Jongste JC. Cuestionarios de control del asma en niños: una revisión. *Neumología pediátrica* 2014
- 25- J. Mark Fitzgerald, ET. Al. Estrategia global para el manejo y la prevención de asma. 2014

26- Juan José Luis Sienna-Monge, Blanca E. del Río-Navarro, Moisés Álvarez-Amador, Virginia Blandon-Vijil, Rebeca Gómez Chico-Velasco. Calidad de vida del cuidador del niño asmático. *Gaceta Médica de México* V 140 Number 2, April 2004.

27- <https://www.taitest.com/>

28- Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015 Jul 31

29- Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J* [Internet]. 2013;22(2):221–9.

30- Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, Del-Río-Hidalgo RF, Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, et al. Espirometría : recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax* [Internet]. 2016;75(2):173–90.

31- Jorge Maspero, Juana Pavie, Carlos A. Torres-Duque, Felicia MonteroArias, Ruth Cerino-Javier, Francisco Rovira & Maarten J. H. I. Beekman (2023): Toward a better understanding of severe asthma phenotypes in Latin America: results from the PREPARE study, *Current Medical Research and Opinion*

32- McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, Fahy JV; Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Mar 15;185(6):612-9.

33- Myrtha E. Reyna, Marc-Antoine Bedard, Padmaja Subbarao. (2023) Lung Function as a Biomarker of Health: An Old Concept Rediscovered. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 208:2, 117-119.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

**INER, Investigación y Políticas en Salud
Coordinación de Investigación en Salud**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Caracterización de pacientes pediátricos con asma de acuerdo con biomarcadores”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
Nombre	Fecha de nacimiento
Número de expediente	Peso
Última consulta a neumología pediátrica	Talla
Número telefónico	IMC
Sexo	
Edad	
VARIABLES	
Enfermedades crónicas	FENO
Eosinófilos en sangre periférica	IGE
Espirometría pre y postbroncodilatador	TAI, ACT, ACQ
Pruebas cutáneas	Tratamiento actual
Asistencia a guardería	Padres asmáticos
Rinitis alérgica	Dermatitis atópica
Seno materno > 6 meses	Exacerbaciones de asma en el último año

Hospitalizaciones por asma	Tratamiento de exacerbaciones
Ingreso a terapia intensiva pediátrica	Visitas a urgencias
Frascos de salbutamol por año	Uso de esteroide sistémico inhalado

ANEXO 2 TAI Test de Adhesión a los inhaladores



	Puntuación
1. En los últimos 7 días ¿cuántas veces olvidó tomar sus inhaladores habituales? <input type="checkbox"/> 1. Todas <input type="checkbox"/> 2. Más de la mitad <input type="checkbox"/> 3. Aprox. la mitad <input type="checkbox"/> 4. Menos de la mitad <input type="checkbox"/> 5. Ninguna	<input type="text"/>
2. Se olvida de tomar los inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
3. Cuando se encuentra bien de su enfermedad, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
4. Cuando está de vacaciones o de fin de semana, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
5. Cuando está nervioso/a o triste, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
6. Deja de tomar sus inhaladores por miedo a posibles efectos secundarios: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
7. Deja de tomar sus inhaladores por considerar que son de poca ayuda para tratar su enfermedad: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
8. Toma menos inhalaciones de las que su médico le prescribió: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
9. Deja de tomar sus inhaladores porque considera que interfieren con su vida cotidiana o laboral: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
10. Deja de tomar sus inhaladores porque tiene dificultad para pagarlos: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
<p>Las dos siguientes preguntas las deberá responder el profesional sanitario responsable del paciente según los datos que figuran en su historial clínico (pregunta 11) y tras comprobar su técnica de inhalación (pregunta 12)</p>	
11. ¿Conoce o recuerda el paciente la pauta (dosis y frecuencia) que se le prescribió? <input type="checkbox"/> 1. No <input type="checkbox"/> 2. Si	<input type="text"/>
12. La técnica de inhalación del dispositivo del paciente es: <input type="checkbox"/> 1. Con errores críticos <input type="checkbox"/> 2. Sin errores críticos o correcta	<input type="text"/>
Puntuación TOTAL	<input type="text"/>

Anexo 3. ACT Asthma Control Test para pacientes mayores de 12 años.

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 border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Siempre</td> <td style="width: 20%;">1</td> <td style="width: 20%;">La mayoría del tiempo</td> <td style="width: 20%;">2</td> <td style="width: 20%;">Algo del tiempo</td> <td style="width: 20%;">3</td> <td style="width: 20%;">Un poco del tiempo</td> <td style="width: 20%;">4</td> <td style="width: 20%;">Nunca</td> <td style="width: 20%;">5</td> </tr> </table>	Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5	<p>PUNTAJACIÓN</p> <input style="width: 40px; 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 border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Más de una vez al día</td> <td style="width: 20%;">1</td> <td style="width: 20%;">Una vez al día</td> <td style="width: 20%;">2</td> <td style="width: 20%;">De 3 a 6 veces por semana</td> <td style="width: 20%;">3</td> <td style="width: 20%;">Una o dos veces por semana</td> <td style="width: 20%;">4</td> <td style="width: 20%;">Nunca</td> <td style="width: 20%;">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: 40px; 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 border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">4 o más noches por semana</td> <td style="width: 20%;">1</td> <td style="width: 20%;">De 2 a 3 noches por semana</td> <td style="width: 20%;">2</td> <td style="width: 20%;">Una vez por semana</td> <td style="width: 20%;">3</td> <td style="width: 20%;">Una o dos veces</td> <td style="width: 20%;">4</td> <td style="width: 20%;">Nunca</td> <td style="width: 20%;">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: 40px; 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 border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">3 o más veces al día</td> <td style="width: 20%;">1</td> <td style="width: 20%;">1 ó 2 veces al día</td> <td style="width: 20%;">2</td> <td style="width: 20%;">2 ó 3 veces por semana</td> <td style="width: 20%;">3</td> <td style="width: 20%;">Una vez por semana o menos</td> <td style="width: 20%;">4</td> <td style="width: 20%;">Nunca</td> <td style="width: 20%;">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: 40px; 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 border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">No controlada en absoluto</td> <td style="width: 20%;">1</td> <td style="width: 20%;">Mal controlada</td> <td style="width: 20%;">2</td> <td style="width: 20%;">Algo controlada</td> <td style="width: 20%;">3</td> <td style="width: 20%;">Bien controlada</td> <td style="width: 20%;">4</td> <td style="width: 20%;">Completamente controlada</td> <td style="width: 20%;">5</td> </tr> </table>	No controlada en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5	<input style="width: 40px; 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		
<p>TOTAL</p>	<input style="width: 40px; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>										

Si obtuvo 19 puntos o menos, es probable que su asma no esté bajo control. Asegúrese de hablar con su doctor sobre sus resultados.

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/asthgydn.htm>. Consultado el 10 de septiembre de 2007. 2. Nathan RA y otros. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.

Anexo 4. ACT Asthma Control Test para pacientes de 4 a 11 años.

Deje que su hijo/a responda a estas preguntas

1. ¿Cómo esta tu asma hoy?



Muy mal

0



Mal

1



Bien

2



Muy bien

3

2. ¿En qué medida tu asma es un problema cuando corres, haces gimnasia o practicas deporte?



Es un gran problema, no puedo hacer lo que quiero

0



Es un problema y no me gusta

1



Es un pequeño problema pero no me importa

2



No es ningún problema

3

3. ¿Toses a causa de tu asma?



Sí, siempre

0



Sí, casi siempre

1



Sí, algunas veces

2



No, nunca

3

4. ¿Te despiertas por la noche a causa de tu asma?



Sí, siempre

0



Sí, casi siempre

1



Sí, algunas veces

2



No, nunca

3

Responda a las siguientes preguntas usted solo/a

5. En las últimas 4 semanas, ¿Cuántos días tuvo su hijo/a síntomas del asma durante el día?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

6. En las últimas 4 semanas, ¿Cuántos días tuvo su hijo/a silbidos en el pecho durante el día a causa del asma?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

7. En las últimas 4 semanas, ¿Cuántos días tuvo se despertó su hijo/a durante la noche, a causa del asma?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

Anexo 5 ACQ: Cuestionario de control de asma

ACQ: Cuestionario de control de asma

Este cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Se suman los puntos y se divide entre 5. Según el resultado:

Menos o igual a 0,75: Control adecuado del asma

De 0,75 a 1,50: Asma parcialmente controlada

Más de 1,50: Control inadecuado del asma

En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?

- 0 : Nunca
- 1 : Casi nunca
- 2 : Unas pocas veces
- 3 : Varias veces
- 4 : Muchas veces
- 5 : Muchísimas veces
- 6 : Incapaz de dormir, debido al asma

En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana?

- 0 : No tuvo síntomas
- 1 : Síntomas muy ligeros
- 2 : Síntomas ligeros
- 3 : Síntomas moderados
- 4 : Síntomas bastante graves
- 5 : Síntomas graves
- 6 : Síntomas muy graves

En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades

- 0 : Nada limitado
- 1 : Muy poco limitado
- 2 : Poco limitado
- 3 : Moderadamente limitado
- 4 : Muy limitado
- 5 : Extremadamente limitado
- 6 : Totalmente limitado

En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?

- 0 : Nada en absoluto
- 1 : Muy poco
- 2 : Un poco
- 3 : Moderadamente
- 4 : Bastante
- 5 : Mucho
- 6 : Muchísimo

5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho?

- 0 : Nunca
- 1 : Casi nunca
- 2 : Poco tiempo
- 3 : Parte del tiempo
- 4 : Mucho tiempo
- 5 : Casi siempre
- 6 : Siempre

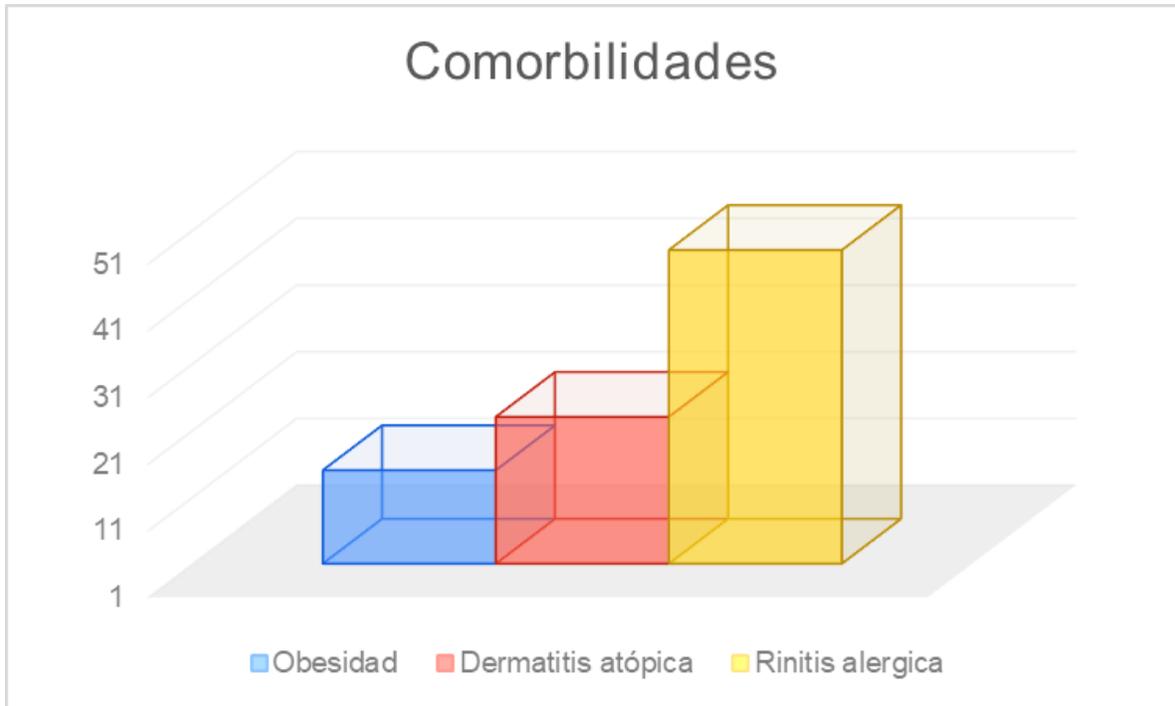
Tabla 1. Características basales de los pacientes

Edad ^a	8.53±1.8
Sexo ^b	
Mujer	14 (26%)
Hombre	39 (74%)
Índice de masa corporal ^a	18.5 ± 4.2
Obesidad ^a	15 (28%)
No obesidad	38 (72%)
Edad de diagnóstico ^a	6 ±2.2
Método diagnóstico ^b	
Espirometría	17 (32%)
Clínica	36 (68%)

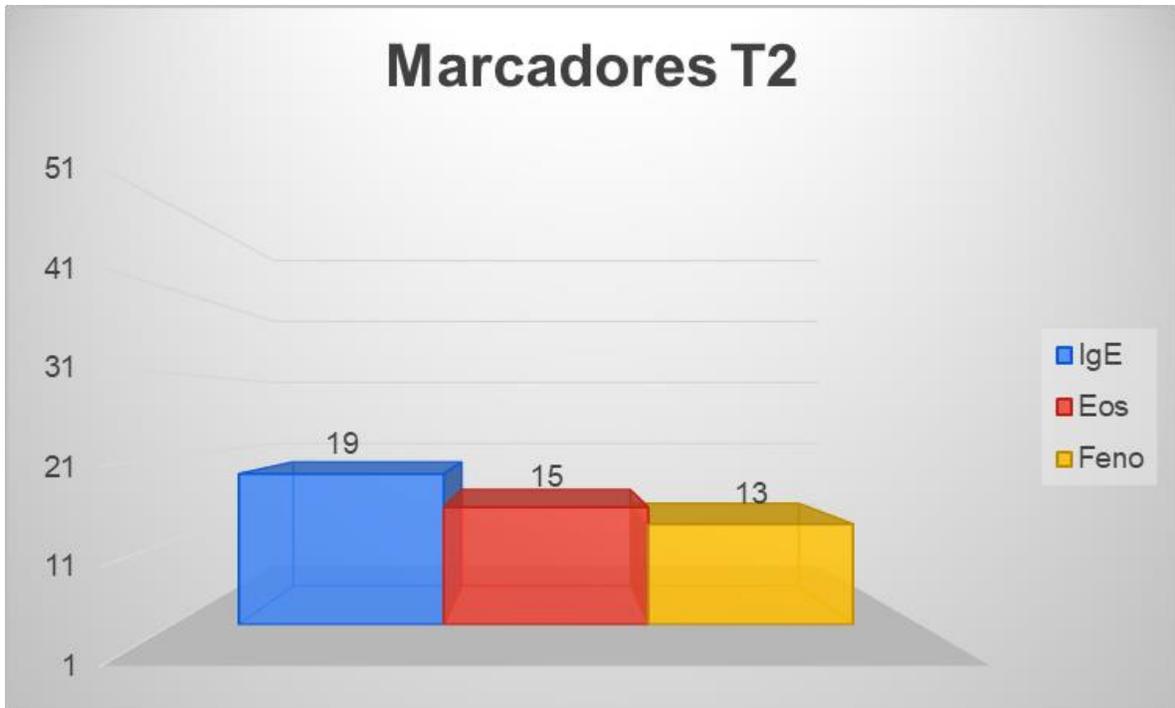
^a Los valores son presentados como media y desviación estándar, *t* Student

^b Los valores son presentados como porcentajes, χ^2

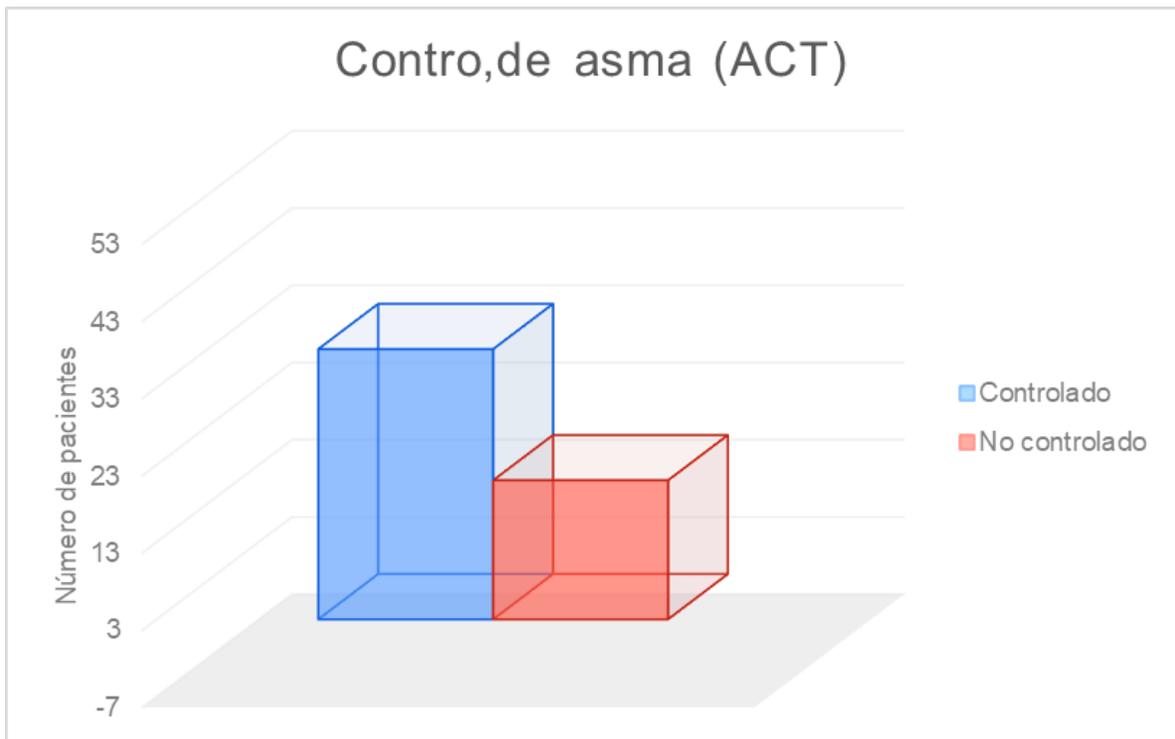
Grafica 1



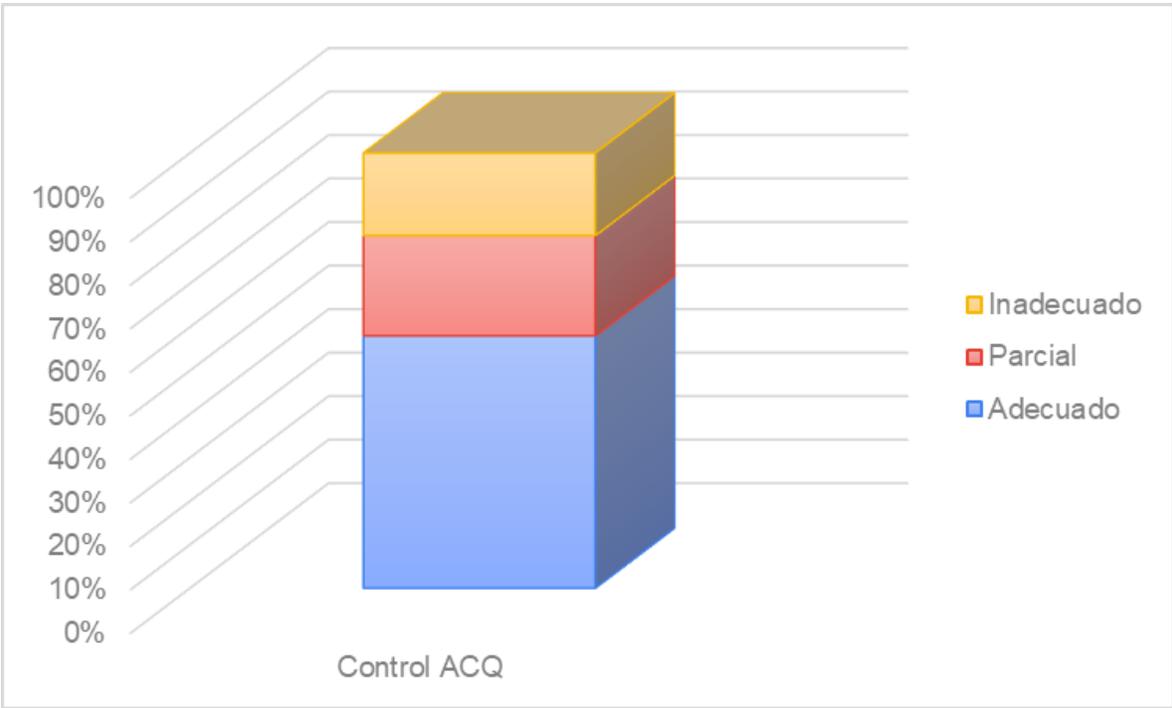
Gráfica 2



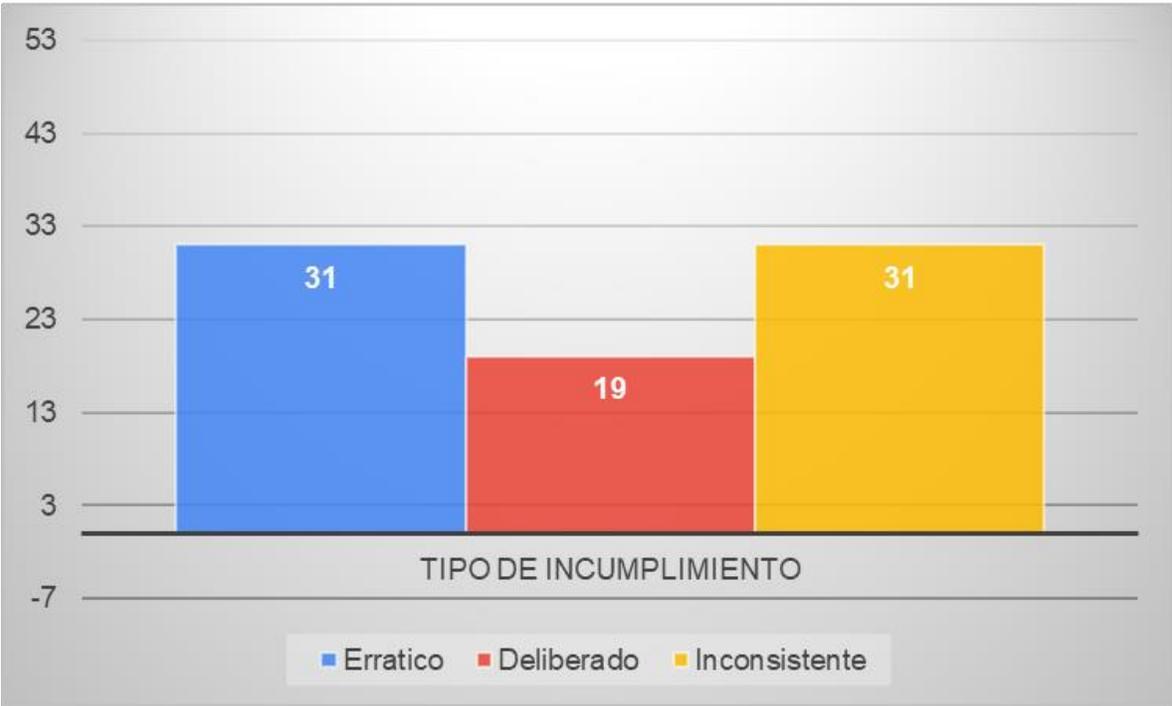
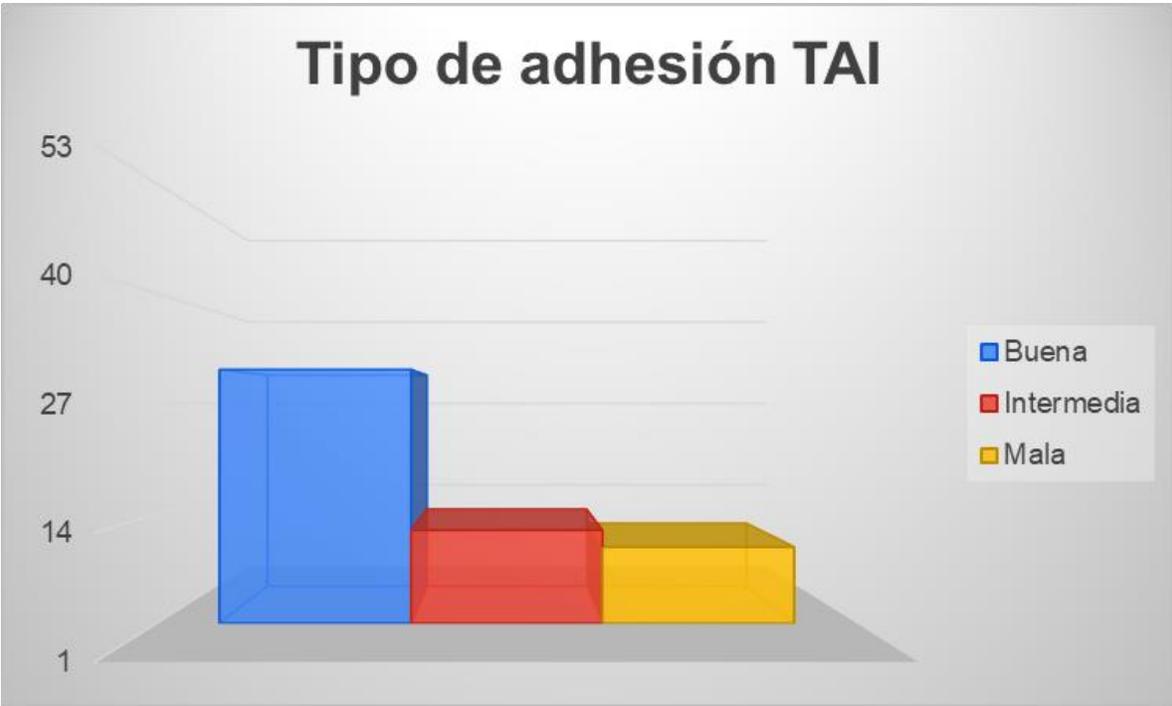
Gráfica 3



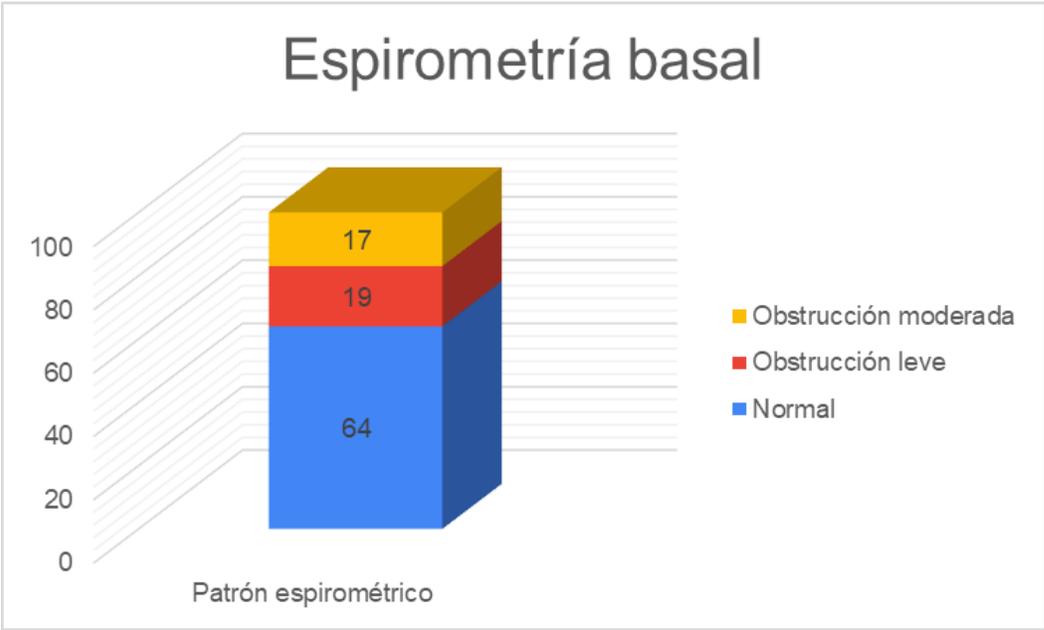
Gráfica 4



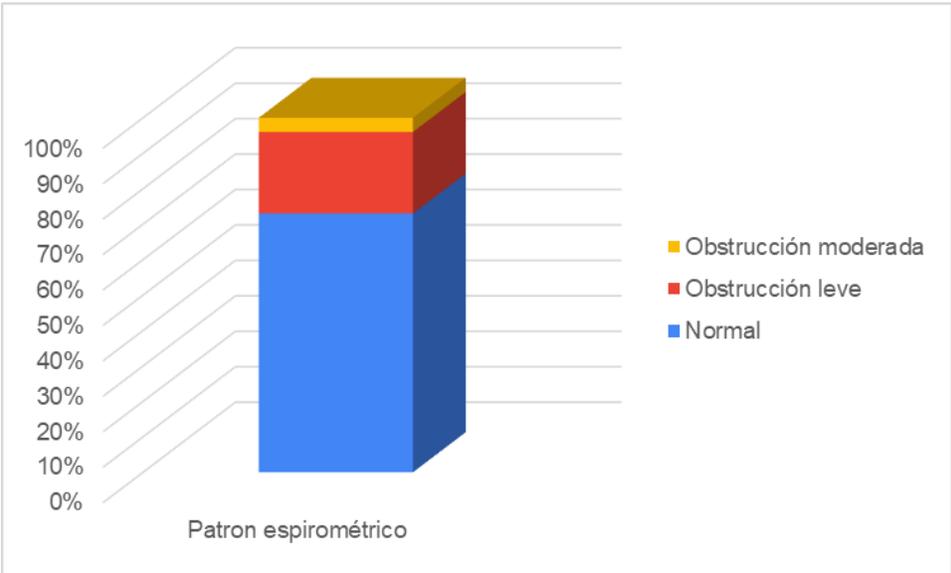
Gráfica 5 y 6



Gráfica 7



Gráfica 8



Gráfica 9



≥

Tabla 2

Característica	Número de pacientes
≥ 1 hospitalización ¹	38
≥Hospitalización en UTIP ¹	9
≥1 exacerbación ²	39
Visitas a urgencias ²	34
Uso de esteroide sistémico ²	22
Hospitalización ²	22
>3 cartuchos de salbutamol/ año	9
>1 cartucho de salbutamol/mes	2

Factores de riesgo para exacerbaciones y mala evolución

¹ En su vida por crisis de asma

² Por exacerbación de asma en el año previo

