



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRÍA

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN:

**CORRELACIÓN ENTRE FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO Y PULMONARY INDEX
SCORE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRISIS ASMÁTICA ATENDIDOS EN EL
SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO IZTAPALAPA EN EL
PERIODO COMPRENDIDO DE NOVIEMBRE 2021 A MAYO DE 2022.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA

PRESENTADO POR
MARILYN TONANCI GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA CAROLINA MUÑOZ PEREA NEUMÓLOGA PEDIATRA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



Correlación entre flujo espiratorio máximo y Pulmonary Index Score en pacientes pediátricos con crisis asmática atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Pediátrico Iztapalapa en el periodo comprendido de Noviembre 2021 a Mayo de 2022.

Autor: Marilyn Tonanci González Hernández

Vo.Bo.

Dr. Luis Ramiro García López

Profesor Titular de Especialización en Pediatría

Vo.Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Directoras de tesis

Dra. Carolina Muñoz Perea

Médico adscrito de Neumología Pediátrica del Hospital Pediátrico
Azcapotzalco

Índice

I. Resumen	6
II. Marco teórico	9
2.1 Antecedentes.....	20
III. Planteamiento del problema.....	21
IV. Justificación	22
V. Hipótesis	23
VI. Objetivo General	23
VII. Objetivos Específicos	23
VIII. Metodología.....	24
8.1. Tipo de estudio.....	24
8.2 Población de estudio	24
8.3 Muestra	24
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.....	24
8.5 Variables	25
8.6 Medición e Instrumentos de medición.....	26
IX. Implicaciones éticas	27
X. Resultados	28
XII. Conclusiones.....	8
Anexos.....	9
XIII. Bibliografía	13

I. Resumen

Título: Correlación entre flujo espiratorio máximo y Pulmonary Index Score en pacientes pediátricos con crisis asmática atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Pediátrico Iztapalapa en el periodo comprendido de Noviembre 2021 a Mayo de 2022.

Antecedentes: El asma es una enfermedad asociada a hiperreactividad de las vías respiratorias caracterizada por la inflamación crónica que presenta sibilancias, tos, dificultad respiratoria y opresión tóraca.

Objetivo: Determinar la correlación entre el flujo espiratorio máximo y Pulmonary Index Score.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal.

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva y se calcularon las variables y se comparan las variables continuas independientes con prueba T de student o U de Mann Withney, las variables dicotómicas se evaluarón con X² o prueba exacta de Fisher, se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para corroborar la normalidad de la distribución. Se usó la función de correlación de Pearson para evaluar la correlación entre la variación del FEM y la puntuación de Pulmonary score index.

Resultados: Existe una correlación negativa y significativa ($r = -0.706$, $p < 0.001$) entre Pulmonary Index Score (PIS) y el porcentaje del flujo respiratorio máximo (FEM).

Conclusión: La clasificación de gravedad de crisis asmática con flujo espiratorio máximo y pulmonary score correspondieron principalmente a crisis asmáticas moderadas. A mayor escala clínica de PSI, a mayor puntuación de PSI se obtendrá un porcentaje de flujo respiratorio cada vez más bajo de FEM.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea que suele asociarse con hiperreactividad de las vías respiratorias a estímulos directos o indirectos y se caracteriza por la presencia de inflamación crónica de las vías respiratorias con presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo y en intensidad, acompañada una limitación variable del flujo de aire espiratorio. La hiperreactividad de las vías respiratorias y la inflamación generalmente persisten, incluso cuando los síntomas están ausentes, pero se normalizan posterior al tratamiento (Reddel et al, 2021).

En 2020 se estimó que 300 millones de personas en todo el mundo son portadores de asma (Stern et al, 2020); por lo tanto, sigue siendo la enfermedad crónica más común responsable de una morbilidad y mortalidad significativas a nivel mundial (Serebrisky, 2019). En México, con el Cuestionario Diagnóstico de Asma para Estudios Epidemiológicos en alumnos escolares y adolescentes, se encontró una prevalencia de asma de 14 % en Puebla, Puebla; 17 % en Tulancingo, Hidalgo; 14 % en Cancún, Quintana Roo; 7 % en Tlaxcala, Tlaxcala; 14 y 11.9 % en Cuernavaca, Morelos. En un estudio realizado en la zona fronteriza de Estados Unidos y México en escuelas de educación media, con el cuestionario de ISAAC se encontró una proporción mayor de asma en estudiantes de origen mexicano en escuelas de Arizona: 25.8 % versus 8.4 % en escuelas de Sonora, México, y de sibilancias en los últimos 12 meses de 16.9 % y 9.6 % respectivamente (Mancilla-Hernández et al, 2019).

El diagnóstico de asma es clínico con base en la presencia de dos o más de los siguientes síntomas clave: sibilancias, tos (usualmente seca, paroxística y de predominio nocturno), disnea y sensación de opresión torácica (Russell et al, 2017); pero es necesario evidenciar la limitación al flujo de aire con estudios de función pulmonar como la espirometría, flujometría y/o prueba de reto (Larenas-Linneman D et al, 2021).

Como se ha comentado, el diagnóstico se confirma al evidenciar la limitación al flujo de aire espiratorio con pruebas de función pulmonar. Sin embargo, su accesibilidad y costo dependen directamente de cada unidad médica (Kuruvilla et, 2019). Si bien la espirometría es el “gold estándar” para el diagnóstico de obstrucción reversible (Gans, M. D. et al, 2020) (Boonpiyathad, T et al, 2019), en aquellos pacientes a los que no se les puede realizar la espirometría, se debe considerar realizar la medición del flujo espiratorio máximo (Akar-Ghibril, N et al, 2020) reportando reversibilidad positiva si el valor del FEM post-broncodilatador se modifica en más de un 20% con respecto al valor inicial de la flujometría (Turan et al, 2021), (Kim et al, 2018).

Otros estudios bioquímicos que sirven como auxiliares para el diagnóstico de asma en niños son: la determinación de eosinófilos en sangre ≥ 4 % ó $\geq 300/\mu\text{L}$ (Esta et al, 2020); Inmunoglobulina E (IgE) total elevada o IgE específica positiva a aeroalérgenos y la fracción exhalada de óxido nítrico ≥ 35 ppb (Naja et al, 2018). Sin embargo, de igual manera, su accesibilidad y costo dependen de la unidad médica (Plaza et al, 2022).

La determinación del nivel de control del asma se determina por el cuestionario Asthma Control Test (ACT), el cual está integrado por cinco preguntas acerca de los síntomas y el uso de medicamento de rescate en las últimas cuatro semanas; donde una puntuación <

20 indica mal control (Robledo- Aceves et al, 2018). Para definir el nivel de gravedad, el médico debe basarse en el escalón de tratamiento para mantener el asma controlada (Danvers et al, 2020). Se encuentra clasificado como asma leve, (paso 1 a 3 de GINA), es decir, el paciente necesita un tratamiento con dosis baja de corticoesteroide inhalado (CSI). Estos pacientes pueden manejarse en cualquier nivel de atención. Asma moderada (paso 4 de GINA), si hay necesidad de dosis medias de CSI para mantener el control; estos pacientes deben ser tratados por médicos especialistas en patologías de las vías respiratorias bajas y en manejo de inflamación. Finalmente, asma grave (paso 5), si hay necesidad de CSI dosis alta o corticosteroide oral para mantener el control del asma (Dobra, R & Equi, A, 2018).

Por otra parte, se define como crisis asmática al empeoramiento de los síntomas que requiere cambio en el tratamiento actual y que ocasiona modificaciones transitorias en la función pulmonar(1). Existen múltiples herramientas para clasificar las exacerbaciones de asma como Pulmonary Index Score y la escala de gravedad establecida por la GINA donde se toma en cuenta las pruebas de función pulmonar(Mehta et al, 2020). Dentro de la clasificación establecida por la Iniciativa global contra el asma esta la determinación de FEV1 con espirometría y el Flujo espiratorio máximo medido con flujometría. Sin embargo, en las unidades hospitalarias de México existe poca disponibilidad de un espirómetro, por lo cual, utilizar el flujo espiratorio máximo podría demostrar ser una herramienta adecuada para una clasificación objetiva de las exacerbaciones de asma, lo que permitirá mejorar la atención médica y de esta manera disminuir la mortalidad por asma (Feng & Shang, 2021).

El flujo espiratorio máximo es una prueba de mecánica respiratoria que evalúa el flujo espiratorio más alto que el niño puede producir mediante un medidor de flujo máximo La tasa de flujo máxima generalmente ocurre dentro de los primeros 200 ms de espiración y se mide convencionalmente en litros por minuto(10). El beneficio del medidor de flujo máximo es que es barato, liviano, manual y las mediciones son fáciles de realizar. Hay estudios que muestran una correlación razonable entre FEV1 y PEF, siendo la correlación de Pearson superior a 0,773 que respalda el uso de PEF en directrices nacionales e internacionales(Mehta B, 2020).

El Pulmonary Index Score modificado es un método cuantitativo para evaluar las condiciones respiratorias en sujetos asmáticos propuesto que consta de 6 ítems de evaluación, que incluyen frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, uso de músculos accesorios, relación de flujo inspiratorio-espiratorio, grado de sibilancias y saturación de oxígeno en el aire ambiente, se otorga una puntuación de acuerdo a los hallazgos y clasifica la gravedad en leve de 0 a 3 puntos, moderada de 4 a 6 y grave de 7 a 9 puntos(Feng, Y., & Shang, Y. X. 2021)..

II. Marco teórico

1. Definición

La iniciativa global contra el asma, GINA, define el asma como una enfermedad heterogénea que suele asociarse con hiperreactividad de las vías respiratorias a estímulos directos o indirectos y se caracteriza por la presencia de inflamación crónica de las vías respiratorias con presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo y en intensidad, acompañada una limitación variable del flujo de aire espiratorio. La hiperreactividad de las vías respiratorias y la inflamación generalmente persisten, incluso cuando los síntomas están ausentes, pero se normalizan posterior al tratamiento (Reddel et al, 2021).

2. Epidemiología y prevalencia del asma

En 2020 se estimó 300 millones de personas en todo el mundo quienes sufren de asma por lo tanto sigue siendo la enfermedad crónica más común responsable de una morbilidad y mortalidad significativas a nivel mundial. Existen en múltiples países, estudios de prevalencia tal es el caso del Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños (ISAAC) que utilizó encuestas estándar realizadas entre muestras representativas de niños en edad escolar en dos grupos de edad (6 a 7 y 13 a 14 años) en 61 países. La fase uno de ISAAC identificó grandes variaciones en la prevalencia de los síntomas de asma, rinitis y eccema, con diferencias de 20 y 60 veces entre centros, esto sugiere que los factores ambientales pueden explicar las amplias variaciones en la prevalencia del asma (Stern et al, 2020) además en ISAAC reveló a los países con alta prevalencia (29–32 %) se ubicaban en el sudeste asiático, América del Norte y América Latina. La Fase III del estudio también mostró que los países de habla inglesa y los países de América Latina tenían las tasas más altas de asma (Serebrisky, 2019).

En Latinoamérica también existen amplias variaciones de la prevalencia: en Esmeralda, Ecuador, la prevalencia de sibilancias en 2019 fue de 9.4 % en 2510 escolares. En Bolivia, en la provincia de Oropeza se reportó una prevalencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses de 16 % en zonas urbanas. En 2002, la prevalencia de asma en Santiago de Chile fue de 18 % en escolares de siete a 13 años de edad. En Brasil se registró una prevalencia alta de asma: 24.3 % en niños y 19 % en adolescentes. En Buenos Aires, Argentina, se reportó una prevalencia de asma de 15.4 % en niños entre seis y siete años y de 9.9 % en adolescentes entre 13 y 14 años. En Costa Rica se registró asma actual en 27.3 % y asma alguna vez en 23.2 % de 2436 encuestados. Mientras que en México, con el Cuestionario Diagnóstico de Asma para Estudios Epidemiológicos en alumnos escolares y adolescentes se encontró una prevalencia de asma de 14 % en Puebla, Puebla; 17 % en Tulancingo, Hidalgo; 14 % en Cancún, Quintana Roo; 7 % en Tlaxcala, Tlaxcala; 14 y 11.9 % en Cuernavaca, Morelos. En un estudio realizado en la zona fronteriza de Estados Unidos y México en escuelas de educación media, con el cuestionario de ISAAC se encontró una proporción mayor de asma en estudiantes de origen mexicano en escuelas de Arizona: 25.8 % versus 8.4 % en escuelas de Sonora, México, y de sibilancias en los últimos 12 meses de 16.9 % y 9.6 % respectivamente (Mancilla-Hernández et al, 2019).

De acuerdo a lo reportado por la CDC para visitas al consultorio médico y hospitalizaciones relacionadas con el asma destaca el efecto de la morbilidad del asma en los EE. UU. En

2016, 1,8 millones de personas visitaron un servicio de urgencias para recibir atención relacionada con el asma donde 189 000 personas fueron hospitalizadas a causa del asma. En 2001, el 61,7 % de los niños y el 53,8 % de los adultos con asma tuvieron al menos un ataque de asma en los 12 meses anteriores, en comparación con el 51,6 % y el 43,6 % en 2017, respectivamente. La tasa de hospitalización relacionada con el asma fue de 5,9 por 10.000 en 2016. La tasa de muertes por asma disminuyó de 15,0 por millón de habitantes en 2001 a 11,2 muertes por millón de habitantes en 2008. Hay un impacto público económico nacional definido del asma en el mundo (Stern et al, 2020). El asma actual es más frecuente entre los adultos que viven en hogares con ingresos inferiores a \$15 000 (13,3 %). El costo total estimado del asma para la sociedad, incluidos los gastos médicos (\$50 100 millones al año), la pérdida de productividad resultante de faltar al trabajo y a la escuela (\$3 800 millones al año) y la muerte prematura fue de \$56 000 millones dólares en 2007 (Russell et al, 2017).

3. Fisiopatología

La inmunopatología del asma implica la activación de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo para estimular la inflamación crónica de las vías respiratorias. La inflamación crónica de las vías respiratorias provoca posteriormente edema de las vías respiratorias, hipersecreción de moco, taponamiento de moco y remodelación de las vías respiratorias. El proceso de remodelación de las vías respiratorias está impulsado por la fibrosis subepitelial, el engrosamiento e hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias, la angiogénesis y las glándulas mucosas (Russell et al, 2017). De esta manera se describen 3 importantes características en la enfermedad:

- Inflamación de las vías respiratorias
- Hiperreactividad bronquial
- Remodelación de la vía aérea (Larenas-Linneman D et al, 2021).

Estos cambios estructurales permanentes causados por la inflamación de las vías respiratorias son identificados como endotipos del asma donde se describen predominantemente 2:

- Inflamación Tipo 2 o Th2
- Sin inflamación tipo 2 o no Th2

3.1. Inflamación tipo 2

El asma mediada por Th2 o eosinofílica, es el perfil inflamatorio dominante en todo el espectro del asma y es inducida por la sensibilización a alérgenos, dentro de este mecanismo inmunológico se incluyen a su vez dos endotipos: asma alérgica y asma eosinofílica no alérgica. Se origina en el epitelio de las vías respiratorias donde la barrera epitelial desregulada facilita la translocación de alérgenos, contaminación del aire y virus, lo que lleva a la liberación de alarminas como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33. TSLP prepara las células dendríticas para inducir la diferenciación de las células T vírgenes en células Th2. Las células Th2 activan las células B a través de IL-4 para diferenciarse en células plasmáticas que generan la IgE necesaria para las respuestas de los mastocitos a los alérgenos. Las alarminas IL-25 e IL-33 pueden activar las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2), mastocitos, eosinófilos y basófilos. Las ILC2 activadas,

como las células Th2, producen IL-5 e IL-13. IL-5 promueve la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos. IL-13, IL-4 y mediadores inflamatorios de mastocitos, basófilos y eosinófilos tienen efectos sobre la hiperreactividad de las vías respiratorias, hipertrofia del músculo liso, y remodelación de las vías respiratorias. Las células dendríticas activadas (DC) inducen la expresión patogénica Th2 en presencia del factor de transcripción maestro GATA-3. Las citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13 secretadas por las células Th2, que se manifiesta como títulos elevados de anticuerpos IgE y eosinofilia. Finalmente los eosinófilos activan los fibroblastos bronquiales a través de la producción de factores profibróticos y se asocian con características de remodelación, en particular, el engrosamiento de la membrana basal. Sus factores inflamatorios favorecen la contractilidad del músculo liso de las vías respiratorias e inhiben su relajación. Los cisteinil leucotrienos (CysLT) son potentes broncoconstrictores que contribuyen a la producción de citocinas de tipo 2 en las ILC2 al actuar en sinergia con la IL-33 (Kuruvilla et al, 2019), de esta manera los mastocitos dependientes de IgE se activan y los eosinófilos se reclutan en los pulmones (Gans, M. D. et al, 2020) y, finalmente, se produce una inflamación persistente de las vías respiratorias y síntomas de asma (Boonpiyathad, T et al, 2019).

La inflamación no Th2 se caracteriza por inflamación neutrofílica dada por neutrófilos en el esputo > 40 a 60% o paucigranulocítica es decir, niveles normales de eosinófilos y neutrófilos en el esputo y falta de respuesta a la terapia con corticosteroides (Russell et al, 2017). El asma T2 bajo se ha relacionado con la activación de las células Th1 y/o Th17 así mismo desequilibrio de las células Th17/Treguladoras (Boonpiyathad, T et al, 2019).

El asma neutrofílica grave se ha asociado con la infección crónica por bacterias atípicas, la obesidad, el tabaquismo, contaminación que generan estrés oxidativo y alteraciones del músculo liso por lo tanto estos factores ambientales son los principales desencadenantes de la respuesta inflamatoria y daño al epitelio respiratorio (Kim et al, 2018).

La respuesta Th1 típicamente se activa en infecciones, particularmente virus. Los virus aumentan el interferón- γ y la interleucina (IL) 27, que ayudan a eliminar el patógeno pero también están involucrados en la inflamación de las vías respiratorias (Gans, M. D. et al, 2020), además genera elevación IFN- γ que se asocia con alta resistencia de las vías respiratorias, aumento de los infiltrados inflamatorios y refractariedad a los corticosteroides. Por lo tanto los corticosteroides pueden no solo ser ineficaces en estos pacientes, sino que en realidad pueden exacerbar el estado inflamatorio subyacente a través de un mayor reclutamiento de Th1 (Boonpiyathad, T et al, 2019).

El asma Th17 alto se caracteriza generalmente por un fenotipo refractario dependiente de esteroides. Las células Th17 expresan citocinas como IL-17A, IL-17F e IL-22, que a su vez promueven la liberación de una variedad de otras citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, predominantemente de los neutrófilos, pero también de las células epiteliales y endoteliales vasculares, fibroblastos y eosinófilos. IL-17A/IL-22 contribuye a la patología del asma al aumentar la proliferación de células del músculo liso y la IL-17A también impulsa la deposición de colágeno (Akar-Ghibril, N et al, 2020).

Los fenotipos del asma mas descritos son asma alérgica de aparición temprana, asma eosinofílica de inicio tardío, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, asma no alérgica y obstrucción del flujo de aire causada por obesidad (Kuruvilla et al, 2019).

El asma alérgica de aparición temprana es el fenotipo característico del asma. La presentación varía de leve a grave, y es el resultado de la evolución durante la infancia. Este fenotipo se distingue del asma no atópico con T2 alto por las pruebas cutáneas de alergia positivas y el aumento de la IgE sérica específica. Debido a su etiología inducida por alérgenos presenta prueba cutánea positiva para aeroalérgenos o presencia de Ig E específica de alérgeno e inflamación eosinofílica en el esputo (> 3% del recuento total de células) (Akar-Ghibril, N et al, 2020).

El asma eosinofílica de inicio tardío es un subgrupo de asmáticos con T2 alto con enfermedad de inicio en la edad adulta tiene un fenotipo eosinofílico resistente a los esteroides ya que no mejora con el tratamiento con ICS en aproximadamente la mitad de los asmáticos, y estos pacientes son mayores y tienen un asma más grave con obstrucción fija del flujo de aire. Este fenotipo generalmente se caracteriza por eosinofilia prominente en sangre y esputo refractaria al tratamiento con corticosteroides inhalados/orales. Por lo general, no hay evidencia de atopia, pero se caracteriza por una producción intensa de IL-5 e IL-13 impulsada por ILC2. Algunos de estos pacientes tienen neutrofilia en el esputo además de eosinofilia, lo que implica interacciones Th2/Th17. Estos pacientes generalmente también tienen FeNO elevado e IgE sérica total normal o elevada (Gans, M. D. et al, 2020).

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es un subconjunto del fenotipo de inicio tardío, caracterizado por asma y reacciones respiratorias inducidas por inhibidores de la COX donde su desarrollo parece depender del metabolismo del ácido araquidónico (AA) desregulado. La aspirina es un potente inhibidor de COX-1 y COX-2. La inhibición de la COX cambia el metabolismo del AA de la ruta de la COX a la de la 5-LOX. El resultado de esta cascada inflamatoria es la supresión de la PGE2 homeostática residual y culmina en la sobreproducción de leucotrienos mediada por la leucotrieno C4 sintasa (Boonpiyathad, T et al, 2019).

En el asma no alérgica se ha encontrado que algunos pacientes con asma eosinofílica no son alérgicos y a menudo se asocia con rinosinusitis crónica y pólipos nasales , suele ser de presentación clínica grave y de inicio tardío. En este fenotipo, a pesar de las altas dosis de corticoides inhalados y sistémicos, persiste la eosinofilia pulmonar y sanguínea por lo tanto la eosinofilia en esputo es mayor al 3% sin embargo también puede haber neutrofilia o ser manifestación del endotipo asma paucigranulocítica. Los ILC2 juegan un papel vital en el asma eosinofílica no alérgica al producir grandes cantidades de IL-5, lo que podría explicar esta inflamación eosinofílica grave en ausencia de una respuesta alérgica mediada por Th2 clásica(Boonpiyathad, T et al, 2019).

La obstrucción del flujo de aire causada por la obesidad es ocasionada por respuesta Th2 con inflamación sistémica por citocinas circulantes proinflamatorias, aumento del estrés oxidativo y aumento de la leptina. Algunos pacientes con obesidad presentan importantes manifestaciones respiratorias además se encuentra asociado a enfermedad por reflujo gastroesofágico y trastornos respiratorios del sueño (Gans, M. D. et al, 2020).

4. Factores de riesgo para asma

El asma es una enfermedad heterogénea donde se ven involucrados factores genéticos, perinatales y ambientales donde la exposición a cada uno de ellos muestran mayor asociación para el desarrollo de la enfermedad, de esta manera se describen los factores más descritos:

Se ha demostrado que los factores genéticos contribuyen en el desarrollo del asma. Hasta la fecha, se han descrito 8 genes para el asma: ADAM33, DPP10 , PHF11 , NPSR1 , HLA-G , CYFIP2 , IRAK3 y OPN3. Además, hay más de 100 genes candidatos y genes descubiertos a través de estudios de análisis del genoma completo (GWAS) que se han asociado con el asma y fenotipos relacionados; uno de estos loci más estudiados en la genética del asma es el locus 17q21 y contiene varios genes, sobre todo ORMDL3 y GSDMB que se encuentra asociado a asma de aparición temprana que puede modular las infecciones respiratorias y otras exposiciones (Stern et al, 2020).

El papel de los factores de riesgo perinatales en el desarrollo del asma por sí solos no son factores de riesgo significativos para el desarrollo de asma. Sin embargo, la exposición simultánea a otros factores genéticos presenta una alta asociación con la aparición de la enfermedad. Están descritos el parto pretérmino, bajo peso al nacer, oxigenoterapia en la primera semana de vida, síndrome de aspiración de meconio, tabaquismo materno durante el embarazo, exposición a antibióticos e infecciones en el útero y depresión materna perinatal. También se describe como principal factor protector la lactancia materna (Kim et al, 2018).

Entre los factores medioambientales

Estos a su vez se pueden subdividir en los siguientes grupos:

- Entorno externo: vivir en una zona agrícola frente a una zona rural, en una zona urbana frente a una zona rural, exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos , vivir en una ciudad industrializada

- Entorno domiciliario: tabaquismo pasivo, exposición a la humedad y moho, suelo de PVC de policloruro de vinilo, cocina eléctrica, interacción con hermanos mayores, calefacción de leña o carbón, ropa de cama del padre, nivel socioeconómico e intervención higiénica.

- Dieta: padecer obesidad, comida rápida, alta en grasas baja en carbohidratos, pan y arroz, carne, margarina, verduras y frutas bajas.

- Historial de infecciones y medicamentos: Paracetamol, Antibióticos, Tuberculosis, Virus sincitial respiratorio y otras infecciones.

- Antecedente de Atopia: atopia de los padres, otras condiciones alérgicas, IgE sérica total alta, polisensibilización a aeroalérgenos.

- Fármacos: Paracetamol, antibióticos y antiácidos (Esta et al, 2020)

Dentro de los factores desencadenantes de exacerbaciones de asma se encuentra los siguientes:

La exposición a alérgenos es un desencadenante importante de los síntomas del asma y exacerbaciones de asma. Hay muchos alérgenos de interior que se encuentran en el medio ambiente a continuación se mencionan los más frecuentes.

Factores ambientales:

Domésticos: Ácaro del polvo (Der p 1 y Der f 1) es uno de los alérgenos más comunes implicados en el desarrollo del asma y la sensibilización se ha relacionado con la exacerbación del asma. Los ácaros del polvo son organismos microscópicos que se encuentran en todas partes dentro de los hogares y edificios personales. Prosperan en ambientes húmedos. Las intervenciones que se han sugerido para reducir la exposición a los ácaros del polvo en el hogar incluyen mantener la humedad por debajo del 50 %, lavar la ropa de cama con agua caliente y usar fundas protectoras impermeables a los alérgenos para las almohadas y los colchones. No se ha demostrado que los filtros HEPA reduzcan mucho la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo.

El Perro y Gato son las mascotas peludas más comunes que se encuentran en interiores. Si bien la exposición temprana a los perros en el hogar puede proteger contra el asma y las alergias, la exposición a alérgenos de perros y gatos en personas sensibilizadas puede causar una morbilidad significativa por asma. Alrededor del 25 al 65 % de los niños con asma persistente están sensibilizados a estos alérgenos. Estos alérgenos se encuentran en la saliva, la piel y los folículos pilosos del gato y el perro. Los alérgenos de las mascotas se transportan en pequeñas partículas, lo que les permite permanecer en el aire y adherirse a las superficies y la ropa. Esto explica el hecho de que estos alérgenos se pueden encontrar en entornos donde no hay mascotas presentes.

Se ha demostrado que los altos niveles de alérgeno de cucaracha (Bla g 1 y Bla g 5) y alérgeno de ratón (Mus m 1). El alérgeno del ratón se excreta en la orina del ratón y se puede encontrar en la caspa y el pelo. Las especies de cucarachas que causan alergia incluyen la cucaracha alemana (*Blattella germanica*) y la cucaracha americana (*Periplaneta americana*), sus alérgenos presentan una prevalencia de sensibilización por IgE que oscila entre 42 y 70 % (Naja et al, 2018).

El moho se ha relacionado con el asma y la atopía. Los hongos asociados con la humedad interior y el daño por agua incluyen *Penicillium* y *Aspergillus*, mientras que los hongos al aire libre incluyen *Alternaria* y *Cladosporium*. El moho “exterior” a menudo se encuentra en el interior porque se puede rastrear a través de ventanas y puertas abiertas y en la ropa y las mascotas (Plaza et al, 2022).

Los factores atmosféricos incluyen alérgenos al aire libre incluyen polen de árboles, gramíneas y de malezas. Se sabe que la exposición a los granos de polen está asociada con las exacerbaciones del asma, especialmente en personas sensibilizadas. El aumento de los niveles de IgE específica para los alérgenos perennes durante los primeros años de vida se asoció con un mayor riesgo de asma en la edad escolar, mientras que el nivel detectable de IgE para los alérgenos estacionales se asoció con un mayor riesgo de rinitis.

La contaminación del aire se encuentra bien descrita como causa de exacerbaciones de asma, así mismo también se encuentra involucrada como causa de inmunidad sistémica

deteriorada y modificaciones epigenéticas en FOXP3. Aquí se ve involucrados hidrocarburos aromáticos policíclicos, partículas en suspensión, dióxido de carbono, dióxido de nitrógeno, el dióxido de azufre y ozono (Naja et al, 2018).

En los factores sistémicos se ven involucrados alimentos con sulfitos como lo son frutos secos, jugo de limón, lima, uva, papas desecadas, vinagre, mariscos y cerveza. Otros alimentos desencadenantes de las exacerbaciones de asma son los mas frecuentemente involucrados en la alergia alimentaria como lo es la proteína de la leche de vaca, huevo, frutos secos, mariscos y pescados. También se describe la alergia al veneno de abeja (*Apis mellífera*) y avispa (*Vespula Spp* y *Polistes dominulus*) (Plaza et al, 2022).

Los factores biológicos desencadenantes de las exacerbaciones del asma incluyen infecciones respiratorias en su mayoría virales entre los cuales el rinovirus, el enterovirus y el virus respiratorio sincitial fueron los virus más comunes en las exacerbaciones de asma en niños menores de 15 años. Además una correlación entre los niveles de eosinófilos e IgE en presencia de rinovirus, sin embargo existen otros virus con la capacidad de desencadenar las exacerbaciones de asma como parainfluenza 3, adenovirus, influenza H3N2, influenza tipo B, y Pmetaneumovirus (Robledo- Aceves et al, 2018).

5. Diagnostico

El diagnóstico de asma es clínico con evidencia de limitación al flujo de aire, con base en la presencia de dos o más de los siguientes síntomas clave: Sibilancias, Tos (usualmente seca, paroxística y de predominio nocturno), Disnea y Presión torácica

Estos síntomas suelen ser variables en intensidad y frecuencia, usualmente con predominio nocturno o al despertar, se presentan ante la exposición a factores desencadenantes como alérgenos, ejercicio y factores medioambientales que aparecen o empeoran con las infecciones virales.

El diagnostico de asma se confirma con la limitación al flujo de aire espiratorio y presencia de factores desencadenantes (1, 6).

En pacientes mayores de 5 años, los cuatro síntomas y signos clave son sibilancias, tos paroxística, disnea y opresión del pecho. La sospecha de asma inicia con la presencia de dos o más de ellos, especialmente si son variables en tiempo e intensidad y si exacerban con la exposición a factores irritantes o alérgenos. Existen factores que incrementan la posibilidad diagnóstica, particularmente si los síntomas son frecuentes, empeoran en la noche o la madrugada, con ejercicio, llanto, risa, cambios de temperatura o humedad ambiental o exposición a alérgenos (Reddel et al, 2021). Por otro lado, la posibilidad de que los síntomas no sean por asma se incrementa si se documenta tos crónica productiva, sin sibilancias ni disnea, si existe falta de respuesta al tratamiento antiasmático inicial, si la exploración física de tórax es normal en presencia de síntomas respiratorios o con historia de tabaquismo crónico e intenso mas de 20 paquetes año, síntomas solo por episodios gripales y sin presencia de ningún síntoma entre ellos, la presencia de disnea, vértigo y parestesias así como pruebas de función pulmonar con determinación de VEF1 o flujo espiratorio máximo normales (Larenas-Linneman D et al, 2021).

Específicamente en este grupo etario los estudios para confirmar el diagnostico son:

- Espirometria previo y posterior a la administración de broncodilatador
- Flujometría con medición seriada de flujo espiratorio máximo

-Pruebas de reto bronquial

La espirometría es una prueba fisiológica no invasiva que mide el volumen y el caudal de aire durante la inhalación y la exhalación. Los parámetros informados con mayor frecuencia son FEV 1 (volumen espiratorio forzado en 1 s) y FVC (capacidad vital forzada) y la relación FEV 1 a FVC ($FEV\ 1 / FVC$). Todos los parámetros se miden durante una maniobra de espiración forzada: un sujeto inhala hasta la capacidad pulmonar total y espira con fuerza hasta el volumen residual. El FEV 1 representa el volumen de aire en litros espirado en el primer segundo y el FVC (litros) es el volumen total de aire espirado desde el inicio de la maniobra hasta el final. Una relación FEV 1 a FVC reducida indica obstrucción, ya que representa un tiempo espiratorio prolongado secundario a vías respiratorias estrechas. Las pruebas de espirometría requieren una buena participación del paciente es por esa razón que es difícil de realizar en preescolares, pero con el estímulo y la orientación adecuados por parte de profesionales sanitarios capacitados, esto se puede lograr en la mayoría de los niños a partir de los 5 años. Un espirograma normal en un paciente cuando está asintomático no puede descartar asma. De acuerdo al Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma de EE. UU (NAEPP) en niños con asma persistente grave la mitad de los pacientes pueden tener cocientes FEV 1 a FVC normales. La precisión diagnóstica de la espirometría utilizando FEV1 % predicho $< 80\%$, reporta una sensibilidad del 52% y una especificidad del 72% (Danvers et al, 2020).

Para corroborar el diagnóstico, la espirometría mostrará un patrón obstructivo donde la relación VEF1/CVF se encuentra por debajo del límite inferior del valor predicho o percentil 5. La gravedad de la obstrucción se gradúa con el porcentaje del valor predicho de VEF1: $> 70\%$ se considera leve, entre 60 y 69% , moderado; entre 50 y 59% , moderadamente grave; entre 35 y 49% , grave; menos de 35% , muy grave. La reversibilidad se evalúa con la administración de broncodilatador de acción corta, se administra salbutamol $200\ \mu g$ en niños de forma inhalada, preferentemente; después de aproximadamente 15 minutos se repite la espirometría y se comparan los resultados de VEF1 y CVF antes y después del broncodilatador. Se considera una prueba positiva para el diagnóstico de asma si existe un aumento $\geq 200\ mL$ y $\geq 12\%$ en VEF1 o CVF (Larenas-Linneman D et al, 2021).

El flujo espiratorio máximo es una prueba de mecánica respiratoria que evalúa el flujo espiratorio más alto que el niño puede producir mediante un medidor de flujo máximo. La tasa de flujo máxima generalmente ocurre dentro de los primeros 200 ms de espiración y se mide convencionalmente en litros por minuto (Danvers et al, 2020). El beneficio del medidor de flujo máximo es que es barato, liviano, manual y las mediciones son fáciles de realizar. El PEF es predominantemente una medición que depende del esfuerzo; por lo tanto, PEF no solo refleja el calibre de las vías respiratorias, sino también la fuerza muscular y el esfuerzo voluntario (Mehta et al, 2020).

La variabilidad del flujo máximo es el flujo medido dos veces al día durante una de dos semanas se utiliza para obtener una evaluación de la variabilidad en el calibre de las vías respiratorias, y se usa ampliamente con fines de diagnóstico en el asma infantil y asma ocupacional. Cuando se utiliza para fines diagnósticos se sugiere realizar flujometría en la mañana y en la noche durante 15 días seguidos y calcular la variabilidad de la prueba mediante la siguiente fórmula:

Variabilidad = (valor más alto – valor más bajo)/valor más alto

Se considera positiva si el resultado es $\geq 20\%$ (Mehta et al, 2020).

6.1.2. Prueba de provocación con ejercicio

Es una prueba de reto bronquial pueden ser directas (metacolina) o indirectas (ejercicio) y el objetivo es provocar un estrechamiento de la vía aérea (broncoconstricción). Esta prueba está indicada en los sujetos con espirometría normal sin respuesta al broncodilatador, pero en quienes clínicamente la sospecha de asma es alta. También está indicada en pacientes con diagnóstico de asma y síntomas al realizar ejercicio.

Consiste en realizar una espirometría basal (que cumpla con los criterios de calidad), posteriormente se solicita al individuo realizar un ejercicio estandarizado (ya sea en banda o cicloergómetro), en un ambiente con temperatura de aproximadamente 20 °C y con menos de 50 % de humedad relativa. Al término del ejercicio se solicita nuevamente realizar maniobras de espirometría cada cinco minutos por 30 minutos. La

prueba se considera positiva cuando el VEF1 disminuye $\geq 10\%$, aunque debe continuarse la realización de las maniobras hasta los 30 minutos, ya que en algunos pacientes la disminución del VEF1 puede ser mayor, lo cual indica un proceso más grave.

Prueba de Provocación con metacolina

Las pruebas de provocación con metacolina se realizan para evaluar la presencia o ausencia de hiperreactividad de las vías respiratorias. La hiperreactividad de las vías respiratorias es claramente una característica del asma (Larenas-Linneman D et al, 2021).

-Crisis Asmática

Las crisis asmáticas son episodios caracterizados por empeoramiento o exacerbaciones del estado basal del paciente asmático, con inflamación, hiperreactividad y obstrucción reversible de la vía aérea, que condicionan dificultad para respirar: Sibilancias, tos, dificultad respiratoria, opresión del pecho o sensación de pecho apretado, así mismo esto es ocasionado por los mecanismos etiopatogénicos que consisten en: Broncoespasmo intenso, inflamación de las vías respiratorias, taponamiento mucoso, Alteración (V/Q). (Levy, M, 2022).

Dentro de las causas de exacerbación se relacionan la mala adherencia al tratamiento de mantenimiento así como las infecciones respiratorias propias de períodos invernales, principalmente rinovirus, virus respiratorio sincicial, metapneumovirus, y el contacto con aeroalérgenos. La evaluación inicial de la crisis asmática consiste en determinar el tiempo de inicio, la severidad de la crisis y determinar antecedentes importantes como la medicación previa, su adherencia al tratamiento y factores de riesgo de asma casi fatal (Levy, M, 2022).

La clasificación de acuerdo a la velocidad de inicio de la crisis se divide en instauración rápida si se da en 2-3 horas, esta es causada principalmente a exposición a alérgenos, AINES, Betabloqueadores y otros fármacos, suelen ser mas agresivos sin embargo tiene como única ventaja una respuesta a tratamiento más rápida; mientras que la crisis de instalación lenta sucede en días e incluso hasta semanas está descrita en el 80% de los casos reportados, es ocasionada por infecciones respiratorias y mala adherencia a

tratamiento y cursa con incremento progresivo en inflamación bronquial, al tratarse de inflamación que evolucionó durante días también la respuesta al tratamiento es de lenta resolución (Praena, M., Quirce, S., & Sanz, J. (2022).

Las metas del tratamiento son el manejo de la obstrucción bronquial, disminuir la inflamación, disminuir las posibilidades de recurrencia y tratar la insuficiencia respiratoria, por lo tanto, el abordaje terapéutico de la crisis asmática es el tratamiento escalonado e intensivo para evitar el desarrollo de la insuficiencia respiratoria y preservar la función respiratoria a largo plazo. La determinación de la gravedad de la crisis puede realizarse con distintas escalas clínicas entre las cuales se encuentran Pulmonary Index Score, esta herramienta toma como criterios clínicos la frecuencia respiratoria de acuerdo para menores de 6 años que se dividen en 31-45 (1 punto), 46-60 (2 puntos), >60 (3 puntos) y para mayores de 6 años 21-35 (1 punto), 36-50 (2 puntos), >50 (3 puntos), la presencia de sibilancias al final de la espiración (1 punto), toda la espiración (2 puntos), inspiración y espiración (3 puntos), uso de esternocleidomastoideo leve (1 puntos), aumentado (2 puntos) y actividad máxima (3 puntos); si la suma total determina 0-3 puntos se clasifica como leve, si es de 4-6 puntos es moderado pero si da una suma total de 7 a 9 puntos es una crisis grave. Una vez determinada la gravedad de la crisis se inicia el tratamiento escalonado que se divide de la siguiente manera(Larennas, et al, 2018):

Tratamiento de primera línea, para crisis leve son broncodilatadores en inhalador de dosis medida con aerocámara y prednisona oral en dosis bajas, este manejo lo pueden realizar los pacientes en su domicilio como terapia inicial luego del reconocimiento temprano de una exacerbación asmática, idealmente a través de planes de acción escrito, entregados como actividades de educación para todos los pacientes y su familia.

En crisis moderadas asociación de β_2 de acción corta con bromuro de ipratropio. Utilizado en dosis repetida en los servicios de urgencia, ha demostrado efectividad en reducir la tasa de hospitalización. Respecto al manejo con corticoesteroides en exacerbaciones asmáticas moderadas en niños mayores, utilizadas en forma precoz, disminuye la duración de las crisis, la hospitalización y las recurrencias severas. La recomendación es usar prednisona en asma moderada en dosis de 1-2mg/kg/día por 5 a 7 días no sobrepasando los 40 mg/día. Respecto a los efectos adversos relatados frente al uso de corticoesteroides sistémicos se han reportado en forma mínima al ser pulsos de tratamiento cortos, por lo que no generan mayores complicaciones y resulta en un beneficio neto, disminuyendo el riesgo de reingreso y acortando los días de evolución.

En los pacientes con asma moderado y severo refractarios a la primera línea de tratamiento existe evidencia actual que el uso de sulfato de magnesio endovenoso en bolo nebulización continua con broncodilatador puede mejorar el puntaje clínico de asma y disminuir la progresión de la insuficiencia respiratoria. El sulfato de magnesio al 25% en bolo endovenoso 50 a 75 mg por kilo, dosis máxima en 24 horas, en dilución al medio en solución fisiológico en no menos de 30 minutos, o en infusión continua durante 4 horas, 50 mg/Kg/hora, utilizado en el servicio de urgencia disminuye el riesgo de hospitalización en forma significativa. En pacientes hospitalizados puede frenar la evolución de una exacerbación asmática a la insuficiencia respiratoria grave, por lo que este tratamiento se posiciona en segunda línea dentro del manejo escalonado (Levy, M, 2022).. La nebulización continua de broncodilatadores también podría utilizarse en esta etapa, pero por razones de

factibilidad puede resultar preferible en pacientes con asistencia ventilatoria no invasiva (AVNI). El salbutamol endovenoso se plantea como otra alternativa terapéutica, quedando limitado al servicio de emergencia o en paciente con asma refractaria en cama crítica, pues tiene riesgo de efectos colaterales como complicaciones cardiovasculares e hipokalemia.

Ya en una tercera línea de tratamiento, en el grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica moderada a severa (Pa/FiO_2 o $SaO_2/FiO_2 < 250$, > 150) la AVNI ha demostrado ser efectiva, pudiendo iniciarse desde el servicio de urgencia, optimizando las condiciones de traslado a intermedio pediátrico. La sola aplicación de Cpap (presión positiva continua en vía aérea) disminuye el trabajo respiratorio, aun cuando con la presión binivel se optimiza la corrección de la frecuencia respiratoria y cardiaca a la hora y 4 horas respectivamente. Se ha demostrado que con estas estrategias también mejora el depósito de los fármacos broncodilatadores inhalados y se logra evitar la progresión a insuficiencia respiratoria grave y necesidad de intubación en más del 80% de los pacientes. La oxigenoterapia de alto flujo se posiciona en la actualidad dentro del manejo escalonado del asma agudo como etapa previa y complementaria a la AVNI. Pese a que la OTAF (oxígeno termohumidificado de alto flujo) se ha consolidado en el manejo de la bronquiolitis como pilar de tratamiento en la insuficiencia respiratoria hipoxémica moderada y severa con resultados similares a la AVNI, sólo recientemente obtiene fundamentos en asma agudo

2.1 Antecedentes

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de los niños en la cual cuando existe descontrol puede llevar al paciente a una exacerbación de asma, la crisis asmática puede evaluarse basada en síntomas clínicos para lo cual existen escalas clínicas confiables como lo es Pulmonary Score Index sin embargo para que la evaluación sea más objetiva, se han agregado pruebas de función pulmonar en muchas herramientas de evaluación.

Existe controversia sobre la mejor manera de confirmar una crisis asmática por lo que la GINA, GEMA y MIA recomiendan proponen pruebas de función pulmonar como la espirometría como una prueba objetiva de primera línea recomendada en la mayoría de las guías de asma reconocidas internacionalmente (Danvers et al, 2020).

El examen de PEF puede ayudar a identificar las exacerbaciones del asma en los niños y evaluar la gravedad de las exacerbaciones; de acuerdo a Feng, Y, & Shang y colaboradores, el flujo expiratorio máximo es relativamente conveniente, rápido y es más adecuado para una evaluación rápida en instituciones médicas primarias o en salas de emergencia. Los niños con asma recién diagnosticada a menudo se evalúan mediante el PEF medido como un porcentaje del valor predicho (PEF%), mientras que aquellos con diagnóstico previo deben evaluarse mediante el PEF medido como un porcentaje del mejor valor personal de PEF (PEF%). Además de la exacerbación de los síntomas, el PEF también puede reducirse durante una exacerbación aguda del asma. El PEF% > 80 % es una zona verde que indica normal, 60 %-80 % es una zona amarilla que indica riesgo de exacerbación aguda y < 60 % indica atención médica inmediata (Feng & Shang, 2021). A pesar que las exacerbaciones de asma ponen en riesgo la vida del paciente, aun no se ha documentado en la literatura actual un estudio latinoamericano que determine la correlación del flujo espiratorio máximo con una escala clínica con alta sensibilidad y especificidad como lo es el Pulmonary Score Index en pacientes de edad pediátrica, la utilidad de un estudio de estas características es conocer la confiabilidad del flujo espiratorio máximo para clasificar la gravedad de las exacerbaciones de asma (Niscka Babaic M, 2017).

III. Planteamiento del problema

El asma es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en el mundo, se reportan 300 millones de personas en todo el mundo quienes sufren de esta enfermedad, sin embargo, esta cifra se cree que va en aumento, estimándose que para 2025 podría llegar a 400 000 000 personas afectadas. Entre 2004 y 2013 la base de datos de egresos hospitalarios por morbilidad y mortalidad en instituciones públicas en México, reportó entre 45 a 82 fallecimientos anuales por asma, por lo que se considera una enfermedad potencialmente fatal y de acuerdo al reporte del estudio ISAAC en la fase III en 2006 la prevalencia fue de 11.7% posteriormente la Red Global de Asma reportó en 2012 la prevalencia de niños escolares en México que tuvieron síntomas de asma alguna vez fue de 25.7%.

La crisis asmática es un episodio de empeoramiento de los síntomas que requiere cambios en el tratamiento actual y que ocasiona modificaciones en la función pulmonar, la clasificación de la gravedad de las crisis de acuerdo a las distintas guías nacionales e internacionales incluyen pruebas de función pulmonar donde la espirometría y la determinación de FEV1 es el parámetro mejor descrito para describir la gravedad sin embargo en los servicios de urgencias existe poca disponibilidad de espirómetros así como del personal medico adiestrado en el uso de este, por lo que otra prueba de función pulmonar más accesible y objetiva es la determinación de flujo espiratorio máximo mediante la utilización de un flujometro, aún existe resistencia por parte del personal de salud en el uso de la flujometría para determinar la gravedad de las exacerbaciones de asma a pesar de medir un parámetro que demuestra y traduce el grado variable de obstrucción pulmonar y además ayudar a realizar una evaluación más completa para clasificar la gravedad de las crisis lo que aumenta la precisión diagnostica y calidad de la atención.

IV. Justificación

El presente proyecto está enfocado en determinar si existe correlación entre la medición de flujo espiratorio máximo (FEM) y la clasificación clínica de Pulmonary Score Index para clasificar la gravedad de las crisis asmáticas en niños que acuden al servicio de urgencias del Hospital Pediátrico de Iztapalapa. Las exacerbaciones de asma representan un empeoramiento en la sintomatología de pacientes que sufren de asma y su clasificación y diagnóstico determina el manejo a seguir, así como el pronóstico de los pacientes. La Iniciativa Global contra el Asma recomienda clasificar las crisis asmáticas por sus características clínicas y, de ser posible, corroborar la función pulmonar. Por lo anterior, contar con herramientas objetivas de valoración clínica y de función pulmonar, que sean accesibles en la mayoría de las unidades pediátricas, así como sencillas de realizar para los pacientes y para los médicos, puede representar un aporte significativo para mejorar los diagnósticos y los tratamientos que se establecen para los pacientes pediátricos asmáticos, que representan un gran porcentaje de la consulta de urgencias de las unidades hospitalarias del país. Con los resultados obtenidos se espera determinar de manera objetiva la gravedad de las crisis asmáticas con un parámetro confiable de función pulmonar que podrá ser comparado con la clasificación clínica ya aprobada en pacientes pediátricos, otorgada por la escala de Pulmonary Score Index y de esta manera, saber si la flujometría es una herramienta confiable en las exacerbaciones de asma en los pacientes pediátricos de nuestra población. A la fecha, no existe documentada una correlación entre Pulmonary Score Index y el flujo espiratorio máximo, por lo cual se considera relevante la realización del estudio. Además, en el año 2019 en el Hospital Pediátrico de Iztapalapa se reportaron 38 hospitalizaciones por crisis asmática, considerándose una patología frecuente, de importancia, con alto impacto a corto y largo plazo. Los instrumentos que usaremos no requieren infraestructuras especiales ni son estudios invasivos, por lo que su realización, es factible.

V. Hipótesis

La utilización del flujo espiratorio máximo es una herramienta eficaz y correlaciona con la clínica para clasificar la gravedad de las exacerbaciones de asma.

VI. Objetivo General

Determinar la correlación entre el flujo espiratorio máximo y Pulmonary Index Score.

VII. Objetivos Específicos

- Identificar a los pacientes con diagnóstico de crisis asmática que acuden al servicio de Urgencias del Hospital Pediátrico Iztapalapa
- Clasificar la gravedad de las crisis asmática de acuerdo a la puntuación de Pulmonary Score Index de los pacientes con diagnóstico de crisis asmática que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Pediátrico Iztapalapa de noviembre 2021 a Mayo 2022
- Clasificar la gravedad de las crisis asmática con Flujo espiratorio máximo comparado con los valores predichos para niños establecidos por la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax en el Consenso Mexicano de Asma de los pacientes con diagnóstico de crisis asmática que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Pediátrico Iztapalapa de noviembre 2021 a mayo 2022
- Comparar los resultados obtenidos entre Pulmonary Score Index y el parámetro de Flujo espiratorio máximo de los pacientes con diagnóstico de crisis asmática que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Pediátrico Iztapalapa de noviembre 2021 a Mayo 2022
- Estimar la correlación entre los resultados obtenidos entre Pulmonary Score Index y el parámetro de Flujo espiratorio máximo de los pacientes con diagnóstico de crisis asmática que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Pediátrico Iztapalapa de Noviembre 2021 a Mayo 2022.

VIII. Metodología

8.1. Tipo de estudio

El área de investigación es clínica, se trata de un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

8.2 Población de estudio

Pacientes entre 5 y 17 años con diagnóstico de crisis asmática que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Pediátrico Iztapalapa entre noviembre 2021 y mayo del 2022

8.3 Muestra

Se trata de un finito de 38 pacientes, se realizó el cálculo del muestreo en un tamaño de muestra de 36 pacientes con un intervalo de confianza de 95%.

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION

VARIABLE N=35	Mediana (p25-75)
EDAD (AÑOS)	6 (5.2-9)
SEXO MASCULINO	20 (57.1%)
PESO (KG)	23.3 (19-35)
TALLA (CM)	121 (111-152)

$$n = \left\{ \frac{Z\alpha + Z\beta}{2 \frac{1}{\ln(1+r)} \frac{(1-r)}{(1-r)}} \right\}^2 + 3$$

$\alpha=0.05$ = valor 1.96

$Z\beta=0.20$ = Poder del 80, con un valor 1.25

R= Coeficiente de correlación 0 0.8

8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Se realizó muestreo cualitativo por conveniencia.

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes pediátricos entre 4 y 17 años
 - Diagnostico de crisis asmática establecido mediante criterios específicos de anamnesis, examen clínico y de Reversabilidad.
 - Ser atendido en el servicio de Urgencias en el Hospital Pediátrico Iztapalapa entre noviembre del 2021 y mayo de 2022
 - Reporte de talla, edad, resultados de la flujometría, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, y datos de la exploración física al momento de la evaluación.

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes mayores de 18 años
 - Menores de 4 años
 - Paciente clasificados como paro inminente de acuerdo a la clasificación de gravedad de la Guía de Práctica Clínica
 - Pacientes que no logren realizar una maniobra de exhalación durante un esfuerzo espiratorio máximo corto
 - Criterios de interrupción: No aplica
 - Criterios de eliminación: No aplica

8.5 Variables

Variable / categoría	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
Sexo	Cualitativa	Condición orgánica que diferencia a los machos de las hembras	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico en años	Continua	4 – 16 años
Talla	Cuantitativa	Medida que expresa la altura de la cabeza a los pies	Continua	110 cm a 168 cm
Flujo espiratorio máximo %	Cuantitativa	Medida de función pulmonar realizada mediante la tasa máxima que una persona puede exhalar durante un esfuerzo espiratorio máximo corto después de una inspiración completa	Continua	1. Mayor 80% 2. 60-80% 3. Menor de 60%

Frecuencia respiratoria	Cuantitativa	Número de respiraciones por minuto	Continua	En mayores de 6 años 1. Menor de 20 2. 21-35 3. 36 – 50 4. Mayor de 50
Sibilancias	Cualitativa	Sonidos agudos y silbantes que se producen durante la respiración a causa de una disminución en el calibre en las vías respiratorias	Nominal	1. No 2. Final de espiración 3. Toda la espiración 4. Inspiración y espiración
Saturación de oxígeno	Cuantitativa	Medida de la cantidad de oxígeno en la sangre	Continua	1. Mayor 94% 2. 91-94% 3. Menor de 91%

8.6 Medición e Instrumentos de medición

-Instrumentos de medición y recursos materiales: Equipo de cómputo, paquetes estadísticos Excel y STATA15, procesador de texto (Word), flujómetro portátil marca TruZone rango 60 a 800 Litros por Minuto

-Métodos de recolección de datos: El presente estudio se llevó a cabo por un médico residente de tercer año de pediatría con la supervisión de un neumólogo pediatra, se identificaran aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, de los cuales se registraran los datos demográficos y estadísticos de las variables antes señaladas en una base de datos de Excel. Posteriormente se realizará una rrevisión sistemática de expedientes clínicos, registro de datos clínicos en base de datos de Excel, análisis estadístico de las variables de acuerdo a su tipo y distribución. Se utilizó estadística descriptiva y el paquete estadístico STATA15.

-Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva. Las variables dicotómicas se evaluarón con X2 o prueba exacta de Fisher, se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para corroborar la normalidad de la distribución. Se usó la función de correlación de Pearson para evaluar la correlación entre la variación del FEM y la puntuación de Pulmonary score index.

IX. Implicaciones éticas

Por tratarse de una revisión de expedientes, esta es una investigación sin riesgo, con consentimiento informado, de acuerdo a lo establecido en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título tercero De la investigación de nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos y de Rehabilitación, en el capítulo I, artículos 61 a 64 se establece como estudio de riesgo mínimo, por lo que toda la información será manejada con confidencialidad. Se utilizará un consentimiento informado de acuerdo a lo establecido por la ley general de salud.

X. Resultados

Durante el periodo de investigación se estudiaron un total de 35 pacientes de la unidad de urgencias del Hospital pediátrico Iztapalapa en el periodo comprendido de Noviembre de 2021 a Mayo 2022.

Respecto a las características generales de la población los resultados se expresan en medianas y percentilas 25-75 por tratarse de un comportamiento no paramétrico, observándose que la mediana de edad fue de 6 años (5.2-9), con predominio del sexo masculino en un 57.1%.

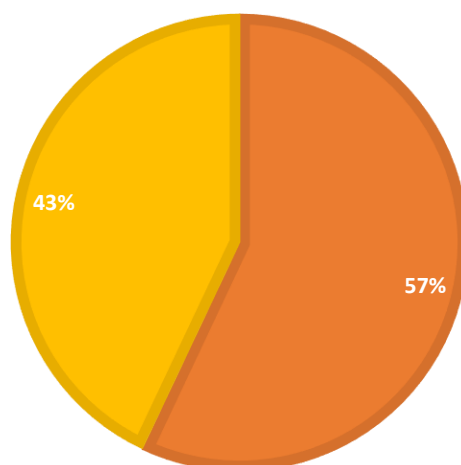
Respecto a las características nutricionales la mediana de peso fue de 23.3 kg y de talla 121 cm (Tabla 2, grafica 1).

Tabla 2. Características generales de la población

Variable n=35	Mediana (p25-75)
Edad (años)	6 (5.2-9)
Sexo masculino	20 (57.1%)
Peso (kg)	23.3 (19-35)
Talla (cm)	121 (111-152)

Gráfica 1. Clasificación de la población de acuerdo al género

■ MASCULINO ■ FEMENINO



Todos los pacientes contaban con diagnóstico de asma y al momento del estudio se encontraban cumpliendo criterios de crisis asmática, presentando una frecuencia

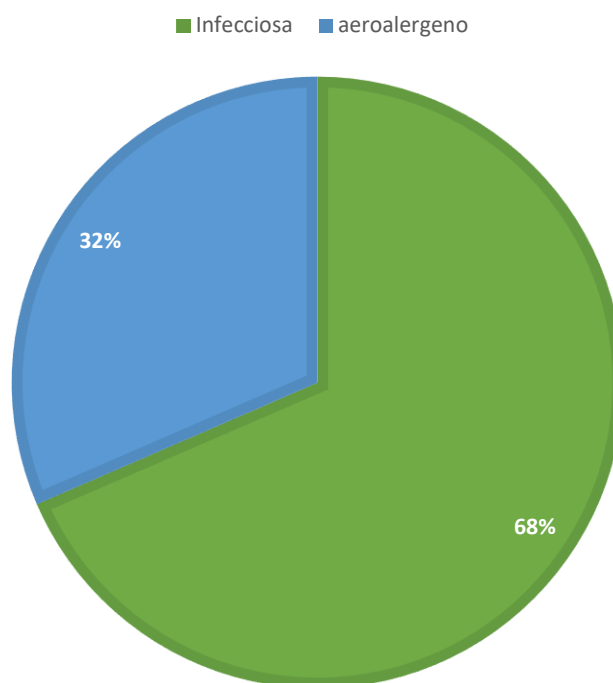
respiratoria promedio de 31 respiraciones por minuto lo cual se encontraba por arriba del percentil para la edad en cada paciente.

En cuanto a las causas de las crisis asmáticas 24 pacientes (68.5%) tenían datos de una exacerbación de tipo infecciosa ocasionada por infecciones de vías aéreas superiores, el resto, 11 pacientes(31.5%) estuvo causado por exposición a un aeroalergeno sin embargo, no fue posible la determinación específica del mismo por falta de información en el expediente clínico (tabla 3, grafica 2).

Tabla3. Tipo de exacerbación

Variable	%
Infecciosa	68.5
aeroalergeno	31.5

Gráfica 2. Causa de la exacerbación



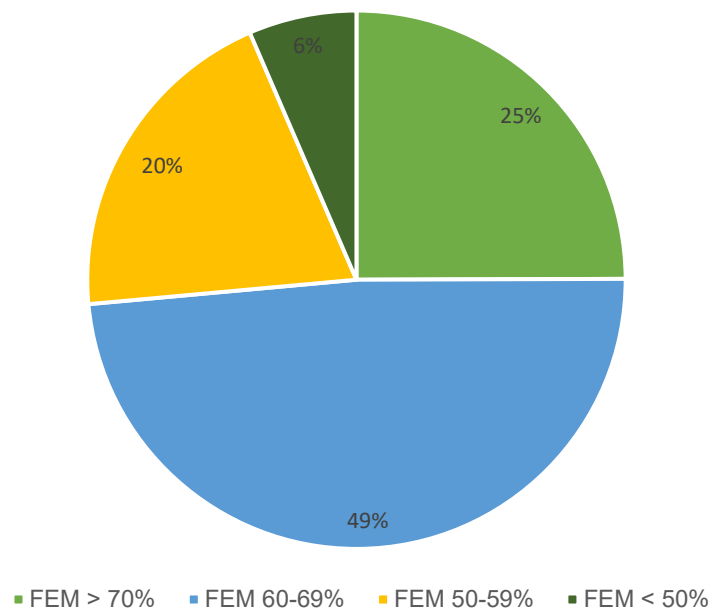
Al momento de la evaluación el promedio de días de evolución fue de 1.9 días ($DE \pm 0.9$), y 2 pacientes (6%) tenían comorbilidades con rinitis alérgica.

En cuanto a las variables respiratorias el promedio de flujo espiratorio máximo observado en la población fue de 164 ml sin embargo al realizar un sub análisis al valor del FEM con respecto al predicho de acuerdo a la talla observamos que 9 pacientes (25%) contaban con FEM mayor al 70%, 17 pacientes (48.5%) FEM entre 60 y 69%, 7 pacientes (20%) FEM entre 50 a 59 y 2 pacientes (6.5%) un FEM menor de 50% (Tabla 4, grafica 3).

Tabla 4. FEM con respecto a predicho

Valor FEM	%
FEM > 70%	25%
FEM 60-69%	48.70%
FEM 50-59%	20.00%
FEM < 50%	6.50%

Gráfica3. Clasificación de acuerdo a FEM

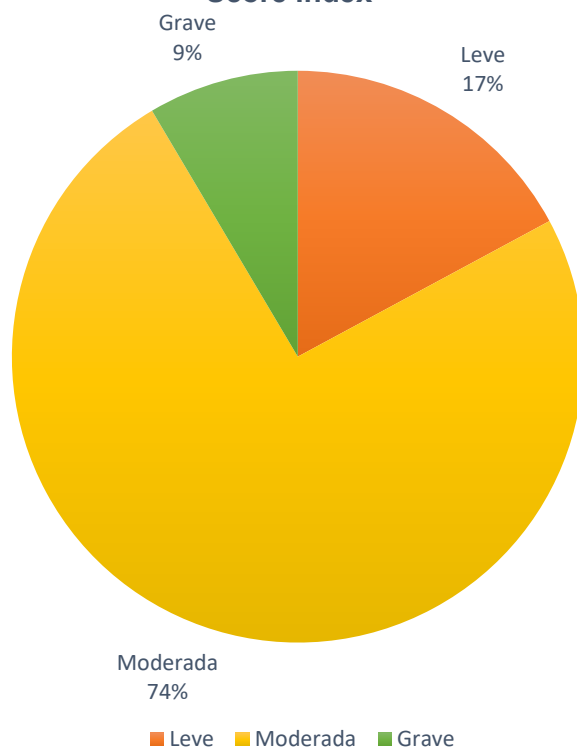


En cuanto a la clasificación de la crisis asmática por Pulmonary Score se puede observar que 6 pacientes presentaban una crisis asmática leve (17.1%), 26 pacientes (74.2%) un crisis moderada y 3 pacientes (8.5%) grave (tabla 5, grafica 4).

Tabla 5. Clasificación de las crisis asmática de acuerdo a Pulmonary Score Index

Variable	%
Leve	17.10%
Moderada	74.20%
Grave	8.50%

Gráfica 4. Clasificación de la crisis de acuerdo a Pulmonary Score Index

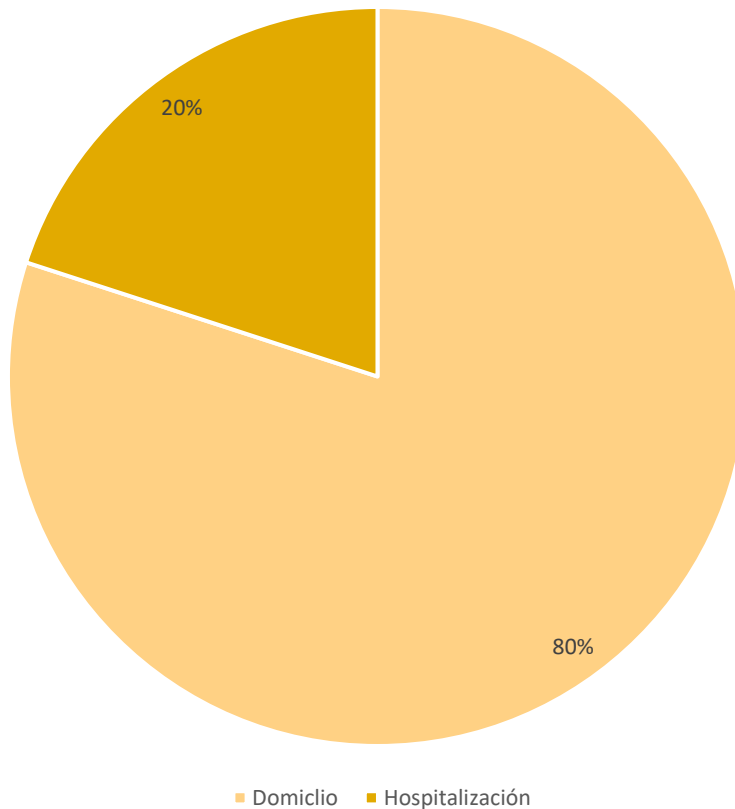


Todos los pacientes recibieron tratamiento de acuerdo a la guía mexicana de asma por gravedad con una evolución satisfactoria en el 100% de la población de los cuales 28 pacientes (80%) logró un alta a domicilio y 7 pacientes (20%) ameritaron hospitalización, de estos últimos el criterio de ingreso fue requerimiento de oxígeno suplementario (tabla 6, grafica 5).

Tabla 6. Evolución de los pacientes

Variable	%
Domicilio	80%
Hospitalización	20%

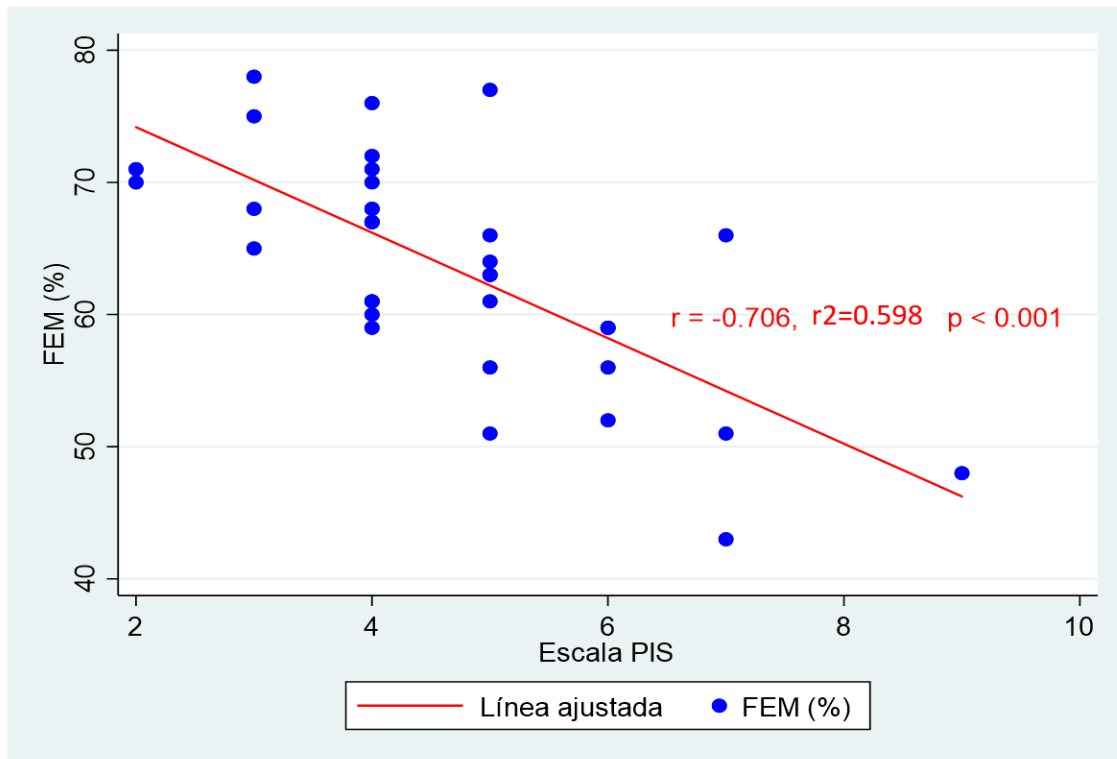
Gráfica 5. Evolución de los pacientes



Al realizar la prueba de Shapiro-Wilk se encontró que el Pulmonary Index Score es una variable ordinal ó discreta, también presenta distribución normal ($W = 0.967$, $p = 0.37$). Así mismo FEM (%) es una variable continua que presenta distribución normal ($W = 0.976$, $p = 0.53$).

Entonces FEM (%) y PIS si cuentan con una distribución normal. Entonces es posible aplicar la **correlación de Pearson**, obteniendo el siguiente resultado:

En la figura 6 el eje X está la escala PIS y en el eje Y están los valores del FEM (%) obtenidos de los pacientes pediátricos, por lo que muestra cómo están distribuidos los datos en un diagrama de dispersión. Como podemos ver, existe una correlación negativa entre PSI y FEM, es decir, a mayor sea la escala clínica PIS, menor porcentaje de flujo espiratorio máximo tendrán los pacientes pediátricos. De forma que se complementa con una línea ajustada (rojo) para notar la dirección está llevando la línea, que sería hacia abajo producto de su correlación negativa y significativa ($r \text{ de Pearson} = -0.706$, $p < 0.001$). También se muestra el valor de la r cuadrada, que se refiere al coeficiente de correlación, y esto indica que el modelo se cumple con el 59.8% de los datos.



Gráfica 6. Diagrama de dispersión que muestra la distribución del porcentaje del flujo respiratorio máximo (FEM) con respecto al puntaje de la escala Pulmonary Index Score (PIS), donde r es la **correlación de Pearson** que muestra una tendencia negativa, r^2 es el **coeficiente de correlación** y p es el **valor de la significancia = importancia del resultado** (si $p < 0.05$, entonces es significativo su efecto).

XI. Discusión

Este estudio dio como resultado la comprobación de la hipótesis sobre la utilización de flujo espiratorio máximo como herramienta eficaz y correlaciona con la clínica para clasificar la gravedad de las exacerbaciones de asma.

Al evaluar la concordancia entre el valor del pulmonary Score y el porcentaje del flujo espiratorio máximo se encontró un valor $r = 0.706$ ($p < 0.0001$), esto indica que existe una alta relación entre las variables clínicas del pulmonary score y la flujometría por lo que ambas pueden ser utilizadas de manera indistinta en la evaluación de las crisis asmáticas en las unidades de urgencias pediátricas, lo que permitirá que en aquellos servicios donde no existe flujómetro disponible se puede aplicar la escala clínica para identificar la gravedad del asma con seguridad. En la literatura actual no se encontró un estudio que valorará la correlación entre estas dos variables por lo que proponemos incrementar la muestra y realizarla en diferentes centros hospitalarios que permita darle mayor significancia a estos criterios.

En nuestro estudio se encontró que la principal causa de exacerbaciones de asma son ocasionadas por infecciones de vías aéreas superiores lo cual correspondió a 11

pacientes (31.5%) y concuerda con lo reportado en el artículo de Tuomas y colaboradores donde se evidencio a las infecciones virales respiratorias como los desencadenantes más importantes de las exacerbaciones del asma en población pediátrica entre los cuales el rinovirus es el patógeno más prevalente que circula constantemente en la comunidad. De la misma manera, Mireya y colaboradores describieron a rinovirus, enterovirus y virus sincitial respiratorio como los virus más comunes en las exacerbaciones de asma en niños menores de 15 años y por lo tanto de gran importancia epidemiológica. Una debilidad de nuestro estudio es que no fue posible determinar el agente etiológico en todos los pacientes debido a que en nuestra unidad únicamente se realiza PCR a los paciente hospitalizados, no de manera rutinaria a los pacientes atendidos en el servicio de urgencias.

Para obtener un mejor entendimiento de los valores de FEM se dividió el valor en rangos de la siguiente manera: FEM mayor a 70% corresponde a función pulmonar normal, FEM 60 a 69% crisis asmática leve, FEM 50 a 59% a crisis asmática moderada y FEM menor a 50% a crisis grave, esta determinación es con fines del presente estudio.

Con respecto a la clasificación de crisis asmática utilizando Pulmonary Score Index, la cual se ha demostrado como una escala confiable para la clasificación clínica de las crisis asmáticas tal y como Takanabu Maekawa y colaboradores describen en su estudio demostrando una buena validez concurrente, validez predictiva para ingresos hospitalarios y capacidad de respuesta temprana con una sensibilidad y una especificidad del 83,6 % y del 67,4 %, respectivamente, esta se clasifico como crisis leve con un puntaje 0-3 puntos, crisis moderada 4-6 puntos y severa > 7 puntos, encontrándose que el 74% de la población presento crisis moderada al momento del diagnóstico, que corresponde a lo reportado por Clare S. y colaboradores donde trabajaron en un estudio que incluyó a 311 niños remitidos a un centro médico para evaluación de las exacerbaciones de asma, dos tercios de los pacientes habían sido admitidos en el hospital con síntomas refractarios y hasta un 40% tenían asma grave por lo que es importante continuar con el seguimiento de los pacientes a su egreso tras el manejo de la crisis asmática.

Además, está comprobado que un puntaje alto de pulmonary score index predice un ingreso prolongado en hospitalización, más frecuencia de ingresos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y mayor tiempo de tratamiento tal y como lo describen Andres-Molinero y colaboradores en su estudio.

XII. Conclusiones

- Existe una adecuada correlación valor $r = 0.706$ ($p < 0.0001$) entre pulmonary score index y flujo espiratorio máximo.
- La clasificación de gravedad de crisis asmática con flujo espiratorio máximo y pulmonary score correspondieron principalmente a crisis asmáticas moderadas.
- PSI en el 8.5% de las crisis leve infraestimó la gravedad de la crisis con respecto a FEM

12. 1 Limitaciones y propuestas del estudio

- Al ser un estudio realizado en un solo centro hospitalario se recomienda la extensión a otras unidades médicas que nos permitirá evaluar de manera mas precisa la correlación entre el flujo espiratorio máximo y Pulmonary Score Index.
- No existe apoyo en la realización de pruebas de función pulmonar (flujometría) en las unidades de urgencias derivado de la falta de conocimiento sobre las ventajas de uso y al no ser unidades de urgencias respiratorias no se prioriza la valoración de función pulmonar por considerar otras urgencias.
- No existe suficiente insumo de materiales (flujometro) en la unidad.
- No existe una estandarización en la toma de somatometría en el servicio de urgencias.
- Consideramos que el tamaño de muestra es pequeño pero suficiente para valorar la correlación, sin embargo se propone aumentar la muestra al doble para tener una mayor sensibilidad.
- Proponemos realizar un estudio prospectivo y longitudinal para valorar la correlación pre y post tratamiento de la crisis asmática.
- Proponemos la creación de una hoja de triage respiratoria que incluya el Pulmonary Score Index desglosado para la valoración de los pacientes con patología pulmonar.

Anexos

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION

Variable n=35	Mediana (p25-75)
Edad (años)	6 (5.2-9)
Sexo masculino	20 (57.1%)
Peso (kg)	23.3 (19-35)
Talla (cm)	121 (111-152)

Tabla 2. Características generales de la población

Variable n=35	Mediana (p25-75)
Edad (años)	6 (5.2-9)
Sexo masculino	20 (57.1%)
Peso (kg)	23.3 (19-35)
Talla (cm)	121 (111-152)

Tabla3. Tipo de exacerbación

Variable	%
Infecciosa	68.5
aeroalergeno	31.5

Tabla 4. FEM con respecto a predicho

Valor FEM	%
FEM > 70%	25%
FEM 60-69%	48.70%
FEM 50-59%	20.00%
FEM < 50%	6.50%

Tabla 5. Clasificación de las crisis asmática de acuerdo a Pulmonary Score Index

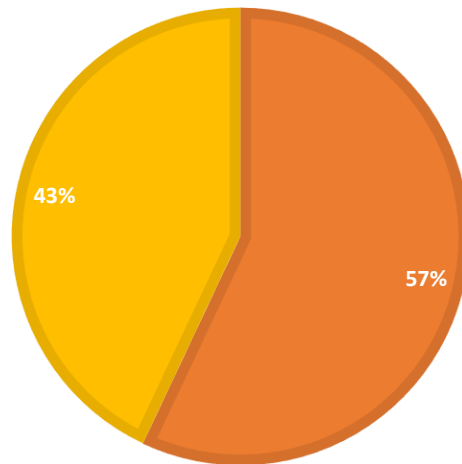
Variable	%
Leve	17.10%
Moderada	74.20%
Grave	8.50%

Tabla 6. Evolución de los pacientes

Variable	%
Domiclio	80%
Hospitalización	20%

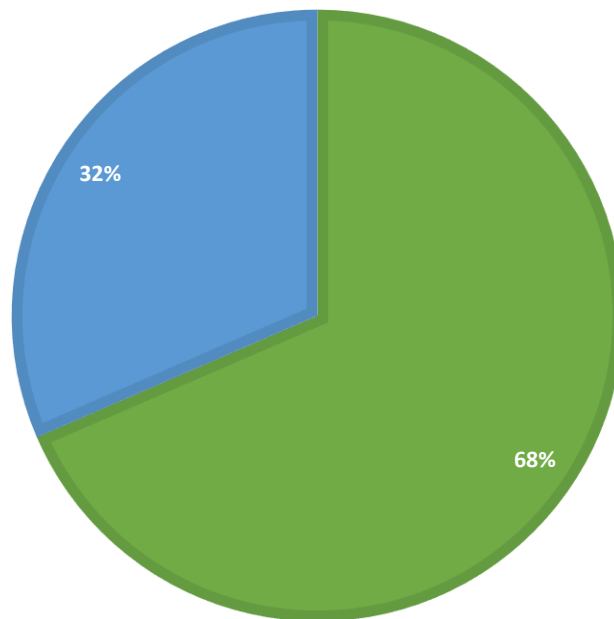
Gráfica 1. Clasificación de la población de acuerdo al género

MASCULINO FEMENINO

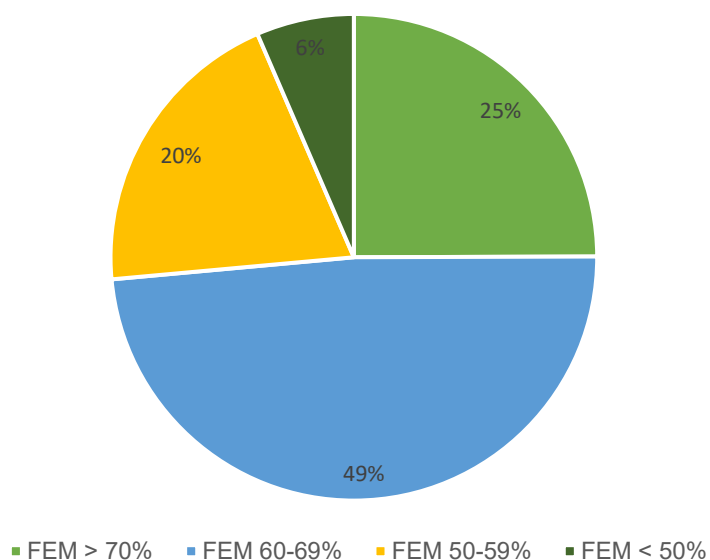


Gráfica 2. Causa de la exacerbación

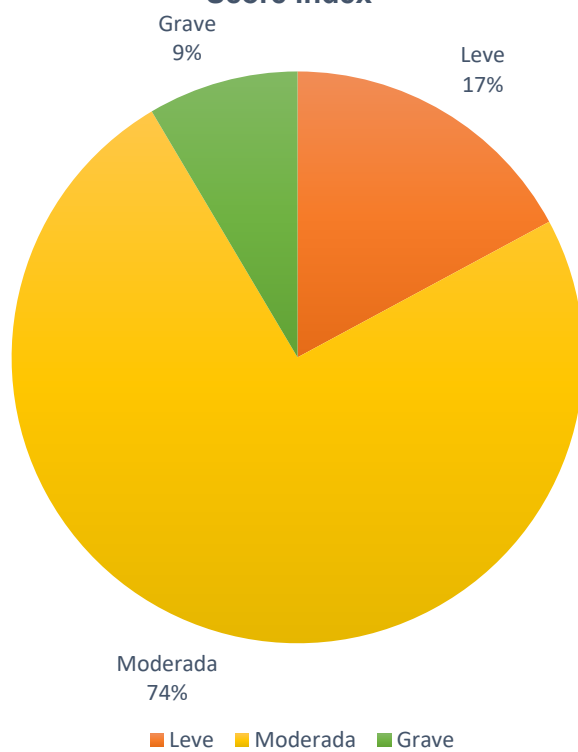
Infecciosa aeroalergeno



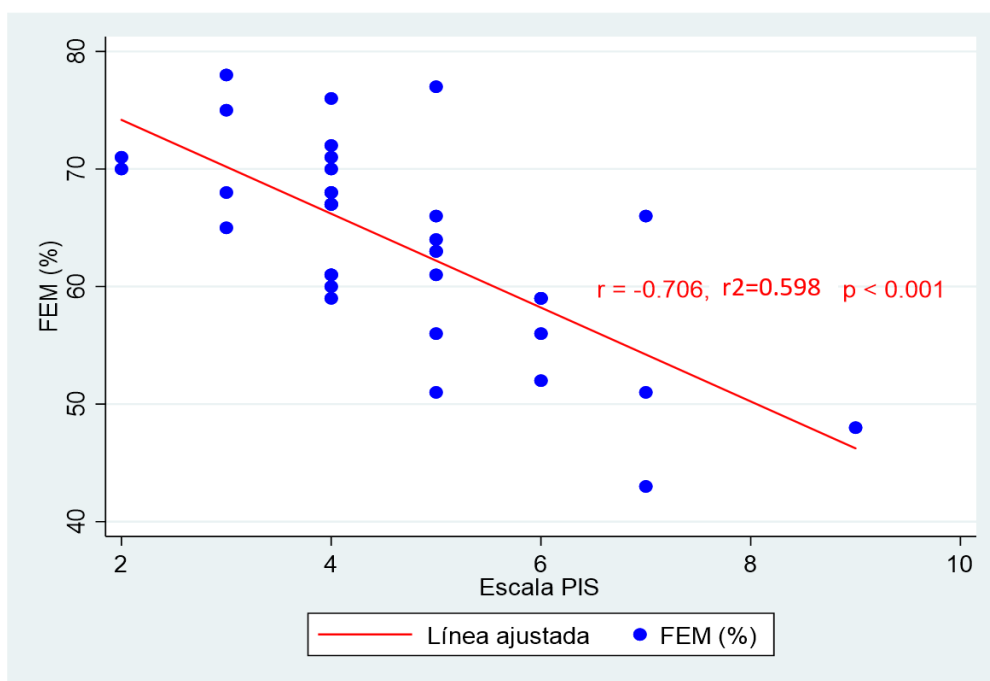
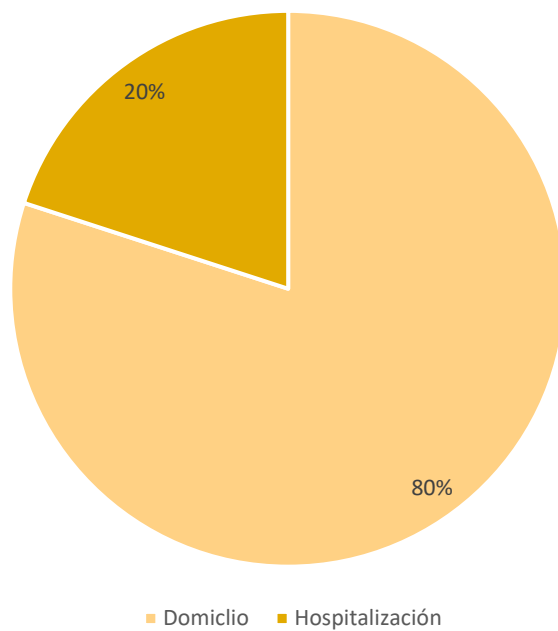
Gráfica3. Clasificación de acuerdo a FEM



Gráfica 4. Clasificación de la crisis de acuerdo a Pulmonary Score Index



Gráfica 5. Evolución de los pacientes



Gráfica 6. Diagrama de dispersión que muestra la distribución del porcentaje del flujo respiratorio máximo (FEM) con respecto al puntaje de la escala Pulmonary Index Score (PIS)

XIII. Bibliografía

1. Reddel, H. K., Bacharier, L. B., Bateman, E. D., Brightling, C. E., Brusselle, G. G., Buhl, R., Cruz, A. A., Duijts, L., Drazen, J. M., FitzGerald, J. M., Fleming, L. J., Inoue, H., Ko, F. W., Krishnan, J. A., Levy, M. L., Lin, J., Mortimer, K., Pitrez, P. M., Sheikh, A., Yorgancioglu, A. A. Boulet, L. P. (2021). Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *The European respiratory journal*, 59(1), 2102730
2. Stern, J., Pier, J., & Litonjua, A. A. (2020). Asthma epidemiology and risk factors. *Seminars in immunopathology*, 42(1), 5–15.
3. Serebrisky, D., & Wiznia, A. (2019). Pediatric Asthma: A Global Epidemic. *Annals of global health*, 85(1), 6.
4. Mancilla-Hernández E, Hernández-Morales MR, González-Solórzano E. Prevalencia de asma y el grado de asociación de los síntomas en población escolar de la sierra norte de Puebla. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(2):178-183
5. Russell, R. J., & Brightling, C. (2017). Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clinical science (London, England : 1979)*, 131(14), 1723–1735.
6. Larenas-Linneman D, SalasHernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, NavarreteRodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. *Rev Alerg Mex*. 2021;68 Supl 1:s1-s122
7. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E., & Lee, G. B. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 56(2), 219–233
8. Gans, M. D., & Gavrilo, T. (2020). Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric respiratory reviews*, 36, 118–127.
9. Boonpiyathad, T., Sözüner, Z. C., Satitsuksanoa, P., & Akdis, C. A. (2019). Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in immunology*, 46, 101333
10. Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., & Phipatanakul, W. (2020). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 8(2), 429–440.
11. Turan N, van der Veen TA, Draijer C, Fattahi F, ten Hacken NH, Timens W, van Oosterhout AJ, van den Berge M and Melgert BN (2021) Neutrophilic Asthma Is Associated With Smoking, High Numbers of IRF5+, and Low Numbers of IL10+ Macrophages. *Front. Allergy* 2:676930
12. Kim, A., Lim, G., Oh, I., Kim, Y., Lee, T., & Lee, J. (2018). Perinatal factors and the development of childhood asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 120(3), 292–299.
13. Esta, D., DI Bari, M., Nunziata, M., Cristofaro, G., Massaro, G., Marcuccio, G., & Motta, G. (2020). Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 129, 109759

14. Naja, A. S., Permaul, P., & Phipatanakul, W. (2018). Taming Asthma in School-Aged Children: A Comprehensive Review. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6(3), 726–735.
15. Plaza, V., Alobid, I., Alvarez, C., Blanco, M., Ferreira, J., García, G., ... & Sanz, J. (2022). Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. *Archivos de Bronconeumología*, 58(2), 150-158.
16. Robledo Aceves, M., Barrón Balderas, A., & Jaime Ornelas, M. L. (2018). Most commonly isolated viruses in asthma exacerbation and their correlation with eosinophil and total serum immunoglobulin E levels. *Archivos argentinos de pediatría*, 116(3), 192–197.
17. Danvers, L., Lo, D., & Gaillard, E. A. (2020). The role of objective tests to support a diagnosis of asthma in children. *Paediatric respiratory reviews*, 33, 52–57
18. Dobra, R., & Equi, A. (2018). How to use peak expiratory flow rate. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 103(3), 158–162.
19. Mehta B, Bhandari B, Singhal A, Mavai M, Dutt N, Raghav P. Screening asymptomatic school children for early asthma by determining airway narrowing through peak expiratory flow rate measurement. *J Edu Health Promot* 2020;9:72
20. Feng, Y., & Shang, Y. X. (2021). *Zhongguo dang dai er ke za zhi* = Chinese journal of contemporary pediatrics, 23(6), 645–649.
21. Levy, M. L., Bacharier, L. B., Bateman, E., Boulet, L. P., Brightling, C., Buhl, R., Brusselle, G., Cruz, A. A., Drazen, J. M., Duijts, L., Fleming, L., Inoue, H., Ko, F. W. S., Krishnan, J. A., Mortimer, K., Pitrez, P. M., Sheikh, A., Yorgancioğlu, A., & Reddel, H. K. (2022). Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ primary care respiratory medicine*, 33(1), 7.
22. Plaza, V., Alobid, I., Alvarez, C., Blanco, M., Ferreira, J., García, G., Gómez-Outes, A., Gómez, F., Hidalgo, A., Korta, J., Molina, J., Pellegrini, F. J., Pérez, M., Plaza, J., Praena, M., Quirce, S., & Sanz, J. (2022). Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1
23. Niska Babaic M , Carlos Valdebenito P, Andrés Koppmann, Francisco Prado A. Pediatric acute asthma. step-by-step management challenge. *Neumol Pediatr* 2017; 12 (3): 114 – 121.