



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DESEMPEÑO DEL ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA RIGUROSO,  
FLEXIBLE Y MODIFICADO PARA PREDECIR EL DESARROLLO  
DE ASMA EN NIÑOS DE 6 A 12 AÑOS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. RICARDO ALEXIS BAEZA BASTARRACHEA

ASESORES

D. en C. ELSY NAVARRETE RODRÍGUEZ  
DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE



Ciudad de México, Febrero 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

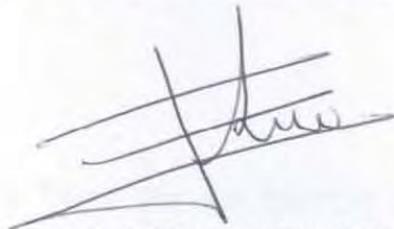
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. ELSY NAVARRETE RODRÍGUEZ**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INMUNOLOGIA Y  
ALERGIAS**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**ASESOR DE TESIS**

**DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE**

**SUBDIRECTOR DE PEDIATRÍA AMBULATORIA**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **Agradecimientos**

**Agradezco a mis padres Gabriela y Manuel** por todo lo que me han dado, su entusiasmo, apoyo y amor. Han sido el mejor ejemplo de esfuerzo y dedicación.

**A mis asesores de tesis** por guiarme y aconsejarme en todo momento durante la realización de esta tesis.

**A mis hermanos Gaby y Tony** por ser fuentes de inspiración y aliento. A mis amigos y colegas que me han acompañado todos estos años de formación profesional.

## **Índice**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Agradecimientos            | 2  |
| Resumen                    | 4  |
| Antecedentes               | 5  |
| Planteamiento del problema | 17 |
| Pregunta de investigación  | 17 |
| Objetivo general           | 19 |
| Objetivos específicos      | 19 |
| Justificación              | 18 |
| Diseño del estudio         | 20 |
| Criterios del estudio      | 22 |
| Descripción de variables   | 23 |
| Resultados                 | 29 |
| Discusión                  | 32 |
| Conclusiones               | 34 |
| Limitación del estudio     | 35 |
| Cronograma de actividades  | 36 |
| Bibliografía               | 37 |

## Resumen

**Introducción:** A pesar de que los episodios de sibilancias son eventos comunes entre los lactantes y los preescolares, es difícil predecir e identificar a quienes se encuentran en riesgo de padecer sibilancias recurrentes o más aun presentar asma en los años escolares, la adolescencia e inclusive la edad adulta. A través de este estudio se pretende analizar dos índices predictivos cuyo objetivo es poder identificar a los preescolares con episodios de sibilancias y alto riesgo de padecer asma, de tal manera que sea posible ofrecer herramientas terapéuticas para disminuir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

**Objetivo:** Evaluar el desempeño del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años

**Metodología:** Estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, retroproyectivo en población pediátrica atendida en el servicio de Inmunología y Alergias del Hospital Infantil de México. Obteniendo las variables necesarias para analizar el API y mAPI.

**Resultados:** El índice predictivo de asma flexible tuvo sensibilidad de 0.14 (0.056 y 0.184), con especificidad 0.83 (0.75-0.88), con un VPP 0.32 (0.15- 0.48), VPN 0.54 (0.47-0.61), LR+ 0.62 (0.30-1.25), LR- 1.077(0.97-1.19) El índice predictivo de asma riguroso tuvo una sensibilidad de 0.62 (0.52- 0.71, especificidad de 0.78 (0.70-0.84), VPP 0.69 (0.59 -0.78), VPN de 0.73 (0.65 - 0.80), LR+ 0.62 (2.8-4.1), LR-de 0.47 (0.36 y 0.62). El índice predictivo de asma flexible modificado se encontró una sensibilidad de 0.16 (0.10 y 0.25), especificidad de 0.44 (0.35-0.52), VPP 0.18 (0.10-0.26), VPN de 0.40 (0.32-0.49) LR+ de 0.29 (0.18- 0.47), LR- de 1.87 (1.52-2.35). El índice predictivo de asma riguroso modificado se encontró una sensibilidad de 0.76 (0.66 -0.83), especificidad de 0.74 (0.66- 0.81), VPP de 0.69 (0.60- 0.78), VPN de 0.80 (0.72-0.87), LR+ de 2.97 (2.1-4.08), LR- 0.32 (0.22-0.46). En conclusión se pudieron encontrar todas las variables utilizadas en el índice original de predicción de asma.

**Conclusiones:** El índice flexible de asma tiene una limitada utilidad clínica debido al desempeño que presenta para identificar a los pacientes en riesgo y sin riesgo que desarrollan asma. El índice riguroso tiene una utilidad clínica moderada para identificar a aquellos pacientes que no presentan riesgo de desarrollar asma. El índice modificado de predicción de asma tiene un mejor desempeño que el índice predictivo de asma original, puede identificar con mayor precisión a aquellos pacientes que no se encuentran en riesgo de desarrollar asma.

## **Antecedentes**

Estudios longitudinales sugieren que una gran parte de los casos de asma o síntomas similares al asma surgen durante los primeros años de la vida, que aquellos con síntomas más graves serán adultos asmáticos más graves y que aquellos con función pulmonar reducida a los 3 años de edad mantendrán una función disminuida a los 6 años de edad en comparación con aquellos que iniciaron con síntomas después de los 3 años, de tal forma que la identificación de aquellos lactantes y niños que desarrollaran asma puede ser importante para la implementación de estrategias que permitan cambiar el curso natural de la enfermedad.<sup>1, 11</sup>

Los lactantes y pre escolares sibilantes que desarrollarán asma coexisten con un gran número de niños que también tendrán episodios de sibilancias durante los primeros años de vida pero cuyos síntomas son transitorios y se resolverán durante los años pre escolares o escolares.<sup>1, 3</sup>

Distinguir entre aquellos que persistirán con sibilancias durante las presentaciones tempranas es difícil y actualmente no existen marcadores genéticos o paraclínicos fidedignos y cuyo uso sea fácil, simple y extendido.

Se han desarrollado algunos índices predictivos de asma a partir de estudios de laboratorio y antecedentes familiares, los cuales pueden ser utilizados en el entorno clínico de manera sencilla, no obstante su uso no está extendido a nivel de la consulta externa y en México no existen reportes de estudios en la población mexicana.

## **Las enfermedades alérgicas como un problema de salud pública**

En los últimos 30 años, el asma, la rinitis y la dermatitis atópica se han convertido en tres de los principales problemas de salud pública mundial en niños y adolescentes, tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo. Aunque se ha observado que el incremento en su prevalencia puede estar asociado con el estilo de vida occidental

La Organización Mundial de la Salud y la Global Initiative for Asthma estiman que en el mundo existen 300 millones de personas con asma, y consideran que la tasa se incrementa cuando las comunidades mejoran su urbanización. Con la proyección de incrementar la proporción de la población urbana mundial de 45% a 59% en el 2025, es probable que en la próxima década existan 100 millones adicionales de personas con asma.<sup>2</sup>

A partir de los años 60 se identificó un aumento considerable en la prevalencia de síntomas de asma en los niños, alcanzando su mayor incremento entre los años 80 y 2000, aumentando de prevalencia entre el 3 y 8% hasta un 10 y 30% dependiendo de la serie estudiada, algunos autores consideran que este incremento de la prevalencia se encuentra en una etapa de meseta, y algunos consideran que ha habido una pequeña disminución, sin embargo se espera un nuevo aumento en la prevalencia una vez que los efectos del calentamiento global continúen aumentando<sup>15</sup>.

Actualmente se considera que la prevalencia mundial de síntomas de asma según la fase III del estudio ISAAC fue de 11.6% en escolares y 14.1% en adolescentes, en México es de 8.4% y 11.4% respectivamente<sup>14</sup>.

### **Definición y clasificación del asma**

El asma es “una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, definida por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, falta de aire, opresión en el pecho y tos, que varía con el tiempo y en intensidad, con limitación variable del flujo de aire espirado”<sup>5</sup>

Al ser una enfermedad heterogénea con diferentes formas de presentación clínica, está influida por la edad, sexo, contexto genético y la exposición ambiental.

Las sibilancias, expresión clínica clave, son causadas por un flujo turbulento de aire, con oscilación a través de la pared bronquial, la cual es la causa del sonido agudo y su silbido musical. El flujo a través de las vías aéreas pequeñas es lento y genera suficiente energía o fuerza para causar oscilaciones sonoras en un rango audible,

sin embargo puede generar compresión dinámica en las vías respiratorias más grandes y causar sibilancias audibles.<sup>1</sup>

La forma de presentación clínica del asma durante la niñez será la forma de presentación en la edad adulta. Aquellos niños que presentan episodios leves durante sus primeros años de vida y aquellos sin antecedentes familiares de asma o enfermedades alérgicas son quienes usualmente remiten después de la primera década de la vida; por otra parte aquellos con síntomas más graves y tempranos que además tengan antecedentes familiares, serán quienes persistan con síntomas en la edad adulta, y quienes se encuentran en riesgo de tener síntomas más graves en la edad adulta.<sup>1, 10, 11</sup> A partir de estudios observacionales longitudinales se ha desarrollado el concepto de fenotipos de sibilancias, esto permite al clínico realizar una clasificación más clara y precisa del cuadro clínico del paciente, sin embargo su utilidad esta mermada por el hecho de que solo es posible realizarla de manera retrospectiva, cuando el paciente ha pasado a través de la historia natural de la enfermedad.

Los fenotipos de sibilantes fueron identificados originalmente por Martínez y colaboradores en 1995, ellos estudiaron una cohorte de 1246 recién nacidos, que fueron seguidos por 6 años; obtuvieron datos sobre antecedentes de hábito tabáquico, nivel educativo, síntomas respiratorios, sibilancias sin gripa, rinitis alérgica y dermatitis atópica, realizándose pruebas pulmonares, niveles de IgE y pruebas cutáneas de sensibilización. Encontraron que un 49% de los niños presentaba episodios de sibilancias en los primeros 3 años, y clasificaron los fenotipos identificados de la siguiente forma<sup>17</sup>.

Sibilantes transitorios: Niños con episodios de sibilancias que iniciaron en los 3 primeros años y se resolvieron hacia los 6 años, con un 20% de los niños.<sup>17</sup>

Sibilantes persistentes: Niños con episodios de sibilancias que iniciaron antes de años 3 años y seguían presentando dichos episodios a los 6 años, con un 14% de los niños.<sup>17</sup>

Sibilantes tardíos: Sibilantes que iniciaron los episodios entre los primeros 3 años y los 6 años, con 15% de los niños.<sup>17</sup>

Estos fenotipos al estar basados en estudios retrospectivos tienen utilidad clínica limitada, debido a que solo se puede definir el patrón clínico de presentación mediante un análisis retrospectivo del paciente, siendo difícil categorizar o identificar a un paciente que ocupara una clasificación u otra.

El seguimiento de esta cohorte hasta la adolescencia por Morgan y colaboradores demostró la prevalencia de sibilancias y los niveles de función pulmonar están ya establecidos a los 6 años de edad y pareciera que no cambian significativamente a los 16 años en aquellos niños que inician con síntomas de asma durante los años preescolares<sup>17</sup>.

Los niños que se encuentran en el grupo de riesgo para presentar síntomas similares al asma que persistan en la adolescencia y en la edad adulta son aquellos que ocupan los grupos de sibilantes persistentes y tardíos.

Entre los factores de riesgo se incluye antecedentes familiares de asma, sexo masculino, dermatitis atópica, eosinofilia en sangre periférica a los 9 meses, sensibilización temprana a los alimentos y aeroalérgenos., función respiratoria reducida durante la edad escolar, altos niveles de hiperreactividad del tracto aérea y antecedentes de sibilancias con enfermedades respiratorias.<sup>11</sup>

### **Índice predictivo de asma**

En la cohorte original de Martínez y colaboradores, se identificaron algunas características asociadas con la persistencia de síntomas a los 6 años como antecedente de asma materno, rinitis alérgica, sibilancias muy frecuentes, sibilancias sin gripe, niveles elevados de IgE a los 9 meses y atopia<sup>16</sup>.

Con base en estos factores de riesgo, Castro-Rodríguez y colaboradores desarrollaron un índice clínico para definir el riesgo de asma, que incluye antecedentes paternos de asma, diagnósticos de dermatitis atópica y rinitis, sibilancias sin gripe y eosinofilia como marcador de atopia, creando dos índices de asma de acuerdo a la presentación de sibilancias: aquellos con tres o más eventos

de sibilancias (sibilantes frecuentes) y aquellos con menos de tres eventos de sibilancias (sibilantes poco frecuentes) en un índice “stringent index” o índice riguroso y “loose index” o índice flexible.<sup>18</sup>

El índice predictivo de asma está compuesto por criterios mayores como historia de los padres de asma y diagnóstico médico de dermatitis atópica y por criterios menores que incluyen diagnóstico médico de rinitis alérgica, sibilancias sin resfriados y eosinofilia (> 4%).<sup>18</sup>

Un API positivo requiere episodios recurrentes de sibilancias durante los 3 primeros años de vida y 1 o 2 criterios mayores, o 2 o 3 criterios menores. Se crearon dos índices: Un índice flexible (>3 episodios o 1 criterio mayor o 2 menores) y un índice riguroso ( $\geq$  3 episodios y 1 criterio mayor o 2 criterios menores).<sup>18</sup>

Un índice riguroso positivo a los 3 años de edad fue asociado con una probabilidad del 77% de asma activo de los 6 a los 13 años de edad; un API negativo a los 3 años de edad fue asociado con menos del 3% de probabilidad de tener asma activo a esas edades.<sup>18</sup>

En el 2004 Guibert y colaboradores realizaron un estudio sobre el efecto a largo plazo de corticoesteroides inhalados en niños pre escolares con alto riesgo de asma para identificar si existía alguna modificación en la historia natural del asma, los niños fueron enrolados de acuerdo a la existencia de alto riesgo de padecer asma utilizando una modificación al índice predictivo de asma original, esta modificación incluyó el aumento del número de episodios de sibilancias al año a 4 o más para ser considerado como índice riguroso y menos de 4 sibilancias al año para ser considerado flexible, añadiendo además la existencia de sensibilización a algún aeroalérgenos como criterio mayor y la existencia de sensibilización a la leche, huevo o cacahuates como criterio menor<sup>19</sup>.

Este índice predictivo de asma modificado fue evaluado retrospectivamente en un artículo publicado en el 2013 por Chang y colaboradores utilizando la cohorte del estudio COAST enrolados de 1998 al 2000 y seguidos por 12 años.<sup>20</sup>

El índice predictivo fue realizado con base en los factores de riesgo que tenían más peso para el desarrollo de asma en un futuro y dentro de los cuales se incluyen:

### **Antecedentes familiares**

Numerosos estudios han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de asma en los niños con antecedentes familiares de asma en los padres, presentaciones más tempranas y mayor probabilidad de sufrir un curso más grave de la enfermedad, por otra parte aún no se ha podido demostrar una asociación significativa entre otros antecedentes de enfermedades alérgicas, atopia y asma. Algunos autores consideran que el riesgo de padecer asma es mayor cuando la madre es asmática que cuando el padre es asmático en los niños menores de 5 años y el riesgo es similar para los mayores de 5 años<sup>21</sup>.

Se considera que si uno de los padres padece asma aumenta el riesgo del niño de tener asma de 2 a 4 veces y aumenta más de 6 veces si ambos padres son asmáticos, por lo que se considera que el antecedente familiar es un predictor muy fuerte de presentar la enfermedad, sin embargo se considera que el valor predictivo positivo de este antecedente es menor de 50%, por lo tanto aunque la presencia de este antecedente incrementa el riesgo falla en su capacidad de poder identificar por sí mismo la mayoría de los niños en riesgo de sufrir la enfermedad<sup>22</sup>.

### **Sensibilización alérgica**

La atopia se define como la predisposición genética para desarrollar IgE específica en respuesta a la exposición a los alérgenos. Generalmente se considera presente cuando existe una o más prueba cutánea positiva o IgE específica en suero, y tiene cambios dinámicos de acuerdo a la edad. El término atopia solo debería ser utilizado cuando existe evidencia de alergia mediada por IgE.

Se considera que el antecedente familiar y personal son factores de riesgo para desarrollar asma. Dentro de las características de este antecedente, parece más importante el patrón de la sensibilización que la sola presencia de sensibilización como variable dicotómica (sensibilizado o no sensibilizado).<sup>23</sup>

Los patrones de sensibilización se han dividido en sensibilización temprana o tardía (antes de los 2 a 4 años), monosensibilización o polisensibilización, cambios en el grado de sensibilización y la persistencia o remisión.<sup>23</sup>

Utilizando estas variables, algunos autores han intentado desarrollar fenotipos de sensibilización para caracterizar a la población con mayor riesgo de enfermedad alérgica, se ha propuesto la existencia de 4 tipos de fenotipos: sensibilización tardía a los alérgenos al aire libre, sensibilización temprana y múltiple, sensibilización temprana a los alérgenos al aire libre y tardía para los alérgenos de interiores, sensibilización temprana para alérgenos del interior y tardía para alérgenos al aire libre. La evidencia sugiere que la gravedad de la atopia, pudiera ser juzgada por su presentación temprana, polisensibilización, aumento en el tamaño de la roncha y persistencia, y son estos los niños con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>24</sup>.

### **Eosinofilia**

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por eosinofilia periférica y en los tejidos afectados como nariz, pulmones y piel. Los eosinófilos participan en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, y contienen gránulos intracelulares densos los cuales contienen proteínas inflamatorias.

Su asociación con el asma fue identificada rápidamente después de que fueron descubiertos. En los pacientes con asma usualmente presentan títulos elevados aunque no de manera constante. Se ha reportado asociaciones entre eosinofilia y puntajes de síntomas, la magnitud de la hiperreactividad bronquial<sup>25</sup>.

Se ha descrito que en los primeros dos años de vida, al presentarse una infección de vías respiratorias existe una disminución transitoria de los niveles de eosinófilos, lo que señala migración activa hacia el sitio de infección con liberación de los productos de inflamación. En un paciente atópico y sensibilizado puede ocurrir una interacción entre este mecanismo inflamatorio de defensa y alteraciones en la activación Th2 a la exposición de alérgenos con lo que ocurre persistencia de la inflamación, alteración de la maduración y crecimiento de tejido pulmonar con funciones alteradas y desarrollo de asma persistente.<sup>26</sup>

Por lo tanto al ser mediadores proinflamatorios, sus niveles elevados pueden indicar enfermedad alérgica activa o servir como marcador surrogado de su actividad en tejidos afectados<sup>25, 26</sup>.

### **Dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma.**

Se considera que generalmente la dermatitis atópica es la primera manifestación de enfermedad alérgica, seguida de una secuencia típica de alergia alimentaria, rinitis y asma o la denominada marcha atópica.

Existe evidencia que en aquellos niños con dermatitis atópica grave más del 50% desarrollara asma y cerca del 75% rinitis alérgica<sup>27</sup>.

La evidencia sugiere que la existencia de un defecto en la integridad de la barrera epidérmica favorece la progresión de la marcha atópica. Al existir esta alteración de la inmunidad innata, en la piel en el caso de la dermatitis atópica o en la mucosa nasal en el caso de la rinitis alérgica, se facilita la exposición de diferentes tipos de alérgenos, los cuales a través de proteasas o peptidasas propagan el daño, aumentan la permeabilidad y promueven el paso de alérgenos a través de la mucosa dañada<sup>28</sup>.

En la revisión sistemática de van der Hulst et al, en la cual se analizaron 3 103 pacientes desde al nacimiento de 4 cohortes diferentes y 2 278 pacientes de 9 cohortes de estudios de dermatitis atópica, se encontró que el riesgo de asma en estos niños se encontraba elevado (OR 2.14, 95%IC, 1.67-2.75) y aproximadamente 1 de cada 3 niños con dermatitis atópica presento asma más tarde durante su niñez<sup>29</sup>.

Por otra parte Niewenhof et al realizaron un estudio de una cohorte histórica mediante una base de datos obtenida a través del sistema de salud público, encontrando que el diagnóstico de rinitis alérgica es un factor independiente para desarrollar asma y aumenta el riesgo hasta 5 veces. (hazard ratio 4.86, 95%IC, 3.50-6.73)<sup>30</sup>

## Desempeño del índice predictivo de asma reportado en otras poblaciones

| Tabla 1. Características de rendimiento de los índices de predicción en niños preescolares para predecir el asma en edad escolar |          |         |             |        |        |      |      |     |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|-------------|--------|--------|------|------|-----|-----|
|                                                                                                                                  |          | Sujetos | Prevalencia | Sens % | Espec% | VPP% | VPN% | LR+ | LR- |
| <b>Índice predictivo de asma 2000<sup>18</sup></b>                                                                               | Flexible |         |             | 57     | 81     | 26   | 94   | 3.0 | 0.5 |
|                                                                                                                                  | Riguroso | 1246    | 11          | 28     | 96     | 48   | 92   | 7.4 | 0.8 |
| <b>Caudri et al 2009<sup>31</sup></b>                                                                                            | Flexible |         |             | 49     | 75     | 20   | 90   | 2.0 | 0.7 |
|                                                                                                                                  | Riguroso | 2171    | 11          | 20     | 92     | 25   | 92   | 2.5 | 0.9 |
| <b>Rodriguez-Martinez et al 2011<sup>32</sup></b>                                                                                | Flexible |         |             | 71     | 33     | 24   | 80   | 1.1 | 0.9 |
|                                                                                                                                  | Riguroso | 93      | 22.5        | 43     | 79     | 38   | 83   | 2.1 | 0.7 |
| <b>Leonardi et al 2011<sup>33</sup></b>                                                                                          | Flexible |         |             | 57     | 80     | 26   | 94   | 2.9 | 0.5 |
|                                                                                                                                  | Riguroso | 1954    | 11.5        | 37     | 93     | 40   | 93   | 5.3 | 0.7 |
| <b>Chang et al 2013<sup>20</sup></b>                                                                                             | Flexible | 289     |             | 21     | 93     | -    | -    | 3.1 | 0.8 |
|                                                                                                                                  | Riguroso |         | 30          | 17     | 99     | -    | -    | 21  | 0.8 |
|                                                                                                                                  |          |         |             |        |        |      |      |     | 4   |

En la epidemiología clínica un índice predictivo desarrollado en una población cualquiera solo debe ser cuando ha sido validado en una cohorte diferente (validación nivel 2). Una validación más estrecha se realiza cuando el modelo es evaluado dentro de una misma muestra de la cual ha sido derivada (validación nivel 4) o en una cohorte con características similares (validación nivel 3). Esta validación asegura que las deducciones iniciales no fueron hechas al azar pero no garantiza la generalización del modelo.<sup>8</sup>

El API ha sido validado en algunas poblaciones, donde se han obtenido resultados diversos y modestos.<sup>7</sup>

Caudri et al utilizaron la cohorte holandesa de PIAMA, que incluyó 2 171 niños, los cuales fueron elegidos en función de haber presentado alguna vez sibilancias y usando una definición para caso de asma como utilizar esteroides inhalados

prescritos por 1 médico o diagnóstico médico de asma. En esta población la prevalencia de asma utilizada para calcular el desempeño del índice fue de 11%, de acuerdo al riesgo de población general<sup>31</sup>. Fouzas et al realizaron un análisis del desempeño de API aplicado a esta cohorte, el cual obtuvo un desempeño limitado con sensibilidad bajas en los índices estrictos y flexibles, sin embargo presento valores predictivos negativos<sup>8</sup>. El bajo rendimiento se puede explicar debido a que la cohorte original fue diseñada para evaluar un índice predictivo diferente, y por lo tanto los resultados del desempeño y conclusiones que se obtuvieron acerca de la limitada utilidad del API no son del todo útiles.

Rodriguez-Martinez et al valido el API en una cohorte de niños Colombianos en Bogotá, que incluyo 130 niños que habían presentado sibilancias recurrentes, determinando la presencia de asma activo a la edad de 6 años mediante una entrevista telefónica considerando diagnóstico de asma si fue realizado por un médico o presento más de 3 episodios de sibilancias al año. El desempeño en esta cohorte fue moderado, obteniendo sensibilidad e índices predictivos negativos moderados para el índice flexible (71% y 80%) y una especificidad e índice predictivo negativo moderado (79% y 83%) para el índice riguroso, por lo que la prueba es más útil cuando es negativa.<sup>32</sup>

Leonardi et al realizaron una validación utilizando la cohorte del Estudio Respiratorio de Leicester, donde el desempeño de la prueba fue limitado, ya que obtuvo sensibilidad baja y especificidad moderada (57% y 80%), con valor predictivo negativo de 94%, y razón de verosimilitud positiva de 5.2, el índice riguroso obtuvo un desempeño similar, con sensibilidad baja (37%) mejor especificidad (93%) y valor de verosimilitud de 5.3, por lo que su habilidad discriminativa es moderada, siendo mejor para discriminar que pacientes no presentan riesgo y no presentaran la enfermedad.<sup>33</sup>

La modificación del índice propuesta por Guibert et al en 2004 ha sido poco estudiada a pesar de haber sido desarrollada por consenso de expertos<sup>19</sup>, Chang et al realizo una validación en 2013 utilizando la Cohorte COAST, siguiendo a 289 recién nacidos, los cuales fueron diagnosticados con asma clínicamente entre los 6

y 11 años de edad. Los resultados obtenidos del mAPI buenos, ya que aunque tiene una sensibilidad baja (17%), presenta especificidad alta (98%) y una razón de verosimilitud positiva de 21. El m<sup>2</sup>API, que disminuye el número de episodios de sibilancias necesarios a 2 o menos, también obtuvo buenos resultados, con mayor sensibilidad (30%) especificidad alta (98%) y razón de verosimilitud positiva de 16, se realizaron análisis post test comparando dos poblaciones una con riesgo habitual con prevalencia del 11% y otra de alto riesgo con prevalencia de 30%, el resultado positivo post test para la población de riesgo habitual aumento hasta el 67% y para la población de alto riesgo hasta 87%. Por lo tanto su rendimiento es moderado a bueno para discriminar entre los pacientes con riesgo y aquellos sin riesgo que podrían desarrollar asma.<sup>20</sup>

¿Porque los estudios de validación no han podido reproducir el desempeño conseguido por el estudio de Castro-Rodríguez original? En el estudio de validación de Caudri et al se utilizó una cohorte que fue diseñada para validar el índice predictivo PIAMA, las variables de sibilancias fueron divididas en tres o menos y más de 3, además se utilizaron marcadores surrogados para la eosinofilia por lo tanto el análisis del desempeño del API es poco útil.

El estudio de Rodriguez-Martinez las diferencias principales se encontraron en la población estudiada, ya que fueron reclutados de la unidad de medicina pulmonar, fueron evaluados con la metodología ISAAC para síntomas de asma y rinitis y en edad más tempranas (el 1er y el 3er año), y fueron evaluados para diagnóstico de asma a los 5 y 6 años de edad, por lo tanto los padres pudo haber malinterpretado los síntomas respiratorios dando como resultado una sensibilidad muy alta. Otro factor fue no haber usado el uso de esteroide inhalado como diagnostico surrogado de asma, a pesar de que con esta variable la prevalencia de asma en esta cohorte estudiada aumenta de 22.5% al 53.6%, por lo tanto el desempeño reportado por Rodriguez-Martinez debería ser mejor.

Leonardi et al realizaron una aproximación del desempeño más que una validación del API, ya que utilizaron información obtenida por la cohorte de Leicester, sin embargo no contaban con biometría hemática, aumentaron el número de episodios

de sibilancias de 3 o más al año hasta 4 o más al año. Por lo que en realidad se realizó la validación de otro índice predictivo.<sup>33</sup>

Los resultados obtenidos por Chang et al mediante el mAPI son muy interesantes por el desempeño obtenido por el índice para identificar a los pacientes con riesgo y discriminarlos de manera adecuada, añadiendo un factor de riesgo muy importante como la polisensibilización temprana. Sin embargo ha pesar de que este índice ha sido elogiado por su desempeño pero sorprendentemente es el único que lo ha validado.

## **Planteamiento del problema**

Las enfermedades alérgicas representan uno de los principales problemas de salud en México y el mundo siendo uno de los principales motivos de consulta al servicio de urgencias y a la consulta de pediatría, muchos de los casos de asma inician durante los primeros años de vida por lo que la identificación de aquellos niños con alto riesgo de desarrollar la enfermedad es importante desde el punto de vista de salud pública.

El índice predictivo de asma se desarrolló a partir del estudio respiratorio de niños de Tucson el cual pretende predecir el desarrollo de asma a partir de parámetros clínicos simples, fue modificado en 2004 incluyendo dos nuevos criterios menores y mayores denominándose índice predictivo de asma modificado.

En México no se han realizado estudios que demuestran su utilidad y su uso no está extendido en la práctica cotidiana, por lo que la pregunta de investigación es ¿Cuál es el desempeño del API y el mAPI para el diagnóstico de asma en niños atópicos de 6 a 12 años?

## **Pregunta de investigación**

**¿Cuál es el desempeño del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años?**

## **Justificación**

La prevalencia de las enfermedades alérgicas se ha incrementado en los últimos 30 años y se estima que un 20% de la población tienen sensibilización atópica. Según cálculos de la Organización Mundial de la Salud existen 300 millones de personas con asma y en los próximos diez años existirán 100 millones de personas afectadas adicionales como consecuencia de las interacciones entre cambio climático, genéticas y cambios en el estilo de vida.<sup>2</sup>

Entre la población pediátrica hasta un 40% presenta en alguna ocasión un episodio de síntomas relacionado al asma con sibilancias, tos y disnea. Se ha reportado que un 80% de los asmáticos inician sus síntomas durante el primer año de vida, sin embargo solo un 30% de los preescolares con sibilancias recurrentes tendría asma a los 6 años. Por lo tanto es complicado poder identificar a aquellos sibilantes quienes desarrollaran asma en los siguientes años.<sup>7</sup>

El índice predictivo de asma puede ayudar a identificar que preescolares se encuentran en riesgo de presentar asma.<sup>18</sup>

Actualmente las guías del manejo de asma, como la de la Guía de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) recomiendan iniciar terapia de control en aquellos niños de presentar episodios de sibilancias en los primeros 4 años, se espera que estas recomendaciones disminuyan la morbilidad del asma en estos grupos de edades.<sup>5</sup>

En México no existen reportes científicos acerca del desempeño del API ni del mAPI

## **Objetivo general**

Evaluar el desempeño del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años

## **Objetivos específicos**

Estimar la sensibilidad del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años

Estimar la especificidad del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años

Estimar el valor predictivo positivo del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años

Estimar el valor predictivo negativo del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años

Estimar el LR+ del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años

Estimar el LR- del índice predictivo de asma riguroso, flexible y modificado para predecir el desarrollo de asma en niños de 6 a 12 años

## **HIPÓTESIS**

El índice predictivo de asma riguroso tendrá una sensibilidad de 57%.

La hipótesis se construyó con base en lo publicado por Castro Rodríguez et al en los que establecen que la sensibilidad para el API riguroso es de 57% y consideramos que nuestra población es similar a los sujetos estudiados por estos autores.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tipo de estudio: Estudio de casos y controles

De acuerdo a la imposición o no de una maniobra con fines de investigación es un estudio: Observacional

De acuerdo al seguimiento o no del paciente a través del tiempo es un estudio: Retrospectivo

De acuerdo a la direccionalidad en la obtención de la información es un estudio Retroprolectivo

De acuerdo a la búsqueda o no de asociación entre dos variables es un estudio: Comparativo.

## **POBLACIÓN**

### **Población objetivo**

Niños de 6 a 12 años

### **Población elegible**

Niños de 6 a 12 años que cuentan con seguimiento en la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **Criterios de Inclusión:**

- Cualquier género
- Pacientes entre 6 y 12 años
- Pacientes con y sin asma
- Pacientes que cuenten con pruebas cutáneas para aeroalérgenos y alimentos
- Pacientes que cuenten con resultados de biometría hemática completa en el expediente clínico

-Pacientes que cuentan con seguimiento en la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Criterios de Exclusión:**

Pacientes con enfermedades crónicas no alérgicas concomitantes

Pacientes con parasitosis intestinal al momento de tomar la biometría hemática y que no cuenten con control

**Criterios de eliminación**

Pacientes que no cuenten con información completa en expediente clínico para su análisis

**Consideraciones éticas**

Se considera una investigación sin riesgo.

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17 considera la investigación sin riesgo como aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

En el artículo 23 considera que tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

**Sitio**

El estudio se realizará en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) que es un hospital de tercer nivel de atención médica, que cuenta con un área de consulta externa de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Es un centro de referencia de pacientes con asma, que brinda métodos de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes. Específicamente el estudio se

realizará en el Servicio de Alergia e Inmunología donde se recabarán los datos concernientes a la investigación de los expedientes clínicos.

**Periodo de estudio:**

Enero de 2016 a diciembre de 2016

**Cálculo del tamaño de muestra**

El cálculo del tamaño e muestra se realizó por proporciones considerándose los datos publicados por Castro Rodríguez et al. con un resultado de 150 pacientes por grupo.

**Muestreo:**

Muestreo no probabilístico: La muestra será obtenida de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

**Plan de análisis estadístico**

Se realizará análisis univariado para la descripción de la población de estudio, obteniendo medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de la muestra.

Se obtendrán datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo así como LR+ y LR-.

## **Descripción de variables**

### **Dependiente**

#### **Asma**

Definición conceptual: Es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, con historia de síntomas variables como sibilancias, disnea, opresión torácica, tos. Generalmente coexistiendo más de un síntoma, variabilidad en el tiempo e intensidad, empeoran en la noche o al despertar, son exacerbados por ejercicio, risa, llanto, alérgenos, aire frío, irritantes e infecciones virales. Se confirma mediante limitación del flujo del aire a través de una espirometría donde se documenta variabilidad reducida  $FEV1/FVC > .090$  y una prueba de reversibilidad con broncodilatador con incremento del  $FEV1 > 12\%$  del predicho.

Definición operacional: El diagnóstico se realizó a través de criterios clínicos con signos o síntomas de asma. Con limitación del flujo de aire por sibilancias reportadas por un médico, reporte convincente de los padres sobre sibilancias u otros síntomas de asma. Reversibilidad de la obstrucción de síntomas al haber mejoría de la obstrucción después del tratamiento con agonistas beta de acción corta o mejoría de la sintomatología reportada por los padres luego de 3 meses de tratamiento con cortico esteroides inhalados.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Positivo, negativo

#### **Independientes:**

#### **Índice predictivo de asma riguroso**

Definición conceptual y operacional:

Índice utilizado en sibilantes durante los primeros 3 años de vida para la predicción de asma a los 6 años de edad.

Utiliza los siguientes datos clínicos Haber presentado tres o más sibilancias durante los primeros 3 años con criterios mayores de antecedente parental de asma o diagnóstico de dermatitis atópica antes de los 3 años, y criterios menores de diagnóstico de rinitis alérgica o sibilancias sin gripa o eosinofilia igual o mayor a 4%. Es positivo si presenta 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Positivo, negativo

### **Índice predictivo de asma flexible**

Definición conceptual y operacional:

Índice utilizado en sibilantes durante los primeros 3 años de vida para la predicción de asma a los 6 años de edad.

Utiliza los siguientes datos clínicos Haber presentado tres o menos sibilancias durante los primeros 3 años con criterios mayores de antecedente parental de asma o diagnóstico de dermatitis atópica antes de los 3 años, y criterios menores de diagnóstico de rinitis alérgica o sibilancias sin gripa o eosinofilia igual o mayor a 4%. Es positivo si presenta 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Positivo, negativo

### **Índice predictivo de asma modificado**

Definición conceptual y operacional:

Índice utilizado en sibilantes durante los primeros 3 años de vida para la predicción de asma a los 6 años de edad.

Utiliza los siguientes datos clínicos Haber presentado cuatro o más sibilancias durante los primeros 3 años con criterios mayores de antecedente parental de asma

o diagnóstico de dermatitis atópica antes de los 3 años o sensibilización a un aeroalérgeno, y criterios menores de diagnóstico de rinitis alérgica o sibilancias sin gripa o eosinofilia igual o mayor a 4% o sensibilización al huevo, leche o cacahuates. Es positivo si presenta 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Positivo, negativo

Los índices predictivos de asma se basan en criterios clínicos y de laboratorio, se describen a continuación las definiciones operacionales de los criterios incluidos en los índices:

| Tabla 1                                                 |                                                                                                                                            |                                                                                              |                                                                                 |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>                            | <b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>                                                                                                               | <b>DEFICION OPERACIONAL</b>                                                                  | <b>TIPO DE VARIABLE</b>                                                         |
| <b>Antecedentes de padres con diagnóstico de asma</b>   | Padre o madre que tengan diagnóstico confirmado de asma                                                                                    | Diagnostico documentado en expediente de antecedente de padre o madre con asma               | Categorica, nominal.<br>1= Madre o padre con asma<br>2= Padres sin asma         |
| <b>Antecedente de diagnóstico de dermatitis atópica</b> | Enfermedad atópica caracterizada por una reacción eccematosa de hipersensibilidad con lesiones en piel agrietada, irritada, eritema, edema | Diagnóstico clínico reportado en expediente y basado en la historia, signos y síntomas antes | 1= Antecedente de dermatitis atópica<br>2=Sin Antecedente de dermatitis atópica |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |                                      |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | descritos de acuerdo a pediatría especialista en inmunología clínica.                                                                                                                              |                                      |
| <b>Antecedente de diagnóstico de rinitis alérgica</b> | Son manifestaciones de síntomas de hipersensibilidad de la nariz, por ejemplo: comezón, estornudos, aumento en la secreciones y obstrucción. Cuando es mediada por respuesta inmunológica se denomina <i>rinitis alérgica</i> . La mayoría de los episodios se inicia por anticuerpos IgE y un término apropiado sería <i>rinitis alérgica mediado por IgE</i> . Si los síntomas son estacionales el termino <i>rinitis alérgica estacional</i> es apropiado.                     | Diagnóstico clínico reportado en expediente y basado en la historia clínica, signos y síntomas antes descritos de acuerdo al criterio clínico de un pediatría especialista en inmunología clínica. | 1= Rinitis<br>2= Sin rinitis         |
| <b>Eosinofilia</b>                                    | Un eosinófilo es un leucocito de tipo granulocito proveniente de la médula ósea, con vida media en la circulación sanguínea de 3 a 4 días antes de migrar a los tejidos. Responsables de muchas funciones proinflamatorias, de las enfermedades alérgicas y célula efectora de hipersensibilidad. Contiene gránulos con histaminasa, que se encarga de hidrolizar la histamina, regulando así la respuesta alérgica. La eosinofilia son niveles elevados de eosinófilos en sangre | Porcentaje igual o mayor al 4% en una biometría realizada en el laboratorio del Hospital Infantil de México                                                                                        | 1= Eosinofilia<br>2= Sin eosinofilia |

|                                                |                                                                                                                                                            |                                                                                                                            |                                                                                                  |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prueba cutánea de alergia alimentos</b>     | Conceptual: Es un método de diagnóstico clínico <i>in vivo</i> , para demostrar de manera objetiva una reacción alérgica inmediata Tipo 1 mediada por IgE. | La prueba se considera positiva o negativa de acuerdo al diámetro de la roncha, $\geq 3$ mm es positivo y $<3$ mm negativo | 1= Pruebas cutánea para alimentos positiva<br>2= Pruebas cutánea para alimentos negativa         |
| <b>Prueba cutánea de alergia aeroalérgenos</b> | Conceptual: Es un método de diagnóstico clínico <i>in vivo</i> , para demostrar de manera objetiva una reacción alérgica inmediata Tipo 1 mediada por IgE. | La prueba se considera positiva o negativa de acuerdo al diámetro de la roncha, $\geq 3$ mm es positivo y $<3$ mm negativo | 1= Pruebas cutánea para aeroalérgenos positiva<br>2= Pruebas cutánea para aeroalérgenos negativa |
| <b>Socio demográficas</b>                      |                                                                                                                                                            |                                                                                                                            |                                                                                                  |
| <b>Edad</b>                                    | Años cumplidos al momento de valoración cardiológica.                                                                                                      | Se revisó en expediente y se corrobora con fecha de nacimiento, al momento del estudio.                                    | Cuantitativa, discontinua, años.                                                                 |
| <b>Sexo</b>                                    | Diferencia fenotípica y de conducta que distingue a los sujetos.                                                                                           | Se observan las características físicas del sujeto.                                                                        | Categórica, nominal.                                                                             |

|  |  |  |                              |
|--|--|--|------------------------------|
|  |  |  | 1= Femenino.<br>2= Masculino |
|--|--|--|------------------------------|

**Tabla 2. Características principales de los índices predictivos de asma**

| <b>Característica</b>                    | <b>Todos los grupos</b> | <b>API riguroso</b> | <b>API flexible</b> | <b>mAPI riguroso</b> | <b>mAPI flexible</b> |
|------------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| <i>Total</i>                             | 222                     | 87                  | 31                  | 105                  | 87                   |
| <i>Edad, media (rango) años</i>          | 10.6 (5-17)             | 10 (5-17)           | 9.6 (5-17)          | 9.7 (5-17)           | 10.7 (6-17)          |
| <i>Masculino, No (%)</i>                 | 133 (60)                | 56 (64)             | 16 (51)             | 67 (64)              | 51 (59)              |
| <i>Femenino, No (%)</i>                  | 89 (40)                 | 31(36)              | 15 (49)             | 38 (36)              | 36 (41)              |
| <i>Peso, media (rango) kg</i>            | 38.74 (15-96)           | 38 (18.5-77)        | 38 (18.5-77)        | 37.5 (15-96)         | 41.3 (17-81)         |
| <i>Talla, media (rango) cm</i>           | 137 (90-180)            | 137 (91-177)        | 137 (90-180)        | 135 (91-176)         | 140 (102-177)        |
| <b>Enfermedades alérgicas</b>            |                         |                     |                     |                      |                      |
| <i>Asma, No/total (%)</i>                | 122/222 (55)            | 60 (68)             | 10 (32)             | 73 (69)              | 16 (18)              |
| <i>Rinitis, No/total (%)</i>             | 213/222 (96)            | 86 (98)             | 29 (93)             | 103 (98)             | 84 (96)              |
| <i>Dermatitis atópica, No/total (%)</i>  | 23/222 (10)             | 13 (12)             | 5 (16)              | 14 (13)              | 7 (8)                |
| <i>Alergia alimentaria, No/total (%)</i> | 18/222 (9)              | 10 (11)             | 4 (13)              | 11 (10)              | 5 (5)                |
| <b>Perfil alérgico</b>                   |                         |                     |                     |                      |                      |
| <i>Eosinofilia, No/total (%)</i>         | 107/222 (48)            | 35 (40)             | 14 (45)             | 38 (36)              | 35 (40)              |
| <i>Eosinófilos, media (DE) #</i>         | 351.78 (344)            | 357 (348)           | 458 (449)           | 366 (369)            | 350 (332)            |
| <i>IgE, media (DE) #</i>                 | 392.34 (647)            | 394 (685)           | 729 (1214)          | 424 (822)            | 401 (607)            |
| <b>Sensibilización alérgica</b>          |                         |                     |                     |                      |                      |
| <i>Hongos No/ total (%)</i>              | 97/222 (44)             | 46 (52)             | 15 (48)             | 47 (44)              | 45 (51)              |
| <i>Epitelios No/total (%)</i>            | 101/222 (45)            | 42 (48)             | 13 (41)             | 51 (48)              | 40 (45)              |
| <i>Intradomiciliarios No/total (%)</i>   | 136/222 (61)            | 60 (68)             | 17 (54)             | 77 (73)              | 53 (60)              |
| <i>Alimentos No/ total (%)</i>           | 124/222 (56)            | 42 (48)             | 24 (77)             | 57 (54)              | 55 (63)              |
| <i>Pólenes No, total (%)</i>             | 143/222 (64)            | 64 (73)             | 19 (61)             | 73 (69)              | 57 (65)              |

## Resultados

En total se incluyeron 222 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se analizaron 133 hombres, representando el 60% y 89 mujeres, con el 40%, con una mediana de 9.7 años (5-17.9 años), peso con mediana de 35 kg (15-111 kg) y talla con mediana de 136 cm (90-180 cm). Las principales características demográficas se muestran en la tabla 2.

De los 222 pacientes incluidos en el estudio, 122 contaban con diagnóstico clínico de asma (casos) y 100 se consideraron como controles.

La distribución de acuerdo a los diagnósticos específicos se encontraron 122 casos de asma (55%), 213 casos de rinitis (96%), dermatitis atópica 23 casos (10%), alergia alimentaria 18 casos (9%)

En cuanto a los diagnósticos asociados los pacientes con solo el diagnóstico de rinitis alérgica fueron el 48%, mientras que los pacientes con rinitis alérgica y asma a los 6 años fueron el 35%, los pacientes con rinitis alérgica y dermatitis atópica fueron el 5%, los pacientes con rinitis alérgica y alergia alimentaria fueron el 3%, por lo tanto el 91% de los diagnósticos estuvieron correspondidos en uno de estos cuatro grupos.

En cuanto a los criterios clínicos valorados por el API, se encontró eosinofilia o eosinófilos mayor al 4% en 107 sujetos (48%). Con promedio de recuento absoluto de eosinófilos de 351 (DE 344), en cuanto a niveles de IgE en promedio tuvieron 392 (DE 647).

De acuerdo a la sensibilización a algún alérgeno por prueba cutánea positivas (pápula mayor o igual a 3 mm) se hallaron 203 casos positivos (91%), siendo la sensibilización a los pólenes los que presentaron mayor número de pruebas positivas con 143 casos (64%), seguido de los alérgenos intradomiciliarios con 136 casos (61%), seguido de alimentos con 124 casos (56%).

En cuanto a la sensibilización específica para cada grupo de alérgenos, los pólenes que causan sensibilización son principalmente el girasol, el fresno y el pasto inglés (15%), seguidos de la amargosa y el pasto Timothy (14%) y luego el estafiate, quelite de Castilla y el llantén (13%). Los alérgenos intradomiciliarios más comunes se encuentra dermatophagoides pteronyssinus (48%), blatella germánica y periplaneta americanana (18). Los epitelios causaron el 45% de las sensibilizaciones, principalmente el epitelio de gato (23%), el epitelio de perro (16%) y las plumas de pollo (15%). Los hongos fueron responsables del 44% de las sensibilizaciones, principalmente el aspergillus fumigatus (16%), alternaría alternata (15%) y el penicillum notatum (10%).

Los alérgenos alimentarios con mayor sensibilización fueron leche y huevo (23%) y el cacahuete (22%).

En cuanto a los grupos de API en el índice riguroso se encontró que el 6% tuvo antecedentes de asma mientras que en el flexible fue de 2%, en cuanto a

diagnóstico de dermatitis atópica aquellos con índice riguroso tuvieron el diagnóstico el 7% y aquellos con índice flexible 5%, con diagnóstico de rinitis alérgica la presentaron el 28% de aquellos con índice riguroso y 7% de aquellos con índice flexible. Los grupos rigurosos y flexibles presentaron en 81% y 5% episodios de sibilancias sin gripa respectivamente. El grupo de índice riguroso presentó eosinofilia en 23% de los casos y el grupo flexible 9%.

En comparación los grupos de API modificado, en el grupo riguroso se encontraron antecedentes de asma en 6% y del 2% en el grupo flexible, en cuanto al diagnóstico de dermatitis atópica el grupo riguroso presentó el diagnóstico en el 7% de sujetos y en el 5% de los sujetos en el índice flexible. La sensibilización a los aeroalérgenos fue del 45% en los pacientes del grupo riguroso y del 37% en los del grupo flexible. Presentaron sensibilización al huevo, leche o cacahuate el 24% de los casos en el índice riguroso y el 22% en los casos del índice flexible. La presencia de episodios de sibilancias sin gripa fue del 40% en el grupo riguroso y del 7% en el grupo flexible. Se halló eosinofilia en el 24% de los sujetos en el grupo riguroso y 20% en el grupo flexible.

En cuanto al desempeño del índice predictivo de asma flexible se encontró una sensibilidad de 0.14 (0.056 y 0.184), con especificidad 0.83 (0.75-0.88), con un valor predictivo positivo de 0.32 (0.15 y 0.48), un valor predictivo negativo de 0.54 (0.47-0.61), en cuanto a la razón de verosimilitud positiva obtuvo un valor de 0.62 (0.30-1.25), mientras que la razón de verosimilitud negativa fue de 1.077, con límites inferiores entre (0.97-1.19)

El desempeño del índice predictivo de asma riguroso se encontró con una sensibilidad de 0.62 (0.52- 0.71, con una especificidad de 0.78 (0.70-0.84), con un valor predictivo positivo de 0.69 ( 0.59 -0.78), y un valor predictivo negativo de 0.73 (0.65 - 0.80), la razón de verosimilitud positiva obtuvo un valor de 0.62 (2.8-4.1), mientras que la razón de verosimilitud negativa fue de 0.47 (0.36 y 0.62). El desempeño del índice predictivo de asma flexible modificado se encontró una sensibilidad de 0.16 (0.10 y 0.25), con una especificidad de 0.44 (0.35-0.52), con un valor predictivo positivo de 0.18 (0.10-0.26), y un valor predictivo negativo de

0.40(0.32-0.49), con una razón de verosimilitud positiva con un valor de 0.29 ( 0.18-0.47), mientras que la razón de verosimilitud negativa fue de 1.87 (1.52-2.35).

El desempeño del índice predictivo de asma riguroso modificado se encontró una sensibilidad de 0.76 (0.66 -0.83), con una especificidad de 0.74 (0.66- 0.81), con un valor predictivo positivo de 0.69 (0.60- 0.78), y un valor predictivo negativo de 0.80 (0.72-0.87), en cuanto a la razón de verosimilitud positiva obtuvo un valor de 2.97 (2.1-4.08), mientras que la razón de verosimilitud negativa fue de 0.32 (0.22-0.46).

## **Discusión**

En este estudio retrospectivo se evaluaron los parámetros clínicos de los índices predictivo de asma y el índice predictivo de asma modificado (sibilancias, historia parental de asma, antecedente de dermatitis atópica, eosinofilia, rinitis alérgica, sibilancias sin gripa, sensibilización a aeroalérgenos y sensibilización al huevo, leche y cacahuete); como se esperaba, los índices rigurosos que requerían que el sujeto hubiera presentado mayor número de sibilancias o sensibilización a algún alérgeno tuvieron un mejor rendimiento. Por otra parte los índices flexibles tuvieron un mayor número de casos mal clasificados que tuvo impacto en su desempeño.

La sensibilidad de API flexible fue muy baja (0.10) pero con una especificidad moderada (0.83), por lo que no es capaz de identificar correctamente a los que se encuentran en riesgo pero sugiere quienes podrán encontrarse en riesgo, sin embargo presento valores predictivos positivos y negativos que no son útiles clínicamente (0.5 y 0.32), por lo que su capacidad de detectar aquellos que desarrollan asma o no es muy limitada, el rendimiento de las razones de verosimilitud positiva y negativa se encontraron fuera de rangos concluyentes para realizar probabilidades diagnosticas ( 0.62 y 1.07) en comparación con el estudio original de Castro-Rodríguez la especificidad fue similar (0.81<sup>18</sup>) mientras que las demás pruebas de rendimiento no, otros estudios han encontrado especificidad moderadas dentro rangos similares (0.8 y 0.81<sup>18,19,20,31,32,33</sup>) lo que podría confirmar que el índice predictivo de asma flexible solo es capaz de identificar a los pacientes sin riesgo.

El API riguroso tuvo sensibilidad y especificidad moderadas (0.62 y 0.78) mejorando la capacidad para identificar a aquellos con riesgo y sin riesgo, con valores predictivos negativos y positivos moderados (0.69 y 0.73) por lo que clasifica a los pacientes correctamente de forma moderada junto con razones de verosimilitud positiva y negativa poco útiles (2.8 y 0.47), en comparación con otros estudios tuvo una sensibilidad más alta (0.62 vs 0.57, 0.20, 0.43, 0.37 y 0.32<sup>18,19,20,31,32,33</sup>) y menor especificidad (0.78 vs 0.96, 0.92, 0.79, 0.93, 0.94<sup>18,19,20,31,32,33</sup>) presento menor valor predictivo negativo (0.73 vs 0.92, 0.90, 0.83, 0.93, 0.93, 0.92<sup>18,19,20,31,32,33</sup>) esto probablemente a que nuestra población podría encontrarse con mayor riesgo de padecer asma. Las razones de verosimilitud positiva y negativas fueron similares a otros estudios con poca utilidad clínica, por lo que podría considerarse que el índice predictivo de asma riguroso tiene una capacidad moderada de identificar correctamente que pacientes se encuentran con o sin riesgo de presentar la enfermedad pero no tienen una utilidad clínica en identificar la probabilidad de padecer la enfermedad.

Por otra parte el mAPI tuvo una sensibilidad, una especificidad y un valor predictivo negativo moderados (0.76, 0.74, 0.80) por lo que es capaz de detectar y clasificar moderadamente aquellos pacientes con riesgo y sin riesgo, la razón de verosimilitud positiva tiene precisión diagnóstica (2.9) sin embargo presenta una razón de verosimilitud negativa con moderada a limitada precisión clínica (0.33) en comparación con otros estudios tuvo mayor sensibilidad (0.76 vs 0.17 a 0.19<sup>18,19,20,31,32,33</sup>), menor especificidad (0.74 vs 0.99, 1, 0.99<sup>18,19,20,31,32,33</sup>), un mejor razón de verosimilitud negativa (0.33 vs 0.84, 0.83, 0.82<sup>18,19,20,31,32,33</sup>), pero una razón de verosimilitud positiva clínicamente poco útil (2.9 vs 21, 55, 19<sup>18,19,20,31,32,33</sup>) por lo que en nuestro análisis el mAPI tiene mejor utilidad para predecir quienes no presentaran la enfermedad en comparación con quienes si la presentaran, esto probablemente se deba a que existen factores de riesgo diferentes en nuestra población que no son analizados en el mAPI.

Se ha comentado en secciones anteriores la importancia del antecedente familiar del asma para poder detectar a aquellos pacientes con riesgo de padecer la

enfermedad, incrementando dicho riesgo de 2 hasta 6 veces<sup>21,22</sup>. La principal diferencia de nuestra cohorte es que los pacientes presentaron pocos antecedentes paternos de asma (8%) mientras que en otros estudios el porcentaje de niños con padres con asma es mucho mayor (64%, 22%, 24%, 25% y 28%<sup>18,19,20,31,32,33</sup>) esto podría explicarse debido a que existe una prevalencia mayor de asma en las otras poblaciones estudiadas (Estados Unidos, Colombia, Holanda y Reino Unido) esto podría explicarse a discrepancias epidemiológicas del asma en los diferentes países, en México en los años 70's y 90's la mortalidad por asma en menores de 4 años ocupó entre el tercer y sexto lugar de muerte<sup>34</sup>, es posible que al haber mayor muerte de asmáticos con presentación temprana de la enfermedad y mayor riesgo de transmitir la enfermedad no haya sido posible transmitir el riesgo a la población. Otra explicación son las diferencias en la prevalencia de la enfermedad, siendo esta mayor en los países desarrollados, alcanzo niveles de hasta 30% entre los años 80's y 2000<sup>15</sup>, pudiéndose deber a divergencias en la transición epidemiológica entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo. También pudiera explicarse a que los padres de esta cohorte no fueron diagnosticados con asma durante la niñez o que a pesar de presentar síntomas o tratamiento que pudieran sugerir que fueron asmáticos, al momento del interrogatorio no se hicieron preguntas dirigidas para esclarecer este antecedente, dicho de otra manera a la pregunta si tuvieron antecedentes o no de asma o enfermedad alérgica respondieron que no y no se les pregunto si alguna vez presentaron sibilancias de pequeños o recibieron algún tratamiento broncodilatador, es posible que tampoco recordaran dichos antecedentes por ser jóvenes al momento del diagnóstico o de cuando ocurrieron estos eventos.

## **Conclusiones**

El índice flexible de asma tiene una limitada utilidad clínica debido al desempeño que presenta para identificar a los pacientes en riesgo y sin riesgo que desarrollan asma.

El índice riguroso tiene una utilidad clínica moderada para identificar a aquellos pacientes que no presentan riesgo de desarrollar asma.

El índice modificado de predicción de asma tiene un mejor desempeño que el índice predictivo de asma original, puede identificar con mayor precisión a aquellos pacientes que no se encuentran en riesgo de desarrollar asma.

### **Limitación del estudio**

Dentro de las limitaciones del estudio encontramos que es retrospectivo, por lo que no es posible inferir causalidad, la muestra fue realizada por conveniencia, se contó con un limitado número de unidades de observación

Dentro de las fortalezas se considera el primer estudio de desempeño del índice predictivo de asma, se utiliza un solo protocolo de estudio, la clínica de alergias cuenta con amplia experiencia y expertos en el diagnóstico y tratamiento de asma y realización de investigación clínica.

## **Cronograma de actividades**

| <b>ACTIVIDAD</b>                        | <b>FECHA</b>             |
|-----------------------------------------|--------------------------|
| <b>Búsqueda de antecedentes</b>         | Enero - Febrero 2016     |
| <b>Elaboración del protocolo</b>        | Marzo – Mayo 2016        |
| <b>Revisión de expedientes</b>          | Junio – septiembre 2015  |
| <b>Recopilación y análisis de datos</b> | Octubre – Diciembre 2016 |
| <b>Discusión de resultados</b>          | Enero – Febrero 2017     |
| <b>Conclusiones y entrega de tesis</b>  | Marzo – Mayo 2016        |

## Referencias

1. Stein R, Martinez F. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatrics Respiratory Reviews* 2004 July; 5(2):155-161.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004 May; 54(59): 467-78.
3. Lin TY, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Jan;19 (1):18–23.
4. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, the ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr.)* 2013 Mar-Apr ; 41(2): 73-85
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
6. Bacharier L, Guilbert T. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. 2012 Aug; 130(2): 287-96.
7. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):212-6
8. Fouzas S, Brand PL. Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: crystal balls or muddy waters? *Paediatr Respir Rev*. 2013 Mar;14(1):46-52
9. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;11(3):157-61
10. Gilbert TW. Identifying and managing the infant and toddler at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):417-22
11. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. 2009; 181 (9): E181-90.
12. McCarty J, Ferguson B. Identifying Asthma Triggers. 2014 Feb; 47 (1): 109-118.

13. Lai C, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, the ISAAC Phase Three Study Group Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476–483
14. Asher M, Montefort S, Björkstén B, Lai C, Strachan D, Weiland S, Williams H, and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–43
15. Eder W, Ege M, Mutuis E. The Asthma Epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355:2226-35
16. Martinez F, Wright A, Taussig L, Holber C, Halonen M, Morgan W and the Group Health Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Eng J Med* 1995; 322:133-138
17. Morgan W, Stern D, Sherril D, Guerra S, Holberg C, Guibert T et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the first 6 year of life: Follow up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10):1253-1258
18. Castro-Rodriguez JA, Holberg C, Wright A, Martinez F. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(4):1403-1406
19. Guibert T, Morgan W, Krawiec M, Lemanske R, Szeffler S, Larsen G et al. The Prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education Network. *Control Clin Trials*. 2004; 25(3):286-310
20. Chang T, Lemanske R, Guibert T, Gem J, Coen M, Evans M et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1(2):152-156.
21. Litonjua A, Carey V, Burge H, Weiss S, Gold D. Parental History and the Risk for Childhood Asthma. *Am J Respir Crit. Care Med*. 1998; 158(1):176-181
22. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003; 24(2): 160-169

23. Stoltz D, Jackson D, Evans M, Gangnon E, Tisler J, Gern J et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43(2):233-241
24. Lee E, Lee SH, Kim YH, Cho HJ, Yoon J, Yang SI, et al. Association of atopy phenotypes with new development of asthma and bronchial hyperresponsiveness in school aged children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(5):542-550
25. Szeftler S, Wenzel S, Brown R, Erzurum S, Fahy J, Hamilton R et al. Asthma outcomes: Biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(3 Suppl):S9-S23
26. Beasley R, Sempirini A, Mitchel EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015; 386(9998):1075-1785
27. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Whan U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103(6): 1173-1179.
28. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105(2):99-106
29. Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):565-569.
30. Van den Nieuwenhof L, Schermer T, Bosch Y, Bousquet J, Heijdra Y, van den Bosch W et al. Is physician diagnosed allergic rhinitis a risk factor for the development of asthma? *Allergy*. 2001; 65(8): 1049-1055.
31. Caudri D, Wijga A, Schipper A, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH. Predicting the long term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(5):903-910
32. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(12): 1175-1181.

33. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the asthma predictive index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6): 1466-1472.
34. Martínez-Cairo Cueto S, Salas-Ramírez M, Segura-Méndez NH. Los aspectos epidemiológicos del asma bronquial en la República Mexicana. *Gac. Méd. Méx.* 1994; 131(3):277-282