



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



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

TÍTULO:

CARACTERIZACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CLÍNICO, BIOQUÍMICOS Y DE FUNCIÓN RESPIRATORIA EN CRISIS ASMÁTICA GRAVE DE RIESGO VITAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARILYN TONANCI GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

TUTORES:

DRA. CAROLINA MUÑOZ PEREA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



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.

DRA. ALEJANDRA RENATA BAEZ SALDAÑA
TITULAR DE LA DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. DAYANNA ALVAREZ MONTER
TITULAR DE LA SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. ESTEFANIA REYES TERRAZAS
JEFA DE DEPARTAMENTO DE FORMACIÓN DE POSGRADO

DRA. CLAUDIA GARRIDO GALINDO
TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. CAROLINA MUÑOZ PEREA
ASESORA DE TESIS

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
ASESORA DE TESIS

DRA. MARILYN TONANCI GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
MÉDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fruto de mi esfuerzo y constancia va dedicado:

Con mucho amor a mi madre, Toñita gracias eres el pilar fundamental en mi desarrollo personal, por ser mi primera maestra en las andanzas de la vida, por todos tus sacrificios, ser mi amiga y compañera, juntas hemos recorrido este largo camino y podemos decir "Lo hemos logrado"

A mi padre, Efraín no existen palabras para agradecer el apoyo incondicional, amor y virtudes que me has otorgado, gracias a tus consejos y sacrificios me he convertido en la persona que hoy soy

A Josué y Chema, gracias por ser mis mejores amigos y apoyarme en cumplir todos mis sueños, este logro también es de ustedes

A Carito, por creer en mí y transmitir su pasión por su profesión conmigo, gracias por facilitarme todas las herramientas necesarias para mi aprendizaje

A la doctora Cano por la inspiración y orientación de este trabajo, gracias por creer en mí y en este proyecto

A mis amigos, gracias por compartir tantas risas y las aventuras juntos no tengo duda que siempre serán importante en mi vida.

A mis maestros, gracias por todo el aprendizaje otorgado

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	30
JUSTIFICACIÓN.....	31
HIPÓTESIS	31
OBJETIVOS	32
Objetivo principal.....	32
Objetivos específicos	32
MATERIAL Y MÉTODOS.....	33
IMPLICACIONES ÉTICAS	36
RESULTADOS.....	37
DISCUSION	43
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFIA	48

RESUMEN

Título: Caracterización De Factores De Riesgo Clínico, Bioquímicos Y De Función Respiratoria En Crisis Asmática Grave De Riesgo Vital En Pacientes Pediátricos En Una Unidad De Tercer Nivel De Atención

Antecedentes: El asma afecta 300 millones de personas, en México se describe por la secretaría de Salud en el 2021 se ha reportado una tasa de incidencia 31 casos. En el INER el asma es la primera causa de atención medica en el servicio de neumopediatría, consideramos que conocer el comportamiento de nuestros pacientes con crisis asma casi fatal permitirá reconocer si existe algún factor de riesgo prevenible o tratable.

Objetivo: Se describieron las características clínicas, bioquímicas y de función pulmonar de los pacientes pediátricos atendidos por crisis asmática grave de riesgo vital en el servicio de Neumología Pediátrica de Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Materiales y métodos: Es un estudio de investigación observacional, descriptivo, retrospectivo, se colectaron las variables de interés en una hoja de trabajo en Excel Microsoft 365. Para el análisis estadístico de los datos de utilizó STATA versión 17. La normalidad de la distribución de los valores se estableció con el análisis de sesgo y curtosis. Por el comportamiento no paramétrico en la mayoría de las variables, se expresaron en promedio y desviación estándar, así como absolutos y porcentajes en las variables categóricas o dicotómicas

Resultados: Se incluyeron 145 participantes entre 6 a 14 años, con una media de 8.5 años. Con respecto a las características de la evolución en la estancia hospitalaria se reporta estancia de 4 a 8 días y la principal patología asociada fue la rinitis alérgica. El germen microbiológico aislado con más frecuencia fue el rinovirus/Enterovirus en el 71%. Entre los hallazgos bioquímicos la eosinofilia se reportó en el 21.6%, la elevación de inmunoglobulina E en el 30.3%; la alteración gasométrica más frecuente fue la acidosis metabólica presente en el 34%. La alteración en la espirometría más frecuente fue la obstrucción moderada a grave. El 90.3% de los pacientes utilizó algún soporte respiratorio con un promedio de días de uso de 4 a 8 días con una media de 6 días de uso; entre los medicamentos más utilizados se reportó el esteroide sistémico en el 96.5%, con uso de esteroide endovenoso en el 98.6%.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCION

Definición

El asma es una enfermedad crónica descrita como una enfermedad heterogénea, que se caracteriza por inflamación crónica de la vía aérea, es definida por la presencia de síntomas clínicos como sibilancias, tos, dolor torácico y disnea que varían en intensidad, que en conjunto son ocasionados por limitación al flujo de aire. (1)

Epidemiología

El asma tiene una afectación a nivel mundial de 300 millones de personas, de las cuales en países en vías de desarrollo se reporta una prevalencia de síntomas respiratorios, tales como tos, disnea, sibilancias y opresión torácica del 10% en niños ; en adolescentes oscila del 6-7% y en adultos entre el 2 y el 3% en adultos sin embargo en algunos países con ingreso per cápita alto hasta el 10%. (2)

El estudio internacional ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) es el estudio más amplio acerca de la prevalencia de asma en niños, este estudio reporta la prevalencia de síntomas de asma y enfermedades alérgicas tales como rinitis y eccema en casi 2 millones de niños en 306 centros de 105 países, se dividió en 3 fases entre los cuales la fase 3 describe que la prevalencia de asma en México fluctuó entre 5 y 14 %, La prevalencia fue de 6.8 % para la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses y de 4.5 % para el diagnóstico de asma, con mayor frecuencia en el sexo masculino; respecto a la gravedad de la enfermedad, se encontró una distribución similar en ambos sexos(3).

Con respecto al reporte epidemiológico de la secretaría de salud reportó un descenso de los casos de asma desde el año 2014, cuando se cuantificaron 123.3

casos por cada 100 mil habitantes, en el 2018 se reportaron 94.7 casos por cada 100 mil habitantes, seguida de un ligero aumento en el año 2019, en el año 2020 se registra una tasa de incidencia de 69.3 casos por cada 100 mil habitantes. Para el 2021 se ha reportado una tasa de incidencia 31.2 casos por cada 100 mil habitantes, donde los estados con mayor incidencia fue Tamaulipas donde se reportan 101.5 casos por cada 100 mil habitantes, Sonora con 67, Tabasco 61.1, Sinaloa 60.5 y Yucatán con 53.2 . Con respecto a la prevalencia por género se reporta con predominio del sexo femenino de 25 a 44 años con 6 452 y sexo masculino 2 811 (4).

Fisiopatología

La inmunopatología del asma tiene relación con el efecto del sistema inmune innato y adaptativo, dentro del proceso patogénico existen tres mecanismos importantes las cuales son la inflamación crónica de las vías respiratorias posteriormente causa edema de las vías respiratorias, hipersecreción de moco y remodelación de las vías respiratorias. En este proceso de remodelación puede generar una modificación estructural permanente de la vía aérea es ocasionado por la fibrosis subepitelial, el aumento de la membrana basal, que genera hipertrofia de la capa de musculo liso, así mismo genera angiogénesis con hiperplasia de glándulas mucosas(5).

Entre los mecanismos inmunológicos se describen dos mecanismos de inflamación, las cuales son el asma con respuesta TH2 alta, el asma no TH2 y también se describe la inflamación mixta de las vías respiratorias las cuales se describen a continuación:

- a) Respuesta Th2: La sensibilización sucede cuando el alérgeno se introduce a las vías respiratorias, las células dendríticas presentan los alérgenos a las células Th2 vírgenes, que secretan citocinas Th2, incluidas IL-5, IL-4 e IL-13. Las IL-4 e IL-13 activan las células B, que producen IgE y se relaciona con las

células cebadas. Posteriormente en la fase de memoria, al ingresar a la vía aérea el alérgeno ya sensibilizado, se unen a IgE, lo que induce a los mastocitos a liberar mediadores, como leucotrienos (LT), histamina e IL. Adicionalmente, los alérgenos generan la liberación de acetilcolina al actuar sobre los nervios colinérgicos, a su vez estos mediadores generan una cascada de inflamación que produce broncoconstricción por medio la irritación del músculo liso. Entre los efectos de las distintas citocinas producidas, la IL-5 proporciona la maduración y reclutamiento de eosinófilos a los pulmones. Los eosinófilos liberan mediadores, como la proteína básica mayor (MBP), que estimula a los mastocitos a liberar histaminas y LT. La MBP también inhibe el receptor M₂ y promueve la liberación de acetilcolina de los nervios colinérgicos e induce broncoespasmo. Además, la IL-13 sensibiliza directamente la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, estimula la producción de mucina por las células epiteliales e induce fibrosis(6). Además, este efecto permanece debido al efecto de IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP). La citocina IL-25 induce la producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, a su vez que IL-33 activa las células dendríticas para producir IL-5 e IL-13. La IL-5 mantiene el reclutamiento de eosinófilos y la IL-9 y la IL-13 contribuyen a la producción de moco.

- b) Respuesta no TH2: Existen distintos mecanismos involucrados entre los cuales se encuentra la respuesta por linajes de linfocitos T. La respuesta Th1 de manera habitual se activa frente a infecciones virales debido a que estos organismos expresan la producción de interferón- γ y la interleucina (IL) 27, en respuesta a la infección por el patógeno y la posterior inflamación de la vía respiratoria.

Las células Th17 generan la expresión de IL-17 e IL-22. El efecto de IL-17 ocasiona el reclutamiento de neutrófilos e induce la transición morfológica epitelial de las vías respiratorias, a su vez IL-22 genera hipertrofia de musculo liso que evoluciona a remodelación de las vías respiratorias característica en el asma (7).

Biomarcadores de asma

Los biomarcadores del asma nos ayudan a identificar la enfermedad en asma alérgico y asma no alérgica, así como el endotipo-fenotipo específico, son especialmente útiles en el seguimiento de la enfermedad y para determinar el pronóstico de esta, estos incluyen IgE, eosinófilos, fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), leucotrienos, neutrófilos y periostina. Actualmente se están estudiando otros biomarcadores entre las cuales se encuentran la dipeptidil peptidasa-4 y los compuestos orgánicos volátiles, sin embargo, la disponibilidad es limitada por lo que son mayormente utilizados para la investigación(8).

Eosinófilos en sangre: Se encuentran elevados tanto en el asma alérgico como en el no alérgico y su elevación se presenta en el asma eosinofílica; en la población pediátrica la eosinofilia periférica se asocia con exacerbaciones más frecuentes del asma y es particularmente útil para monitorear la respuesta terapéutica con anti-IL-5. Es importante mencionar que la eosinofilia sérica no se puede utilizar para monitorear la respuesta a la terapia con anti IL4R, como es dupilumab, debido a que promueve las proteínas de adhesión celular vascular en los eosinófilos elevando artificialmente el recuento de estas células. Ante la presencia de exacerbaciones del asma, el recuento total de eosinófilos en sangre puede aumentar en $\geq 3 \times 10^9$ /L. Sin embargo, si este recuento es $< 0,15 \times 10^9$ /L y el FeNO (fracción exhalado de óxido nítrico) menor a 25 partes por billón, aunque existe la posibilidad de no encontrar eosinofilia en el esputo. Es importante tener en cuenta que también se

observa una mayor tasa de eosinofilia en pacientes con dermatitis atópica y otras enfermedades alérgicas, por lo tanto, la presencia de eosinofilia no es un indicador específico de inflamación de las vías respiratorias inferiores de tipo Th2(9).

Neutrófilos sanguíneos: En los endotipos de asma con respuesta Th2, hay predominio de elevación de eosinofílica, mientras que en el endotipo Th17 caracterizado por el asma neutrofílica hay elevación de neutrófilos tanto sangre como en esputo. A pesar de esto, algunos pacientes con asma neutrofílica no muestran un aumento significativo de neutrófilos en la sangre periférica, lo que sugiere la presencia de este tipo de asma sin un aumento simultáneo de eosinófilos en la periférica.

IgE: El asma alérgica tiene de forma característica la elevación de niveles séricos de IgE y la sensibilización a alérgenos. Las citocinas Th2, como IL-4 e IL-13, promueven la producción aumentada de IgE al activar la reestructuración de clase de IgM. Existe una correlación entre los niveles de IgE, los resultados de las pruebas cutáneas y la función pulmonar en individuos con asma, demostrado a través de estudios clínicos reportan la asociación inversa entre los niveles de IgE y la relación FEV1/FVC en asmáticos. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, bloquea la activación de mastocitos y basófilos al unirse a la IgE circulante por lo tanto la inmunoterapia anti-IgE, aunque los niveles de IgE no pueden predecir la gravedad de la enfermedad asmática se ha demostrado su efectividad en el asma alérgica(6).

FeNO: La medición del óxido nítrico exhalado (FeNO) es producido en las células epiteliales bronquiales por la óxido nítrico sintasa inducible(iNOS), la cual es regulada positivamente por IL-4 e IL-13, su efecto consiste en estimular la broncodilatación y la relajación del músculo liso en las vías respiratorias mediante el GMP cíclico, sin embargo, puede tener efectos perjudiciales al aumentar la

secreción de moco, la extravasación de plasma y causar lesión celular(8). El FeNO se utiliza predominantemente como marcador del asma alérgico, es decir es efectivo para identificar el asma tipo Th2 con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Además, existe evidencia que el FeNO puede identificar a los asmáticos controlados que se encuentran en riesgo de una pérdida progresiva de la función pulmonar adicionalmente es especialmente útil al ajustar la terapia de asma de acuerdo a los niveles de FeNO, como lo describen Helen L. Petsky y colaboradores en una revisión sistemática en población pediátrica, concluyendo que al ajustar la terapia del asma según los niveles de FeNO redujo significativamente el número de exacerbaciones del asma, aunque no hubo un descenso en el número de hospitalizaciones o el uso de corticosteroides orales(10). Con respecto al uso de biológicos se ha observado que los niveles de FeNO disminuyen con el tratamiento con omalizumab y con la adherencia a corticosteroides inhalados. En pacientes tratados con dupilumab, el FeNO es útil para el seguimiento, dado que IL-4 e IL-13 promueven la producción de óxido nítrico(9).

Periostina: La periostina es una proteína presente en la matriz extracelular, producida por células como eosinófilos, células epiteliales y fibroblastos, desempeña un papel fundamental en las enfermedades alérgicas de tipo Th2(5). Las interleucinas IL-4 e IL-13 estimulan a los eosinófilos para generar periostina, lo que a su vez aumenta la producción de eosinófilos, además, IL-4, IL-13 y TGF- β inducen la producción de periostina en fibroblastos y células epiteliales. Esta proteína también activa a estos fibroblastos y células epiteliales para producir NF- κ B, promoviendo así la fibrosis y contribuyendo a la remodelación de las vías respiratorias(11). En pacientes asmáticos con inflamación eosinofílica de las vías

respiratorias, se detectan niveles séricos significativamente elevados de periostina. Aunque se reconoce a la periostina como un biomarcador útil en casos de asma con exacerbaciones frecuentes, su aplicación clínica en niños se muestra un tanto limitada debido al elevado metabolismo ósea como resultado normal de la renovación ósea las primeras etapas de la vida que ocasiona una elevación fisiológica de los niveles de periostina(5).

Leucotrienos: La producción de leucotrienos activa una respuesta inmunitaria Th2. Uno de estos leucotrienos, conocido como Cys-LT, es liberado por la enzima intracelular 5-lipoxigenasa en células inflamatorias como los mastocitos(9). Sin embargo, el leucotrieno E4 (LTE4) es complicado de medir en la orina debido a la desventaja de lo complicado que puede llegar a ser recolectar una muestra de 24 horas, la prueba es poco disponible y el uso simultáneo de antagonistas del receptor de leucotrienos puede alterar los resultados(12).

Fenotipos y endotipos del asma.

Un fenotipo del asma se define como la combinación de ciertas características clínicas, fisiológicas y biológicas que confieren particularidades distintivas como la edad de inicio, la presencia de atopia y la función pulmonar, ocasionado por la interacción entre factores epigenéticos y ambientales; mientras que el término endotipo se refiere a un subtipo de una enfermedad caracterizado funcional y patológicamente por un mecanismo molecular o por su respuesta al tratamiento. Reconocer estos fenotipos ha permitido comprender los endotipos del asma, promoviendo una categorización que considera los mecanismos moleculares únicos responsables de su expresión fenotípica(13).

Los fenotipos TH2 son asma atópica de inicio temprano, asma eosinofílica no alérgica de aparición tardía, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y

broncoespasmo inducido por ejercicio, por su parte los fenotipos con inflamación no T2 son asma neutrofílica, asma mediada por obesidad y asma paucigranulocítica(9).

Asma atópica de inicio temprano: Este fenotipo de asma, conocido también como asma "extrínseca", es uno de los subtipos más reconocidos y se caracteriza por ser provocado por factores ambientales externos que causan síntomas en las vías respiratorias superiores e inferiores. El asma alérgica se define por la sensibilización a aeroalérgenos, ya sea mediante respuesta Ig E. Se estima que el asma alérgica constituye el 80% de los casos en niños y más del 50% en adultos. Los estudios que analizan los fenotipos del asma han identificado un fenotipo alérgico tanto de inicio temprano como tardío, aunque generalmente, el asma alérgica comienza en la infancia dado que la sensibilización a los aeroalérgenos no suele ocurrir antes de los 2 años y persiste hasta la edad adulta. Este tipo de asma suele estar asociado con antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas y sensibilización a aeroalérgenos, y es más común en hombres que en mujeres. En este fenotipo, la inflamación de las vías respiratorias está mediada por IgE, lo que resulta en una inflamación T2 alta con predominio eosinofílico y niveles elevados de FeNO. La función pulmonar en el asma alérgica es variable, mostrando diferencias en comparación con el asma no alérgica. La presentación clínica también puede variar desde formas leves hasta graves, correlacionándose con una función pulmonar preservada o disminuida. Debido a la alta presencia de atopia, es razonable considerar un manejo óptimo para la rinitis alérgica, incluyendo la inmunoterapia con alérgenos, ya sea subcutánea o sublingual. Diversos metaanálisis han demostrado una tendencia a la mejora de la función pulmonar con estos tratamientos(13).

Asma eosinofílica no alérgica de aparición: El asma de inicio tardío en adultos aparece típicamente en la cuarta o quinta década de vida como una enfermedad no atópica y eosinofílica. Los pacientes con este fenotipo a menudo enfrentan asma de difícil tratamiento o grave con la característica de presentar exacerbaciones frecuentes, mal control, inflamación eosinofílica persistente que puede llevar a la dependencia de corticosteroides orales, y el desarrollo temprano de obstrucción y remodelación fija de las vías respiratorias. Entre las comorbilidades se encuentran otras enfermedades eosinofílicas de las vías respiratorias que también comienzan en la edad adulta, como la aspergilosis/micosis broncopulmonar alérgica (ABPA/ABPM), la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroides (N-ERD) y la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA), lo que sugiere la posible existencia de mecanismos genéticos, inmunológicos y fisiopatológicos comunes entre estas enfermedades. La inflamación persistente de las vías respiratorias es causada por la producción de IL-5 e IL-13 a través de células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) independientes de alérgenos por lo tanto no presenta niveles elevados de Ig E sérica(14).

Variante del asma con tos (ACV): La variante del asma con tos (ACV) es una forma particular de asma que se suele diagnosticar por la hiperreactividad bronquial (BHR) y/o la variabilidad diurna en la función pulmonar. Este tipo de asma se observa principalmente en mujeres, y muchos casos presentan eosinofilia en esputo y sangre, así como niveles elevados de FENO, aunque en menor medida comparado con el asma alérgica clásica. Además, el ACV se ha reconocido como una de las causas más frecuentes de tos crónica, con una prevalencia que varía entre el 10% y el 42%(15).

Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA): Se caracteriza por la presencia de asma, rinosinusitis crónica eosinofílica con poliposis nasal, y reacciones respiratorias tras la ingesta de inhibidores de la COX-1, donde la ingesta de aspirina suele desencadenar una reacción respiratoria en un promedio de 90 minutos, afectando el tracto respiratorio. Esta combinación de síntomas se conocía históricamente como la "tríada de Samter", un término basado en el informe de Max Samter publicado en 1967. Esta condición generalmente comienza en la adultez temprana con síntomas de rinitis y sinusitis, seguidos por el desarrollo de asma, poliposis nasal y finalmente, una sensibilidad a la aspirina. Tiene una prevalencia aproximada del 7 al 8% de todos los pacientes con asma y alrededor del 15% de aquellos con asma grave. Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto no está completamente entendido, se cree que resulta de un desequilibrio en las vías metabólicas del ácido araquidónico que favorece la derivación de mediadores hacia la vía de la 5-lipoxigenasa (5-LO), conduciendo a la producción de cisteinil leucotrienos proinflamatorios (CysLT) y sus receptores, y simultáneamente, una regulación negativa de la vía de la ciclooxygenasa (COX), reduciendo la expresión de prostaglandinas (PG) y sus receptores. Esta descompensación entre las prostaglandinas y los cisteinil leucotrienos resulta en una pérdida de inhibición de las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), los mastocitos y los eosinófilos, desencadenando una activación prolífica de las cascadas inflamatorias T2. Se observa una eosinofilia significativa en el tejido de las vías respiratorias, especialmente en los senos nasales, y en la sangre periférica(16).

Asma Paucigranulocítica: Fenotipo de asma no T2 con recuentos más altos de macrófagos, linfocitos y basófilos en sangre que los pacientes con Respuesta T2, se caracteriza por presencia de obstrucción de las vías respiratorias de la

inflamación de las vías respiratorias, que podría deberse a varios mecanismos, pero en gran medida atribuidos a cambios estructurales de las vías respiratorias, como la hipertrofia del músculo liso de las vías respiratorias que se cree puede estar impulsada por alteraciones en las modificaciones postraduccionales y la actividad enzimática metabólica, en lugar de por los mecanismos de activación celular clásicos así como la expresión anormal de genes implicados en la función mitocondrial. Esto explica la razón por la cual los pacientes de este grupo generalmente requieren dosis más bajas de ICS(17).

Factores no modificables de exacerbación de asma

Genética y epigenética: Existe una heredabilidad muy alta con hasta el 80% o más de la ocurrencia de la enfermedad explicada por factores genéticos entre gemelos. En general, parece que la influencia genética es más pronunciada en el asma que comienza en la infancia en comparación con la que comienza en la edad adulta, aunque no existe un solo gen responsable del asma, pero para el asma infantil, los genes en el locus 17q12-21 (como GSDMB y ORMDL3) IL33 y TSLP, IL18R1, genes HLA y TSLP parecen particularmente relevantes. Existe evidencia sólida de interacciones gen-ambiente entre estas variantes del 17q12-21 y exposiciones tempranas en la vida, como infecciones virales, humo de tabaco y estilo de vida agrícola. Esto subraya la importancia combinada de los factores genéticos y ambientales en el desarrollo del asma. Los estudios de expresión génica en este locus también señalan la función epitelial de las vías respiratorias y su interacción con el sistema inmunológico(18).

Género: Las disparidades según el sexo y la edad en el asma pueden atribuirse a cambios en los niveles hormonales inducidos por la pubertad o el uso de medicamentos debido a que los niveles de hormonas sexuales esteroides están

relacionados con el asma en adultos y esta asociación puede estar influenciada por los niveles elevados de testosterona libre y estradiol en suero se vinculan con menores probabilidades de asma en mujeres, mientras que altos niveles de estradiol sérico se asocian con menores probabilidades de asma en hombres no obesos(19).

Atopia: La rinitis alérgica es la enfermedad más prevalente asociada, seguida del eczema y la alergia alimentaria. Uno de cada cuatro pacientes presenta de forma concomitante ambos diagnósticos entre rinitis y eczema, y casi el 10% tenía los tres diagnósticos. Según una cohorte estadounidense descrita por Hyekyun Rhee y colaboradores los adolescentes con rinitis alérgica tenían el doble de probabilidades de recibir atención especializada para el asma y cuando la rinitis alérgica se presenta en conjunto con alergias alimentarias o dermatitis atópica, las probabilidades de exacerbación del asma aumentaron dos veces en comparación con aquellos sin ambas afecciones(20).

Factores medioambientales

Obesidad: la obesidad pediátrica se asoció significativamente con un mayor riesgo de reingreso a los 30 días posterior a una exacerbación aguda de asma, la obesidad condujo a una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con asma. Njira Lugogo y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico en EUA donde reportan un aumento del IMC correspondiente con la elevación de biomarcadores TH2 como FeNO, IgE, esputo y eosinófilos séricos, adicionalmente en pacientes obesos que padecen asma, el 85% de niños con pruebas cutáneas positivas, los niveles de IgE también fueron más altos en comparación con aquellos con un IMC saludable(21). Este mecanismo está regulado por la interrupción directa del reclutamiento y la supervivencia de los eosinófilos causada por las citocinas y elevación en especies

reactivas del oxígeno que se encuentra presente en la obesidad a causa de las citocinas inflamatorias producidas por los adipocitos(22).

Exposición a plagas: La exposición a alérgenos de plagas, especialmente cuando se combina con sensibilización, se ha asociado repetidamente con la morbilidad del asma. Numerosos estudios en los Estados Unidos han demostrado la asociación entre la exposición a alérgenos de ratones y cucarachas y el aumento de la morbilidad del asma, incluidos el aumento de los síntomas y exacerbaciones del asma, el aumento de las visitas agudas y las hospitalizaciones por asma y la disminución de la función pulmonar(20)

Hongos: La exposición a hongos en interiores, como *Cladosporium* cladosporioides, *Aspergillus*, *Alternaria alternata* y *Penicillium*, está vinculada con el asma, las sibilancias, la rinitis alérgica y el eccema en personas tanto atópicas como no atópicas, ya que favorece las enfermedades alérgicas a través de respuestas inmunitarias a patrones moleculares asociados a patógenos específicos de hongos (PAMP) y a alérgenos proteolíticos. Esto sucede debido a que las esporas y conidios de los hongos poseen una pared exterior rígida de β -glucanos, una capa externa de manano y una capa interna de quitina, lo cual permite la señalización mediante receptores de lectina tipo C. El sistema inmunológico reconoce los β -glucanos a través del receptor dectin-1, mientras que los mananos se unen a varias lectinas tipo C, lo que induce la producción de IL-25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Esto activa las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y promueve la inflamación alérgica Th2(23).

Tabaquismo de segunda mano: La exposición al tabaco durante el embarazo se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar asma infantil, exacerbar el asma y reducir la función pulmonar en la edad escolar. Según el estudio COPSAC 2000, los

niños que estuvieron expuestos al tabaco prenatalmente presentaron el doble de riesgo de desarrollar asma, el triple de riesgo de sufrir exacerbaciones, el doble de riesgo de infecciones respiratorias graves, una función pulmonar disminuida y una mayor capacidad de respuesta bronquial a los 7 años en comparación con aquellos que no estuvieron expuestos(24). Otros estudios reportan a el riesgo de asma se incrementó ocho veces en los niños hijos de madres fumaban consumidoras de más de 20 cigarrillos por día(25)La exposición al humo del tabaco intensifica la respuesta de estrés fisiológico a los alérgenos inhalados en pacientes con asma, provocando un desequilibrio entre las células Treg y Th17. Además, el alquitrán, la nicotina y otras sustancias tóxicas del humo del tabaco dañan rápidamente la mucosa de las vías respiratorias. Se ha encontrado evidencia que la nicotina inhibe la liberación de IL-10 e IL-12 por las células dendríticas en modelos de ratón, lo que conduce a la migración de células Treg/Th17 y, en consecuencia, agrava la infiltración inflamatoria en las vías respiratorias(26).

Contaminación: La polución continente a partículas en suspensión (PM) y dióxido de nitrógeno (NO₂), ambas partículas se vinculan independientemente con los síntomas en niños asmáticos. Las PM_{2.5}, presentes en el aire, se clasifican según su tamaño de las cuales, las PM_{2.5} finas tienen un diámetro aerodinámico de 2.5 µm o menos, mientras que las PM_{2.5} gruesas tienen un diámetro entre 2.5 µm y 10 µm (PM_{2.5-10}). Se ha observado que, en hogares urbanos, las concentraciones de PM_{2.5} y PM₁₀ son hasta el doble de las encontradas en hogares no urbanos. El NO₂, un subproducto de las reacciones de combustión se encuentra en niveles más altos en viviendas con electrodomésticos a gas en comparación con aquellas que no los tienen; además, los niveles de NO₂ en interiores de hogares urbanos superan los niveles exteriores. La importancia de estas partículas radica en que tanto la

exposición a PM2.5 como a PM2.5-10 en interiores está asociada con un aumento de los síntomas de asma y el uso de medicación de rescate en niños urbanos con esta condición(27).

Infecciones virales y antecedente de bronquiolitis aguda: La bronquiolitis grave y las sibilancias tempranas causadas por el Rhinovirus (RV) y el Virus Sincitial Respiratorio (VRS) están fuertemente relacionadas con el desarrollo de asma en pacientes con antecedentes de atopia. Según el estudio Childhood Origins of Asthma (COAST), el riesgo de desarrollar asma a los 6 años se incrementa significativamente si los niños presentan sibilancias por RV, con un riesgo 10 veces mayor comparado con el VRS durante los primeros tres años de vida. Además, el 90% de los niños que tenían sibilancias inducidas por RV en su tercer año de vida desarrollaron asma a los 6 años, con un riesgo 26 veces mayor. Aunque las sibilancias inducidas por RV son un factor de riesgo independiente para el asma, la sensibilización a aeroalérgenos aumenta significativamente el riesgo de asma asociado con el RV, especialmente en niños sensibilizados antes de los 2 años, demostrando que las vías respiratorias atópicas son más susceptibles a disfunciones a largo plazo tras enfermedades con sibilancias inducidas por RV. El VRS también se asocia con el desarrollo posterior de asma. Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Wu P y colaboradores mostró que los lactantes nacidos tres meses antes de la temporada del VRS tenían el mayor riesgo de hospitalización por enfermedades de las vías respiratorias inferiores y un mayor riesgo de desarrollar asma entre los 4 y 5 años, sugiriendo una relación causal. Otro estudio danés concluyó que las enfermedades graves inducidas por VRS se asociaron con sibilancias recurrentes durante la primera infancia(28).

Diagnóstico de asma

El diagnóstico de asma se realiza con la sospecha clínica y de acuerdo con lo establecido en las distintas guías se consideran pruebas de función pulmonar, especialmente en menores de 5 años, se considera el diagnóstico es posible basados en escalas de riesgo, pruebas de función respiratoria, principalmente la espirometría y cuadro clínico sugestivo, respuesta al tratamiento acorde a la sospecha y posterior a descartar los diagnósticos diferenciales(29).

Espirometría: La espirometría es una prueba de función respiratoria que mide el volumen máximo de aire que un individuo puede inspirar y espirar con el máximo esfuerzo. Las mediciones principales es el volumen entregado durante una espiración realizada de la forma más enérgica y completa posible a partir de una inspiración completa (FVC), y el volumen espiratorio en el primer segundo de una maniobra de FVC (FEV₁) (30) la obstrucción se documenta si existe FVC normal, FEV₁ normal o disminuido y relación FEV₁/FVC disminuido(31). La respuesta a broncodilatador consiste en administrar 400 mcg de salbutamol en adultos y 200 mcg en niños, posterior a 15 minutos si existe incremento en FEV₁ del 12% o 200 ml con respecto al valor inicial o un cambio de pico flujo espiratorio máximo con incremento del 20% se considera una prueba positiva(1).

Prueba de reto bronquial: La prueba de provocación bronquial se utiliza para evaluar una mayor sensibilidad y una respuesta exagerada a estímulos no alérgicos que causan el estrechamiento de las vías respiratorias, lo que se conoce como hiperreactividad de las vías respiratorias, como ocurre en el asma. Se emplea una prueba indirecta provocada por el ejercicio que actúa para ocasionar de forma indirecta el estrechamiento de las vías respiratorias, ya que el ejercicio y la hiperventilación eucápnica provocan resequedad y enfriamiento de las vías

respiratorias, así como un cambio osmolar en el epitelio de las vías respiratorias debido a la pérdida de agua. La prueba consiste en realizar maniobras de espirometría hasta 30 minutos después de caminar en una cinta o utilizar un cicloergómetro y se considera positiva cuando el FEV1 disminuye $\geq 10\%$ (32).

Variabilidad al flujo de aire con PEF: El flujo espiratorio máximo (PEF) es una prueba sencilla de función pulmonar que refleja una limitación en el flujo de aire espiratorio. Su tasa de variación puede determinar si dicha limitación es reversible, proporcionando una base objetiva para el diagnóstico del asma infantil. Un medidor de flujo máximo es un dispositivo simple que puede detectar la obstrucción de las vías respiratorias en el asma, a menudo antes de la aparición de signos clínicos como sibilancias o falta de aire. Se ha documentado que el PEF se alcanza entre 100 y 120 ms después de iniciar un esfuerzo espiratorio máximo. Las determinaciones se realizan por la mañana y por la noche, y tras dos semanas se calcula la variabilidad con la siguiente fórmula: $\text{Variabilidad} = [(\text{PEF valor más alto} - \text{PEF valor más bajo}) / \text{PEF valor más alto}] \times 100$. En niños, se considera una limitación variable del flujo de aire espiratorio cuando la tasa de variación diaria promedio del PEF es $> 15\%$ (33), lo que respalda el diagnóstico de asma infantil, mientras que en adultos una variabilidad $> 20\%$ (1).

Oscilometría de impulso (IOS): La técnica de oscilación forzada es una manera no invasiva de medir la función pulmonar durante la respiración normal. En esta prueba, el niño respira utilizando una boquilla conectada a un dispositivo que envía señales oscilatorias de diferentes frecuencias a los pulmones, dado que no es una prueba forzada, es fácil de realizar en niños a partir de los 3 años. La técnica IOS mide la impedancia del sistema respiratorio (Z_{rs}), proporcionando valores de resistencia (R_{rs}) y reactancia (X_{rs}), los cuales se expresan como un porcentaje de

los valores previstos o como puntuaciones z. La Rrs y la Xrs se analizan en función de la frecuencia de oscilación: la resistencia a frecuencias altas (R20 Hz) indica la resistencia en las grandes vías respiratorias, mientras que la resistencia a frecuencias bajas (R5 Hz) refleja mejor todo el sistema respiratorio. La enfermedad de las vías respiratorias pequeñas suele mostrar una dependencia de la frecuencia de la resistencia (Fres), manifestada como una mayor diferencia entre R5 Hz y R20 Hz (R5-20 Hz) y una disminución en Xrs(34). Ensayos clínicos han demostrado que R5 Hz, X5 Hz, Fres y el área de reactancia (AX) pueden predecir exacerbaciones del asma en niños y detectar obstrucción. La obstrucción en IOS se reporta con una puntuación z >2 desviaciones estándar en Rrs a 5 Hz y Xrs a 5 Hz, y después de la administración de broncodilatador, una disminución de Rrs a 5 Hz >40%(35).

Biomarcadores

Los biomarcadores se utilizan para determinar el fenotipo del asma, así mismo para confirmar el diagnóstico y la respuesta terapéutica.

Eosinófilos en sangre $\geq 4\%$ o $\geq 300/\mu\text{L}$.

Fracción exhalada de óxido nítrico ≥ 40 ppb (adulto) y ≥ 35 ppb (niños).

Inmunoglobulina E (IgE) total elevada (valores de acuerdo de la edad) o IgE específica positiva a aeroalérgenos(36).

Clasificación de la gravedad

La gravedad del asma es una característica inherente de la enfermedad que refleja la magnitud de las anomalías fisiopatológicas y abarca tanto la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento de mantenimiento. Dependiendo de la gravedad, se determina la intensidad del tratamiento, con el objetivo de controlar los síntomas(37) y se divide intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave; para lo cual para asma intermitente se encuentra establecido el

escalón 1, para asma persistente leve el escalón 2, asma persistente moderado escalón 3 o 4 y asma grave escalón 5.

Existen herramientas validadas para determinar el grado de control en población pediátrica, los más estudiados son el C-ACT y ACQ:

La Prueba de Control del Asma Infantil (C-ACT) es una de las evaluaciones más utilizadas para monitorear el asma en niños menores de 12 años, fue creada en Estados Unidos en la década de 2000 para evaluar específicamente el control del asma en niños de 4 a 11 años. El cuestionario consta de 7 preguntas que recopilan información tanto del paciente como del cuidador. Para el niño, hay 4 preguntas en una escala que utiliza palabras e imágenes de la cara de un niño, mientras que para el cuidador hay tres preguntas con opciones de respuesta(38). El resultado se determina por la puntuación obtenida: una puntuación de 19 o menos indica asma no controlada, una puntuación entre 19 y 16 sugiere asma parcialmente o no bien controlada, y una puntuación de 15 o menos señala asma mal controlada(37).

El Cuestionario de Control del Asma (ACQ) es una herramienta compuesta por siete preguntas diseñada para facilitar el seguimiento de los síntomas en pacientes con asma. Evalúa el control del asma a través de preguntas que el paciente responde sobre sus síntomas. Las preguntas 1 a 6, que el paciente completa, abordan: despertarse durante la noche, gravedad de los síntomas matutinos, restricción de las actividades diarias, dificultad para respirar, sibilancias y uso de agonistas beta2 en la última semana y la séptima pregunta es asistida por el médico e incluye el FEV1% prebroncodilatador. Un promedio total menor de 0,75 indica asma controlada; un promedio de 0,75 sugiere asma parcialmente controlada; y un promedio de 1,5 indica asma no controlada. Tratamiento de la crisis de asma(39).

Asma grave, asma de difícil control y asma difícil de controlar

El asma grave se define como aquella que requiere tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS) en dosis altas, más un segundo controlador y/o corticosteroides sistémicos para evitar la pérdida de control, o que sigue sin estar controlada a pesar de este tratamiento. Aunque la mayoría de los niños con asma logran controlar sus síntomas con dosis bajas o medias de corticosteroides inhalados, existe un grupo pequeño pero significativo de niños con asma grave que necesitan dosis más altas de ICS y un medicamento controlador adicional para mantener el control de los síntomas, o que permanecen sin control a pesar de esta terapia. El asma de difícil tratamiento es una presentación mucho más común, caracterizada por síntomas persistentes y exacerbaciones. Por definición, el asma de difícil tratamiento está asociada con un control deficiente debido a un diagnóstico incorrecto, comorbilidades asociadas, mala adherencia a la medicación, o factores psicológicos o ambientales. Este tipo de asma puede controlarse si se abordan claramente las comorbilidades. En contraste, el asma resistente al tratamiento se define como asma difícil de manejar a pesar de abordar y controlar estos factores(40).

Evaluación de la crisis de asma

Un ataque agudo de asma se define como un aumento de los síntomas respiratorios, como sibilancias, opresión en el pecho o disnea, asociado con una disminución de la función pulmonar. Los desencadenantes comunes de estas exacerbaciones incluyen infecciones virales, exposición a aeroalérgenos y contaminantes ambientales como el humo o el tabaquismo de segunda mano, siendo la principal predisposición un asma mal controlada. El examen clínico, que abarca la exploración física, signos vitales, pulsioximetría y medición de la función pulmonar, así como la saturación de oxígeno, es el mejor indicador de la necesidad

de terapia intensiva o ingreso hospitalario, con un valor de corte frecuente de 92% al nivel del mar. Diversos sistemas de puntuación clínica están validados para evaluar la gravedad de una exacerbación asmática. Entre ellos, la Medida de Evaluación Respiratoria Pediátrica (PRAM), validada desde 2003 para niños preescolares de 3 a 6 años, utiliza ítems como la retracción supraesternal, la entrada de aire, las sibilancias, el uso de músculos escalenos y la saturación de oxígeno(41). La puntuación total es de 12 puntos y se clasifica de la siguiente manera: PRAM de 0 a 3 indica una crisis leve con bajo riesgo de hospitalización (<10%), de 4 a 7 corresponde a una crisis moderada con riesgo moderado (10% a 50%), y de 8 a 12 indica una crisis grave con alto riesgo de hospitalización ($\geq 50\%$)(42). Otro método cuantitativo validado para clasificar la gravedad de una crisis aguda de asma es el índice pulmonar modificado (mPIS), desarrollado por Carroll y colaboradores en 2005 para evaluar las condiciones respiratorias en pacientes asmáticos. Este índice incluye seis elementos de evaluación: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, uso de músculos accesorios, relación del flujo inspiratorio-espíatorio, sibilancias y saturación de oxígeno en el aire ambiente. La puntuación se divide en tres categorías: leve, con un puntaje menor a 3; moderado, con puntajes de 4 a 6; y grave, con puntajes iguales o mayores a 7(43).

La medición objetiva de la función pulmonar se realiza mediante el descenso del FEV1 a través de una espirometría y/o medición del PEF que divide la gravedad de la exacerbación según los valores de FEV1 como leve a moderada $FEV1 \geq 60\%$ y/o $PEF > 50\%$ de su predicho y grave $FEV1 < 60\%$ y/o $PEF < 50\%$ del predicho(1)

Tratamiento del ataque agudo de asma

Una vez determinada la gravedad de la crisis, se procede a iniciar el tratamiento. El primer paso consiste en administrar salbutamol, con 4 a 10 inhalaciones a través

de un espaciador de volumen: 0,5 ml (2,5 mg) para niños menores de 20 kg y 1 ml (5 mg) para aquellos mayores de 20 kg, en tres dosis a intervalos de 20 minutos. Si se trata de una crisis grave o hay empeoramiento, se administra salbutamol junto con un anticolinérgico, como ipratropio, 250 µg para menores de 20 kg o 500 µg para mayores de 20 kg, en tres dosis cada 20 minutos. También se debe administrar un esteroide sistémico, eligiendo entre varias opciones según el contexto clínico del paciente y la posibilidad de acceso oral o intravenoso durante 3 a 5 días. Los esteroides mejor estudiados incluyen: prednisolona 1-2 mg/kg (máximo 40 mg/día), hidrocortisona intravenosa 4 mg/kg/dosis (máximo 100 mg/dosis) dividida en 3 a 4 dosis diarias, metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/dosis (máximo 60 mg/día) dividida en 3 a 4 dosis diarias, y dexametasona 0,15-0,3 mg/kg/dosis (máximo 10 mg) cada 24 horas(44). Si no existe mejoría o hay empeoramiento se procede a la administración de sulfato de magnesio 25 - 75 mg/kg (máximo 2 g) en infusión lenta durante 20-30 minutos, la relevancia en la administración la primera hora posterior a la instauración intensiva del tratamiento está basado en que la administración de IV de Mg en los 60 minutos siguientes a su llegada al servicio de urgencias se asocia a una menor probabilidad de ingreso en una unidad de terapia intensiva pediátrica(45).

Ketamina Dosis de carga de 1 mg/kg seguida de 20-60 µ/kg/min en infusión continua

La ventilación no invasiva (VNI) en forma de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) y presión positiva en dos niveles (BiPAP) reduce el esfuerzo respiratorio y puede usarse temporalmente para evitar la intubación mientras la farmacoterapia aún no ha alcanzado su máximo efecto. Esta técnica se aplica en niños que presentan hipoxia persistente a pesar de recibir oxígeno a alto flujo, con

o sin hipercapnia, y en aquellos con mayor esfuerzo respiratorio. Aunque se sabe que las puntuaciones clínicas mejoran con la VNI, la evidencia sobre su eficacia en el asma aún está en desarrollo. Es adecuado comenzar con CPAP en niños que solo presentan hipoxia, mientras que BiPAP se puede utilizar en casos de hipercapnia debido a que sus mecanismos de acción incluyen la optimización de las relaciones presión-volumen, la mejora de la ventilación minuto y la reducción del trabajo metabólico. Las presiones se inician bajas y se ajustan según la tolerancia del paciente. Las principales limitaciones de la VNI son: requiere la cooperación del paciente, afecta la limpieza de las secreciones de las vías respiratorias, puede causar distensión gástrica y limitar la respiración, puede retrasar la intubación, lo cual puede ser perjudicial, y necesita monitorización continua. Por lo tanto, es esencial que el paciente esté despierto, con un estado neurológico adecuado, cooperativo y con respiración espontánea para beneficiarse de esta terapia(46). La oxigenoterapia de alto flujo actúa mediante varios mecanismos: elimina el espacio muerto nasofaríngeo, reduce la resistencia nasofaríngea, genera una leve presión de distensión espiratoria y disminuye el trabajo metabólico al calentar y humidificar el aire. De manera teórica, mejora la ventilación minuto y reducir el gasto calórico en casos de insuficiencia respiratoria aguda. El flujo necesario se calcula entre 0,5 y 2 L/kg/min, dependiendo de la demanda de flujo inspiratorio del paciente(47). Cabe mencionar que no existe una asociación directa con respecto al uso de los distintos dispositivos de VNI y oxigenoterapia de alto flujo en la duración de la VNI, la mortalidad, las tasas de ventilación mecánica o la duración de la estancia hospitalaria(46).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos con manifestaciones clínicas similares, es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, clínicamente cursan con hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable y reversible del flujo aéreo. Actualmente es una enfermedad altamente prevalente en la población pediátrica con una incidencia de hasta 24% en pacientes menores de 15 años. Dicha enfermedad presenta múltiples implicaciones en la calidad de vida, desarrollo social y estado físico de los pacientes.

En el servicio de Neumología pediátrica de Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias que atiende a población pediátrica con enfermedades pulmonares, el asma es nuestra principal causa de morbilidad hospitalaria por lo que el conocimiento de su comportamiento es de gran importancia para reconocer e identificar las características clínicas, bioquímicas y de función respiratoria de los pacientes atendidos con crisis asmática grave de riesgo vital.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas y de función pulmonar de los pacientes pediátricos atendidos por crisis asmática grave de riesgo vital en el servicio de Neumología Pediátrica de Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias?

JUSTIFICACIÓN

El presente proyecto de investigación está enfocado en conocer las características de los pacientes atendidos en el servicio clínico de hospitalización de Neumología Pediátrica del INER. Dado que el asma es la primera causa de atención médica en nuestro servicio de hospitalización y en la consulta externa, consideramos que conocer el comportamiento de nuestros pacientes con crisis asma casi fatal permitirá reconocer si existe algún factor de riesgo prevenible o tratable con la finalidad de evitar reincidencia de este tipo de crisis y así mismo los resultados obtenidos nos permitirán mejorar las estrategias de manejo en el tratamiento de estos pacientes lo que a su vez impactará en una mejoría de su función pulmonar y su calidad de vida.

HIPÓTESIS

Por ser un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir características clínicas, bioquímicas y de función pulmonar de los pacientes pediátricos atendidos por crisis asmática grave de riesgo vital en el servicio de Neumología Pediátrica de Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Objetivos específicos

- 1.Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos atendidos por crisis asmático grave de riesgo vital.
- 2.Describir los principales hallazgos bioquímicos de los pacientes pediátricos atendidos por crisis asmático grave de riesgo vital.
3. Describir los hallazgos de función pulmonar por espirometría pacientes pediátricos atendidos por crisis asmática grave de riesgo vital.
4. Describir el tratamiento que recibieron durante su hospitalización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Es un estudio de investigación observacional, descriptivo, retrospectivo.

Descripción general del estudio.

Sitio de realización del estudio: El presente estudio se realizó en el Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Universo de estudio: Pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas con antecedente de ser atendidos por crisis asmática grave de riesgo vital en el periodo enero 2022 a diciembre 2023.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos sexo indistinto de 6 años a 14 años con 11 meses con antecedente de haber sido atendidos en el servicio clínico de neumopediatría (pabellón 7) por diagnóstico de crisis asmática grave de riesgo vital.
- Expediente clínico completo que cuenta con información clínica, bioquímica y de estudio de función pulmonar.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente completo.
- Pacientes con diagnóstico de neumonía en dicha hospitalización.

Tamaño de la muestra:

El tamaño de muestra es conveniencia, se tomarán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo de tiempo seleccionado.

Descripción del estudio:

El presente estudio se llevó a cabo en el Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Al inicio del estudio se procedió a identificar aquellos pacientes pediátricos atendidos por diagnóstico de crisis asmática grave de riesgo vital en el Servicio de Neumología Pediátrica en el periodo comprendido de enero del 2022 a mayo del 2023.

Posteriormente se realizó una base de datos extensa en la que se incluyeron las variables con respecto a la población (sexo, edad y estado nutricional), antecedentes de tabaquismo, antecedente de infección fúngica previa, convivencia con animales, comorbilidades y tratamiento establecido, así como pruebas de función pulmonar, para ser incluidos en el estudio todos los pacientes deberían contar estudios completos.

Análisis estadístico

Luego de identificar los sujetos incluidos, se colectaron las variables de interés en una hoja de trabajo. Tras de lo cual se vaciaron en una hoja de Excel Microsoft 365. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa de STATA versión 17. Todas las variables se expresaron de acuerdo con su tipo y distribución. Se utilizó estadística descriptiva. La normalidad de la distribución de los valores se estableció con el análisis de sesgo y curtosis. Por el comportamiento no paramétrico en la mayoría de las variables, se expresaron en promedio y desviación estándar, así como absolutos y porcentajes en las variables categóricas o dicotómicas.

Definición operacional de las variables

TABLA 1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

VARIABLE	Definición operacional
SEXO	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como hombre o mujer. Escala: cuantitativa, nominal, dicotómica. Unidad: Hombre/Mujer
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento. Escala: cuantitativa, continua. Unidad: años
PIMC	Posición relativa del IMC del niño entre niños del mismo sexo y edad de acuerdo con tablas de CDC/OMS. Escala: cuantitativa, continua.
PESO CORPORAL	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona. Escala: cuantitativa, continua. Unidad: kilogramos.
ESTATURA	Altura de una persona medida de los pies a la cabeza. Escala: cuantitativa, continua. Unidad: centímetros.
DESNUTRICIÓN	Valoración antropométrica por debajo del percentil 5 para el índice de masa corporal para la edad. Escala: cuantitativa, ordinal. Unidad: Eutrófico/desnutrición.
SOBREPESO	Valoración antropométrica por entre la percentil 75-85 para el índice de masa corporal para la edad. Escala: cuantitativa, ordinal. Unidad: Eutrófico/sobrepeso.
OBESIDAD	Valoración antropométrica por arriba de la percentil 85 para el índice de masa corporal para la edad. Escala: cuantitativa, ordinal. Unidad: Eutrófico/obesidad.
TABAQUISMO PASIVO	Persona que en ambiente cerrado inhala humo de tabaco procedente de otros fumadores Escala: Cualitativa Dicotómica
ASMA	Enfermedad inflamatoria de la vía respiratoria caracterizado por limitación variable al flujo aéreo. Escala Cualitativa Dicotómica
ESPIROMETRÍA	Procedimiento por el cual se diagnostica enfermedad de asma. Escala: Cualitativa, dicotómica
DISPOSITIVO DE OXIGENOTERAPIA	Tipo de dispositivo mediante el cual se aporta oxígeno suplementario artificial en el aire inspirado de una persona. Escala Cualitativa nominal

IMPLICACIONES ÉTICAS

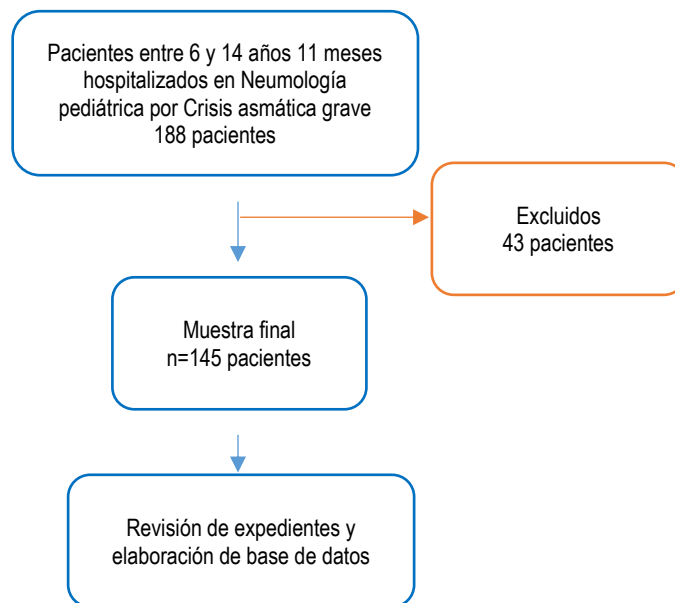
De acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la declaración de Helsinki 1975, revisada en 1996 en Sudáfrica la presente investigación es considerada una investigación *sin riesgo*, ya que es un método de estudio en la cual se realiza una revisión detallada de los expedientes clínicos de los pacientes atendidos, sin requerir ninguna intervención o modificación intencional, por lo que no se produce ningún daño biológico, psicológico ni social a los individuos que participen en el estudio. Se solicitó dispensa al Comité de Ética en Investigación para no solicitar consentimiento informado.

Confidencialidad de la información.

Se mantuvo la confidencialidad de toda la información obtenida de los participantes, la identificación de los mismos se manejó con una clave establecida por las iniciales y en número secuencial de acuerdo a como fueron ingresados en el estudio respetando el orden en el que fueron hospitalizados en la unidad.

RESULTADOS

Durante el periodo de investigación se revisaron un total de 188 expedientes de niños hospitalizados con el diagnostico de crisis asmática grave en el servicio de Neumología Pediátrica del INER en el periodo comprendido de enero del 2022 a diciembre del 2023, de los cuales 145 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 43 pacientes fueron eliminados debido a que se encontraban con edad fuera del rango establecido o cursaban de manera concomitante con neumonía grave (Diagrama 1).



Una vez recolectada la información en la base de datos se recolectó la información demográfica establecida como género, edad, peso, talla, estado nutricional, comorbilidades, días de estancia hospitalaria; antecedentes relevantes para la enfermedad como es la exposición a mascotas, exposición a moho, exposición a humo de tabaco y parte de la información relevante de la hospitalización se tomó

en cuenta días de estancia, los días de evolución, los días de uso de esteroide, el uso de sulfato de magnesio, los valores de la espirometría al ingreso, el diagnóstico gasométrico, la elevación de lactato, los valores de eosinófilos en sangre, el tipo de dispositivo utilizado y el FIO2 máximo.

En la tabla 2 se observan las principales características de la población, se muestra que la edad promedio 8.5 años con una desviación estándar de ± 2.1 , con respecto al género existe predominio del sexo masculino con un total de 87 niños que corresponden al 60%, en relación con el peso la media fue 33.8 kg con desviación estándar de ± 13.6 , la talla promedio 133.6 cm, y desviación estándar de ± 15.2 . El estado nutricional demostrado en el gráfico 1 de los pacientes 80 niños se encontraban eutróficos que corresponden a 55.1%, 14 niños se encontraban en desnutrición (9.6%), 6 niños con sobrepeso (4.1%) y 26 niños padecían obesidad que corresponden a 17.9%. La exposición a tabaco de los 145 niños expuesto en el gráfico 2, un niño era fumador (0.68%), 55 estaban expuestos al humo de segunda mano por parte de un familiar intradomiciliario que corresponden al 37.9% y 80 niños no tenían ninguna exposición (55.1%).

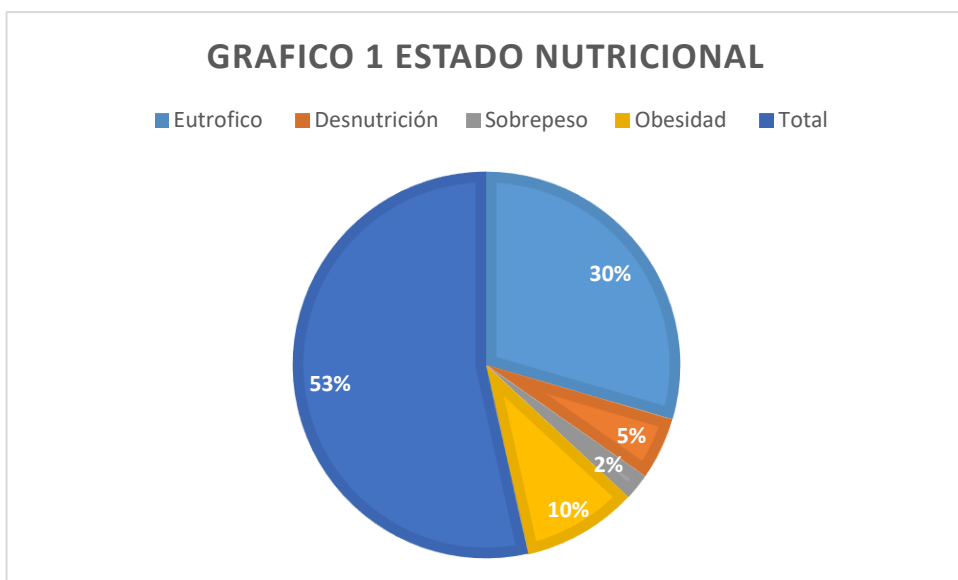
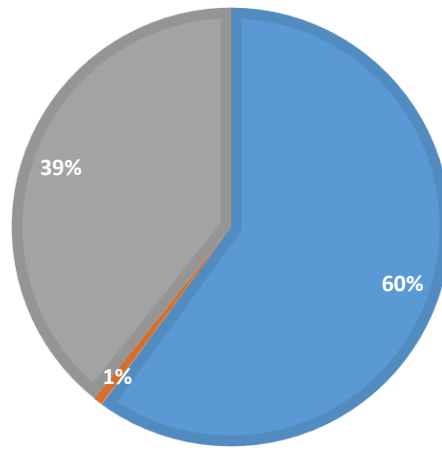


TABLA 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

VARIABLE N=145	Media (DE)
EDAD (AÑOS)	8.5 (± 2.1)
HOMBRES N,(%)	87 (60%)
PESO (KG)	33.8 (± 13.6)
TALLA (CM)	133.6 (± 15.2)
ESTADO NUTRICIONAL	
EUTROFICO (%)	80 (55.1)
DESNUTRICIÓN (%)	14 (9.6)
SOBREPESO (%)	6 (4.1)
OBESIDAD (%)	26 (17.9)
VARIABLE N=145	n (%)
TABAQUISMO (%)	
NEGADO	84(57.9)
PRIMERA MANO	1 (0.68)
SEGUNDA MANO	55 (37.9)
CONVIVENCIA CON ANIMALES (%)	
NEGADO	41 (28.2)
PERRO	56 (38.6)
GATO	13 (8.9)
AVE	3 (2)
EXPOSICIÓN A MOHO (%)	16 (11)
DÍAS DE EVOLUCIÓN (DE)	4.3 (± 4)

GRAFICO 2. TABAQUISMO

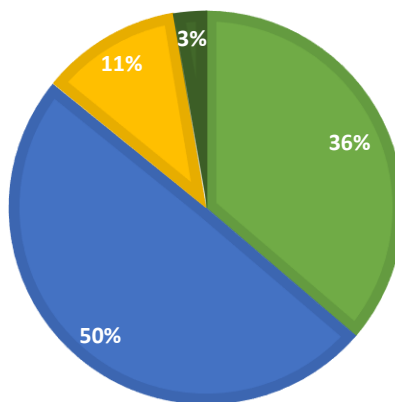
■ Negado ■ Primera mano ■ Segunda mano



En el grafico 3 se observa la convivencia con animales fue positiva en la mitad de la población con 72 niños (49.6%), las macotas peludas fueron las más frecuentes en 69 casos que corresponden 47.5%, de los cuales e56 niños tenían como mascota perros (38.6%), 13 tenían gatos (8.9%) y 3 pacientes estaban expuestos a aves (2%). Otros factores de exposición documentados fueron la presencia de moho en el hogar en 16 pacientes que corresponde a 11% del universo total de estudio.

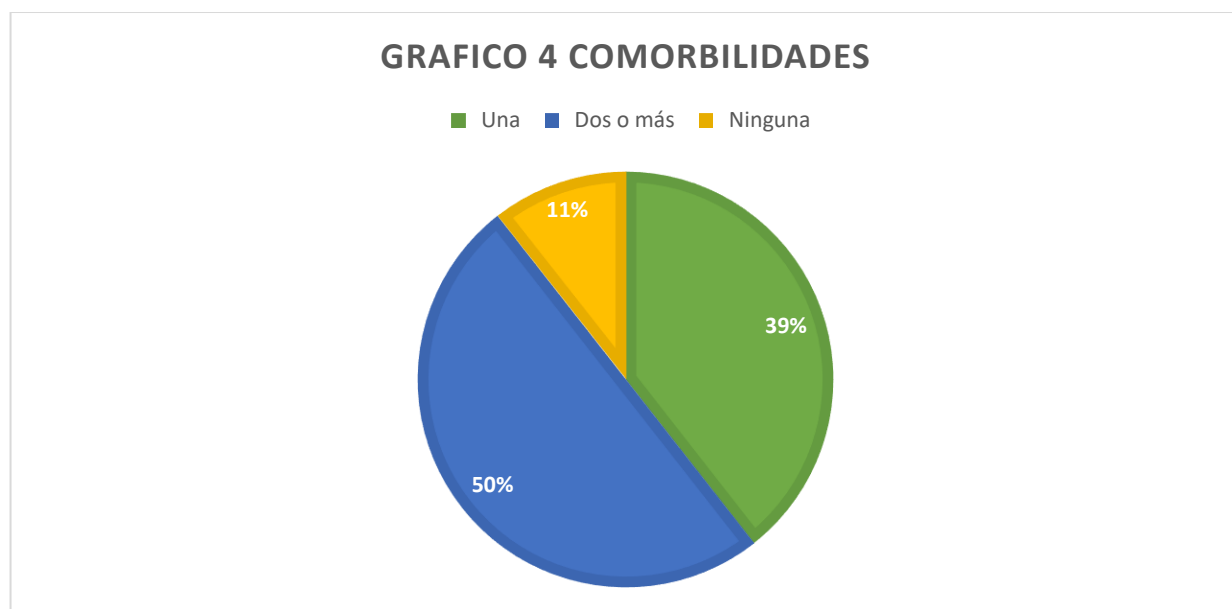
GRAFICO 3 CONVIVENCIA CON ANIMALES

■ Negado ■ Perro ■ Gato ■ Ave



Los días de evolución de la instauración de la crisis de asma fue 4.3 con una desviación estándar de ± 4 .

Con respecto a las características de la hospitalización reportadas en la tabla 3, se encontró una media de 6.6 días con una desviación estándar de ± 2.3 . Entre las comorbilidades mostradas en el grafico 4 se encontró que la enfermedad concomitante más frecuente fue la rinitis alérgica en el 80% de los casos que corresponde a 116 niños, 56 niños tienen por lo menos una comorbilidad (38.6%), más de dos comorbilidades 71 pacientes que corresponden a 48.9% y 15 pacientes no tenían ninguna comorbilidad. En el panel viral tomado al momento del ingreso hospitalario se encontró positivo en 98 casos correspondiente a 67.5% y el germen más frecuente en las crisis de asma fue Rhinovirus/Enterovirus en 71 pacientes (48.9%), seguido del Virus sincitial respiratorio aislado en 14 niños (9.6%) y adenovirus en 13 casos (8.9%), sin embargo, también se documentó sin aislamiento microbiológico en 18 niños (12.4%). La espirometría al ingreso se realizó en 71 pacientes que corresponde al 48%.



Dentro de los medicamentos utilizados para tratar la crisis de asma grave durante el transcurso de la hospitalización se reportó esteroide sistémico en 140 pacientes que corresponde al 96.5%, de los cuales únicamente 2 paciente se inició desde el ingreso esteroide vía oral en 138 pacientes esteroide vía intravenosa (98.6%), además el promedio de días de administración del esteroide fue 6 ± 2.7 días. La terapia respiratoria con salbutamol estuvo presente en el 100% de los casos, la oxigenoterapia en 138 pacientes (95.1%).

Tabla 3. Características de la Hospitalización

Variables n=145	n (%)
Días de estancia (DE)	6.6 (± 2.3)
Comorbilidades	
Una (%)	56 (38.6)
Dos o más (%)	71 (48.9)
Ninguna (%)	15 (10.3)
Rinitis Alérgica	116 (80)
Panel Viral	
Sin Aislamiento	18 (12.4)
Rinovirus/enterovirus	71 (48.9)
VSR	14 (9.6)
Adenovirus	13 (8.9)
Medicamentos	
Esteroides sistémicos	140 (96.5)
Oral	2 (1.4)
Intravenoso	138 (98.6)
Promedio de Días	6 (± 2.7)
Oxigenoterapia (%)	138 ()
Sin oxígeno (%)	14 (9.6)
Con Oxígeno (%)	131 (90.3)
Prueba de función pulmonar	
Espirometría (%)	71 (48)

DISCUSIÓN

La crisis de asma grave es una patología que pone en riesgo la vida del paciente, de acuerdo a lo establecido en un estudio estadounidense realizado del 1980 a 2007 se documentó 6 millones de pacientes pediátricos diagnosticados con asma de los cuales alrededor de 500 000 acudieron a un servicio de urgencias en algún momento de la historia de su enfermedad, así mismo 150 000 requirieron una hospitalización anual(48), en nuestro estudio se encontró que en el periodo comprendido de marzo 2022 a diciembre 2023 se hospitalizaron 188 pacientes en edad entre 5 y 15 años por crisis asmática grave, de los cuales fueron eliminados del estudio 43 pacientes por ser preescolares sin lograr confirmar el diagnóstico de asma mediante pruebas de función respiratoria ni tampoco lograr establecer si la presencia de sibilancias fue ocasionada por la infección viral per se, también se obtuvo por descartar a los pacientes con neumonía de manera concomitante, esto fue debido a que la gravedad del cuadro clínico no era quedaba claro si fue debido a la gravedad de la neumonía o por la exacerbación del asma por sí sola. En este universo de estudio se observó predominio del sexo masculino tal y como lo reporta la epidemiología mundial, la principal afección con respecto al estado nutricional fue la obesidad presente en el 18% de los casos, esto podría ser un reflejo de acuerdo a los reportes de la Organización mundial de la salud en los últimos 40 años la obesidad infantil se ha triplicado, con una prevalencia de sobrepeso del 18% en niñas y 19% en niños en el 2016 , en el 2018 se reportaron 40 millones de niños preescolares con obesidad o sobrepeso, la relevancia radica en que se ha reportado una asociación directa de obesidad en edad pediátrica y un control inadecuado de asma como lo reporta un metaanálisis publicado en la European Respiratory journal que incluyó a 46 070 niños y adolescentes con asma, donde encontraron que los

pacientes pediátricos con índice de masa corporal mayor a 95 tienen un riesgo 1.7 veces mayor de exacerbaciones de asma(49), así mismo un simposium realizado en el Centro Médico Pediátrico Nacional, avalado por la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad George Washington, analizó la carga de la obesidad y explica cómo un 20% de los casos de asma en niños son atribuidos a la obesidad, también los efectos de disanapsis y descenso de la función pulmonar en esta población, adicionalmente Holguin y colaboradores analizaron el vínculo entre el estrés oxidativo, alteraciones en la arginina y óxido nítrico generado por los adipocitos y el asma, además McLoughlin evaluó la mejoría del control de asma con la pérdida de peso en niños con obesidad y sobrepeso y reporta mejoría clínica del asma posterior a la pérdida ponderal de 5 al 10% de la masa corporal(50).

Entre los factores de exposición estudiados se examinó la relación entre la crisis asmática y la exposición a tabaco, en nuestros hallazgos se reporta un participante fumador y 38% de niños expuestos de humo de tabaco por algún miembro de la familia, esto muestra una similitud con los reportes de la literatura que describe un incremento en la frecuencia de exposición a tabaco por parte de los cuidadores hacia los niños asmáticos y con otras enfermedades respiratorias, en los últimos 5 años, el estudio PIAMA es la cohorte más extensa que reporta los resultados de 17 años de seguimiento de 1454 niños holandeses captados a partir de los 3 meses hasta los 17 años donde reportan la asociación positiva entre la exposición externa a humo de tabaco y desarrollo de asma además sus autores intentaron caracterizar los tipos de exposición de acuerdo al momento de exposición sin encontrar una resultado concluyente con respecto a si es exposición prenatal, la exposición acumulada y la exposición en diferentes momentos de la vida(51); un metaanálisis realizado por el grupo de trabajo de Olaitan Tinuoye evaluó 31 estudios e identificó

una asociación de 1.3 veces mayor entre el tabaquismo pasivo y el asma infantil diagnosticado por personal de salud(52). Con respecto al comportamiento de la crisis de asma durante la hospitalización en nuestro centro hospitalario se documentó un tiempo de instauración una media de 4 días ± 4 lo que de acuerdo a las guías internacionales corresponde a lenta instauración, hasta el momento no existe un estudio que evalúe directamente la asociación entre el tiempo de evolución y la gravedad de la crisis de asma sin embargo hay estudios que evalúan factores de riesgo en conjunto asociados en la gravedad de la crisis entre los cuales se encuentra un documento realizado por N. Navanandan donde establece que la combinación de factores como lo es el número de eventos en el último año, sensibilización a aeroalergeno y puntajes alterados en los test de control de síntomas en conjunto con el tiempo de instauración son los mejores predictores de gravedad de una crisis sin embargo hace falta realizar un estudio que evalúe por completo este rubro(53). De las comorbilidades más frecuentes en los participantes es evidente la presencia de rinitis alérgica con una prevalencia del 80% correspondiente a 116 participantes, el estudio RHINE es una cohorte que incluyó a 17 881 participantes residentes de los países de Noruega, Islandia, Suecia, Estonia y Dinamarca, que documentó una prevalencia de asma en menores de 10 años de 9.7% y la coexistencia de asma y rinitis alérgica 15.6% lo cual hace una diferencia significativa con nuestra población de estudio, además esta cohorte documento la exposición a la humedad y al moho mostrando una asociación con el desarrollo de asma en mayores de 10 años con riesgo de hasta 1.6 veces mayor con respecto a la población no expuesta(54); así mismo una revisión sistemática publicada en la European Respiratory Review concluyó que el moho visible y el olor a moho tiene una relación causal con las exacerbaciones de asma y rinosinusitis con predominio

de asociación hacia *Alternaria* y *Clarosporidium* con riesgo 1.8 veces mayor con respecto a niños no expuestos a ambientes húmedos o sin exposición a moho visible en el hogar(55). En el 87.5% de nuestros participantes se documentó por lo menos un microorganismo asociado a la crisis asmática como etiología infecciosa de la crisis, el germen más frecuente fue el Rhinovirus/ Enterovirus en 71 pacientes correspondiente a 48.9% de la población total de estudio, el virus sincitial respiratorio en el 14% y adenovirus en el 13%, existen múltiples estudios que han estudiado los gérmenes más involucrados en las exacerbaciones de asma, uno de ellos es una estudio transversal realizado en Brasil donde se incluyó a 153 niños donde dividió su población de estudio en pacientes con aislamiento microbiológico y un control sin aislamiento microbiológico, al igual que nuestro estudio el germen más prevalente fue el rinovirus sin embargo la principal asociación en la exacerbación de asma en su trabajo fue la falta de adherencia a la terapia combinada CEI- LABA, lo cual muestra una comportamiento similar con respecto a nuestra población de estudio donde se ha mostrado un uso irregular o inadecuado del tratamiento de la terapia inhalada para la edad.

Limitaciones

Una de las variables que se consideraba utilizar es el número de exacerbaciones en los últimos 12 meses sin embargo un alto porcentaje de cuidadores desconocía la información o en su defecto se consideró que se encontraba sobreestimado debido a que algunos de estos episodios fueron referidos con episodios de congestión nasal o accesos de tos y de manera primaria fueron atendidos en su domicilio con administración de beta agonista de acción rápida sin ser evaluados por un médico por lo tanto no se logró confirmar una crisis real. Con respecto a la realización de espirometría al momento del ingreso únicamente la mitad de los pacientes contaba

con dicho estudio, de acuerdo con lo reportado en el expediente fue ocasionado por la falta de cooperación del paciente o por la insuficiencia respiratoria con la que acudió al momento de la atención que impidió la realización de la maniobra.

CONCLUSIONES

En nuestra población de estudio predominó la edad escolar de 6 a 10 años, con una media de 8.5 años, el sexo masculino en el 60% y estado nutricional adecuado en el 80%, continúa la obesidad en el 26% seguido de la desnutrición en el 14%, el tabaquismo pasivo se reporta en el 55% y la principal convivencia con animales se reportó por mascotas peludas con predominio de perros en el 56%. Con respecto a las características de la evolución en la estancia hospitalaria se reporta estancia de 4 a 8 días, en el 71% de la población tuvieron más de una comorbilidad y la principal patología asociada fue la rinitis alérgica. El germen microbiológico aislado con más frecuencia fue el rinovirus/Enterovirus en el 71%.

Entre los hallazgos bioquímicos la eosinofilia se reportó en el 21.6%, la elevación de inmunoglobulina E en el 30.3% la alteración gasométrica más frecuente fue la acidosis metabólica presente en el 34%.

Únicamente el 48% de ellos paciente lograron realizar la espirometría de ingreso, entre los hallazgos la alteración más frecuente fue la obstrucción moderada a grave.

Con respecto a la oxigenoterapia el 90.3% de los pacientes utilizó algún soporte respiratorio con un promedio de días de uso de 4 a 8 días con una media de 6 días de uso; entre los medicamentos más utilizados se reportó el esteroide sistémico en el 96.5%, con uso de esteroide endovenoso en el 98.6%.

BIBLIOGRAFIA

1. Global initiative for asthma. 2024.
2. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020 Feb 4;42(1):5-15.
3. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg Mex.* 2017 Jun 29;64(2):188-97.
4. Secretaria de Salud. Panorama Epidemiológico de las enfermedades no Transmisibles en Mexico, 2021. 2021.
5. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev.* 2020 Nov;36:118-27.
6. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells.* 2022 Sep 5;11(17):2764.

7. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021 Mar;184(6):1469–85.
8. Kunc P, Fabry J, Lucanska M, Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res*. 2020 Mar 27;S29–34.
9. Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes (Basel)*. 2021 May 25;12(6):801.
10. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov 8;2019(5).
11. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):429–40.
12. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2022 Aug;129(2):169–80.

13. McIntyre AP, Viswanathan RK. Phenotypes and Endotypes in Asthma. In 2023. p. 119-42.
14. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 May;119(5):1043-52.
15. Lai K, Zhan W, Wu F, Zhang Y, Lin L, Li W, et al. Clinical and Inflammatory Characteristics of the Chinese APAC Cough Variant Asthma Cohort. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 21;8.
16. Dominas C, Gadkaree S, Maxfield AZ, Gray ST, Bergmark RW. Aspirin-exacerbated respiratory disease: A review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Jun;5(3):360-7.
17. Feng Y, Liu X, Wang Y, Du R, Mao H. Delineating asthma according to inflammation phenotypes with a focus on paucigranulocytic asthma. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Jul 5;136(13):1513-22.
18. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *The Lancet*. 2023 Mar;401(10379):858-73.

19. Wong M, Forno E, Celedón JC. Asthma interactions between obesity and other risk factors. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2022 Sep;129(3):301–6.
20. Rhee H, Love TM, Harrington D, Grape A. Comorbidity of atopy in urban adolescents with asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017 Nov;119(5):466–7.
21. Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Dec 18;21(12):46.
22. Lugogo N, Green CL, Agada N, Zhang S, Meghdadpour S, Zhou R, et al. Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Mar;141(3):1096–104.
23. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Feb 11;129(4):1504–15.
24. Sunde RB, Thorsen J, Pedersen CET, Stokholm J, Bønnelykke K, Chawes B, et al. Prenatal tobacco exposure and risk of asthma and allergy outcomes in childhood. *European Respiratory Journal*. 2022 Feb;59(2):2100453.

25. Robinson PD, King GG, Sears MR, Hong CY, Hancox RJ. Determinants of peripheral airway function in adults with and without asthma. *Respirology*. 2017 Aug 11;22(6):1110–7.
26. Jing W, Wang W, Liu Q. Passive smoking induces pediatric asthma by affecting the balance of Treg/Th17 cells. *Pediatr Res*. 2019 Mar 16;85(4):469–76.
27. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Sep 3;5(S1).
28. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Oct;140(4):895–906.
29. Moral L, Vizmanos G, Torres-Borrego J, Praena-Crespo M, Tortajada-Girbés M, Pellegrini FJ, et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical guidelines. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019 Mar;47(2):107–21.
30. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American

Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):e70–88.

31. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2022 Jul;60(1):2101499.
32. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *European Respiratory Journal*. 2017 May;49(5):1601526.
33. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. Role of peak expiratory flow in the assessment and management of asthma in children. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2021 Jun 15;23:645–9.
34. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *European Respiratory Journal*. 2020 Feb;55(2):1900753.

35. Chawes B, Elenius V. Pulmonary function testing for the diagnosis of asthma in preschool children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;22(2):101–6.
36. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. *Rev Alerg Mex*. 2021 Jul 26;68(5).
37. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.4. Guía española para el manejo del asma. 2024;
38. Chu F, Kappel N, Akel M, Press VG, Alexander JT, Volerman A. Validity of the Childhood Asthma Control Test in diverse populations: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2023 May 8;58(5):1322–36.
39. Jovicic N, Petrovic M, Radovic I, Lazovic B, Soldatovic I. Validation of online version of asthma control questionnaire in pediatric patients. *Journal of Asthma*. 2023 Aug 3;60(8):1553–7.
40. Haktanir Abul M, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergology International*. 2019 Apr;68(2):150–7.

41. Dinakar C, Chipps BE, Matsui EC, Abramson SL, Dinakar C, Irani AM, et al. Clinical Tools to Assess Asthma Control in Children. *Pediatrics*. 2017 Jan 1;139(1).
42. Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X, et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: A Valid Clinical Score for Assessing Acute Asthma Severity from Toddlers to Teenagers. *J Pediatr*. 2008 Apr;152(4):476-480.e1.
43. Koga T, Tokuyama K, Itano A, Morita E, Ueda Y, Katsunuma T. Usefulness of modified Pulmonary Index Score (mPIS) as a quantitative tool for the evaluation of severe acute exacerbation in asthmatic children. *Allergy International*. 2015 Apr;64(2):139-44.
44. Mahesh S, Ramamurthy MB. Management of Acute Asthma in Children. *Indian J Pediatr*. 2022 Apr 11;89(4):366-72.
45. Forster BL, Thomas F, Arnold SR, Snider MA. Early Intravenous Magnesium Sulfate Administration in the Emergency Department for Severe Asthma Exacerbations. *Pediatr Emerg Care*. 2023 Jul;39(7):524-9.

46. Russi BW, Lew A, McKinley SD, Morrison JM, Sochet AA. High-flow nasal cannula and bilevel positive airway pressure for pediatric status asthmaticus: a single center, retrospective descriptive and comparative cohort study. *Journal of Asthma*. 2022 Apr 3;59(4):757-64.
47. Gates RM, Haynes KE, Rehder KJ, Zimmerman KO, Rotta AT, Miller AG. High-Flow Nasal Cannula in Pediatric Critical Asthma. *Respir Care*. 2021 Aug;66(8):1240-6.
48. Organización mundial de la salud.
49. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, de Boer A, Lang JE, Kattan M, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2016 Oct;48(4):1063-73.
50. Rastogi D. Mini-symposium: Globesity and paediatric asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Mar;37:1-2.
51. Milanzi EB, Brunekreef B, Koppelman GH, Wijga AH, van Rossem L, Vonk JM, et al. Lifetime secondhand smoke exposure and childhood and adolescent asthma: findings from the PIAMA cohort. *Environmental Health*. 2017 Dec 23;16(1):14.

52. Tinuoye O, Pell JP, Mackay DF. Meta-Analysis of the Association Between Secondhand Smoke Exposure and Physician-Diagnosed Childhood Asthma. *Nicotine & Tobacco Research*. 2013 Sep 1;15(9):1475–83.
53. Navanandan N, Hatoun J, Celedón JC, Liu AH. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children: Blueprint for Today and Tomorrow. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jul;9(7):2619–26.
54. Wang J, Janson C, Malinovschi A, Holm M, Franklin KA, Modig L, et al. Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in association with home environment - The RHINE study. *Science of The Total Environment*. 2022 Dec;853:158609.
55. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, Nadif R. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *European Respiratory Review*. 2018 Jun 30;27(148):170137.