



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

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

TITULO DE LA TESIS:

Correlación del índice predictivo de asma positivo y la
espirometría en niños con diagnóstico de asma,
atendidos en la consulta externa de Neumología del
Instituto Nacional de Pediatría 2010-2021

PRESENTA:

DR. MANUEL IRÁN PASCACIO RINCÓN

TUTOR DE TESIS:

DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES

COTUTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT



Ciudad de México 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



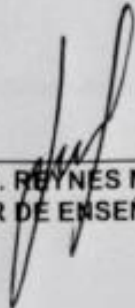
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

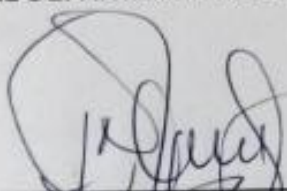
Correlación del índice predictivo de asma positivo y la espirometría en niños con diagnóstico de asma, atendidos en la consulta externa de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría 2010-2021.



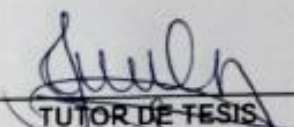
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA



TUTOR DE TESIS
DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES

DEDICATORIA

A Dios.
A quién agradezco todas las
bendiciones y oportunidades
en mí vida.

A mis Padres.
Por su amor, ejemplo,
conocimientos, apoyo
incondicional y motivador
en todo momento.
María Elsa y Moisés.

A mis Hermanos.
Compañeros de vida y
aventuras académicas.
Mariana y Eduardo.

A mi Esposa.
Por su apoyo, conocimientos y
motivación.
Karina.

Índice

Introducción	5
Definición.....	5
Epidemiología.....	5
Fisiopatología Del Asma.....	7
Clasificación.....	8
Factores que influyen en la expresión y desarrollo del asma.....	9
Fenotipos de asma.....	10
Índice predictivo de asma.....	11
Diagnostico.....	14
Espirometría	17
Planteamiento del Problema	21
Pregunta de Investigación	22
Justificación	22
Objetivos	22
Objetivo General.....	22
Objetivos Específicos.....	22
Materiales y Métodos	23
a. Clasificación de la Investigación.....	23
b. Población de Estudio.....	23
c. Criterios de Inclusión:.....	23
d. Criterios de Exclusión.....	23
e. Tabla de Variables.....	24
Tamaño de la Muestra	26
Análisis Estadístico	27
Resultados	27
Descripción de la población de estudio.....	27
Descripción de las variables clínicas	29
Análisis estadístico	31
Discusión	32
Conclusiones	33
Cronograma de Actividades	34
Consideraciones Éticas	35
Bibliografía	35

1.

Introducción.

Definición.

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) define el asma como inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. Esta inflamación crónica se asocia con aumento en la hiperreactividad de las vías aéreas que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada, episodios que generalmente se asocian con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo (a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento), como resultado de broncoconstricción, edema, secreción mucosa, inflamación y a largo plazo, en algunos pacientes, remodelación de las vías aéreas. (1,2,3)

Es considerado como un síndrome que agrupa diferentes formas de enfermedad, en la que los factores genéticos y ambientales interaccionan y generan manifestaciones de esta. Se trata de una enfermedad respiratoria crónica, que incluye diferentes fenotipos, aunque con un componente similar de manifestaciones clínicas. (4,5)

Estas variaciones fenotípicas a menudo se desencadenan por factores como el ejercicio, la exposición a alérgenos o irritantes, cambios climáticos o infecciones respiratorias virales. (1)

Existe controversia terminológica a la hora de etiquetar la enfermedad en los niños menores de 5 años, puesto que, aun utilizándose el término de asma del lactante, la mayoría de ellos tienen episodios de tos y sibilancias, los cuales van en relación con infecciones virales y no serán verdaderos asmáticos en etapas posteriores de su vida. (1,4,6)

Así también es una afección común que produce una carga de trabajo significativa para la práctica general, las clínicas ambulatorias hospitalarias y los ingresos hospitalarios. (7)

Epidemiología.

El Foro Internacional de Sociedades Respiratorias (FIRS, por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), estiman entre 235 y 300 millones de pacientes con asma en todo el mundo, respectivamente. La prevalencia de asma es preocupante, máxime si se toma en cuenta a los enfermos que aún no tienen un diagnóstico definitivo. (2,4)

En México, de acuerdo con la OMS, el 7% de la población padece asma, lo cual significa aproximadamente 8.5 millones de mexicanos. La Dirección General de Información en Salud (DGIS) señaló que en el año 2013 se registraron en todo el país 126,952 egresos hospitalarios por todas las enfermedades respiratorias, de ellos, 25,630 corresponden a asma (20% de las enfermedades respiratorias). La

población de 0-14 años es la más afectada seguida de las personas entre 15-64 años. Entre los egresos hospitalarios 47 son por defunción (0.03% de todas las causas de muerte en el país) y una tasa de mortalidad de 1.8 por 1,000 egresos. (2,6,8)

El asma sigue siendo un problema de salud importante en todo el mundo, registrando un aumento de su incidencia y prevalencia en muchos países, siendo la enfermedad crónica más frecuente en la edad pediátrica.

El Estudio de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) ha permitido determinar las diferentes variaciones de asma en el mundo. Países de habla inglesa y Latino-América presentan las mayores prevalencias. Datos regionales de Latino-América muestran una prevalencia de 16.9% (rango 6.6 a 27) en el grupo mayor y 19.6% (rango 8.6 a 32.1) en el de menor edad. Perú, Costa Rica y Brasil son los países con mayor prevalencia (> 20%). México registra la menor incidencia (<10%). Argentina, Chile, Panamá, Paraguay y Uruguay muestran una prevalencia intermedia (10 – 20%). La prevalencia de asma se encuentra en aumento en el mundo occidental y lo mismo ocurre en América del Sur. De acuerdo con los datos del estudio ISAAC realizados en nuestro país en 1996 se registró una prevalencia de 16.4 y 10.7% en niños de 6 y 13 años respectivamente. Hallazgos similares fueron reportados en Chile por Medina en 1979 y Moreno en 1992. (9)

El asma en Latino-América es subdiagnosticada y subtratada debido a factores culturales, socioeconómicos y acceso limitado a los servicios de salud. Los reportes de ventas anuales de fármacos para tratar el asma confirman dicha hipótesis. La población total de Latino-América es aproximadamente de 500.000.000 habitantes, estimando una prevalencia de asma de 12%, existen por lo tanto 60 millones de asmáticos. De esta población, según la clasificación del GINA, un 30% presenta un asma persistente moderado a severo. De esta estimación surge que aproximadamente 18 millones de personas requieren un tratamiento antiinflamatorio para el adecuado control de la enfermedad. (2)

Actualmente, se considera como un problema de salud pública en diversos países, sobre todo en aquellos de ascendencia anglosajona, desarrollados o en vías de desarrollo, en los que la mayoría de sus pobladores habita en áreas urbanas o semiurbanas. La prevalencia entre los niños y adultos varía del 1 al 18% en diferentes partes del mundo y su mortalidad es de aproximadamente 250,000 personas por año. De acuerdo con los resultados publicados por el Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños (International Study of Asthma and Allergies in Childhood [ISAAC]) se reporta que, en nuestro país, la prevalencia promedio es del 8%, y una mayor prevalencia en las ciudades cercanas al Golfo de México. (10)

En México no se ha estimado la prevalencia del asma en la población general del país o en grupos definidos de edad y sexo. Sin embargo, se han publicado estimaciones de la prevalencia del asma en varias zonas del país. Por ejemplo, en

Villahermosa, Tabasco, una encuesta realizada en 1986 mostró una prevalencia de 8.7% en la población escolar,⁽¹¹⁾ en Guadalajara, Jalisco, en 1990 se reportó una prevalencia en escolares de 12.8%, con un predominio del sexo masculino.⁽¹²⁾ En 1991 en Monterrey, Nuevo León, reportaron 2.7%.⁽¹²⁾ En 1997 en Mérida, Yucatán, una encuesta en escolares reportó 12%.⁽¹³⁾ con la metodología del ISAAC, existen en México tres estudios: el primero fue realizado en Cuernavaca, Morelos, en 1997,⁽¹⁴⁾ donde se estableció una prevalencia de asma de 5.8%. A lo largo de este estudio, se observó mayor frecuencia y gravedad de asma en las mujeres adolescentes, valorando el número de crisis, la presencia de tos y disturbios del sueño. ⁽³⁾

La prevalencia de asma en México es muy similar a la observada en Europa del este y Asia; sin embargo, comparada con los países de América latina es de los países con menos prevalencia. En cuanto a la mortalidad, se ha observado que es más frecuente en invierno, con predominio discreto en las mujeres y México es uno de los países con tasas más elevadas. ⁽³⁾

Fisiopatología Del Asma.

El asma es una enfermedad heterogénea, donde coexisten tanto factores predisponentes, como factores desencadenantes, que activan el asma. Estos se combinan en diferentes momentos para provocar los síntomas y signos característicos de esta enfermedad. Entre los factores predisponentes se han descrito asociaciones con alelos de más de 50 genes que participan en la interacción con los estímulos del medio ambiente, el desarrollo de la respuesta inmunológica, el control de la inflamación y la reparación tisular en las vías aéreas. Además, se han descrito mecanismos epigenómicos que dependen de estímulos ambientales (como la dieta, el contacto con la microbiota y sus productos metabólicos, la exposición a contaminantes extramuros o intramuros) que pueden modificar la expresión de estos genes de diferentes maneras para activar o inhibir su efecto. Una vez establecida esta predisposición, existen múltiples factores desencadenantes (alérgenos, infecciones, contaminantes ambientales, irritantes, cambios de temperatura, ejercicio, emociones) que frecuentemente pueden causar exacerbaciones en los pacientes con asma. ⁽¹⁾

Las interacciones entre factores predisponentes y factores desencadenantes con células y moléculas de las vías aéreas, en especial del sistema inmunológico, explican la expresión clínica heterogénea que se puede presentar en cada paciente, a lo que se conoce como fenotipo.

El asma alérgica es uno de los fenotipos más frecuentes y generalmente aparece tempranamente en niños, pero al estudiar los mecanismos fisiopatológicos pueden encontrarse varios endotipos en el asma alérgica; algunos pacientes presentan inflamación eosinofílica dependiente de un patrón linfocitario Th2 predominante, pero otros pacientes pueden tener patrones con mayor actividad Th1 o Th17

predominante, que también sean específicos para un alérgeno y que causen inflamación de predominio neutrofílico. ⁽²⁾

En el fenotipo de inflamación eosinofílica pueden existir diferentes endotipos, pues esta inflamación puede ser mediada por linfocitos Th2 específicos para un alérgeno, pero también por células innatas linfoides tipo 2 (ILC2) no específicas para un alérgeno, en consecuencia, ambas vías pueden ser activadas por estímulos diferentes.

La inflamación en las vías aéreas se encuentra presente en diferentes grados durante la evolución de la enfermedad y en las exacerbaciones del asma, aunque en algunas ocasiones puede haber broncoespasmo sin un componente inflamatorio tan notorio. Además de la inflamación eosinofílica (coordinada por linfocitos Th2 o por células innatas linfoides tipo 2 y de la inflamación neutrofílica inducida por linfocitos Th1 o Th17 o por células innatas linfoides tipo 1 o tipo 3, pueden existir otros desencadenantes que ocasionen directamente el broncoespasmo. ⁽³⁾

Entre estos factores desencadenantes están las especies reactivas de oxígeno (ROS), que activan la vía del factor nuclear kappa B (NFκ-B), y así se favorece la producción de moléculas proinflamatorias o el incremento del tono colinérgico con liberación excesiva de acetilcolina favorecida por una falla en los receptores muscarínicos inhibitorios M2; o la activación de canales iónicos TRPA1 (por sus siglas en inglés de transient receptor potential cation channel subfamily A, member 1) por cambios de osmolaridad o temperatura en el epitelio; o por activación de la vía del ACTH (por sus siglas en inglés de adrenocorticotropic hormone) cortisol endógeno y los receptores de corticotropina CRH (por sus siglas en inglés de corticotropin-releasing hormone) durante el estrés emocional. Cuanto más se conozcan estos mecanismos de la enfermedad de cada paciente, más se podrán diseñar mejores tratamientos y con mayor probabilidad de resultados exitosos a corto y largo plazo. ^(5,8)

Clasificación.

Se puede dividir en 2 grandes grupos, de acuerdo con su origen y factores desencadenantes.

Asma alérgica

Está mediada por mecanismos inmunológicos que involucran a la inmunoglobulina E, se presenta desde el lactante hasta la edad adulta, con su pico máximo en escolares y adolescentes; es el asma persistente.

Los agentes desencadenantes más frecuentes son los Aero-alérgenos como tanto intradomiciliarios (ácaros, cucarachas, polvo casero, epitelios y excreta de animales domésticos roedores esporas hongos y alimentos), como los extradomiciliarios, básicamente pólenes y esporas de hongos. ⁽¹⁰⁾

Asma no alérgica

En este tipo, los factores desencadenantes no son inducidos por mecanismos alérgicos y varían de acuerdo con la edad de los pacientes. Las infecciones virales ocupan un lugar preponderante en el niño pequeño, ya que muchas veces son el disparador del primer cuadro de sibilancias, para posteriormente repetirse aún en ausencia de atopia; la mayoría de las veces las sibilancias desaparecen alrededor de los 3 años, aunque estos procesos infecciosos pueden ser el gatillo desencadenante de exacerbaciones en aquellos con asma alérgica.

Los cambios climatológicos, ejercicio, problemas psicológicos, irritantes químicos, humo de tabaco, contaminantes atmosféricos, analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos y el uso de bloqueadores beta, son otro grupo de agentes desencadenantes, así como algunas situaciones no bien identificadas, como cambios hormonales alteraciones del estado de ánimo o factores físicos. La forma en que actúan estos es poco conocida, pero la mayoría de ellos desempeña un papel importante la de granulación exagerada de los mastocitos por un reflejo colinérgico excesivo o por estímulo de neuroreceptores del parasimpático. ⁽¹⁰⁾

Factores que influyen en la expresión y desarrollo del asma

Deben distinguirse los factores de riesgo para el desarrollo de asma de los factores desencadenantes de síntomas. Los factores de riesgo de desarrollo de asma son aquellos que se relacionan con la aparición de la enfermedad asmática; en cambio, los factores desencadenantes de síntomas son aquellos cuya exposición origina la aparición de síntomas en pacientes con asma, pudiendo llegar a causar una exacerbación asmática.

La **tabla 1** muestra los factores de riesgo para el desarrollo de asma más estudiados o con mayor grado de asociación.

En cuanto a los factores desencadenantes de síntomas, su importancia estriba en que las medidas para evitarlos son fundamentales en el tratamiento de la enfermedad asmática. ^(3, 5)

Algunos factores desencadenantes son:

- Fármacos: antibióticos, ácido acetilsalicílico, AINE's, Beta bloqueantes no selectivos
- Alimentos: Leche de vaca, huevo, frutos secos, cereales, mariscos
- Atmosféricos: Polución (CO₂, SO₂, Ozono, NO₂)
- Domésticos: Ácaros del polvo, epitelio del gato o perro, cucaracha
- Agentes infecciosos: hongos, virus bacterias, etc

HUÉSPED	PERINATAL ES
ATOPIA	PREMATURIDAD
MENARQUIA PRECOZ	ICTERICIA NEONATAL
OBESIDAD	LACTANCIA
HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL	CESÁREA
RINITIS	TABACO EN GESTACIÓN

Curiosamente, se ha observado que algunos factores ambientales que son reconocidos desencadenantes de síntomas de asma se comportan como factores protectores para el desarrollo de la enfermedad cuando la exposición a los mismos se produce en la infancia.

Los factores genéticos pueden contribuir al desarrollo de asma, modular la respuesta individual a otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad o influir sobre la acción de otros desencadenantes. ^(3,5)

La atopia es el factor de riesgo más importante para desarrollar asma. La respuesta inmune está enfocada al desarrollo de IgE antígeno-específica como esencial en la atopia. Los factores ambientales y el estilo de vida se han sugerido como moduladores en el desarrollo de atopia. La importancia de los agentes del medio ambiente en los procesos atópicos es conocer cómo influyen éstos en la gestación y en la edad temprana en niños, períodos de la vida donde ejercen mayor efecto. ⁽³⁾

Fenotipos de asma ⁽¹⁵⁾

la mayoría de los estudios epidemiológicos longitudinales consideran el asma como una enfermedad inflamatoria heterogénea con diferentes fenotipos y expresión clínica, esta disparidad se relaciona con la edad, el sexo, la genética y la exposición ambiental. El conocimiento de la existencia de diversos fenotipos en el asma, con independencia de la edad amplía el concepto de la enfermedad como síndrome y abre el debate a las modificaciones en las intervenciones terapéuticas. ^(16,17)

En general se distinguen 3 fenotipos epidemiológicos en lactantes según los datos obtenidos a partir de la cohorte de Tucson.

Niños con sibilancias tempranas transitorias

- Comienzan antes del primer año y ceden hacia los 3 años.
- IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos a los 16 años.
- Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años.
- Factores de riesgo: consumo de tabaco materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

Niños con sibilancias tempranas persistentes (no atópicas)

- Comienzan generalmente antes del primer año y persisten a los 6 años.
- Afectan por igual a ambos sexos.

- IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años.
- Hiperreactividad bronquial que disminuye con la edad.
- Suelen desaparecer en la adolescencia.

Niños con sibilancias tardías persistentes (atópicas)

- El primer episodio aparece después del año y predominan en varones.
- IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas, rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe una hiperrespuesta bronquial.
- Suelen persistir en la adolescencia. ⁽¹⁸⁾

Índice predictivo de asma.

Estudios de cohorte, con seguimiento desde el nacimiento, han permitido el desarrollo de algunas herramientas para predecir el riesgo de padecer asma en los niños con sibilancias durante los primeros años de vida. El más conocido es el Índice Predictivo de Asma (por sus siglas en inglés API), desarrollado a partir de los datos de niños del estudio de cohorte de Tucson. Empero, estos instrumentos basados en puntaje obtenido en función de la presencia de determinados factores tienen valores predictivos modestos (valor predictivo positivo 77%, valor predictivo negativo 68%, especificidad 97%), carecen de la precisión suficiente para hacer pronósticos fiables. ^(2,5)

En el 2004 Guibert y colaboradores realizaron un estudio sobre el efecto a largo plazo de corticosteroides inhalados en niños preescolares con alto riesgo de asma para identificar si existía alguna modificación a 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 como índice flexible, añadiendo además la existencia de sensibilización a algún Aero-alérgeno como criterio mayor y la existencia de sensibilización a la leche, huevo o cacahuates como criterio menor. ⁽¹⁹⁾

Aunque posteriormente han aparecido otros índices o modificaciones de este, continúa siendo éste el más útil, por ser sencillo de realizar, estar más validado y presentar una mejor razón de verosimilitud positiva (positive likelihood ratio). ⁽²⁰⁾

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

- Criterios mayores:
 - Padre (s) con asma (Diagnosticado por Médico)
 - Dermatitis atópica (Diagnosticado por Médico)
- Criterios menores:
 - Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (2-3 años).
 - Sibilancias no asociadas a resfriados
 - Eosinofilia en sangre periférica >4%

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. ⁽²¹⁾

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. ⁽²²⁾

Sensibilización alérgica

La atopia se define como la predisposición genética para desarrollar IgE específica en respuesta a la exposición de alérgenos. Generalmente se considera presente cuando existe una o más pruebas cutáneas positivas o IgE específica en suero, y tiene cambios dinámicos de acuerdo con la edad. El término atopia sólo debería ser utilizado cuando existe evidencia de alergia mediada por IgE. ⁽²⁴⁾

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). Los patrones de sensibilización se han dividido en sensibilización temprana o tardía (antes de los dos a 4 años), mono sensibilización o polisensibilización, cambios en el grado de sensibilización y la persistencia o remisión. ⁽²³⁾

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 tal día 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. ⁽²⁴⁾

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 han reportado asociaciones entre eosinofilia y puntajes de síntomas, la magnitud de la hiperreactividad bronquial. ⁽²⁵⁾

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. ⁽²⁶⁾

Por lo tanto, al ser mediadores proinflamatorios como sus niveles elevados pueden indicar enfermedad alérgica activa o servir como un marcador subrogado de su actividad en tejidos afectados. ^(25, 26).

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 (denominada marcha atópica. Existe evidencia que en aquellos niños con dermatitis atópica grave más del 50% desarrollará asma y cerca del 75% rinitis alérgica. ⁽²⁷⁾

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 a diferentes tipos de alérgenos, los cuales a través de proteasas o pérdidas propagan el daño, aumentan la permeabilidad y promueven el paso de alérgenos a través de la mucosa dañada. ⁽²⁸⁾

En la revisión sistemática de Van Der Hulst et al, en la cual se analizaron 3103 pacientes desde el nacimiento de 4 cohortes diferentes y 2278 pacientes de 9 cohortes de estudios de dermatitis atópica, se encontró que el riesgo de asma en estos niños se encontraba elevado y aproximadamente 1 de cada 3 niños con dermatitis atópica presentó asma más tarde durante su niñez. ⁽²⁹⁾

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. ⁽³⁰⁾

Diagnostico.

El asma es una enfermedad de diferente expresión, cuyo diagnóstico es primordialmente clínico, y por tanto susceptible a criterios de decisión subjetivos; por ende, no se pueden dar recomendaciones estrictamente basadas en evidencia para el diagnóstico de sospecha de asma. ^(1, 5)

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha, como sibilancias (el más característico), disnea, tos y opresión torácica. Éstos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes que considerar. Ninguno de estos síntomas y signos es específico de asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias. ⁽⁵⁾ El asma resulta de interacciones complejas entre factores ambientales y genéticos. Ninguno de los síntomas y signos característicos

es totalmente específico de asma, por lo que en ocasiones no es fácil confirmar o rechazar el diagnóstico asma.

Así, se pueden diferenciar tres fases en el diagnóstico y la clasificación del asma:

- 1.- Sospecha clínica de asma: síntomas clave y su variabilidad en el tiempo.
- 2.- Pruebas de función pulmonar (oscilometría, espirometría o flujometría), para demostrar la obstrucción al flujo del aire y la fluctuación de la obstrucción (reversibilidad, variabilidad o prueba de reto).
- 3.- Decisión de tratar o no como asma.
- 4.- ¿Qué nivel de tratamiento? Clasificar el nivel de control actual, riesgo futuro y gravedad del asma.

La presentación inicial de algunos de los síntomas clave y su variabilidad en intensidad y tiempo, así como otros detalles personales y familiares del paciente hacen sospechar al médico que se trata de asma.

En la segunda fase, el médico busca confirmar su sospecha, demostrando la obstrucción al flujo de aire y cómo fluctúa en el tiempo. Para ello existen varias pruebas objetivas de función pulmonar (espirometría pre-posbroncodilatador, prueba terapéutica, flujometría seriada) que pueden demostrar reversibilidad de la obstrucción al flujo de aire o su variabilidad en el tiempo. ^(2,8)

Finalmente se clasificará el nivel de control actual, el riesgo futuro y el nivel de gravedad del asma para definir el nivel de tratamiento. En pacientes con sospecha clínica de asma, una mejoría en los síntomas relacionada con el tratamiento de mantenimiento confirma el diagnóstico de asma. Sin embargo, en pacientes con probable asma, pero pruebas de función pulmonar normales y que no mejoran con una prueba terapéutica o en pacientes en los que el asma es poco probable, el médico tiene que descartar diagnósticos diferenciales, o referir al paciente para tal fin. ^(2,8)

¿Cuándo sospechar el diagnóstico de asma?

En pacientes de ≥ 6 años, la sospecha clínica de asma se debe basar en la presencia de dos o más de los síntomas clave: sibilancias, tos, disnea y opresión torácica. La tos generalmente es paroxística y de predominio nocturno. La ausencia de sibilancias no descarta el asma. Una característica del asma es la variabilidad de los síntomas, que fluctúan en intensidad y frecuencia, incluso en un mismo día. ⁽²⁾

Así que es más probable que sea asma si los síntomas van y vienen con el tiempo; por ejemplo, si empeoran en la noche, en la madrugada o al despertar; si son

desencadenados por factores como son ejercicio, reír, exposición a alérgenos o aire frío y/o si empeoran durante infecciones virales. En algunos pacientes pueden desencadenarse con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o beta bloqueadores.

Ninguno de estos síntomas y signos es específico para el asma, pero la historia familiar o personal de enfermedad alérgica (dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma alérgica) aumenta la predisposición o la gravedad del asma. Aparte de la atopia existen otros detalles de la historia clínica personal o familiar que pueden aumentar o reducir la probabilidad de que sea asma. Acorde a las guías de GINA, estas características disminuyen la probabilidad de que los síntomas respiratorios sean por asma. ⁽⁸⁾

Sospecha de asma en lactantes y preescolares (≤ 5 años)

En pacientes menores de 5 años el diagnóstico de asma es complejo, porque los síntomas respiratorios (tos y sibilancias episódicas) son comunes durante infecciones respiratorias virales. Además, no existen pruebas de rutina para documentar una limitación del flujo de aire. En ciertos niños llamados «sibilantes tempranos transitorios», la tendencia a la recurrencia de las sibilancias con infecciones puede provocar confusión diagnóstica, particularmente antes de los 2 años. En estos niños con sibilancias el conjunto de ciertos datos clínicos puede aumentar la probabilidad de que desarrollen asma en un futuro. Es más probable que estos niños respondan favorablemente al tratamiento con corticosteroides inhalados (CEI). ⁽¹⁾

Al igual que en niños mayores, sugerimos que la sospecha clínica de asma en niños ≤ 5 años se base en la presencia de forma periódica o recurrente de dos o más de los síntomas respiratorios clave, variando con el tiempo en intensidad y frecuencia:

1. Sibilancias.
2. Tos.
3. Dificultad respiratoria.
4. Opresión torácica.

Si estos cuatro síntomas en niños presentan ciertas características, hacen el diagnóstico de asma más probable. En algunas ocasiones la tos persistente como único síntoma, de predominio nocturno/en la madrugada y/o al despertar y/o con ejercicio, puede ser considerado como una variante de asma en el niño pequeño.

Diagnóstico de asma de ≥ 6 años: pruebas que muestran obstrucción al flujo de aire y reversibilidad.

Obstrucción al flujo de aire:

Espirometría.

El asma es una enfermedad en la cual la función pulmonar está afectada. Las dos maneras más utilizadas para determinar el flujo de aire son la espirometría forzada y la flujometría.

Se recomienda la espirometría como la prueba de primera elección para demostrar obstrucción al flujo de aire espiratorio, sobre todo en niños ≥ 6 años y adultos. Normalmente una persona logra exhalar $> 80\%$ de la capacidad vital forzada (FVC) dentro de un segundo (que es el FEV1). Así que la relación FEV1/FVC debajo del 70% en adultos menores de 50 años es diagnóstico de obstrucción al flujo de aire. ⁽¹⁾

La gravedad de la obstrucción la indica el valor de FEV1 en relación con el valor predicho: arriba de 70% es una obstrucción leve y $60-69\%$ una obstrucción moderada. Este porcentaje se reporta automáticamente en el resultado de la espirometría. Sólo en situaciones sin acceso a un espirómetro se puede usar la flujometría para documentar obstrucción, sin embargo, su resultado es altamente variable. ⁽¹⁾

Interpretación de la espirometría:

- El patrón obstructivo se establece con FEV1/FEVC:
 - Adulto $<70\%$ en <50 años
 - $<68\%$ en 50-59 años
 - $<66\%$ en 60-69 años
 - $<64\%$ en > 70 años
 - Niños: $<80-85\%$
 - El valor de la FEV1 % del valor predicho, indica la gravedad de la obstrucción
 - $>70\%$ leve
 - $60-69\%$ moderada
 - $50-59\%$ moderadamente grave
 - $40-49\%$ Grave

El desempeño técnico de estos dispositivos para monitoreo del FEV1 es ampliamente confiable con fines de diagnóstico y de seguimiento. Dado el carácter

fluctuante del proceso obstructivo, un resultado de espirometría normal en un paciente con una historia y síntomas sugestivos de asma no descarta la enfermedad. (1)

En pacientes con grados leves (intermitente y persistente) de asma, en muchas ocasiones la espirometría puede ser normal. A veces se logra finalmente demostrar el patrón obstructivo fluctuante con pruebas seriadas de función pulmonar. Por ello, si el diagnóstico es muy probable, sugerimos iniciar el tratamiento del asma aún con una espirometría normal. En pacientes con un diagnóstico probable o poco probable de asma, sugerimos intentar demostrar variabilidad en la obstrucción al flujo de aire con las pruebas de reversibilidad y la prueba de reto. (1,2)

Fluctuación de la obstrucción al flujo de aire: pruebas de reversibilidad.

En la misma sesión de espirometría se debe realizar una 2ª prueba 15-20 minutos posteriores a la administración de 400 µg (4 disparos) de salbutamol con aerocámara. Se documenta reversibilidad, si los resultados muestran un incremento del FEV1 de por lo menos el 12% y 200mL (para niños: sólo 12%). Si la prueba de reversibilidad con espirometría es negativa, pero la sospecha de asma es fuerte se procede a las otras pruebas para demostrar reversibilidad/ fluctuación de la obstrucción al flujo de aire, las que incluyen una prueba terapéutica. (1)

Otras pruebas para demostrar reversibilidad son las pruebas terapéuticas. Se considera una prueba positiva al demostrar un incremento de FEV1 > 12% y 200 mL con 6 semanas de dosis media de un corticoesteroide inhalado (200 µg BUD cada 12 horas) o 15 días de 40 mg al día de prednisona vía oral. Para niños el criterio para reversibilidad sólo es una mejora de FEV1 > 12%. (1,2)

Fluctuación de la obstrucción al flujo de aire: mediciones seriadas de PEF, se pueden emplear otras pruebas objetivas complementarias para demostrar la limitación variable al flujo de aire. Se puede medir el flujo espiratorio máximo (por sus siglas en inglés PEF, peak expiratory flow), que el paciente puede medir con un flujómetro en su domicilio cada mañana y noche durante 2 semanas. Una variabilidad del PEF mayor a 20% se considera positiva. Sin embargo, no es muy específica para asma (sensibilidad baja [~25%], especificidad media), por lo que probablemente tendrá mayor utilidad para el monitoreo del paciente con asma establecida, que para el diagnóstico inicial. Recientemente han salido al mercado espirómetros de bolsillo, con las cuales se puede obtener un monitoreo seriado en domicilio de FEV1. (1,2)

Pruebas de reto para demostrar hiperreactividad bronquial.

En caso de sospecha clínica de asma y pruebas de función pulmonar (casi) normales, en niños ≥ 6 años y adultos, se puede considerar el realizar pruebas de reto para documentar hiperreactividad bronquial (caída en ΔFEV1 postreto). Sin embargo, en México las pruebas de reto únicamente se realizan en algunas unidades de tercer nivel de atención médica, con insumos y personal adecuado para hacer los protocolos correctos. En caso de que se hagan pruebas de reto, las primeras en realizarse serán las de reto con ejercicio y las de reto para asma ocupacional, ya que

en ocasiones es importante reconocer al agente causal, incluso por razones legales. Estas pruebas se realizan sin tratamiento actual con corticoesteroides, ni datos de infección respiratoria alta. La decisión de realizar estas pruebas debe estar basada en el contexto clínico individual y una cuidadosa historia clínica. Son especialmente útiles en pacientes con síntomas de obstrucción de la vía aérea (tos, sibilancias, etc.), pero pruebas en reposo normales y con reversibilidad negativa en la espirometría o en pacientes con síntomas sólo después del ejercicio. ⁽¹⁾

Las pruebas indirectas (con solución salina hipertónica o manitol) sólo se sugieren para adultos. Se estima una sensibilidad media (en pacientes no tratados) y una especificidad alta, cuando se toma una caída del FEV1 > 15% del basal, como parámetro para considerar la prueba positiva para hiperreactividad bronquial.

Para los retos directos, particularmente con metacolina (PC20 < 8 mg/mL) se ha reportado sensibilidad alta y especificidad media, considerando la prueba positiva si se demuestra una caída del FEV1 de por lo menos 20% del basal con concentraciones de metacolina < 8 mg/mL. ^(1,2,5)

Marcadores de inflamación eosinofílica: eosinofilia sérica y medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

Una cantidad de eosinófilos en sangre periférica de > 0.4 × 10⁹/L o > 3%^{14,15} es un marcador de inflamación eosinofílica y por ello se relaciona a la gravedad del asma eosinofílica. Sugerimos utilizar la eosinofilia en sangre periférica, no para el diagnóstico de asma, sino como un marcador para el riesgo de exacerbaciones.

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) es un marcador indirecto de inflamación eosinofílica. Para el tercer nivel de atención se encuentra entre los estudios confirmatorios. En adultos con asma eosinofílica, no tratados, se ha reportado sensibilidad alta, pero especificidad media, porque también se encuentra elevado en otras patologías (p.ej. rinitis alérgica, bronquitis eosinofílica). ⁽¹⁾

Se puede considerar en casos de diagnóstico incierto con datos clínicos sugestivos, pero reversibilidad ausente o incompleta y pruebas de reto para hiperreactividad bronquial negativas. El rango normal para adultos < 25 ppb (y algunos reportan que para niños ≥ 6 años es de < 30 ppb). GINA recomienda no usarlo para el diagnóstico de asma.

La medición de la FeNO podría tener mayor utilidad como herramienta de monitoreo del asma establecida. Existe evidencia creciente que muestra que cuando el FeNO está incrementado, es más probable que el paciente tenga una respuesta positiva a los corticosteroides inhalados

Radiografía de tórax

En niños y adultos, estudios observacionales han concluido que la radiografía de tórax sólo será necesaria en ciertos casos, por ejemplo, con síntomas atípicos,

síntomas graves o datos clínicos que sugieran otros diagnósticos diferentes al del asma.

Diagnóstico de asma: pruebas confirmatorias en niños ≤ 5 años

Se podría intentar realizar una espirometría en niños de 5 años que ya coordinan bien su exhalación, pero no sugerimos su uso en menores de 5 años. Para niños de 2 a 5 años lo más recomendable es la prueba terapéutica con esteroide inhalado a dosis media (200-400 µg BUD equivalente/día) durante 6 semanas. En este grupo etario el criterio será la mejora en parámetros clínicos, dada la dificultad para obtener FEV1. ⁽³⁾

En niños ≤ 5 años se sugiere evitar pruebas de reto, ante la dificultad de obtener mediciones objetivas de obstrucción del flujo de aire y el potencial efecto irritativo de algunos agentes. Una excepción podría ser la prueba de reto con ejercicio, que es sencillo de hacer, reproducible y con especificidad alta, aún en el niño pequeño. Igual que con la prueba terapéutica, el criterio será el cambio en parámetros clínicos.

Interpretación de reto con ejercicio:

- Niños 2-5 años: (tos, disnea)
- Niños >6 años: caída de la FEV1 >12% del valor predicho
- Adultos: caída de la FEV1 > 10% basal

Asma alérgica: diagnóstico específico identificación del alérgeno causante.

En los pacientes con asma, en cualquier grupo etario recomendamos pruebas de alergia, siempre y cuando exista la sospecha de una patología alérgica IgE mediada: síntomas ante exposición a alérgenos (polvo casero, humedad, polen en el parque, gato, entre otros), síntomas que desaparecen al salir de su entorno o al retirarse del desencadenante alérgico, síntomas en ciertos meses del año o que tengan antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas, como por ejemplo rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica. Recomendamos se sometan a pruebas in vivo (preferentemente, pruebas cutáneas) o in vitro (en aquellos pacientes en los que no se puedan realizar las pruebas cutáneas) para determinar la presencia de IgE alérgeno-específica.

Diagnosticando asma y diagnóstico diferencial

Como resultado de los hallazgos de la historia clínica, la exploración física y las pruebas de función pulmonar, para demostrar obstrucción al flujo de aire y fluctuación en esta obstrucción, eventualmente completadas con pruebas más específicas, el médico tomará la decisión de iniciar el tratamiento de asma o buscar diagnósticos diferenciales.

Tabla 2. Principales diagnósticos diferenciales de asma	
Fibrosis quística	Anomalías de la vía aérea: - Traqueomalacia, - Anillo vascular
Bronquiectasias	Obstrucción laríngea
Discinesia ciliar	Tos psicógena
Enfermedad crónica pulmonar del prematuro	Tuberculosis pulmonar
Aspiración crónica, Disfagia	Enfermedad intersticial crónica
Aspiración de Cuerpo Extraño	Cardiopatías congénitas
Reflujo gastroesofágico	Tumores primarios o secundarios

Escenario sin posibilidad de realizar espirometría

Después de realizar una historia clínica detallada, combinada con la exploración física y la flujometría, el médico definirá si el diagnóstico de asma es muy probable, probable o poco probable. En pacientes con alta probabilidad de padecer asma, se puede iniciar el tratamiento una vez clasificado el control actual de la enfermedad, el riesgo futuro y la gravedad y con un seguimiento estrecho de los síntomas. Si no se obtiene la mejoría esperada con el tratamiento de control durante 6-8 semanas, recomendamos considerar diagnósticos diferenciales y/o referir al paciente a un nivel de atención médica superior. ^(1,2,5)

2.

Planteamiento del Problema

El asma es la enfermedad respiratoria inflamatoria crónica más prevalente en la infancia, cuyo diagnóstico se basa en el cuadro clínico y confirmación por pruebas de función respiratoria; el diagnóstico temprano contribuiría a modificar el curso natural de la enfermedad, ya que se ha asociado con una función pulmonar reducida en la niñez y que se prolonga hasta la edad adulta. El problema para el médico es saber que niños que comienzan con sibilancias en una etapa temprana de la vida, van a padecer la enfermedad a corto o mediano plazo.

3.

Pregunta de Investigación

¿Existe una correlación entre el índice predictivo de asma positivo y la presencia de obstrucción en la espirometría en los pacientes valorados en la consulta externa de neumología del Instituto Nacional de Pediatría?

4.

Justificación

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la niñez y un importante problema de salud pública a nivel mundial. La identificación temprana de los pacientes sintomáticos que desarrollarán asma es muy importante para el desarrollo de una estrategia de intervención temprana dirigida a cambiar el curso natural de la enfermedad; una de las estrategias para identificar a quienes tienen riesgo de padecer asma es el índice predictivo de asma, el cual se aplica a niños de 3 a 6 años, etapa en la cual aun no es posible realizar espirometría, por lo que resulta importante determinar a través del presente estudio de investigación establecer cuántos de ellos cumplían criterios para el IPA positivo y si presentaban obstrucción en la vía aérea a partir de los 6 años.

5.

Objetivos

Objetivo General

- i. Identificar la correlación de índice predictivo de asma positivo y presencia de obstrucción medido por espirometría en niños con diagnóstico de asma, atendidos en la consulta externa de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de tiempo del 01 de enero de 2010 al 28 de febrero de 2021

Objetivos Específicos

- ii. Determinar el porcentaje de pacientes con asma, que tuvieron índice predictivo de asma positivo.
- iii. Identificar el porcentaje de pacientes con asma, que tuvieron obstrucción al flujo aéreo con respuesta al uso de broncodilatador medido por espirometría de primera vez.

6.

Materiales y Métodos

- a. Clasificación de la Investigación
Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

- b. Población de Estudio
Para el estudio la muestra se hará a conveniencia, ya que se incluirán pacientes con diagnóstico de asma que acudieron a la consulta de externa de neumología pediátrica y a quienes se les realizaron pruebas de función respiratoria en el área de fisiología respiratoria del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de 01 de marzo de 2010 al 28 de febrero de 2021.

- c. Criterios de Inclusión:
 - i. Pacientes con expediente clínico completo y que cuenten con espirometría basal y broncodilatador.
 - ii. Pacientes con diagnóstico de Asma en rango de edad de 6 a 18 años.
 - iii.

- d. Criterios de Exclusión
 - i. Pacientes que no cuentan con expediente clínico completo ni con estudio de espirometría.
 - ii. Pacientes con otras patologías que presenten antecedente de prematurez, bajo peso para la edad gestacional, malformaciones de la vía aérea, enfermedades cardíacas, neurológicas, enfermedades respiratorias crónicas como fibrosis quística, discinesia ciliar y displasia broncopulmonar.

e. Tabla de Variables

Tabla 3.

Variable	Tipo de Variable	Escala de Medida	Unidad de Medida	Fuente de Información	Definición
Sexo	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino	Expediente Clínico	Condición orgánica que diferencia a los machos de las hembras
Edad	Cuantitativa	Continua	0-18 años	Expediente Clínico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico en años
Procedencia	Cualitativa	Nominal	1. Ciudad de México 2. Estado de México 3. Otro	Expediente Clínico	Origen, principio de donde se nace
Asma	Cualitativa	Nominal	1.- Positivo 2.- Negativo	Expediente Clínico	Enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, con síntomas variables como sibilancias, disnea, opresión en tórax, tos.
Espirometría	Cuantitativa	Nominal	1.- Normal 2.- Obstrucción de vía aérea 3.- Sugerente de Restricción	Expediente Clínico	Prueba de función respiratoria que mide flujos y volúmenes respiratorios, estándar de oro para medir la obstrucción en la vía aérea.
Índice Predictivo de Asma	Cualitativa	Nominal	1.- Positivo 2.- Negativo	Expediente Clínico	Índice utilizado en los primeros 3 años de vida, para la predicción de asma a los 6 y 13 años.
Antecedente de padres con diagnóstico de asma	Categoría	Nominal	1.- Madre o Padre con asma	Expediente Clínico	Padre o madre que tengan diagnóstico confirmado de asma

			2.- Padres sin asma		
Antecedente de diagnóstico de dermatitis atópica	Categoría	Nominal	1.- Antecedente de dermatitis atópica 2.- sin antecedente de dermatitis atópica	Expediente Clínico, basada en la historia clínica, signos y síntomas antes descritos de acuerdo al criterio clínico de un pediatra especialista en inmunología y alergias	Enfermedad atópica caracterizada por una reacción eczematosa de hipersensibilidad con lesiones en piel agrietada, irritada, eritema, edema
Antecedente de diagnóstico de rinitis alérgica	Categoría	Nominal	1.- Rinitis alérgica 2.- Sin rinitis alérgica	Expediente clínico, basada en la historia clínica, signos y síntomas antes descritos de acuerdo con el criterio clínico de un pediatra especialista en inmunología y alergias	Enfermedad caracterizada por síntomas de hipersensibilidad nasal: prurito, estornudos, rinorrea y obstrucción nasal, cuando es mediado por respuesta inmunológica se denomina rinitis alérgica
Eosinofilia	Categoría	Nominal	1.- Eosinofilia 2.- Sin eosinofilia	Expediente clínico Porcentaje igual o mayor a 4% en una biometría hemática realizada en el laboratorio del instituto nacional de pediatría	Eosinófilo es un leucocito de tipo granulocito proveniente de la médula ósea; responsable de funciones proinflamatorias, en las enfermedades alérgicas y célula efectora de hipersensibilidad. Contiene gránulos con histaminasa, que

					hidroliza la histamina, regulando así la respuesta alérgica.
Prueba cutánea de alergia a alimentos	Categoría	Nominal	1.- Pruebas cutáneas para alimentos positiva 2.- Pruebas cutáneas para alimentos negativas	Expediente clínico. Se considera prueba positiva o negativa, de acuerdo con el diámetro de la roncha, >3mm es positiva y <3mm es negativa	Método diagnóstico clínico <i>in vivo</i> , para demostrar de manera objetiva una reacción alérgica inmediata tipo 1 medidas por IgE
Prueba cutánea de alergia Aero-alergenos	Categoría	Nominal	1.- Prueba cutánea para aero-alergenos positiva 2.- prueba cutánea para aero-alergenos negativa	Expediente Clínico Se considera prueba positiva o negativa, con el diámetro de la roncha, >3mm es positiva y <3mm es negativa	Método de diagnóstico <i>in vivo</i> , para demostrar de manera objetiva una reacción alérgica inmediata tipo 1, mediada por IgE.

7.

Tamaño de la Muestra

Se incluirán a 200 pacientes con diagnóstico de asma y se hayan realizado espirometría en el área de fisiología respiratoria del instituto nacional de pediatría en el periodo de 01 de marzo de 2010 al 28 de febrero de 2021.

8.

Análisis Estadístico

Procedimiento:

- 1.- Se obtendrán los 200 expedientes clínicos en formato digital y físico
- 2.- Se identificarán los expedientes clínicos que cumplan los criterios de inclusión
- 3.- Se identificarán los pacientes que cumplan criterios para Índice Predictivo de Asma con base en el historial clínico
- 4.- Se revisarán las espirometrías que fueron realizadas al momento del diagnóstico, para identificar cuantos tenían obstrucción al flujo de aire (con la relación FEV1/FVC) y si presentaban reversibilidad tras la administración de broncodilatadores.
- 5.- De los resultados se procederá al análisis estadístico, en búsqueda de correlación entre la índice predictivo positivo y obstrucción medida por la espirometría.

Se aplicará la estadística descriptiva e inferencial. Así como se analizará las variables cuantitativas y cualitativas mediante la frecuencia, medidas de tendencia central y dispersión según la distribución, se buscará la correlación entre las variables de índice predictivo positivo y obstrucción en la espirometría mediante la Chi cuadrada (X^2), con análisis estadístico en Excel y SPSS.

9.

Resultados

Descripción de la población de estudio.

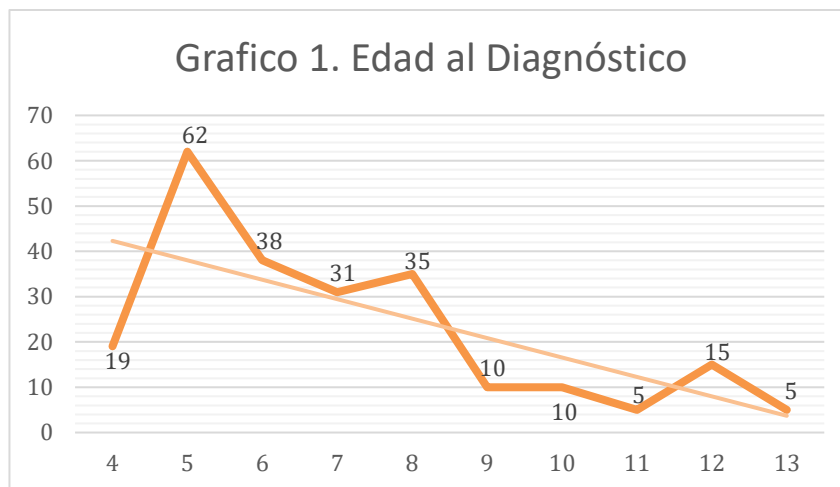
En el presente estudio se incluyeron un total de 230 pacientes, con el diagnóstico de asma, confirmado por espirometría y documentado en el expediente clínico que cumplieron con el criterio de inclusión.

Descripción de las variables sociodemográficas

Respecto al sexo de los participantes en el presente estudio, se encontró que 130 pertenecen al sexo masculino (57%) y 100 femenino (43%). (tabla 4)

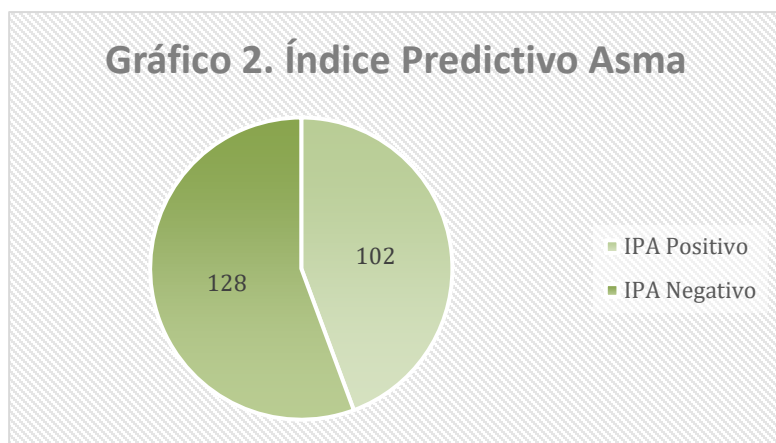
Masculino	Femenino	Total
130	100	230
57%	43%	

En cuanto al rango de edad al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 4 a 6 años (129), siendo la edad de 5 años (27%) el más frecuente del total de la población en estudio; con una posterior tendencia a la baja conforme pasan los años. Presentando ligero aumento en la adolescencia. (Gráfico 1)

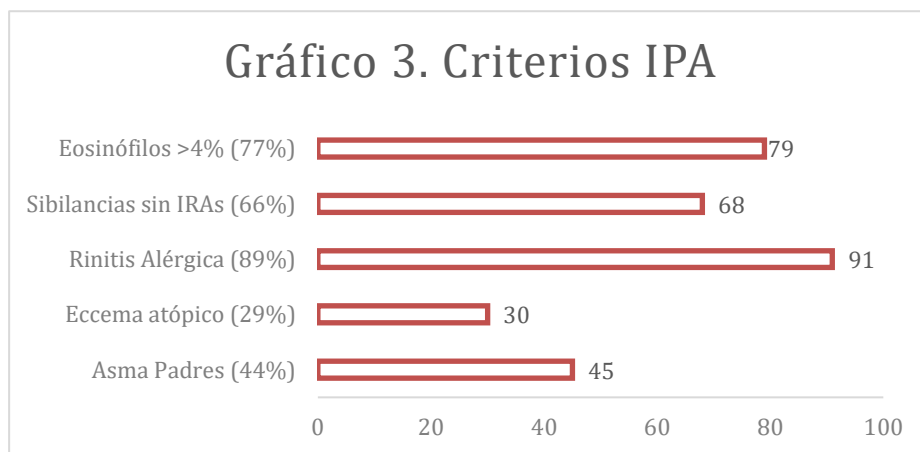


Descripción de las variables clínicas

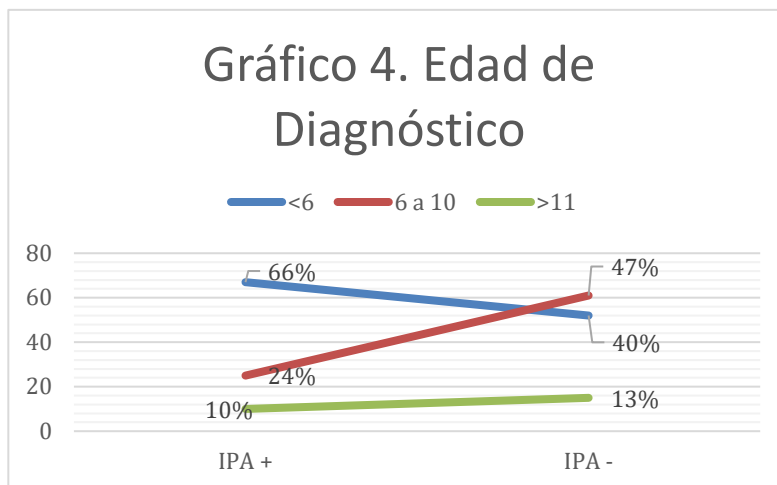
De acuerdo con la base de datos de la población estudiada, de los 230 pacientes, el 44% cumple los criterios para poder clasificarse como índice predictivo de asma positivo, el 56% se catalogó como índice negativo. (Gráfico 2)



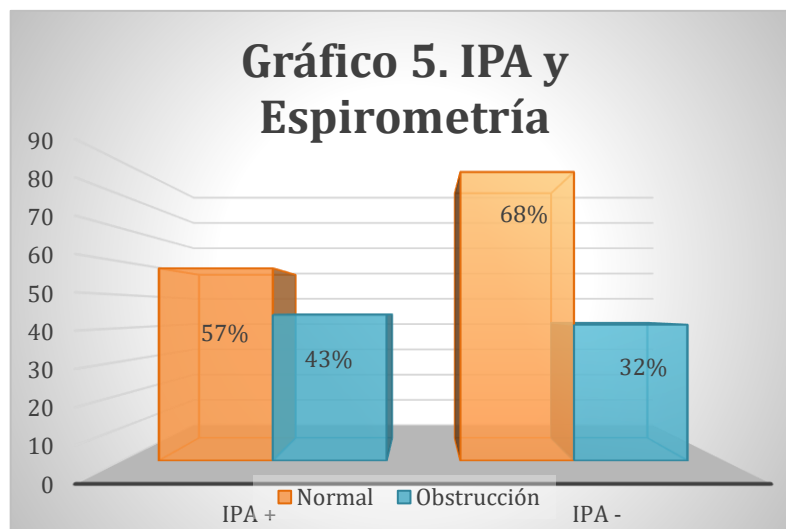
De los 102 pacientes que cumplen los criterios de índice predictivo de asma, 54% se basaron con uno de los criterios mayores y 46% con base a 2 o más criterios menores; dentro de los criterios mayores 45 tienen el antecedente de alguno de los padres con diagnóstico de asma y 30 pacientes tenían diagnóstico de eccema atópico; respecto a los criterios menores la rinitis alérgica es el más frecuente (89%) de todos los pacientes, seguido por la eosinofilia (77%) y las sibilancias antes de los 3 años (66%). (Gráfico 3)



Tomando en cuenta el índice predictivo de asma, es importante señalar que los pacientes con el índice positivo se manifiestan clínicamente a más temprana edad con un consecuente diagnóstico en los primeros 6 años (66%), 24% entre los 7 a 10 años y bajo porcentaje después de los 10 años (10%); respecto a los pacientes con índice negativo, si bien se manifiestan en los primeros años, la mayoría se diagnóstica entre los 7 a 10 años (47%), 40% antes de los 6 años y 13% más allá de los 11 años. (Gráfico 4)



Con el propósito de determinar si existe asociación entre el índice predictivo de asma positivo y la presencia de obstrucción al flujo (disminución de FEV1) medido en la espirometría al momento del diagnóstico, se revisaron los expedientes encontrando qué de los 102 pacientes con índice positivo, 58 tenían una espirometría inicial normal, y 44 con algún grado de obstrucción; comparándolo con los pacientes con índice negativo 87 tenían espirometría normal y 41 con algún grado de obstrucción.



Análisis estadístico.

Una vez agrupados los datos procedimos a realizar el análisis estadístico, tomando las dos variables categóricas o cualitativas, IPA y espirometría (normal u obstrucción), con resultado de X^2 0.083, concluyendo que ambas variables son independientes, no existe una correlación significativa entre ellas.

5.- Tabla cruzada IPA*Espirometría				
Recuento				
		Espirometría		Total
		normal	obstrucción	
IPA	negativo	87	41	128
	positivo	58	44	102
Total		145	85	230

Tabla 6.- Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.005	1	.083		
Corrección de continuidad	2.547	1	.110		
Razón de verosimilitud	3.000	1	.083		
Prueba exacta de Fisher				.099	.055
N de casos válidos	230				

10.

Discusión

Las características demográficas observadas en este estudio reportan que la mayoría de los pacientes en seguimiento de consulta externa, con diagnóstico de asma, son del sexo masculino (57%), observando en ambos sexos una mayor incidencia de diagnóstico en edad escolar (52%), con menor proporción de pacientes en la adolescencia, con una media de 6.9 años, lo que concuerda con la epidemiología internacional y nacional. ⁽¹⁾

El índice predictivo El API se desarrolló a principios de los años 2000, utilizando datos de la cohorte del Estudio respiratorio infantil de Tucson, se basó en factores que se encontraron durante los primeros 3 años de vida para predecir asma en la edad escolar ⁽¹⁵⁾. De nuestra población estudio (n=230), 102 (44%) pacientes cumplieron criterios para un índice positivo, que concuerda con el 23.6% y 40% reportado por los estudios publicados por el Dr. Castro-Rodríguez y por el Dr. Krusemark, respectivamente ⁽²⁰⁻³¹⁾.

Cabe resaltar que de los criterios mayores y menores para categorizar el índice como positivo, dentro de nuestro estudio demostramos que los criterios menores son más frecuentes que los mayores, destacando la rinitis alérgica en 90%, seguido por la eosinofilia periférica en 77% de los casos, de los criterios mayores el diagnóstico de asma en alguno de los padres en 45% y 30% eccema atópico, lo que difiere de lo reportado en el estudio del Dr. Castro-Rodríguez donde la rinitis alérgica ronda cerca de los 17% seguido de las sibilancias tempranas en 15%, siendo los criterios mayores los más frecuentes, asma en padres de 52% y eccema atópico en 11%; cabe mencionar que si bien este índice ayuda a predecir el asma futura, habría que tomar en cuenta los factores genéticos, regionales al momento de usarlo como guía y es necesario complementar con más estudios prospectivos para validarlo en nuestra región. ⁽²⁰⁾

Si bien a partir de la publicación del índice predictivo de asma, se han generado distintas modificaciones al mismo, agregándole más variables de estudio, como los son las pruebas cutáneas en búsqueda de aeroalérgenos o alergias alimentarias, marcadores bioquímicos, exposición a contaminantes, entre otros, con la finalidad de incrementar su sensibilidad y especificidad, en nuestro medio existen limitantes para la realización de estos biomarcadores o pruebas cutáneas.

En cuanto al momento de diagnóstico destacamos que los pacientes con diagnóstico de asma y que cuentan con índice predictivo positivo, tiene mayor probabilidad de ser diagnosticados a los 6 años 66% (n=67), a diferencia de los pacientes con índice negativo, cuyo diagnóstico se realizó entre los 6 y 10 años 47% (n=61), lo que concuerda con lo reportado por el Dr. Castro- Holberg

et al, que un índice positivo incrementa el riesgo a 7 veces de asma activa a los 6-11 años. ⁽³²⁾

Si bien múltiples publicaciones han establecido disminución de la función respiratoria a temprana edad, como la describe el Dr. Arikoglu T, et al, que mediante Oscilometría de impulso, los niños con IPA positivo tiene niveles de R5-R20% significativamente más altos en comparación con IPA negativos, en otro estudio el Dr. Bisgaard H, et al mediante espirometría forzada neonatal y provocación con metacolina, sugieren que un 40% del déficit del flujo de aire asociado con el asma está presente al nacer, mientras que el 60% restante se desarrolla con enfermedad clínica a los 7 años, ^(33, 34); la espirometría es auxiliar diagnóstico más utilizado en nuestro medio en los pacientes con asma, por su accesibilidad y menor coste.

Tomando en cuenta estas consideraciones se estableció el objetivo en la presente investigación de encontrar una relación entre la presencia de índice predictivo de asma y obstrucción medido por la espirometría, encontramos que de los 102 pacientes con índice positivo, 43% (n=44) tiene algún grado de obstrucción al flujo de aire contra el 57% con espirometría normal, si los comparamos con los pacientes con índice negativo, el 38% (n=41) presentaba algún grado de obstrucción al flujo contra un 62%% con espirometría normal; nuestros datos coinciden con lo reportado por los Dres. Lezana V, et al, quienes realizaron oscilometría de impulso y espirometría a pacientes preescolares con sibilancias tempranas e IPA positivo, no encontraron diferencias en la función pulmonar basal y la respuesta post-broncodilatador al salbutamol, lo mismo reportado por el Dr. Harrison, et al, mediante la realización de oscilometría de impulso y pletismografía, no hubo diferencias significativas en la función pulmonar inicial o la respuesta broncodilatadora, evaluada por cualquiera de las técnicas, entre aquellos con antecedentes de sibilancias y los controles sanos. ^(35, 36)

11.

Conclusiones

Teniendo en consideración que el asma es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en la infancia, es necesaria la implementación de distintas herramientas diagnosticas, ya sean clínicas o funcionales, que permitan un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento oportuno, con la finalidad disminuir el ausentismo escolar, la atención en los servicios de urgencias y carga de gastos en salud pública, además del riesgo de deterioro en la función pulmonar en cuanto más se retrase el diagnóstico.

El índice predictivo de asma surge como una herramienta diagnostica útil para predecir quienes, de los pacientes con antecedentes de sibilancias

tempranas, asociados o no atopia, desarrollaran asma entre los 6 y 13 años de vida, en México al contar con una población tan heterogénea, es necesaria la realización de estudios para validarla en nuestro medio.

Con nuestra investigación buscamos darle más valor diagnóstico al índice predictivo de asma, al implementar el uso de pruebas funcionales a temprana edad, ya que, en nuestro medio resulta complicada la accesibilidad a realizar pruebas cutáneas o buscar biomarcadores. La espirometría es la prueba funcional respiratoria, aceptada a nivel internacional y con base a las guías de renombre, para el diagnóstico y seguimiento en el asma, tanto por accesibilidad, practicidad y costo; poco más de la mitad de nuestra población de estudio presentan una prueba funcional de espirometría dentro de los parámetros normales, así mismo, encontramos diferencias en cuanto al predominio de los criterios menores respecto a los mayores, es necesario tomar con cautela estos datos y dejamos abierta la posibilidad de tomar esta investigación como base, para que en un futuro cercano, estos criterios, se ajusten más a las características de nuestra población, con estudios prospectivos y la implementación de otras pruebas funcionales como seguimiento y diagnóstico.

12.

Cronograma de Actividades

Actividad	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021
Revisión Bibliográfica								
Elaboración de Protocolo								
Entrega y revisión por grupo académico								
Revisión de expedientes y recolección de información								
Análisis de resultados								
Redacción de manuscrito								
Publicación de resultados								

13.

Consideraciones Éticas

Se considera un estudio sin riesgo para los pacientes dada su naturaleza observacional descriptiva retrospectiva, por lo que no se requiere toma de consentimiento informado. La información será tomada del expediente electrónico de cada paciente, se establecerá una base de datos que permita identificar los pacientes sin revelar su identidad, la información únicamente será utilizada para fines investigativos y académicos.

14.

Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020.
2. Guía Mexicana del Asma 2017; Revista Neumología y Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Neumol Cir Torax, Vol. 76, Suplemento 1, 2017
3. Del Río-Navarro Blanca Estela, Emilia María Hidalgo-Castro, Juan José Luis Sienra-Monge. Asma, artículo de revisión, 2008. Boletín Médico del Hospital Infantil de México; Vol. 66, enero-febrero 2009
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. ¡Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco OSTEBA; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
5. Guía Española para el Manejo del Asma, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), 2020
6. Diagnóstico y manejo del Asma en menores de 18 años en el primero y segundo nivel de atención. México, Secretaría de Salud; 3/10/2013
7. James DR, Lyttle MD. British guideline on the management of asthma: SIGN Clinical Guideline 141, 2014. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016;101(6):319-322.
8. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. Rev Alerg Mex. 2017;64 Supl 1:s11-s128.
9. Teper AM. Asma Bronquial, Clasificación y Tratamiento; Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Centro Respiratorio Buenos Aires, Argentina. 2012.

10. Navarrete-Rodriguez E, Sienna-Monge JLL, Pozo-Beltran CF. Asma en pediatría. Servicio de Alergia e Inmunología. Clínica Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México; Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM Vol. 59, n.o 4, Julio-Agosto 2016.
11. Callén Blecua M, Mora Gandarillas I. Manejo integral del asma. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 503-12.
12. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):661-666.
13. Del Rio-Navarro B, Berber A, Sienna-Monge JJ. Relación de la obesidad con el asma y la función pulmonar. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 2011;68(3):171-183.
14. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butron JL, Sanchez-Gonzalez A, et al. [ARIA Mexico 2014. Adaptation of the Clinical Practice Guide ARIA 2010 for Mexico. Methodology ADAPTE]. *Revista Alergia México* 2014;61 Suppl 1:S3-S116.
15. Castro-Rodríguez J a. Factores de riesgo para asma infantil. *Neumol Pediatr* [Internet]. 2006;1(18):55–8. Available from: <http://www.neumologia-pediatria.cl/pdf/200612/FactoresRiesgo.pdf>
16. Evelyn Krause G.* KGB. Asociación del índice predictivo de asma y presencia de la enfermedad en niños de la comuna de Valdivia. *Rev Chil ena Enfermedades Respir.* 2015;31:8–16.
17. Predicción del futuro de un niño con sibilancias. *Rev Mex Pediatr* 2010;17(3):105–10.
18. Pérez Yarza EG, Sardón Prado O, Korta Murua J. Sibilancias recurrentes en menores de tres años: evidencias y oportunidades. *An Pediatría* [Internet]. 2008;69(4):369–82.
19. Guibert T, Morgan W, Krawiec M, Lemanske R, Szeffler S, Larsen G y col. La Estudio de prevención del asma temprana en niños: diseño, justificación y métodos para la Red de Educación e Investigación sobre el Asma Infantil. *Ensayos de Control Clin.* 2004; 25 (3): 286-310
20. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr.* 2019; 7: 320.
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. Szefler 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, Mitchell EA. Risk factors for asthma: 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): 99-1
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 y col. Is physician diagnosed allergic rhinitis a risk factor for the development of asthma? *Allergy.* 2001; 65 (8): 1049-1055.
31. Wi, C.-I., Krusemark, E. A., Voge, G., Sohn, S., Liu, H., Ryu, E., ... Juhn, Y. J. (2018). Usefulness of asthma predictive index in ascertaining asthma status of children using medical records: An explorative study. *Allergy*, 73(6), 1276–1283. doi:10.1111/all.13403.
32. Castro-Rodríguez, Holberg, Wright, et al. Recognizing Early Asthma in Children; *Am J Respir Crit Care Med* Vol 162. pp 1403–1406, 2000
33. Arikoglu T, et al. Asthma predictive index in relation to respiratory mechanics by impulse oscillometry in recurrent wheezers. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018
34. Bisgaard H, Jensen SM, Bønnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:1183-9.

35. Lezana V, et al. Airway tone dysfunction among pre-schoolers with positive asthma predictive index: A case---control study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016
36. Harrison J, Gibson AM, Johnson K, Singh G, Skoric B, Ran-ganathan S. Lung function in preschool children with a history of wheezing measured by forced oscillation and plethysmographic specific airway resistance. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1049---56.