

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas



Indizada e incluida en:

Medigraphic
Literatura Biomédica:
www.medigraphic.com

Latindex
Periódica-Índice de Revistas
Latinoamericanas en Ciencias
CICH-UNAM en sus formas
impresa, en línea y CD-ROM

Literatura Latinoamericana
en Ciencias de la Salud (LILACS)



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Profesionales Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

Levante®

Furoato de Mometasona

Destape
el alivio

Tratamiento de 1a línea en pacientes con **RINITIS ALÉRGICA¹**

EFICACIA Y TOLERABILIDAD²

Alta potencia²

Efecto rápido y efectivo^{*2}

Menor riesgo de efectos adversos por su baja concentración sistémica²

Aprobado en niños a partir de los 2 años de edad³



*Inicio del efecto de 12h a 3d

Everest® Montelukast

En Asma y Rinitis Alérgica¹



- ▲ **Controla** por más tiempo la inflamación de vías respiratorias^{2,3}
- ▲ **Disminuye** el uso de esteroides inhalados³
- ▲ Mejora la **calidad de vida** del paciente^{4,5}
- ▲ Protección antiinflamatoria por **24 horas**⁴



De 15 años en adelante
Tabletas de 10 mg



De 6 a 14 años
Tabletas masticables de 5 mg



De 2 a 5 años
Tabletas masticables de 4 mg



De 6 meses a 2 años
Sobres con granulado de 4 mg

**El poder
de la inspiración**

REFERENCIAS: 1. Lommatsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(50):847-55. 2. Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 2014;8:839-50. 3. Paggiaro P, Bacchi E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2(1):47-58. 4. Biernacki WA, Kharitonov SA, Biernacka HM, Barnes PJ. Effect of montelukast on exhaled leukotrienes and quality of life in asthmatic patients. Chest. 2005;128(4):1958-63. 5. Anjuli NP, George, ecacia y Tolerabilidad de montelukast solo o en combinación con loratadina en la rinitis alérgica estacional: un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo ,realizado en otorrinolaringología. Annals of Allergy Asthma and Immunology. 2002;88(6):June Reg. Núm. 298M2011, 065M2012, 117M2014 SSA IV Num. Aviso 163300202C4332



Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Bibliotecas e índices electrónicos en internet en los que ha sido registrada la revista

Free Medical Journals
<http://www.freemedicaljournals.com/fmj/ESP.HTM>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania
<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil
<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
<http://www.revbiomedicas.unam.mx>

Universidad de Laussane, Suiza
<http://perunil.unil.ch/perunil/periodiques>

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil
http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

Infodoctor (sitio de las Sociedades Médicas Españolas) con buscador y más de 3,000 ligas a revistas biomédicas
<http://www.infodoctor.org/revis.htm>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)
<http://portal.revistas.bvs.br>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM
<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)
<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia
<http://bms.beniculturali.it/ejnls/index.php>

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza
http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM
<http://biblat.unam.mx>

Medigraphic Literatura biomédica
<http://medigraphic.org.mx>

Google Académico
<http://scholar.google.com.mx/>

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Editor:

Dr. José G Huerta López

Coeditores:

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Dr. Gerardo T López Pérez

Editores Asociados:

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández
Dr. José Antonio Ortega

Comité Editorial:

Amyra Ali Azamar Jacome
Dra. Sandra G Bautista García
Dr. Alberto Contreras Verduzco
Rodolfo García Caballero
Dr. José Santos Lozano Sáenz
Dr. David Mendoza Hernández
Dr. Ernesto Onuma Takane
Dra. Socorro Orozco Martínez
Dr. Alvaro Pedroza Meléndez
Dr. Francisco E Rivas Larrauri
Monica Rodríguez González
Dr. Guillermo Wakida Kusunoki
Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Editores Asociados Internacionales

Dr. Juan Carlos Baluga, Uruguay
Dr. Alejandro F Castellanos, EUA
Dr. Eduardo Egea, Colombia
Dr. Leonardo Greiding, Argentina
Dr. Manuel E Isart Fagundo, El Salvador
Dr. Lyndon Mansfield, EUA
Dr. Charles Naspits, Brasil
Dr. Rafael Oriol, Francia
Dr. Carlos Palma, Portugal
Dr. Olive Pérez, España
Dr. Gil Rodríguez, EUA
Dr. Natalio Salomón, Argentina
Dr. Juan F Schul, Uruguay

Órgano Oficial de:



Mesa Directiva 2020-2021

Presidente

Dr. Francisco J Espinosa Rosales

Vicepresidente

Dr. Guillermo H Wakida Kusunoki

Primer Secretario

Dr. Federico Saracho Weber

Segundo Secretario

Dr. Aristóteles Álvarez Cardona

Primer Tesorero

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Segundo Tesorero

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla



Director General

Dr. José Rosales Jiménez

Coordinación Editorial y Publicidad

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez
Graciela González Cazañas
Ma. Loreto Echeverría Torres

Producción Editorial

Ing. Víctor Rosales Jiménez

Coordinación Gráfica y Diseño

DCG Diego Lozano Saavedra

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas es el Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Los artículos y fotografías publicados son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción total o parcial de este número sólo podrá hacerse previa aprobación del Editor de la revista.

Publicación cuatrimestral, un volumen (tres números) al año. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título núm. 7340. Certificado de Licitud de Contenido núm. 5294. Registro de Reserva del Derecho de Autor núm. 2540-93. Registro Postal PP-PROV-020-93; Autorizado por SEPOMEX. Toda correspondencia deberá dirigirse al Editor de la revista. Correo electrónico: alergia@medigraphic.com

Arte, diseño, composición tipográfica, pre-prensa, impresión y distribución por Graphimedic, SA de CV. Tel: 55-8589-8527 al 32.

E-mail: graphimedic@medigraphic.com Impreso en México.



www.medigraphic.com/alergia

Contenido

Editorial

- 77 Aportaciones relevantes en asma en relación con factores de riesgo perinatales**
Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Artículos originales

- 79 Frecuencia de factores perinatales asociados a asma en niños que acuden a la consulta de alergia del INP**
Dr. Dillan David Izaguirre Alcántara,
Dr. Gerardo T López Pérez

- 93 Determinación de contaminantes ambientales y su relación con el empeoramiento del estado asmático en paciente pediátrico**
Dra. Daysi Abreu Pérez,
Dra. Lourdes Montero Álvarez,
Dra. Soraya de los Ángeles Sánchez Real,
Dra. Ángela María Sánchez Álvarez,
Dra. Niurys Ivonne Martín Pérez

Artículo de revisión

- 99 Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento**
Juana Amanda Pizaña-Montero,
José G Huerta-López,
Dr. Alvaro Pedroza Melendez

Contents

Editorial

- 77 Relevant contributions in asthma in relation to perinatal risk factors**
Rosa Elena Huerta Hernández, MD

Original articles

- 79 Frequency of perinatal factors associated with asthma in children attending the National Pediatry Institute allergy consultation from 2012 to 2014**
Dillan David Izaguirre Alcántara, MD,
Gerardo T López Pérez, MD

- 93 Determination of environmental pollutants and relation of the pediatric patient with asthma status**
Daysi Abreu Pérez, MD,
Lourdes Montero Álvarez, MD,
Soraya de los Ángeles Sánchez Real, MD,
Ángela María Sánchez Álvarez, MD,
Niurys Ivonne Martín Pérez, MD

Review article

- 99 Biomarkers for the endotipic diagnosis of asthma and its treatment**
Juana Amanda Pizaña-Montero,
José G Huerta-López,
Alvaro Pedroza Melendez, MD





Editorial

Aportaciones relevantes en asma en relación con factores de riesgo perinatales

Relevant contributions in asthma in relation to perinatal risk factors

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández*

* Alergólogo Pediatra. Clínica de Alergia Pediátrica. Pachuca, Hidalgo.

Citar como: Huerta HRE. Aportaciones relevantes en asma en relación con factores de riesgo perinatales. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2020; 29 (3): 77-78. <https://dx.doi.org/10.35366/97496>

EN ESTE NÚMERO SE PRESENTAN LOS SIGUIENTES TRABAJOS:

Frecuencia de factores perinatales asociados a asma en niños que acuden a la consulta de alergia del INP, en el cual los autores encontraron que el factor de riesgo perinatal que se identificó con mayor frecuencia fue el nacimiento por cesárea. Hay evidencia de que la cesárea se asocia con un mayor riesgo de obesidad infantil, asma y enfermedad celíaca. La microbiota intestinal de los bebés nacidos por cesárea difiere de los nacidos por vía vaginal, posiblemente debido a la reducción de la exposición a bacterias vaginales maternas durante el nacimiento. En la actualidad, la siembra vaginal es una práctica no probada destinada para reducir tales diferencias, de modo que la microbiota intestinal de los bebés nacidos por cesárea pueda llegar a ser similar a la de los bebés nacidos por vía vaginal. Butler y colaboradores están realizando un estudio con la administración oral como una forma novedosa de siembra vaginal para evaluar el grado de transferencia de cepa materna y la eficacia general del procedimiento para establecer el desarrollo normal de la microbiota intestinal.¹ Es un estudio piloto, ciego, aleatorizado y controlado con placebo de un método previamente no probado de siembra vaginal (administración oral) en 30 bebés nacidos por cesárea; obtienen una muestra de bacterias vaginales maternas antes de la cesárea y se mezcla con 5 mL de agua estéril para obtener un sobrenadante. Los bebés sanos son aleatorizados a 1:1 para recibir tratamiento activo

(3 mL de sobrenadante) o placebo (3 mL de agua estéril). También se está reclutando un grupo de referencia de 15 bebés nacidos por vía vaginal no aleatorios. Las muestras de heces de los bebés se someterán a una secuenciación de escopeta metagenómica completa para identificar posibles diferencias en la estructura comunitaria entre los bebés que reciben tratamiento activo en comparación con los que reciben placebo a la edad de un mes (resultado primario). Los resultados secundarios incluyen diferencias en la comunidad intestinal general entre los grupos de cesárea (24 horas, tres meses); similitud de los perfiles intestinales de los bebés obtenidos por cesárea y placebo con los bebés nacidos por vía vaginal (24 horas, uno y tres meses). Los resultados serán publicados posteriormente.

En el artículo de revisión acerca de **Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento**, nos describen la importancia de estos marcadores para poder orientar al médico sobre cuál es el mejor tratamiento con biológicos; sin embargo, en nuestro país, es necesario realizar trabajo multidisciplinario enfocándonos en crear modelos integrales de atención personalizada para el paciente con asma grave.

En el trabajo **Determinación de contaminantes ambientales y su relación con el empeoramiento del estado asmático en paciente pediátrico**, se observó que la presencia de contaminantes ambientales puede ser un factor que favorezca la aparición de episodios del estado asmático en el paciente pediátrico, la exposición del humo

Correspondencia: Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Alergólogo Pediatra. Clínica de Alergia Pediátrica. Pachuca, Hidalgo, Artículo 27 Núm. 102. Col. Fraccionamiento Constitución, 42080, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.
E-mail: rehhmexico@gmail.com



del tabaco y/o cigarrillos constituye el contaminante fundamental presente en el 100% de la serie. Es por ello que, a nivel mundial, aún es necesario seguir con las campañas de educación sobre todos los riesgos de daño a la salud que conlleva tanto el tabaquismo pasivo como el activo, sobre todo en las exacerbaciones de las enfermedades respiratorias de la infancia, como el asma.²

BIBLIOGRAFÍA

1. Butler ÉM, Chiavaroli V, Derraik JGB, Grigg CP, Wilson BC, Walker N et al. Maternal Bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies borne by C-section. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (30): e21315.
2. Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respiratory Med*. 2017; 8: 661-673.



Artículo original

Frecuencia de factores perinatales asociados a asma en niños que acuden a la consulta de alergia del INP

Frequency of perinatal factors associated with asthma in children attending the National Pediatry Institute allergy consultation from 2012 to 2014

Dr. Dillan David Izaguirre Alcántara,* Dr. Gerardo T López Pérez**

* Residente de tercer año de Pediatría.

** Alergólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Alergia del INP.

Citar como: Izaguirre ADD, López PGT. Frecuencia de factores perinatales asociados a asma en niños que acuden a la consulta de alergia del INP. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2020; 29 (3): 79-92. <https://dx.doi.org/10.35366/97497>

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria respiratoria crónica de mayor relevancia en la infancia. La OMS estima que afecta a 300 millones de personas y es causa de muerte en todo el mundo con 250,000 decesos al año. Su prevalencia ha aumentado drásticamente en las últimas décadas, sobre todo en ciudades industrializadas. El Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños reveló que países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Nueva Zelanda y Australia muestran prevalencias más altas que China, India, Etiopía, Indonesia y Europa del Este. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo. **Resultados:** Se revisaron 308 expedientes de pacientes con diagnóstico de asma en el Instituto Nacional de Pediatría, durante el período de 01 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2014, de los cuales se excluyeron 107 expedientes. En este estudio descriptivo se revisaron expedientes de pacientes para identificar la frecuencia de los factores perinatales involucrados en la aparición del asma descrito en la literatura. Del total de pacientes incluidos (201) fueron 80 mujeres (39.9%) y 121 hombres (60.1%). En comparación con lo reportado en la literatura, se identifica que la vía de nacimiento es uno de los factores que más influye y la frecuencia es alta en los expedientes revisados. **Conclusiones:** El asma en la infancia es una condición inflamatoria bronquial crónica de etiología multifactorial, se caracteriza por infiltración de eosinófilos y mastocitos en las mucosas de la vía aérea controlada por citocinas de los linfocitos Th2. Es el resultado de la asociación de factores genéticos, factores ambientales y epigenéticos que propician la respuesta hacia

ABSTRACT

*Asthma is a chronic inflammatory respiratory disease of major significance in childhood. The WHO estimates that it affects 300 million people and is the cause of death worldwide with 250,000 deaths per year. Its prevalence has increased dramatically in recent decades, especially in industrialized cities. The International Childhood Asthma and Allergy Study revealed that countries such as the United States, Canada, the United Kingdom, New Zealand and Australia show higher prevalences than China, India, Ethiopia, Indonesia and Eastern Europe. **Material and methods:** Observational, retrospective, cross-sectional, descriptive study. **Results:** We reviewed 308 files of patients diagnosed with asthma at the National Institute of Pediatrics during the period January 1, 2012 to December 31, 2014, of which 107 files were excluded. In this descriptive study, patient records were reviewed to identify the frequency of perinatal factors involved in the occurrence of asthma described in the literature. Of the total number of patients included (201), 80 were women (39.9%) and 121 were men (60.1%). Compared to the literature, the birth route was identified as one of the most influential factors and the frequency was high in the records reviewed. **Conclusions:** Asthma in childhood is a chronic inflammatory bronchial condition of multifactorial etiology, characterized by infiltration of eosinophils and mast cells into the cytokine-controlled airway mucosa of Th2 lymphocytes. It is the result of the association of genetic, environmental and epigenetic factors that promote the response towards Th2 lymphocytes and prevent the response of Th1 lymphocytes. In this study the perinatal*

Recibido para publicación: 11/08/2019. Aceptado: 27/10/2020.

Correspondencia: Dr. Dillan David Izaguirre Alcántara.

E-mail: dillan161@hotmail.com



linfocitos Th2 y evita la respuesta de linfocitos Th1. En este estudio el factor de riesgo perinatal, la práctica de nacimiento por vía abdominal, fue el que se identificó con más frecuencia, por lo que es importante que a las madres de niños ya conocidos como asmáticos, se les proporcione información sobre los beneficios del nacimiento por vía vaginal en términos de protección de enfermedades alérgicas.

Palabras clave: Metodología del ISAAC, inflamación, pared bronquial, obstrucción de la vía aérea, sensibilización alérgica, dificultad respiratoria, contaminación ambiental.

risk factor, the practice of abdominal birth, was the most frequently identified, so it is important that mothers of children already known to be asthmatic are provided with information about the benefits of vaginal birth in terms of protection from allergic diseases.

Keywords: ISAAC methodology, inflammation, bronchial wall, airway obstruction, allergic sensitization, respiratory distress, environmental pollution.

INTRODUCCIÓN

Definición: el asma es una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas. Se define por las manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio.¹

Epidemiología

El asma es la enfermedad inflamatoria respiratoria crónica más importante de la infancia, donde sus consecuencias socioeconómicas y efectos en la calidad de vida de los niños y sus familias son de gran relevancia.² La prevalencia de asma varía de acuerdo con la zona geográfica, el clima, el estilo de vida y el desarrollo económico de cada región.³ La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que afecta a 300 millones de personas y aún en la actualidad es causa de muerte en todo el mundo, estimando 250,000 muertes por asma al año.⁴ En las últimas cuatro décadas la prevalencia aumentó de forma importante, principalmente en las ciudades industrializadas.⁵ En todo el mundo se están realizando estudios epidemiológicos, predominantemente de tipo transversal, con la finalidad de determinar la prevalencia de asma y su tendencia. Así, se creó, en 1991, el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC: Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños) que junto con la *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS: Comunidad Europea de Salud Respiratoria), que estudia población adulta joven, han determinado que países como Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Reino Unido, Nueva Zelanda y Australia tienen prevalencias más altas, mientras que las más bajas se encuentran en China, India, Etiopía, Indonesia y Europa del Este.

Los estudios epidemiológicos en América Latina han revelado diferencias en prevalencia del asma, con cifras de 5.7 a 16.5% en la población pediátrica. Valores que pueden deberse al uso de distintas metodologías o a la

influencia de diversos factores geográficos, demográficos y ambientales.⁶ 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 prevalencia en varias zonas del país. Con la metodología del ISAAC, existen en México tres estudios: el primero fue realizado en Cuernavaca, Morelos, con asma de 5.8%.⁷ En 1998-1999, en Ciudad Juárez, Chihuahua, se determinó que la prevalencia de asma era similar a la de Cuernavaca, desafortunadamente la muestra en ambos estudios tuvo una variación de edad más amplia que el que recomienda el ISAAC (seis a ocho años y 11 a 14 años).⁸ En el estudio de Hermosillo, Sonora, la tasa de contestación del cuestionario fue muy baja (49%) para valorar adecuadamente la prevalencia y hacer comparaciones significativas.⁹ En los últimos años se han realizado estudios en la Ciudad de México, aplicando la metodología del ISAAC,¹⁰ determinando que la prevalencia es de 8 a 12%. El grupo de adolescentes de 13 a 14 años es el más afectado, con una prevalencia de 9.9%, mientras que en el grupo de escolares de seis a siete años es de 6.8%. 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. 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 un estudio epidemiológico reciente,¹¹ en el que se revisaron los anuarios estadísticos de morbilidad de la Secretaría de Salud de México, para recopilar la incidencia del asma bronquial en el grupo de edad de cinco a 14 años, en cada entidad federativa de la República Mexicana en el periodo de 2008 a 2012. Los estados de Colima, Tabasco y Chihuahua eran los que tenían las cifras más elevadas de incidencia de asma bronquial en 2012 en el grupo de edad estudiado. Los estados con menores cifras de incidencia en 2012 correspondían a Puebla, Querétaro y Tlaxcala.

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.¹²

En México, la mortalidad estimada es de 0.5 casos por cada 100,000 muertes de los cinco a los 34 años (mortalidad general), y de 14.5 fallecimientos al año por cada 100,000 casos de asma. Esto nos sitúa en el octavo lugar en mortalidad a nivel mundial, donde China tiene el primer lugar con 36.7 muertes por cada 100,000 casos de asma. ISAAC realizó un estudio con base en un cuestionario para detectar la prevalencia de síntomas asociados al asma durante 12 meses y México se encontró en el lugar 46 de 56 países participantes en el estudio.¹³

El asma constituye una de las principales causas de atención en la consulta externa de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría. En 2011 en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría¹⁴ se incluyeron a 104 pacientes con asma del Servicio de Alergia entre siete y 18 años, y se vio que dicha enfermedad predomina en el sexo masculino con relación hombre/mujer de 1.3:1 y que 58.7% tenía asma leve; 29.8% asma leve a moderada y 11.5% asma moderada a severa.

Fisiopatología

El estrechamiento de la vía aérea es la vía final común que desemboca en los síntomas y cambios fisiopatológicos del asma. Las principales alteraciones anatomicofuncionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, la hiperreactividad bronquial, la inflamación y remodelación de la vía aérea.¹⁵

Obstrucción del flujo aéreo¹⁵

Las vías aéreas de los asmáticos presentan aumento de la masa de músculo liso bronquial, causado por hipertrofia e hiperplasia celular. Los miofibroblastos, fibroblastos y pericitos del endotelio vascular son células que poseen la capacidad de convertirse en células musculares a través de un proceso de diferenciación. El broncoespasmo es la respuesta súbita que tiene como vía efectora el músculo liso bronquial y genera contracción del mismo ante diversos estímulos, ocasionando el estrechamiento de la vía aérea con disminución del flujo. Varios factores regulan el tono del músculo liso bronquial, destacando las células residentes (mastocitos, células epiteliales, macrófagos y células endoteliales) y las células inflamatorias (eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, basófilos) capaces de liberar sustancias proinflamatorias (histamina, cisteínil-leucotrienos, prostaglandina D2, FAP), las cuales producen contracción del músculo liso y liberación de una mayor cantidad de mediadores. El estímulo neural del músculo liso bronquial y los estímulos directos, liberan acetilcolina que causa broncoespasmo. La sustancia P y neurocinina A son también reguladores del tono muscular.

Hiperreactividad bronquial¹⁵

Es la respuesta exagerada que induce un broncoespasmo mucho más intenso del que se observa en los individuos normales que son expuestos a estímulos que afectan directamente al árbol bronquial (contaminantes, ejercicio).

Inflamación y remodelación¹⁵

La inflamación es una de las principales características del asma y contribuye de manera significativa a la expresión de la enfermedad. El patrón inflamatorio dependerá del estado de la enfermedad. Algunos factores que contribuyen a la inflamación y a la remodelación son las infecciones virales, sensibilización alérgica y la contaminación ambiental. El proceso inflamatorio produce edema de la submucosa con infiltrado celular, angiogénesis de los vasos con dilatación y congestión, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso. El aumento del número y tamaño de los vasos contribuye al engrosamiento de la pared bronquial y favorece la obstrucción de la vía aérea.

Etiología

La atopia es el factor de riesgo más importante para desarrollar asma. Ésta es la predisposición genética para producir inmunoglobulina E (IgE) como una respuesta antígeno específica a alérgenos comunes inocuos para la mayoría, como polvo, epitelios de animales o pólenes.¹⁶

Los factores que incrementan el riesgo de asma pueden dividirse en los que causan el desarrollo del asma y los que disparan o provocan los síntomas de ésta. Los primeros son factores propios del huésped (genéticos) y los segundos son factores, principalmente, del medio ambiente.¹⁶ Se cree que los factores ambientales son más importantes en el incremento de la prevalencia del asma en un periodo corto.

Factores del huésped:

- 1) Genética: algunos estudios sugieren que, probablemente, el asma o la atopia están determinados en las regiones 2q, 5p, 11p, 17p, 19p y 21q.28.¹⁷
- 2) Obesidad: algunos mediadores como las leptinas pueden afectar la función de la vía aérea y aumentar el desarrollo de asma, particularmente fuerte en mujeres y en jóvenes postpuberales.¹⁸
- 3) Sexo: antes de los 14 años de edad, la prevalencia de asma es el doble en niños, comparado con las niñas. A medida que se incrementa la edad, la prevalencia se equipara entre sexos, pero en la edad adulta afecta más al sexo femenino, esto probablemente asociado a que el tamaño de los pulmones es

menor en el sexo masculino que en el femenino al nacimiento pero mayor en la edad adulta.

Factores ambientales:

- 1) Perinatales: bajo peso al nacer < 2.5 kg (1.6 veces más riesgo en un metaanálisis de 2015 donde se observó como factor de riesgo independiente),¹⁹ prematuridad (hasta 1.2 veces más riesgo),²⁰ tabaquismo materno positivo durante el embarazo (1.38 veces más riesgo).²¹ Historia materna de asma (4.08 veces más riesgo),²² nacimiento por vía abdominal (1.11 veces más riesgo),²³ uso de antibióticos en embarazo (3.1 veces más riesgo),²⁴ corioamnionitis con prematuridad (2 veces más riesgo).²⁵ Estrés materno durante embarazo (1.1 veces más riesgo),²⁶ deficiencia de vitamina D (3 veces más riesgo),²⁷ sepsis neonatal (2.5 veces más riesgo).²⁸
- 2) Tabaquismo: aumenta la reactividad a bronquial. El que una madre sea fumadora, aumenta el riesgo de comienzo de asma y de exacerbaciones. La exposición intrauterina al humo de tabaco puede afectar la reactividad bronquial y producir una alteración inicial de la función pulmonar al nacimiento.
- 3) Infecciones y antibióticos: la disminución de la incidencia a infecciones, y el uso frecuente de antibióticos, ya está bien documentado que contribuyen al desarrollo de atopia.²⁹ La hipótesis se basa en la disminución del estímulo a TH1 (probablemente por alteración de la colonización bacteriana que estimula la respuesta inmune a TH1), y una respuesta TH2 que se presenta desde la vida fetal, y se mantiene dependiendo del fenotipo inmune. El uso de antibióticos en edades tempranas de la vida se relaciona con la aparición de atopia. En sociedades donde el

Tabla 1: Evaluación de gravedad de asma, GINA 2014.¹

	Controlado	Parcialmente controlado	No controlado
Síntomas día	No, 2 o < sem	>2 por sem	
Limitación actividades	No	Cualquiera	3 o más de parcialmente controlado
Síntomas nocturnos	No	Cualquiera	
Medicamento rescate	No, 2 o </sem	>2/sem	
PEF o VEF1	Normal	< 80% predicho o personal	
Exacerbaciones	No	1 o > año	1 o más por sem

Tabla 2: Clasificación de la intensidad del asma, GINA 2014.¹

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	PEF o VEF1
Grave persistente	Continuos, actividad física limitada	Frecuentes	60% del predicho Variabilidad > 30%
Moderada persistente	Diarios, ataques afectan la actividad	> 1 vez/sem	60-80% predicho Variabilidad > 30%
Leve persistente	> 1 vez/sem pero < 1 vez/día	> 2 veces/mes	> 80% predicho Variabilidad 20-30%
Intermitente	< 1 vez/sem, asintomática o PEF normal entre ataques	≥2 veces/mes	> 80% predicho Variabilidad < 20%

uso de antibióticos disminuye y la infección natural es más frecuente, la atopia ocurre menos.

- 4) Alérgenos: los alérgenos intra- y extradomiciliarios son bien conocidos como causantes de exacerbaciones de asma; sin embargo, su papel en el desarrollo de esta enfermedad no está bien conocido. Sin embargo, la asociación entre sensibilización y desarrollo de asma no es directa y depende del alérgeno, la dosis, tiempo de exposición, edad del niño y la herencia.³⁰
- 5) Contaminación: la exposición a ozono, dióxido de azufre, óxido de nitrógeno así como los cambios ambientales, como frío y humedad, se han relacionado con asma.³¹
- 6) Estado socioeconómico: se sabe que los niños con pobreza acuden cuatro veces más a los servicios de urgencias, que su contraparte económica, pues para sus familias es más difícil mantener un tratamiento adecuado a través de asistencia a consulta regular y de utilización continua de medicamentos que representan gastos familiares importantes. También la pobreza se ha relacionado con la mayor exposición a ciertos alérgenos como cucarachas y ácaros, que al parecer en zonas marginadas son más abundantes.³¹

Clasificación

El asma puede clasificarse por los factores etiológicos, la gravedad o el tipo de limitación en el flujo aéreo.

La **clasificación etiológica** divide al asma en:³²

- 1) Asma extrínseca: se presenta en edades tempranas, con carga familiar de atopía, con pruebas cutáneas (PC) positivas a múltiples alérgenos e IgE total elevada.
- 2) Asma intrínseca: se presenta en su mayoría después de los 35 años de edad, no hay carga familiar de atopía, con PC negativas e IgE total normal. Se presenta como consecuencia de infecciones, por ejercicio, cambios hormonales, estímulos psicológicos, etc.
- 3) Asma mixta: combinación de características de ambas.

La **clasificación por gravedad** divide al asma en:

El asma crónica se clasifica según las guías GINA¹ y del Instituto de Corazón, Sangre y Pulmón de Estados Unidos de Norteamérica,³³ en asma controlada, parcialmente controlada y no controlada, pero para fines de investigación sigue en pie la clasificación antigua de asma intermitente, leve persistente, moderada persistente y grave persistente (*Tabla 1*). Estas clasificaciones se hacen con base en la frecuencia de síntomas clínicos de asma, frecuencia de crisis y pruebas de función pulmonar (PEF y VEF1) (*Tabla 2*).

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente, en donde es importante interrogar, además de los síntomas, sobre el entorno social y ambiental, antecedentes familiares, aunado al examen físico. Los estudios de función pulmonar sirven como apoyo al diagnóstico clínico y son confirmatorios.¹⁵

El cuadro clínico característico es tos, sibilancias, opresión torácica y, en cuadros graves, dificultad respiratoria. Es de carácter episódico, cursa con exacerbaciones que ceden espontáneamente o mediante tratamiento farmacológico. En los períodos entre exacerbaciones, el paciente puede estar asintomático, y la exploración física suele estar normal. Usualmente, los síntomas aparecen progresiva y lentamente durante varios días (cuadro crónico), pero a veces pueden iniciar súbitamente y de forma aguda y rápida (cuadro agudo), requiriendo el uso inmediato de broncodilatadores y antiinflamatorios.³⁴

El cuadro crónico del asma tiene síntomas constantes con exacerbaciones esporádicas. El paciente suele referir tos intermitente exacerbada por factores como el aire frío, el humo del cigarrillo, el ejercicio físico y exposición a alérgenos del ambiente. La tos es más común en la mañana al despertar y por las noches antes de dormir, o en el transcurso de la noche, es de intensidad baja y usualmente los padres la consideran como «tos normal». Hay otros síntomas que traducen gravedad del cuadro, como son: sibilancias, disnea y opresión torácica.³⁴

Síntomas clínicos¹⁵

- a) **Tos.** Es el síntoma más frecuente y persistente, suele ser seca e irritativa al inicio para volverse posteriormente productiva, se presenta durante el día, de predominio nocturno, o ambas, y usualmente se incrementa con el ejercicio, al exponerse a irritantes ambientales o alérgenos.
- b) **Sibilancias.** La presencia de sibilancias es uno de los síntomas más característicos pero no indispensables para hacer diagnóstico de asma. Además, es importante recordar que existen otras entidades que pueden ocasionar sibilancias, por lo que es importante hacer diagnóstico diferencial.
- c) **Disnea.** Se presenta de forma episódica y variable, normalmente está relacionada con la intensidad del cuadro y acompaña al resto de los síntomas. Usualmente se presenta en forma tardía y es un indicador de gravedad. En ocasiones se acompaña de dolor u opresión torácica que acompañan a la sensación de falta de aire.

Estudios de laboratorio y gabinete³⁴

El diagnóstico del asma es clínico, los estudios de laboratorio y gabinete sirven para descartar entidades agregadas o complicaciones, y buscar posibles causas. Uno de los estudios de laboratorio que se realiza es la **biometría hemática** para buscar eosinofilia (eosinófilos > 600/mm³), sugestiva de un proceso alérgico, aunque no hay que olvidar que puede ser ocasionada por parásitos que invaden los tejidos, algunos fármacos, causas autoinmunes, endocrinopatías y malignidad.

La **determinación de IgE³⁴** puede ser útil, pues altas concentraciones de IgE total están comúnmente presentes en enfermedades alérgicas; sin embargo, es inespecífica y no es un indicador de asma. La búsqueda de IgE específica a alérgenos de ambiente o alimentos es de utilidad en los casos de asma alérgica. El método que más se utiliza son las PC por Prick, administradas por un alergólogo; si éstas no se pueden realizar hay que medir anticuerpos IgE específicos *in vitro* por técnicas de inmunoensayo enzimático (ELISA) o radioalergoabsorción (RAST).

Las **pruebas cutáneas** pueden realizarse a cualquier edad, ya que los elementos fundamentales para una respuesta de hipersensibilidad temprana están presentes desde el primer mes de vida, aunque la sensibilización a aeroalérgenos se presenta entre el primero y tercer año de vida. Es importante aclarar que unas PC positivas no establecen diagnóstico de asma, pero sí confirman el factor alérgico e identifica a los alérgenos responsables de los síntomas.

Radiografía de tórax: como parte de la evaluación inicial es necesario tomar radiografías anteroposterior y lateral de tórax; los hallazgos pueden variar dependiendo

de la etapa de la enfermedad en que esté el paciente al momento de la toma del estudio. Cuando el paciente está asintomático, la radiografía puede estar normal, mientras que en crisis hay datos de atrapamiento de aire (abatimiento de diafragma, incremento en el diámetro anteroposterior, horizontalización de los arcos costales). En el asma crónica pueden observarse cambios inflamatorios peribronquiales y puede ser común la presencia de atelectasias que afecten el lóbulo medio del pulmón derecho.

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar sirven como medición objetiva, ya que pueden demostrar la existencia de una alteración anatómica o funcional. Sin embargo, este tipo de pruebas sólo se realizan comúnmente en niños mayores de cinco años, pues en los menores de esta edad se necesitan equipos especiales para poder efectuarlos y no se hacen de rutina.

Es importante señalar que los síntomas y los signos al examen físico se relacionan con la gravedad y la variabilidad de la obstrucción bronquial, parámetros que sirven también para clasificar al asma bronquial. La variabilidad es la diferencia que existe entre el VEF1 o el PEF al realizar la prueba con diferencia de horario (valores de la mañana contra valores de la noche). La reversibilidad es la capacidad de la vía aérea de mejorar el flujo aéreo después de usar un broncodilatador, es decir, es el porcentaje de cambio que existe entre el VEF1 o PEF prebroncodilatador y postbroncodilatador. Éste es un parámetro importante para establecer el diagnóstico de asma. Para realizar esta prueba se hace una espirometría basal, luego se aplica salbutamol inhalado (por un inhalador de dosis medida o nebulizado) y después de 15-20 minutos se realiza otra espirometría. Se valora así el porcentaje de cambio, siendo la prueba positiva cuando hay una mejoría igual o mayor a 15% o 200 mL entre la espirometría basal y la postbroncodilatador.

Las anormalidades de la función pulmonar se pueden dividir en restrictivas u obstructivas, los defectos restrictivos se asocian con padecimientos del parénquima pulmonar o limitación del movimiento de la caja torácica, mientras que el patrón obstructivo se debe a una dificultad para el paso del flujo del aire a través de la tráquea y los bronquios, como es el caso del broncoespasmo, pérdida del tejido de sostén y edema de la pared bronquial.

Flujometría

El PEF es una forma más sencilla de monitorear la función pulmonar. Una característica del asma es la variación cíclica de sus valores durante el día. Los más bajos se presentan en las primeras horas de la mañana y los más altos por la tarde. Para observar este patrón se debe medir como mínimo

dos veces al día. Los pacientes asmáticos sin tratamiento, generalmente muestran diferencias de al menos 15% entre los valores promedio de la mañana y de la tarde. La variabilidad del PEF se calcula mediante la siguiente fórmula: [(PEF nocturno d PEF matutino)/(0.5 x PEF nocturno + PEF matutino)] x 100. La mayoría de guías³⁵ sugieren que una variabilidad del flujo espiratorio de 12 a 15% en el VEF1 o un cambio de 15 a 20% en el PEF apoya el diagnóstico de asma. Su medición es útil, accesible, fácil de realizar y permite una valoración objetiva en el control de este padecimiento.

Espirometría

La espirometría es un estudio completo que mide volúmenes y capacidades pulmonares (capacidad vital forzada [CVF], VEF1, y flujo espiratorio forzado [FEF] a 25, 50, 75% y a 25-75% de la CVF FEF25, FEF50, FEF75, FEF25/75). Estas medidas reflejan de forma reproducible la función pulmonar del paciente, aunque la mayoría de pacientes pediátricos sólo pueden hacer maniobras espirométricas hasta después de los seis años de vida. Cuando la reversibilidad del VEF1 es de 12%, se considera un dato sugestivo de asma,³⁶ pero el cambio debe ser igual o mayor de 15% para que sea significativo. Se recomienda realizar una espirometría a todos los niños mayores de seis años de reciente diagnóstico o dos veces al año, dependiendo de la intensidad de la enfermedad, para valorar evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento. La espirometría también valora el índice de Tiffeneau (FEV1/CVF), el cual refleja un patrón obstructivo cuando es menor a 90%.

Pletismografía

La pletismografía es un instrumento mucho más preciso que la espirometría, permite el cálculo de otros volúmenes pulmonares como el volumen residual (VR), la capacidad pulmonar total (CPT), el volumen de gas intratorácico, el radio volumen residual/CPT, que mide el atrapamiento de aire y es sensible a la disfunción que puede estar presente en niños con asma leve intermitente, la conductancia específica y la resistencia de la vía aérea. Es un instrumento más preciso que el espirómetro, permite determinar de manera más objetiva si el tratamiento administrado da resultados y permite hacer intervenciones tempranas, ya que detecta cambios mínimos de la función pulmonar.³⁶

Pruebas de reto

Ejercicio

La broncoconstricción puede diagnosticarse empleando diferentes ejercicios: pruebas de carrera libre, bicicleta

fija y correr sobre banda sin fin, los cuales han sido estandarizados.

El reto en una banda sin fin motorizada se realiza con una inclinación de 5.5%, incrementando la velocidad hasta alcanzar una frecuencia cardiaca de 95% de la máxima calculada y mantenida durante cuatro minutos, a una temperatura ambiente de 20 °C y una humedad relativa de 40%. La frecuencia cardiaca se calcula restando la edad del paciente a la constante 220. La función pulmonar se mide antes e inmediatamente después de la prueba de ejercicio, y a los tres, seis, 10, 15 y 20 minutos. La medición del VEF1 es el parámetro más utilizado, una caída de 10 a aceptada es cuando existe una caída del VEF1 mayor de 15% con espirometría o una disminución mayor de 20% del PEF. Si el VEF1 alcanza su nadir, la prueba puede darse por terminada a los 20 minutos; en la mayoría de los casos el nadir ocurre dentro de cinco a 10 minutos. Para la realización de estas pruebas hay que suspender el uso de broncodilatadores inhalados seis horas antes, los orales o de liberación prolongada deben suspenderse por lo menos 24 horas antes. Los corticosteroides inhalados (CI) reducen la respuesta al ejercicio, pero usualmente no se suspenden antes de la prueba.

Fármacos

Se usan agentes como la metacolina, histamina, solución hipertónica y la exposición al aire frío para inducir hiperreactividad. Es importante resaltar que la respuesta a los estímulos químicos es indicativa de HRB, y aunque ésta sea una característica de los pacientes asmáticos, no es un diagnóstico específico para asma. Así, un reto negativo a metacolina es más útil para descartar asma que una prueba positiva para establecer el diagnóstico. Esta prueba se realiza incrementando la dosis de metacolina hasta que el VEF1 caiga por debajo de 80% de los valores predichos para el paciente.³⁷ La respuesta generada está relacionada con la gravedad de la enfermedad y la hiperrespuesta de las vías respiratorias.

En conclusión, el diagnóstico de asma no es tan fácil como parece, el médico debe apoyarse en la historia clínica y en los estudios de laboratorio y gabinete. Con todos estos elementos se podrá hacer un diagnóstico presuncional y diferenciarlo de otras entidades que causan síntomas parecidos al asma.

Diagnóstico diferencial

Las sibilancias son un síntoma que puede presentarse en el lactante y el niño, en la mayoría de los casos relacionado con episodios de infecciones virales respiratorias. Otras causas posibles de sibilancias son la fibrosis quística, anomalías anatómicas, aspiración de cuerpo extraño y

reflujo gastroesofágico.³⁸ Se ha clasificado a los niños como sibilantes transitorios (sólo en los primeros tres años de vida), persistentes (más allá de los tres años) y tardíos (comienzo de los síntomas entre los tres y los seis años). Los primeros dependerían de disminución de la función pulmonar (posiblemente por tamaño pulmonar reducido), los persistentes suelen tener padres asmáticos, y los tardíos se relacionan con aumento de la sensibilización alérgica. Se ha diseñado un índice de riesgo de asma para niños con sibilancias recurrentes (más de tres episodios en el último año), con criterios mayores (antecedentes paternos de asma, dermatitis atópica o sensibilidad a aeroalérgenos) y menores (eosinofilia > 4%, sensibilidad a alimentos, sibilancias no relacionadas con infecciones); aquellos con un criterio mayor o dos menores tienen 65% de posibilidades de ser asmáticos a los seis años de edad.

Tratamiento

En el asma crónica se describen objetivos de tratamiento, aunque no son alcanzados en todos los pacientes: ausencia de síntomas crónicos, reducción de frecuencia de exacerbaciones, mínima necesidad de tratamiento de rescate, estilo de vida normal, sin limitaciones de ejercicio, función pulmonar normal y mínimos o ausentes efectos adversos del tratamiento.

La intervención terapéutica la dividimos en: control ambiental, educación al paciente y sus familiares, el manejo farmacológico e inmunoterapia.³⁹

Control ambiental

Evitar la exposición a aeroalérgenos y otras modificaciones ambientales, tienen impacto en el desarrollo y curso clínico de la enfermedad.³⁴

Alérgenos

Los alérgenos difieren dependiendo de la comunidad, clima, estación del año y factores sociales, algunos pacientes son más susceptibles que otros. La sensibilización más frecuente es con ácaros del polvo casero, cucaracha, *Alternaria* y gato. La mejor opción terapéutica en una persona alérgica es evitar la exposición al alérgeno una vez que se ha identificado, se proponen para esto algunas medidas:⁴⁰

- El aspirado de alfombras, sofás, colchones y base de la cama, puede resultar infructuoso ya que los ácaros se adhieren a las fibras del colchón y la aspiradora sólo retira algunas partículas fecales y el resto se mantienen en el aire.
- Cubrir el colchón y su base, para retirar el polvo gradualmente.

- c) No usar almohadas de plumas.
- d) Sustituir los muñecos de peluche por juguetes de plástico o que tengan este tipo de cubierta.
- e) Eliminar los objetos que acumulen o generen polvo, lavar cada semana las fundas de las almohadas, sábanas y cobijas, con agua caliente (más de 55 °C) puede ser efectivo.
- f) Los purificadores de aire ayudan pero no sustituyen las otras medidas; los más efectivos son los que tienen filtros de aire de alta eficacia, aunque también pueden colonizarse con mohos.
- g) La mejor vía para reducir la exposición a alérgeno de perro y gato es no tener uno. Las mascotas deben permanecer fuera de casa y, de preferencia, bañar a los perros con jabón dos veces por semana; no obstante es poco probable que mejore el asma en pacientes sensibilizados.

Manejo farmacológico

La eficacia clínica depende en gran medida de la adherencia al tratamiento. Se propone un enfoque por etapas, que consiste en aumentar el número, frecuencia y dosis de los medicamentos hasta alcanzar la remisión (*Tabla 3*); luego se realiza una cuidadosa reducción de la terapéutica para mantener la remisión con la menor cantidad posible de medicamentos. El tratamiento debe ser individualizado y modificado para obtener y mantener el adecuado control de los síntomas.¹

Los fármacos utilizados para el manejo del asma los podemos dividir en: medicamentos de rescate y medicamentos para el control a largo plazo.

Broncodilatadores.^{1,41} Los agonistas adrenérgicos β_2 son broncodilatadores rápidos y potentes. Están disponibles en múltiples formas y diversos sistemas de administración. Además de relajar el músculo liso, aumentan el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por los mastocitos. Los efectos adversos son poco frecuentes cuando se administran por vía inhalatoria. Son de los medicamentos de rescate que más se usan en el manejo del asma, existen dos tipos de broncodilatadores: los β_2 agonistas de acción rápida son los de elección en los eventos agudos de asma. Revierten de forma casi inmediata y por tiempo limitado el espasmo del músculo liso bronquial; su mecanismo de acción está relacionado con la interacción del receptor β_2 agonista, que se encuentra en la membrana celular, y al acoplarse impide la entrada de calcio intracelular. El salbutamol es el más representativo, su inicio es de acción rápida y tiene un efecto máximo a los 15 minutos; su vida media es de seis horas. Se administra por vía oral, por inhalador de dosis medida o IDM, en soluciones para nebulizar e intravenoso. Los efectos secundarios que se reportan son:

Tabla 3: Pasos de tratamiento en asma, GINA 2014.¹

	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4
Elección	Dosis diaria baja de ICS	Doblar «dosis diaria baja de ICS»	Continuar con el tratamiento de control y remitir evaluación de especialista	
Otras opciones	Antileucotrieno (LTRA) ICS intermitente	Dosis baja de ICS + LTRA	Añadir LTRA Aumentar la frecuencia de ICS Añadir ICS intermitentes	
Sintomático	Beta 2 de acción corta cuando se requiera			

taquicardia, alteraciones del comportamiento, del sueño o temblor.

Los β_2 agonistas de acción prolongada (LABA), son de elección para el control a largo plazo, previenen los síntomas nocturnos y el asma inducido por ejercicio. Su vida media es de 12 horas, no se recomiendan solos, hay que asociarlos a un antiinflamatorio. Tanto salmeterol como formoterol (de acción prolongada) son eficaces para el tratamiento del asma persistente moderada a grave, pero no deben usarse como monoterapia en los pacientes que requieren medicaciones de control en forma diaria. Sin embargo, en los pacientes que reciben corticosteroides por vía inhalatoria con resultados subóptimos, el agregado de estos agentes permite mejor control que cuando se duplica la dosis de corticosteroides. No está aceptado su uso para las crisis agudas.

Anticolinérgicos.^{1,41} El bromuro de ipratropio es un anticolinérgico que produce pocos efectos secundarios y sinergiza con los β_2 agonistas. El mecanismo de acción está relacionado con el sistema nervioso autónomo, la broncoconstricción/broncodilatación, secreción de moco y posiblemente la degranulación de la célula cebada. La liberación de acetilcolina activa a los receptores muscarínicos M3 del músculo liso, causando broncoconstricción e hipersecreción de moco. Los receptores M2 localizados sobre los nervios postganglionares, limitan la liberación de acetilcolina y la disfunción de éstos puede causar hiperreactividad. Los anticolinérgicos disponibles no son selectivos, antagonizan tanto receptores M3 como M2, lo que puede causar broncodilatación y broncoconstricción.

Antiinflamatorios (corticosteroides).^{1,41} Los corticosteroides son los agentes antiinflamatorios más potentes disponibles. En el asma, inhiben la respuesta inflamatoria evitando la liberación de fosfolipasa A2 y de citocinas inflamatorias. Funcionan bajo la influencia de transcripción

genética de moléculas que se encuentran involucradas en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria. Son transportados hacia las células, y una vez en ellas, en el citoplasma se unen reversiblemente al receptor específico de glucocorticoides, de esta manera ingresan al núcleo para unirse con el DNA. Dentro de los efectos adversos secundarios a la administración exógena de dosis superiores a las fisiológicas, se encuentran: supresión del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales, osteoporosis e inmunosupresión. Debido a que las vías aéreas y los pulmones representan adecuados accesos de administración tópica mediante la vía inhalada, los esteroides inhalados disminuyen la hiperreactividad bronquial, previenen la respuesta tardía y mejoran la función pulmonar. Los esteroides sistémicos están recomendados en ciclos cortos (cinco a siete días) en los casos agudos graves y pueden administrarse diariamente a la menor dosis si el asma es grave y no se

ha logrado su control con el manejo instituido (esteroide inhalado a dosis alta más β_2 de acción prolongada más otro fármaco) en asma grave persistente.⁴²

Cromonas.^{1,41} Cromolín y nedocromil son antiinflamatorios estructuralmente diferentes, con propiedades similares, que se absorben rápidamente y son muy seguros. Actúan fosforilando una proteína tipo miosina en la membrana celular, que es la responsable de la liberación de mediadores de los mastocitos, e inhiben la activación del cloro intracelular. Su alto perfil de seguridad los hacen una droga ideal para lactantes y niños menores de dos años. Sin embargo, en una revisión sistemática, no se demostró utilidad en el control a largo plazo.⁴³ Se ha comparado con corticosteroides, sin ofrecer tantos beneficios.

Inhibidores de los receptores de leucotrienos.^{1,41}

Son miembros de una nueva clase de medicamentos controladores, los cisteinil-leucotrienos (LTC4, LTD4,

Tabla 4: Variables estudiadas.

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Asma materna	Asma presentada en mujer embarazada	Nominal	1 = Sí 2 = No
Tabaquismo materno	Consumo de tabaco durante el embarazo	Nominal	1 = Sí 2 = No
Ingesta de multivitamínicos en embarazo	Consumo de cualquier multivitamínico con fines preventivos o terapéuticos durante el embarazo	Nominal	1 = Sí 2 = No
Uso de antibióticos en embarazo	Necesidad de antibióticos con motivo de cualquier proceso infeccioso durante el embarazo	Nominal	1 = Sí 2 = No
Vía de nacimiento	Es la forma en que se resuelve la gestación ya sea por: Cesárea: interrupción del embarazo vía abdominal Parto vaginal: es el nacimiento del feto a través del canal del parto	Nominal	1 = Cesárea 2 = Parto
Prematurez	Es aquel recién nacido que nace antes de completar la semana 37 de gestación	Nominal	1 = Sí 2 = No
Peso al nacer	Es la primera medición del peso del feto o recién nacido hecha después del nacimiento. Dicho peso debe ser tomado preferentemente dentro de la primera hora de vida, antes de que ocurra la pérdida postnatal importante de peso. Se define como bajo peso al nacer al inferior a 2,500 gramos	Nominal	1 = Bajo 2 = Normal
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género	Nominal	1 = Femenino 2 = Masculino
Enfermedad alérgica asociada	Presentación de cualquier otra enfermedad alérgica en un paciente con asma; ya sea como antecedente o al mismo tiempo	Nominal	1 = Alergia alimentaria 2 = Dermatitis atópica 3 = Rinitis alérgica 4 = Otras alergias 5 = Ninguna 6 = Rinitis alérgica y dermatitis atópica 7 = Rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergia alimentaria

Tabla 5: Cronograma de actividades.

Julio 2015	Agosto 2015	Septiembre 2015	Octubre 2015	Noviembre 2015	Diciembre 2015
Investigación de la bibliografía y protocolo de investigación	Investigación de la bibliografía y protocolo de investigación	Recolección de datos	Análisis estadístico	Resultados, discusión y conclusiones	Presentación de protocolo

LTE4) son potentes broncoconstrictores, así como agentes proinflamatorios y mucorreicos. Existen tres clases de antagonistas de leucotrienos, entre estos agentes el montelukast está aprobado por la FDA en niños mayores de seis meses, zafirlukast en mayores de cinco años y pranlukast en mayores de dos años. Comparados con los CI, pueden ser igual de efectivos para disminuir los síntomas clínicos, pero no disminuyen el grado de inflamación, el número de recaídas, dosis de esteroides sistémicos extras, ni los días de hospitalización. Los inhibidores de los receptores de los leucotrienos mejoran el VEF1 matutino, disminuyen el número de dosis de medicamentos de rescate en comparación con cromoglicato o placebo en niños que reciben corticosteroides inhalados.⁴⁴

Metilxantinas.^{1,41} Actualmente se usa la teofilina, su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa, el antagonismo sobre el receptor de adenosina, la translocación del calcio intracelular y el aumento de la secreción de catecolaminas endógenas, lo cual probablemente en conjunto sea lo que causa la relajación del músculo liso de las vías respiratorias. Puede agregarse al tratamiento con corticosteroides, pero en estos casos es menos eficaz que los agonistas β_2 de acción prolongada. De acuerdo con las guías internacionales de manejo del asma, es una terapia de tercera o cuarta línea en pacientes mal controlados. Su empleo se ha limitado debido a sus efectos secundarios a corto y largo plazo, se recomienda vigilar los niveles séricos (valores entre 5 y 15 μmL), además no está aprobada en menores de seis años.

Inmunomoduladores. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra IgE. Su uso ya está aprobado en Estados Unidos de Norteamérica para mayores de 12 años, se aplica por vía subcutánea

mensualmente en asmáticos moderados a graves con PC positivas, con IgE elevada y con escaso control de síntomas con corticoesteroides inhalados.⁴⁵

Inmunoterapia. No forma parte del tratamiento del asma, sólo será de utilidad cuando un proceso alérgico sea el gatillo disparador del cuadro. El GINA¹ recomienda la inmunoterapia bajo los siguientes criterios: evidencia clara de la relación entre los síntomas y la exposición a un alérgeno inevitable al que el paciente es sensible, los síntomas ocurren todo el año o durante la mayor parte de él, y existe dificultad en el control de síntomas con el manejo farmacológico.⁴⁶

Planteamiento del problema

Actualmente el asma es considerada la enfermedad inflamatoria respiratoria crónica más importante en población pediátrica en el mundo, afectando a 300 millones de personas y aún en la actualidad es causa de muerte estimada a 250,000 muertes por asma al año; mientras que en Latinoamérica se reporta una prevalencia de 5.7 a 16.5% en la población pediátrica. En México, la prevalencia varía dependiendo la zona del país, específicamente en la Ciudad de México, se reporta una prevalencia de 8 a 12%, donde el grupo de adolescentes de 13 a 14 años es el más afectado con prevalencia de 9.9%, mientras que en los escolares seis a siete años con prevalencia de 6.8%, en dicha población se ha observado una mayor frecuencia y gravedad del asma en mujeres adolescentes. En cuanto a mortalidad en nuestra población es más frecuente en invierno, con predominio discreto en mujeres, siendo México uno de los países con tasas más elevadas. En nuestra población no hay estudios donde identifiquen factores

prenatales relacionados con la enfermedad, por lo que identificarlos haría posible generar recomendaciones, para que a largo plazo disminuyera la incidencia.

Justificación

Este estudio ayudaría a identificar los factores perinatales más frecuentemente asociados a nuestros pacientes con asma que acuden a nuestro instituto, comparándolos con lo reportado en la literatura, con lo que podríamos intervenir de manera temprana, haciendo recomendaciones para evitarlos y secundariamente disminuir la frecuencia de la enfermedad.

Objetivos

Objetivo general: establecer la frecuencia de factores perinatales asociados a asma en la población de ambos sexos con diagnóstico de asma, mayores de cinco años, que acude a la consulta externa de alergia del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 01 de enero 2012 a 31 de diciembre de 2014.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.

Universo de estudio: expedientes electrónicos de pacientes de ambos sexos con diagnóstico de asma, mayores de cinco años, que acudieron a la consulta de alergia del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 01 de enero 2012 a 31 de diciembre de 2014.

Criterios de inclusión:

- Expedientes electrónicos de pacientes con el diagnóstico de asma.
- Expedientes electrónicos de pacientes de cualquier sexo.
- Expedientes electrónicos de pacientes con edad comprendida entre cinco a 18 años.
- Atendidos en la consulta externa de alergia del INP en el periodo de 01 de enero 2012 a 31 de diciembre de 2014.

Criterios de exclusión:

- Expedientes electrónicos de pacientes que tengan asma y otros padecimientos pulmonares diferentes a asma.
- Expedientes electrónicos de pacientes que tengan asma y otros padecimientos extrapulmonares no alérgicos.

- Expedientes electrónicos de pacientes con asma que no contaran con historia clínica.

Criterios de eliminación:

- Expedientes que no cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados.

Variables: Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran en el *Tabla 4*:

- Tamaño de la muestra: expedientes de pacientes de ambos性os con diagnóstico de asma, mayores de cinco años, que acudieron a la consulta de alergia del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 01 de enero 2012 a 31 de diciembre de 2014.

Tabla 6: Pacientes excluidos.

Enfermedad	Número de pacientes
Epilepsia	10
Retraso del desarrollo	10
Acidosis tubular renal	9
TDAH	8
Quiste de ovario	1
Pie plano	4
CIV	2
Hipertensión pulmonar	1
Enuresis	9
Púrpura de Henosch	2
Hipotiroidismo	2
Quiste de uraco	1
Inmunodeficiencia	6
Distrofia muscular	3
Neurofibromatosis	1
Síndrome IPEX	1
Lupus	2
Diabetes mellitus	1
Oclusión intestinal	1
Artritis idiopática juvenil	2
Síndrome de Gorlin	1
Bronquio accesorio	1
Persistencia de conducto arterioso	3
Linfoma/leucemia	4
Craneofaringioma	1
Trigonocefalia	1
Síndrome de Down	3
Migraña	2
Síndrome de Klinefelter	1
Hipoacusia/microtia	9
Síndrome de Weber	1
Tuberculosis	3
Anomalía de Ebstein	1
Total	107

- Análisis estadístico: se almacenarán los datos obtenidos en una base de datos en el programa Excel, se realizará análisis estadístico de tipo descriptivo. Los datos obtenidos se mostraron para su análisis en gráficas y tablas siguiendo el cronograma de actividades (*Tabla 5*).

RESULTADOS

Se revisaron un total de 308 expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de asma que acudieron a la consulta externa de alergia del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 01 de enero 2012 a 31 de diciembre de 2014, de los cuales se excluyeron un total de 107 expedientes electrónicos por presentar los criterios de exclusión previamente descritos (diagnóstico de asma y alguno de los siguientes diagnósticos) (*Tabla 6*).

Análisis descriptivo

Del total de pacientes incluidos (201) fueron del sexo femenino 80 (39.9%) y sexo masculino 121 (60.1%) (*Tabla 7*).

De los antecedentes perinatales, éstos fueron los resultados (*Tabla 8*):

- **Asma materna:** del total de pacientes incluidos sólo 30 tenían madre con asma que corresponde al 14.9% y los restantes 171 (85.1%) pacientes no tenían este antecedente familiar de alergia.
- **Tabaquismo materno:** del total de pacientes incluidos sólo 14 tuvieron madre que tenía como hábito el tabaquismo, correspondiente al 6.9% y 187 pacientes (93%) no tenían madre con tabaquismo.
- **Uso de multivitamínicos en el embarazo:** de los pacientes incluidos sólo siete (3.48%) madres no consumieron multivitaminas en la etapa prenatal y de acuerdo con las historias clínicas fue debido a no llevar un control prenatal, las restantes 194 madres consumieron multivitaminas en el embarazo (96.51%).
- **Uso de antibióticos en el embarazo:** de los pacientes incluidos, 47 de las madres (23.3%) durante el embarazo, consumieron antibióticos con motivo de infección de vías urinarias/cervicovaginitis; y 154 madres no tuvieron complicaciones infecciosas que requirieron uso de antibióticos (76.7%).

Tabla 7: Género.

Sexo	Masculino n (%)	Femenino n (%)
	121 (60.1)	80 (39.9)

Tabla 8: Antecedentes Perinatales.

Antecedentes perinatales	Sí n (%)	No n (%)
Asma materna	30 (14.9)	171 (85.1)
Tabaquismo materno	14 (6.9)	187 (93)
Multivitaminas embarazo	194 (96.51)	7 (3.48)
Antibióticos embarazo	47 (23.3)	154 (76.7)
Cesárea como vía de nacimiento	135 (67.1)	66 (32.8)
Peso bajo al nacer	15 (7.4)	186 (92.6)
Prematurez	23 (11.4)	178 (88.6)

- **Vía de nacimiento:** de los pacientes incluidos, 135 nacieron por vía abdominal (67.1%) por diversos motivos, y los restantes 66 nacieron por vía vaginal (32.8%).
- **Peso al nacer:** la mayoría de los pacientes incluidos 186 (92.6%) tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional, mientras que sólo 15 pacientes (7.4%) tuvieron peso bajo para la edad gestacional.
- **Prematurez:** 178 de los pacientes incluidos (88.6%) fueron de término y 23 (11.4%) prematuros.
- **Enfermedades alérgicas asociadas** (*Tabla 9*): de los pacientes incluidos se vio que 152 pacientes (75.6%) tienen asociada solamente rinitis alérgica, en segundo lugar se vio que 20 pacientes (9.5%) no tenían ninguna otra enfermedad alérgica asociada al asma; 17 pacientes (8.4%) tuvieron asociada tanto rinitis alérgica como dermatitis atópica, en menor frecuencia tuvieron asociada tanto rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergia alimentaria sólo seis pacientes (2.9%), cuatro pacientes (1.9%) tenían como asociada solamente dermatitis atópica y dos (0.9%) tenían asociada solamente alergia alimentaria.

DISCUSIÓN

Actualmente el asma por su alta incidencia es considerada como la enfermedad inflamatoria respiratoria crónica más importante en la población pediátrica del mundo, por lo que las acciones que se encuentren encaminadas a disminuir su incidencia tendrían un alto impacto en la salud pediátrica. Se sabe que mientras más temprano se intervenga en el curso de aparición del asma, se pueden prevenir complicaciones e incluso la aparición de la misma; por lo que los factores perinatales involucrados en la aparición del asma están en constante estudio en el mundo, y algunos de ellos están bien identificados en estudios con alto grado de evidencia científica.

En nuestra población es importante conocer la frecuencia de los factores descritos en la literatura que están más fuertemente asociados con la presentación del asma; por lo que en este estudio descriptivo se revisaron expedientes de

pacientes para identificar la frecuencia de dichos factores en la población de estudio.

En comparación con lo reportado en la literatura se identifica que la vía de nacimiento es uno de los factores que más influye y la frecuencia es alta en los expedientes revisados como se muestra en el *Tabla 2*. Está bien demostrado que la microbiota de los neonatos nacidos por cesárea es diferente en comparación con los nacidos por vía vaginal. Los nacidos por cesárea tienen menos bifidobacterias y bacteroides pero más *Clostridium difficile* en su intestino que se asocia a mayor presentación de alergia, también se ha asociado cesárea con alta metilación del DNA que lleva a mayores desordenes en la infancia con sibilancias.²³

En nuestra población la frecuencia de asma materna no fue tan alta, en la literatura está reportado que el que se encuentre presente puede dar cuatro veces más riesgo de presentación de asma, sin embargo, en nuestros pacientes no fue tan frecuente, al igual que los demás factores de riesgo perinatales identificados en la literatura mostrados en el *Tabla 2*: presencia de tabaquismo materno, falta de uso de multivitaminas durante el embarazo en específico de los que contienen vitamina D, peso bajo al nacer, prematuros así como el uso de antibióticos en el embarazo. Lo que apoya la teoría bien descrita en la presentación del asma, donde se identifica que el ambiente en el que se desarrolle el individuo juega un papel muy importante, sin importar que el individuo se encuentre ya predisposto genéticamente o que tenga o no los factores perinatales antes descritos; por lo que la exposición durante los primeros años de vida a alérgenos, contaminación, tabaquismo, amplio uso de antibióticos evitando la presentación de infecciones (hipótesis de la higiene),²⁴ así como obesidad, estado socioeconómico bajo y estrés emocional en la familia, hacen que el individuo ya predisposto genéticamente o que haya presentado algunos de los factores perinatales descritos tenga un fenotipo alérgico que favorezca la presentación de asma.

En cuanto a las enfermedades alérgicas asociadas al asma, se sabe que el asma se asocia con mayor frecuencia a rinitis alérgica hasta en 90% de los pacientes, y en menor

Tabla 9: Enfermedades Alérgicas Asociadas.

Alergia asociada	Pacientes n (%)
Rinitis alérgica	152 (75.6)
Ninguna	20 (9.5)
Rinitis alérgica/dermatitis atópica	17 (9.5)
Rinitis alérgica/dermatitis atópica/alergia alimentaria	6 (2.9)
Dermatitis atópica	4 (1.9)
Alergia alimentaria	2 (0.9)
Otras	0

frecuencia a dermatitis alérgica y alergia alimentaria,⁴⁷ y en el *Tabla 3* se confirma que en nuestra población también la rinitis alérgica es la patología alérgica más frecuentemente asociada a asma.

CONCLUSIÓN

El asma en la infancia es una condición inflamatoria bronquial crónica de etiología multifactorial, caracterizada por infiltración de eosinófilos y mastocitos en las mucosas de la vía aérea controlada por citocinas de los linfocitos Th2. Todo apunta a que el asma en la infancia es el resultado de la asociación de factores genéticos, insultos ambientales y factores epigenéticos que favorecen la respuesta hacia linfocitos Th2 y evita la respuesta de linfocitos Th1, dichos insultos ambientales sirven tanto desencadenantes como exacerbantes de la enfermedad.

Aún hay mucho por estudiar con respecto al asma en la infancia, pero en la práctica pediátrica, una vez que conocemos dichos factores de riesgo podemos hacer acciones que eviten la presentación en niños predispuestos desde etapas tempranas, llevando un adecuado control del niño sano. Con respecto a los factores de riesgo perinatales es importante la difusión de los mismos, ya que en los últimos años la práctica de nacimiento por vía abdominal es cada vez más frecuente por diversos motivos, y en este estudio fue el factor de riesgo más frecuente identificado, por lo que a las madres de niños ya conocidos asmáticos, es importante se les difunda la información sobre los beneficios del nacimiento por vía vaginal en términos de protección de enfermedades alérgicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2014.
2. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995; 8: 483-491.
3. Liu A, Szeffler S. Advances in childhood asthma: hygiene hypothesis, natural history and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 787-792.
4. The Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Definition and Overview; 2014: 2-13.
5. Braham SS. The global burden of asthma. *Chest.* 2006; 30 (1): 45-125.
6. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30 (6): 439-444.
7. Tattro-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, Morelos. *Salud Pública Mex.* 1997; 39: 497-506.
8. Barraza-Villarreal A, Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, Lacasaña-Navarro M, Romieu I. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública Méx.* 2001; 43: 433-443.

9. Mendoza A, Romero J, Peña H, Vargas M. Prevalencia de asma en los niños escolares de la ciudad mexicana de Hermosillo. *Gac Med Mex.* 2001; 137: 397-401.
10. Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienra-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27: 334-340.
11. Roa FM, Toral S, Roa VH, Zavala JA, Durán LM, Herrera BP et al. Estimaciones sobre la tendencia del asma en México para el periodo 2008-2012. *An Med (Mex).* 2009; 54 (1): 16-22.
12. Neffen H, Baena-Cagnani C. Asthma mortality in Latin America. *ACI International.* 1999; 11: 171-175.
13. Piedras MP, Huerta J. Mortalidad por asma. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2011; 20 (3): 107-119.
14. Hernández MT, Morfin BM, López G, Huerta J. Características clínicas de niños asmáticos mexicanos en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. *Acta Pediatr Mex.* 2011; 32 (4): 202-208.
15. Del Río BE, Hidalgo EM, Sienna JJ. Asma. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009; 66: 2-33.
16. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med.* 2001; 344: 350-362.
17. Heinzmann A, Deichmann KA. Genes for atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1: 387-392.
18. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 925-927.
19. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Birth weight and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2015; 69: 500-508.
20. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad-Olausson P. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J.* 2013; 41 (3): 671-676.
21. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50 (4): 353-362.
22. Wen HJ, Chiang TL, Lin SJ, Guo YL. Predicting risk for childhood asthma by pre-pregnancy, perinatal, and postnatal factors. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (3): 272-279.
23. Leung JY, Li AM, Leung GM, Schooling CM. Mode of delivery and childhood hospitalizations for asthma and other wheezing disorders. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45 (6): 1109-1117.
24. Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, Freels S, Chavez N, Hernandez E et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114 (3): 203-207.
25. Getahun D, Strickland D, Zeiger RS, Fassett MJ, Chen W, Rhoads GG et al. Effect of chorioamnionitis on early childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 164 (2): 187-192.
26. Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Sigsgaard T, Li J. Prenatal stress and childhood asthma in the offspring: role of age at onset. *Eur J Public Health.* 2015; 25 (6): 1042-1046.
27. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, Kusel MM, Ang W, Foong RE et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11 (4): 571-577.
28. Sobko T, Schiött J, Ehlin A, Lundberg J, Montgomery S, Norman M. Neonatal sepsis, antibiotic therapy and later risk of asthma and allergy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010; 24 (1): 88-92.
29. Hopkin JM. The rise of atopy and links to infection. *Allergy.* 2002; 57 Suppl 72: 5-9.
30. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99 (6 Pt 1): 763-769.
31. García DA, Huerta J. Asma en menores de 5 años. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2003; 13 (3): 82-88.
32. Lemanske RF Jr, Busse WW. 6. Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (2 Suppl): S502-S519.
33. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, August 2007.
34. Hakimeh D, Tripodi S. Recent advances on diagnosis and management of childhood asthma and food allergies. *Ital J Pediatr.* 2013; 39: 80.
35. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152 (3): 1107-1136.
36. Hao M, Comier S, Wang M, Lee JJ, Nel A. Diesel exhaust particles exert acute effects on airway inflammation and function in murine allergen provocation models. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112 (5): 905-914.
37. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J.* 1999; 14: 659-668.
38. Cave AJ, Atkinson LL. Asthma in preschool children: a review of the diagnostic challenges. *J Am Board Fam Med.* 2014; 27 (4): 538-548.
39. Durrani S. Management of asthma in school-aged children and adolescents. *Pediatr Ann.* 2014; 43 (8): e184-e191.
40. Arruda LK, Vailes LD, Ferriani VP, Santos AB, Pomés A, Chapman MD. Cockroach allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107 (3): 419-428.
41. Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T et al. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014. *Allergol Int.* 2014; 63 (3): 335-356.
42. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics.* 2004; 113 (2): e87-e94.
43. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax.* 2000; 55 (11): 913-920.
44. Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, Cronin B, Eller TJ, Schneider LC et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (1): 49-54.
45. Omalizumab Treatment for Adults and Children with Allergic Asthma: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Mar 9.
46. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4): CD001186.
47. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N. *Nelson textbook of pediatrics.* 20th Edition. Elsevier; 2016: Cap. 144, pp. 1095-1115.



Artículo original

Determinación de contaminantes ambientales y su relación con el empeoramiento del estado asmático en paciente pediátrico

Determination of environmental pollutants and relation of the pediatric patient with asthma status

Dra. Daysi Abreu Pérez,* Dra. Lourdes Montero Álvarez,† Dra. Soraya de los Ángeles Sánchez Real,§
Dra. Ángela María Sánchez Álvarez,¶ Dra. Niurys Ivonne Martín Pérez||

* Especialista de I y II grado en Pediatría. Máster urgencias médicas. Profesora principal auxiliar. Investigadora auxiliar. Diplomado en cuidados intensivos pediátricos. <http://orcid.org/0000-0001-8414-0542>

† Especialista de II grado en Medicina Intensiva y Emergencias Pediátricas. Máster urgencias médicas. Profesora principal asistente. <http://orcid.org/0000-0003-0345-6655>

§ Especialista de I grado en Pediatría. Diplomado en Nefropediatría. Profesora asistente. Máster en atención integral al niño. <http://orcid.org/0000-0002-8643-3653>

¶ Especialista de I grado en MGI y Neonatología. Máster en atención integral al niño. Profesor principal asistente. <http://orcid.org/0000-0002-0828-0372>

|| Especialista de I y II grado en Microbiología. Máster en enfermedades infecciosas, Profesor principal auxiliar. Aspirante a investigador. <http://orcid.org/0000-0001-8998-3442>

Hospital General Provincial Docente «Roberto Rodríguez Fernández».

Citar como: Abreu PD, Montero ÁL, Sánchez RSÁ, Sánchez ÁAM, Martín PNI. Determinación de contaminantes ambientales y su relación con el empeoramiento del estado asmático en paciente pediátrico. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2020; 29 (3): 93-98. <https://dx.doi.org/10.35366/97498>

RESUMEN

Introducción: El asma bronquial (AB) es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente del mundo. Existen múltiples factores que intervienen en su recurrencia dentro de los que se encuentran los contaminantes ambientales. **Objetivo:** Determinar los factores ambientales que intervienen en el aumento de la severidad y frecuencia del estado asmático en el niño. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de todos los pacientes entre cinco y 18 años que ingresaron en más de una ocasión en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por un estado asmático entre enero 2010 y enero de 2019. **Resultados:** La muestra es de 27 casos de cinco a 17 años. Predominan los niños de cinco a 11 años, masculinos, dentro de los contaminantes ambientales observamos que el 100% de los casos se expone al humo de cigarrillos o tabacos y 15 niños, en sus casas se cocinaba con leña, carbón o petróleo (55.56%). Los síntomas se desencadenan con una exposición entre tres a seis meses en 18 pacientes (66.67%). Existe una relación entre trabajo respiratorio con SaO_2 disminuida (debajo de 80%) e hipoxemia en la gasometría (PaO_2 entre 41 y 55 mmHg) en 12 de los pacientes al ingreso. La conducta médica con la implementación del tratamiento

ABSTRACT

Introduction: Bronchial asthma (AB) is the most frequent chronic respiratory disease in the world. There are multiple factors involved in its recurrence such as environmental pollutants. **Objective:** Determination of the environmental factors involved in the increase in the severity and frequency of the state of asthmatic disease in the child. **Material and methods:** A descriptive study of all children between 5 and 18 years old who entered the pediatric intensive care unit (PICU) for an asthmatic state between January 2010 and January 2019 was carried out. **Results:** The sample is of 27 patients aged 5-17 years. Children of 5-11 years, male, predominate in the pollutants, 100% are exposed to cigarette smoke or tobacco a day and 15 children, in their homes they cooked with firewood, coal or oil (55.56%). Symptoms are triggered with exposure between 3-6 months in 18 patients (66.67%). There is a relationship between respiratory work with decreased SaO_2 (below 80%) and hypoxemia in gasometry (PaO_2 between 41 and 55 mmHg) in 12 of the patients at admission. They are managed with standard treatment with inhaled beta 2 agonists, IV steroids and methylxanthines in 100% series. The average stay of 7.26 days.

Recibido para publicación: 13/09/2020. Aceptado: 20/10/2020.

Dirección para correspondencia: Dra. Daysi Abreu Pérez

E-mail: daisya72@infomed.sld.cu



estándar con Agonistas beta 2 inhalados, esteroides IV y metilxantinas se observa en el 100% de la serie. La estadía promedio de 7.26 días. **Conclusiones:** La presencia de contaminantes ambientales puede ser un factor que favorezca la aparición de episodios de estado asmático en el paciente pediátrico, constituyendo la exposición del humo del tabaco y/o cigarrillos el contaminante fundamental presente en el 100% de la serie.

Palabras clave: Asma bronquial, contaminantes ambientales, estado asmático.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial (AB) es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente del mundo.¹ Presenta alta prevalencia en la edad pediátrica y elevada morbilidad.² Cerca de 300 millones de personas la padecen incluyendo los niños, que aporta 13 millones de casos,^{3,4} provocando gran número de hospitalizaciones y muertes, con una mayor frecuencia en los países subdesarrollados.

Se reporta un aumento en su prevalencia en países como Inglaterra, Nueva Zelanda, Australia y Estados Unidos.⁵ En Argentina ocurren 400 muertes, de éstas, el 10% entre cinco y 39 años.⁶ En Lima, Perú, la prevalencia de esta enfermedad es de 16.29%,⁴ estimándose que 4 millones de niños desarrollan esta enfermedad, lo que equivaldría a 11,000 casos por día⁷ y en Ecuador se reporta como la principal causa de morbilidad en niños y niñas.⁴

En Cuba, esta tasa en el año 2016 fue de $92.6 \times 1,000$ habitantes y en Ciego de Ávila de $93.9 \times 1,000$ habitantes, encontrándose por encima de la media nacional, la misma se incrementa en cada grupo etario, de $60 \times 1,000$ habitantes, en el niño de uno a cuatro años a 175.2 en el de 15-18 años.⁸

Dicha enfermedad se caracteriza por episodios de sibilancias recurrentes, tos y dificultades respiratorias ante diferentes estímulos intrínsecos o extrínsecos.⁹ Su causa es multifactorial donde intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales.⁹ Los dos primeros no son modificables, permitiendo influir de forma directa y objetiva sobre la tercera etiología.

Dentro de los contaminantes ambientales se encuentran el humo del cigarrillo, de las industrias, de la combustión de automóviles, de la cocina con carbón, leña y petróleo, el polvo de los camiones que transportan el mismo, las construcciones, etcétera.¹⁰ En Cuba, se establecen programas para el monitoreo de los contaminantes ambientales y estudios como los realizados en la capital para determinar el monóxido de carbono en avenidas céntricas.¹¹ Además de los realizados en el Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, la Unidad Nacional de Salud Ambiental, del Instituto de Meteorología y de otras instituciones de salud del país, sobre los efectos

Conclusions: The presence of environmental pollutants may be a factor that predisposes to the appearance of episodes of asthmatic status in the pediatric patient.

Keywords: Asthmatic status, bronchial asthma, environmental pollutants.

de la exposición a contaminantes ambientales sobre la salud respiratoria en niños y respiratoria y cardiovascular en adultos.^{11,12}

Otros aspectos son las concentraciones de ozono sobre las enfermedades respiratorias¹³ y la ausencia de grandes zonas deforestadas que no constituye un problema, existiendo un adecuado control de la tala de árboles, de los recursos naturales y de la biodiversidad.

La contaminación atmosférica produce graves efectos en la función pulmonar con estrechamiento e inflamación de las vías respiratorias y una disminución del flujo de aire. En el caso de los niños, los vuelven más vulnerables a sufrir una infección debido a que tienen por desarrollar tanto el sistema inmunológico como el respiratorio.¹⁴ Por ello, la repercusión de estos contaminantes sobre la salud del niño puede ser mayor, principalmente en aquéllos con una inflamación crónica de los bronquios como consecuencia del asma o con problemas respiratorios como la rinitis.¹⁵

El incremento en la prevalencia del AB en los últimos años nos ha motivado a determinar la relación de los factores ambientales que intervienen en el aumento de la severidad y frecuencia del estado asmático en el niño, lo cual representa el objetivo fundamental de este estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de todos los niños entre cinco y 18 años que ingresaron en más de una ocasión en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por un estado asmático entre enero 2010 y enero de 2019, el universo estuvo representado por los pacientes diagnosticados con estado asmático pertenecientes a la territorial norte de la provincia de Ciego de Ávila y fue de 55 niños.

Los criterios de inclusión:

- Paciente entre cinco y 18 años, con estado asmático a repetición con necesidad de ingreso en UCIP en dos ocasiones o más y presencia de factores ambientales de interés.

Criterios exclusión:

- Ingreso por episodios de sibilancias sin presencia de factores ambientales o por otra causa, traslado a otro centro y egreso hacia la sala de respiratorio antes de 24 horas de estadía.

La muestra fue de 27 casos. Todos fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se indicaron estudios de Hematología, Radiografía de Tórax, Gasometría arterial y otros en dependencia de los requerimientos clínicos. Manejándose según protocolos establecidos en el servicio de UCIP.

Se determinó la PaO₂, que es la presión arterial de oxígeno en sangre arterial y la SO₂, que es la medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en los tejidos, que se fundamenta en la espectrofotometría clásica que permite calcular la concentración de una sustancia en solución a partir de su absorción óptica a una longitud de onda determinada. La SO₂ se dividió en valores por debajo de 69, 70-80, y de 81-90 mmHg, al igual que la PaO₂ se dividió en valores entre 80-89, 70-79, y menos de 70 mmHg.

A dichos pacientes se les recogen los datos en hoja de compilación de información, donde se acopian variables como edad, sexo, antecedentes personales y familiares de asma bronquial, presencia de factores agravantes ambientales, de factores psicosociales y comorbilidad, periodo de exposición al contaminante antes del primer ingreso, síntomas predominantes, tratamiento impuesto, periodo libre de síntomas, complicaciones, estadía.

Toda la información necesaria fue recogida en una base de datos confeccionada en el programa SPSS Versión 20 y procesada en una computadora personal mediante el Sistema Operativo Windows 10. Se realizaron las pruebas de bondad de ajuste de χ^2 considerando significativos los valores $p \leq 0.05$.

La investigación fue realizada cumpliendo las directrices de la declaración de Helsinki de la Asociación

Médica Mundial y recibió la aprobación del Consejo Científico y del Comité de Ética de la institución. Se incluyó en la historia clínica una planilla con el consentimiento informado que fue firmada por los padres, luego de explicarles las características del estudio.

RESULTADOS

Del universo sólo 27 casos presentaban ingresos a repetición por un estado asmático en la UCIP del Hospital Morón. Predominando los niños entre cinco a 11 años con 18 casos (66.67%) seguidos de los adolescentes de 12-18 años con nueve (33.33%), con una edad promedio de 9.6 años. Masculinos 15 (55.56%) y femeninos 12 (44.44%).

En cuanto a la descripción de los factores ambientales presentes en estos casos, 100% se encontraba expuesto al humo del cigarro o el tabaco, con el consumo de más de dos cajetillas o siete tabacos al día ($p < 0.000$) en sus hogares por sus padres, y en 15 niños en sus casas se cocinaba con leña, carbón o petróleo (55.56%) (Figura 1).

El periodo de exposición a contaminantes previa a la aparición de los síntomas de AB grave oscila entre tres a seis meses en 18 pacientes (66.67%), siete a 12 meses en cuatro (14.82%), menor de tres meses en tres (11.12%) y en dos por más de 12 meses (7.40%). Existe una relación entre trabajo respiratorio con SaO₂ disminuida (de 81-90%) e hipoxemia en la gasometría (entre 41-55 mmHg) en 12 (44.44%) de los pacientes al ingreso (Tabla 1).

Fue necesario utilizar la ventilación mecánica artificial (VMA) en seis casos (22.22%) y oxígeno por alto flujo en uno (3.70%). Los casos se manejan con tratamiento con agonistas B2 inhalados de acción corta en el 100% ($p < 0.000$) e intravenosos (IV) en ocho (29.63%), esteroides 100% ($p < 0.000$), metilxantinas 100% ($p < 0.000$), sulfato de magnesio en ocho (29.63%) y ketamina en seis (22.22%). Como complicaciones del estado asmático, observamos la insuficiencia respiratoria aguda en seis niños (22.22%), las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en seis

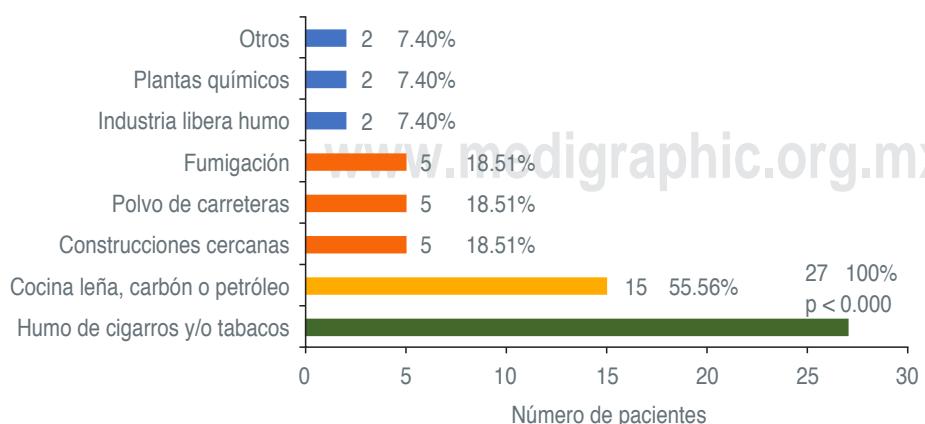


Figura 1:

Distribución de pacientes pediátricos con estado asmático según exposición a factores ambientales.

Tabla 1: Distribución de pacientes pediátricos con estado asmático según intensidad de la disnea, SO₂ y PaO₂ al ingreso.

Disnea	SaO ₂ (%)						PaO ₂ (mmHg)							
	90-81		80-70		< 69		> 70		69-56		55-41		< 40	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Moderada-severa	5	18.52	0	0.00	0	0.00	1	3.07	4	14.82	0	0.00	0	0.00
Severa	7	25.92	12	44.44	3	11.12	0	0.00	7	25.92	12	44.44	3	11.12
Total	12	44.44	12	44.44	3	11.12	1	3.70	11	40.74	12	44.44	3	11.12

Fuente: Historias clínicas.

casos (22.22%), el barotrauma en dos (7.40%), otras en cuatro (14.82%). Ningún paciente falleció en la serie a pesar de las complicaciones, con estadía promedio de 7.26 días.

DISCUSIÓN

El asma grave representa 5.7% del total de pacientes asmáticos.¹⁶ Según reportes del anuario estadístico cubano, la prevalencia del AB se incrementa con los diferentes grupos etarios,⁸ autores como Fishe y colaboradores en su estudio tienen una edad media de nueve años al igual que en el presente trabajo;¹⁷ sin embargo, Lemmers y su equipo presentan una edad promedio de 11.6 años,¹⁸ y Ballardini y su grupo de investigadores de 6.5 años.¹⁹ Álvarez y colaboradores²⁰ reportan mayor número de enfermos del sexo masculino al igual que los autores del presente estudio. En una investigación realizada en Pakistán refieren una relación 1:1.18 de varones:hembras.²¹

La exposición al humo del tabaco, ya sea durante el periodo prenatal o en los primeros años de la vida, incrementa el riesgo de sufrir episodios de AB, evidenciado por una comparación realizada entre hijos de madres fumadoras y no fumadoras, donde se multiplica el riesgo entre 2.1 a 2.5 en los hijos de madres que fuman.²² El 100% de los pacientes estudiados tenían padres fumadores con un consumo elevado de cigarrillos o tabacos al día.

Jiménez y colaboradores en su estudio encontraron que el hábito de fumar de los padres es un factor presente en niños asmáticos. La inhalación pasiva de humo en estos provoca que la cotinina, producto secundario de la nicotina, afecten el mecanismo de depuración mucociliar por ser cilios estáticos e incrementa la producción de moco.²³

Álvarez y colaboradores también encuentran el humo de tabaco inhalado de forma pasiva como factor agravante principal en su serie,²⁰ aunque se asocia a otros factores como el hacinamiento, la humedad y la presencia de polvo en la vivienda. Estos autores plantearon que los hijos de madres fumadoras tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas similares a los de AB en la infancia temprana y pueden presentar enfermedad sibilante con una frecuencia cuatro veces mayor que los hijos de madres no fumado-

ras. Incrementando el riesgo de enfermedades del tracto respiratorio inferior en la infancia temprana y las crisis de agudización en los asmáticos.²⁰

Según autores de las Guías de manejo ambiental del AB, mencionan el efecto del humo del tabaco en el desarrollo del asma, así como de otros contaminantes industriales, de la contaminación por automóviles, el uso de cocinas con leña, componentes orgánicos volátiles u otras sustancias de interiores. Los productos derivados de la combustión (dióxido de nitrógeno) y otros contaminantes pueden ser irritantes respiratorios. Los escapes de diesel de los autobuses escolares y otras formas de contaminación del aire pueden también empeorar dicha enfermedad.¹⁰

La alergia al polvo provocada por los ácaros del mismo es muy común en las zonas rurales, debido a la falta de pavimento que genera una gran cantidad de polvo al transitar, lo que constituye un factor de riesgo que incide en la producción de asma en los niños expuestos. El polvo de la casa también puede contener pequeñas partículas de polen, moho, fibras de ropa y tejidos y detergentes, por lo que la limpieza de ellas debe ser frecuente.

La exposición a dichos contaminantes varían en esta serie predominando entre tres y seis meses, según Erazo y Pascual en su estudio los síntomas de las crisis aparecen en un periodo precoz, entre 10-20 minutos y dura varias horas, o tardío que se produce entre tres a ocho horas y dura varios días.⁴ En esta serie, la exposición se torna por largos periodos de tiempo y desencadena en forma repetitiva episodios de AB grave, aunque dichos pacientes presentan exacerbaciones frecuentes que no necesitan ingresos y síntomas de asma moderada que ingresan en salas de vías respiratorias, en una frecuencia promedio de más de ocho veces al año (persistente, moderada o grave), no mencionado porque no es objetivo de este trabajo.

El AB grave, según Guilbert, presenta clínica muy variada y se produce por la persistencia de la inflamación en las vías aéreas bajas, una insensibilidad relativa a los esteroides, pobre control de los patrones biológicos, ambientales y/o sociales.²⁴ Sánchez y Mintegri refieren que esta clínica está

dada según la gravedad del cuadro, existiendo una correlación entre el paciente con disnea marcada, quejoso, con lenguaje entrecortado, sudoroso, que no tolera el decúbito y con tiraje marcado¹⁴ con los valores de la SaO₂ por la oximetría de pulso (OP).

La SaO₂ por OP permite una correcta evaluación de la eficacia del tratamiento y de la necesidad del uso del oxígeno e identifica subclínicamente el grado de hipoxia, con valor predictivo en el manejo inicial del niño, siendo de mayor valor en los cuadros severos.¹⁴ Es usada actualmente para determinar la relación SaO₂/fracción inspirada de O₂ (FiO₂), anteriormente se utilizaba la determinación de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) que es un método invasivo y puede provocar empeoramiento del cuadro clínico. Los dos métodos permiten medir y determinar la hipoxemia y detectar la disfunción pulmonar.²⁵

En esta serie el 44.4% de la muestra tenía cifras de SaO₂ de 80-90% ($p < 0.050$), con PaO₂ por gasometría de 41-55 mmHg ($p < 0.003$) (*Tabla 1*), lo cual se revierte luego del tratamiento energético inicial. Ozer y colaboradores utilizan la SaO₂ para medir respuesta a medicamentos como el salbutamol en aerosol, demostrando una disminución de la oxigenación de un 5% después de su aplicación, sin corroborarlo con métodos invasivos.²⁶

Entre el 10 al 30% de los pacientes con estado asmático necesitan ventilación artificial mecánica (VAM) y de éstos del 8 al 22% fallecen. Stefan y su equipo reportan que 55.7% de sus casos necesitaron VAM y 44.3% ventilación no invasiva (VNI),²⁷ no correspondiéndose con los resultados referidos por los autores del presente estudio. La utilización de oxigenación de alto flujo (OAF) debe evaluarse cuidadosamente en el estado asmático, no se encuentra entre las indicaciones de OAF. Según Hon y Leung en su estudio las indicaciones de VAM fueron paciente exhausto, deterioro de la conciencia, hipoxemia que no mejora con la oxigenación y el tratamiento, hipercapnia, pobre intercambio de gases en el pulmón y parada cardiorrespiratoria.²⁸

El salbutamol es el broncodilatador de acción corta de elección en el tratamiento del AB, en inhalación con espaciador es más eficaz que en nebulización, pudiendo administrarse en dicha forma junto al oxígeno, éste por cánula nasal. Oliva y su grupo de investigadores en su manuscrito prefieren no utilizar el salbutamol en el estado asmático por el riesgo de insuficiencia respiratoria.²⁹ Ozer y colaboradores informaron riesgos de hipoxemia con dosis repetidas.²⁶ En esta serie se utilizó al 100% de los casos desde el ingreso sin encontrarse empeoramiento de los mismos, a un porcentaje bajo de casos, ocho (29.6%) en los cuales el salbutamol inhalado no produjo mejoría, fue necesario su uso por vía IV. El mismo demuestra un incremento de la función pulmonar y del intercambio gaseoso, la misma necesita monitorización de la función cardiovascular para detectar los posibles efectos adversos.²⁹

Los corticosteroides son esenciales en el manejo de los casos con cuadros severos, por vía intravenosa y está establecido su uso en el asma bronquial grave, como lo reportado por el manuscrito de GINA.³⁰ Existen otros medicamentos, como el uso del sulfato de magnesio, aunque se han realizado estudios como la amplia revisión de Knightly y su equipo donde no se determinan beneficios importantes de dicho medicamento por vía inhalada³¹ e igualmente por vía intravenosa.³² En este manuscrito sólo se utilizó en ocho casos y siempre asociado al salbutamol inhalado.

En cuanto al uso de ketamina, se indicó en los pacientes que recibieron VAM; este medicamento tiene efecto broncodilatador, lo cual se demostró en un estudio de Crochane donde se prueban los beneficios en pacientes ventilados y sin ventilación en forma de bolos.³³ Sin embargo, Allen y Macías no reportaron beneficios en el asma grave.³⁴ No se utilizó el bromuro de ipratropium por no disponibilidad del mismo.

Las complicaciones en la serie no son numerosas, la IRA se determinó por empeoramiento clínico, hipoxemia en la OP sin mejoría con el tratamiento y corroborado en la gasometría, la cual muestra además hipercapnia. Según Verscheure en su serie es indicador de falla respiratoria y requiere VAM al igual que en estos casos.³⁵ Las IRA son escasas igualmente predominando dentro de éstas la neumonía asociada a la VAM e infecciones del catéter venoso central, reportadas como las más frecuentes por Beghi y colaboradores, y por Comerlato y su equipo.^{36,37}

La estadía en salas de cuidados intensivos depende de la severidad del cuadro, de la necesidad del uso de la VAM y de las complicaciones asociadas, con una media de 7.26 días. Lourido y colegas muestran reportes de varios estudios donde la estadía oscila de 3 hasta 11.6 días.³⁸

La descripción de contaminantes ambientales en el paciente pediátrico asmático puede constituir un desencadenante para la recidiva de los episodios de estado asmático en niños pertenecientes a la zona territorial norte de la Provincia de Ciego de Ávila. Realizar un estudio que compruebe la relación causa efecto y posteriormente sobre la modificación y exposición a los contaminantes ambientales en el paciente pediátrico con AB sería una meta a largo plazo sobre el tema.

Conflictos de intereses: Los autores no declaran conflicto de intereses.

Financiamiento: No existe fuente de financiación externa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Mexicana del Asma 2017. *Neumología y Cirugía del Tórax*. 2017; 76 (1): ISSN 0028-3746.
2. Álvarez GE, Barchilón CV, Casas MF, Entrenas CL, Fernández RJ, García de Vinuesa BG et al. Documento de Consenso sobre Asma Bronquial en Andalucía. Elaborado por Neumosur, Samfyc y Se-

- mergen-Andalucía. *Rev Español Patol Torácica.* 2009; 21 (4): 201-235.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004; 59 (5): 469-478.
 4. Erazo CHA, Paucar MMG. Factores ambientales y su influencia en el asma bronquial en niños de 4-6 años en la parroquia 7 de octubre Cantón Quevedo los Ríos primer semestre 2018 (tesis). Los Ríos, Ecuador, Universidad Técnica de Babahoyo; 2018.
 5. Erazo RLM, Montero CM. Factores de riesgo y su relación con las infecciones respiratorias altas en niños menores de 5 años comunidad San Agustín cantón Babahoyo, Los Ríos periodo de septiembre 2017 a febrero de 2018 (tesis). Los Ríos, Ecuador, Universidad Técnica de Babahoyo; 2018.
 6. Montes MJ. Asma grave en pediatría. Hospital de niños de la Santísima Trinidad, Córdoba. En: 38 Congreso Argentino de Pediatría, Buenos Aires, 26-29 sept 2017. Argentina 2017. Disponible en: www.sap.org.ar.
 7. Quijano VM. Efectos de las técnicas manuales de fisioterapia respiratoria durante la intercrisis asmática de niños del Hospital Central de la Policía Nacional del Perú (tesis) Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
 8. Anuario Estadístico de Salud, Ministerio de salud pública. Dirección de registros médicos y estadística de salud. La Habana 2017. ISSN 1561-4433.
 9. Orraca CO, Orraca CM, Lardoeyt FR, Quintero PR. Factores genéticos del asma bronquial en pacientes con edad pediátricos en Pinar del Río. *Rev Cienc Med Pinar Río.* 2017; 21 (3): 305-311. On line ISSN 1561-3194.
 10. Manejo ambiental del asma pediátrica. Guías para el personal de salud. National Environmental Education Foundation, Washington DC, 2005. Available in: http://www.neefusa.org/health/asthma_Resources.htm.
 11. Romero PM, Diego OF, Álvarez TM. La contaminación del aire: su repercusión como problema de salud. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2006; 44 (2): 1-14.
 12. Romero-Placeres M, Más-Bermejo P, Lacasaña-Navarro M, Téllez Rojo-Solís MM, Aguilar-Valdés J, Romieu I. Contaminación atmosférica, asma bronquial e infecciones respiratorias agudas en menores de edad de La Habana. *Sal Publ Mex.* 2004; 46: 222-223.
 13. González AA, Horta RF. Ozono, contaminación ambiental y la medicina basada en evidencias. *Rev Cub Fis.* 2017; 34 (1): 70-79.
 14. Sánchez Ej, Mintegri RS. Crisis asmática. Urgencias de Pediatría, Hospital de Cruces, Bizkaia. En: Protocolo de diagnóstico-terapéutica de urgencias pediátricas. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas.
 15. Molina E, Meneses E. Evaluación epidemiológica del impacto de los contaminantes del aire. Propuesta metodológica. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2003; 41 (2-3).
 16. Giubergia V, Ramírez FMJ, Pérez V, González A, Crespi N, Fridman N et al. Severe asthma in pediatrics: outcomes of the implementation of a special health care protocol. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116 (2): 105-111. doi: 10.5546/aap.2018.eng.105.
 17. Fishe JN, Palmer E, Finlay E, Smotherman C, Gautam S, Hendry P et al. A statewide study of the epidemiology of emergency medical services' management of pediatric asthma. *Pediatr Emerg Care.* 2019. doi: 10.1097/PEC.00000000000001743.
 18. Lammers N, Van Hoesel MHT, Kamphuis M, Brusse-Keizer M, Van der Palen J, Visser R. Assessing exercise-induced bronchoconstriction in children; the need for testing. *Front Pediatr.* 2019; 7: 157. doi: 10.3389/fped.2019.00157.
 19. Ballardini N, Kramer MS, Oken E, Henderson AJ, Bogdanovich N, Dahhou M. Associations of atopic dermatitis and asthma with child behaviour: results from the PROBIT cohort. *Clin Exp Allergy.* 2019; 49 (9): 1235-1244. doi: 10.1111/cea.13417.
 20. Álvarez CM, Docando DN, Álvarez AA, Dotres MC, Baños TD, Sardiñas AM. Comportamiento del asma bronquial en un Área de salud del policlínico Cerro. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2011; 27 (1): 50-62. On Line/ISSN 0864-2125.
 21. Khamis IN, Alhainnah M, Khayat M, Orjwan AO, Almaghrabi S, Felman O. Quality of life of asthmatic children and their caregivers. *Pak J Med Sci.* 2019; 35(2): 521-526.
 22. Munayco CV, Arana J, Torres CJ, Sarabia L, Soto CG. Prevalencia y factores asociados al asma en niños de 5 a 14 años de un área rural del sur de Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2009; 26 (3): 307-313.
 23. Jiménez FL, Fernández ML, Sarmiento BG, González GV, Martín RL. Comportamiento del Asma Bronquial en la edad pediátrica. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2001; 17 (1): 43-49. On-line/ISSN 1561-3038.
 24. Guilbert TW, LB Bacharier LB, AM Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2 (25): 489-500.
 25. Rincón SJ. Correlación de los índices de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ en el postoperatorio de la cirugía cardiaca en una Unidad de Terapia Postquirúrgica Cardiovascular. *Med Crit.* 2013; 27 (2): 71-76.
 26. Ozer M, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Teksam O, Karaatmaca B, Soyer O et al. Repeated doses of salbutamol and aeroallergen sensitisation both increased salbutamol-induced hypoxia in children and adolescents with acute asthma. *Acta Paediatr.* 2018; 107 (4): 647-652.
 27. Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, Priya A, Pekow PS, Steingrub JS. Outcomes of noninvasive and invasive ventilation in patients hospitalized with asthma exacerbation. *Am J Thorac Soc.* 2016; 13 (7): 1096-1104.
 28. Hom KLE, Leung AKC. Medications and recent patents for status asthmaticus in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2017; 11 (1): 12-21.
 29. Oliva OA, Mikrogianakis A. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation. *Paediatr Child Health.* 2012; 17 (5): 251-256.
 30. GINA. Difícil to treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnostic and management. A GINA pocket guide for health professional. November 2018.
 31. Knightly R, Milan SJ, Hugdes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Powell C et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (11): CD003898.
 32. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CL. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 28 (5): CD010909.
 33. Jat KR, Chawla D. Ketamine for management of acute exacerbations of asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD009293.
 34. Allen JY, Macías CG. The efficacy of ketamine in pediatric emergency department patients who present with acute severe asthma. *Ann Emerg.* 2005; 46 (1): 43-50.
 35. Verschueren PF. Estado asmático en pediatría. *Neumol Pediatr.* 2016; 11 (4): 155-161.
 36. Beghi G, De Tanti A, Serafini P, Bertolino C, Celentano A, Taormina G. Monitoring of hospital acquired pneumonia in patients with severe brain injury on first access to intensive neurological rehabilitation: first year of observation. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018; 88 (1): 888. doi: 10.4081/monaldi.2018.888.
 37. Comerlato PH, Rebelatto TF, Santiago de Almeida FA, Klein LB, Boniatti MM, Schaan BD. Complications of central venous catheter insertion in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras.* 2017; 63 (7): 613-620. doi: 10.1590/1806-9282.63.07.613.
 38. Lourido CT, Váldez CL, González-Barcada FJ. Hospitalizaciones por asma. *Asma* 2017; 2 (3): 197-206.



Artículo de revisión

Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento

Biomarkers for the endotipic diagnosis of asthma and its treatment

Juana Amanda Pizaña-Montero,* José G Huerta-López,† Dr. Alvaro Pedroza Melendez§

* Residente de Pediatría.

† Jefe del Departamento de Alergia.

§ Médico Adscripto del Servicio de Alergia.

Instituto Nacional de Pediatría. Coyoacán, CDMX. México.

Citar como: Pizaña-Montero JA, Huerta-López JG, Pedroza MA. Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2020; 29 (3): 99-107. <https://dx.doi.org/10.35366/97499>

RESUMEN

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas con mayor prevalencia a nivel mundial; también puede llegar a ser severa, crónica e incluso refractaria a los tratamientos estándares para el control del asma (ejemplo: corticosteroides e immunomoduladores). Sin embargo, el reconocimiento de dos endotipos de asma basados en las características citológicas de la respuesta inmunológica (con alta celularidad Th2 y de eosinófilos, o bien baja celularidad de las mismas), y de las citocinas producidas han permitido identificar objetivos o dianas terapéuticas específicas para detener la cascada inflamatoria característica del asma. Para lograr dicho cometido, se ha echado mano de los anticuerpos monoclonales que se han diseñado de manera específica para citocinas o receptores involucrados en la inflamación del asma. Esto constituye la base de la terapéutica biológica del asma y la herramienta más actual para el tratamiento y control del asma severa y refractaria a los tratamientos convencionales.

Palabras clave: Asma, tratamiento, fisiopatología.

ABSTRACT

Asthma is one of the most worldwide prevalent chronic respiratory diseases; that usually can become severe, chronic and even refractory to standard treatments for asthma control (e.g. corticosteroids and immunomodulators). However, the recognition of two asthma endotypes based on the cytological characteristics of the immunological response (with high Th2 cellularity and eosinophils, or low cellularity of Th2) and of the cytokines produced have made it possible to identify specific therapeutic targets to stop the inflammatory cascade characteristic of asthma. To achieve this task, monoclonal antibodies have been used, which have been specifically designed for cytokines or receptors involved in asthma inflammation. This forms the basis of the biological therapy of asthma and the most current tool for the treatment and control of severe asthma and refractory to conventional treatments.

Keywords: Asthma, treatment, pathophysiology.

INTRODUCCIÓN

El asma se considera un conjunto de condiciones heterogéneas con condiciones clínicas caracterizadas por una inflamación crónica de las vías aéreas inferiores que varían

en su severidad, instalación, factores de riesgo, desencadenantes, respuesta al tratamiento, genética o historia natural. Sin embargo, en la actualidad se sabe que esto es más complejo que una simple inflamación, por lo que la NIH Guidelines la define como un desorden inflamatorio

Recibido para publicación: 14/02/2020. Aceptado: 14/11/2020.

Correspondencia: Juana Amanda Pizaña Montero

E-mail: dra.amanda.pizana86@gmail.com



crónico de las vías aéreas, en la cual diversas células y elementos celulares desempeñan un papel, dentro de éstas se considera en particular a los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales. Incluso en individuos susceptibles la inflamación puede causar episodios recurrentes de sibilancia, disnea, opresión en el pecho y tos con una particular agravación en la noche o por las mañanas. Dichos episodios por lo general están asociados con un flujo de aire extendido, pero variable y una obstrucción que a menudo es reversible, ya sea espontáneamente o con el empleo de algún tratamiento. La inflamación también causa un incremento en la hiperreactividad bronquial.¹ Dicha definición es muy similar a la que emite la GINA en 2019.²

Actualmente, el asma es la enfermedad respiratoria crónica con mayor prevalencia a nivel mundial y ocupa el segundo lugar en la prevalencia de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.³

ETIOLOGÍA DEL ASMA

La causa específica del asma aún se desconoce, pero se han identificado factores genéticos y ambientales asociados al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se ha probado que la genética sólo juega un rol en el desarrollo de la enfermedad entre 35 y 95% de los casos.⁴ Esto se debe a que se ha identificado un gran abanico de posibilidades de genes partícipes en el desarrollo de la enfermedad; además debe sumarse la presencia de variaciones epigenéticas que afectan la traducción en los pacientes asmáticos.⁵

Uno de los principales contrapesos para aceptar la genética como la principal etiología del asma son los estudios realizados en gemelos asmáticos, en quienes no existe el mismo cuadro clínico pese a la concordancia genética.⁶ Sin embargo, hasta el momento podemos rescatar un *locus* que se ha observado consistente entre los pacientes asmáticos que es el «17q21» donde se han asociado cuatro genes principales: ORMDL3, GSMD8, ZPBP2 y IKZF3 cuyas variaciones generan alteraciones en el retículo endoplásmico favoreciendo los procesos inflamatorios.⁷

Además se han asociado otros genes participantes en el desarrollo del asma, mismos que han sido agrupados de la siguiente manera:¹

- Atopia: HLAG, FCR1A, CD23, OPN3/CHML, CYF1P2, IL4, IL4RA, IL12, IL13, GATA3, STAT5, STAT6, TBX21, PHF11, IRAKM.
- Epiteliales: IRAKIM, TLR2, TLR4, CD14, GSTP1, GST-MI1,3,5, GSTT.
- Eosinófilicos: MYB, WDR36, ILR1RL1, IL33.
- De respuesta tisular: ADAM33, UPAR, NPSR1, IRAKM, IL13, COL29A1, TNC.

- Función de barrera: FLG, SPINK5, CTNNA3, C11orf30, COL29A1, PNEDRIN, IL13.

En cuanto a las variaciones epigenéticas son menos los hallazgos, éstos se limitan a un incremento en la metilación del ADN asociado al tabaco y a la herencia materna, así como modificaciones en las histonas de las células T.^{8,9} Entre otros factores marcados como etiología del asma se encuentran el microbioma, cambios metabólicos, cambios en la dieta, exposición a químicos, estrés y cambios en las concentraciones de vitaminas (particularmente vitamina D).^{7,10}

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los pacientes asmáticos presentan algo denominado endotipo tipo 2 o inflamación mediada por linfocitos tipo Th2, y asociado con la secreción de citocinas como IL-4 e IL-5 así como la participación de células entre las que destacan los mastocitos y los eosinófilos. Por otro lado, existe una patología asociada con un perfil de Th2 bajo o denominado T2 bajo.¹

ENDOTIPOS DEL ASMA

En la actualidad, se ha descrito que el asma severa puede clasificarse en dos endotipos que presentan características fisiológicas y clínicas diferentes, esto derivado de la concentración de eosinófilos presentes en sangre, por lo que los endotipos son de una alta concentración de eosinófilos y aquellos pacientes que presentan baja o nula concentración de dichas células.¹¹

Dicha diferenciación se debe directamente a la actividad de los linfocitos Th2 y de las células linfoides de actividad innata (ILC2).¹¹

ASMA EOSINOFÍLICA O TH2 ELEVADA

En particular la IL-25, IL-33 y la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) han sido identificadas como las desencadenantes de la activación de la respuesta inflamatoria Th2 en el asma, por lo que estas tres moléculas han sido denominadas alarminas.¹² Éstas en particular son secretadas ante la presencia de infecciones virales, contaminación y algunos alérgenos, razón por la cual el mecanismo de activación se da posterior a la presentación del alérgeno por las células dendríticas y *natural killers* (NK) ante las células-derivadas-epiteliales que son aquéllas que secretan las alarminas,¹³ lo que conlleva a la secreción de la IL-4, que es la responsable de la diferenciación de linfocitos naïve (Th0) en Th2.¹⁴

Según un estudio realizado en el esputo de pacientes con asma, este tipo de endotipo se presenta hasta en 55% de los pacientes asmáticos,¹⁵ por lo que se ha descrito

que en pacientes con este tipo de endotipo se presenta una concentración de ciertas interleucinas elevadas (IL-5, IL-13, IL-25, IL-33), de las cuales algunas son sintetizadas principalmente por células Th2 e ILC2 (IL-5, IL-13), ya que se ha demostrado un incremento en la activación del regulador de transcripción GATA-3.¹⁶

La elevación en la síntesis de las interleucinas asociadas con los linfocitos Th2 desencadenan un aumento en la producción de inmunoglobulina E (IgE), y subsecuentemente la activación de células mastoides (ckit-SCF). Éstas a su vez desencadenan un incremento en el reclutamiento de eosinófilos, mientras que la IL-13 genera en el músculo una hiperrespuesta y remodelaje de la arquitectura.¹⁷ Por otro lado, las células mastoides inician una secreción de prostaglandina D2 que es capaz de estimular una fase reactiva, al igual que estimula basófilos y eosinófilos mediante la activación de receptores quimioatrayentes (CRTH2).^{16,18}

Además la activación de células mastoides también desencadena la producción de mediadores que incitan la contracción del músculo liso, aumenta la infiltración de eosinófilos y exacerbación de la respuesta inflamatoria que involucra la activación de una cascada de interleucinas (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-9).^{16,18}

Este tipo de respuesta inflamatoria es perpetuada gracias a que las células ILCL2 pulmonares también son capaces de producir IL-4 en presencia de IL-25 e IL-33.¹⁹

ASMA EOSINOPÉNICA O TH2 BAJA

Contrario a lo que sucede con el endotipo de Th2 elevado, el endotipo T2 bajo no se entiende aún de manera clara, ya que no se han encontrado marcadores de activación específicos o no es detectable la concentración de eosinófilos (*Tabla 1*).²⁰ Lo que sí se ha descrito en este endotipo es la marcada presencia de una inflamación neutrofílica o paucigranulocítica derivada de la activación de los linfocitos Th1 en conjunto o no de Th17 con la consecuente liberación de IFN-γ e IL-17.^{18,21} Esto colleva a que su perfil de citocinas se integra principalmente por TNF-α, IL-1b, IL-6, IL-8 y la familia de la IL-12.^{18,21} Los estudios que han revelado la participación en este endotipo por parte de los linfocitos Th17 han señalado que también se IL-17A, IL-17F, IL21 e IL-22; sin embargo, estos hallazgos se han limitado en particular al área bronquial de pacientes con asma severa hasta el momento de la autopsia.²²

Aunque es de resaltar que la presencia de IL-17 podría explicar la resistencia a los corticosteroides, hipersecreción mucosa y obstrucción de la vía aérea consecuencia de las mismas alteraciones presentadas.²³ También se ha señalado que los niveles de concentración sérica IL-17 detectable en suero de los pacientes asmáticos están en una relación directamente proporcional con la severidad de la enfermedad.²⁴

Como se mencionaba, el conocimiento de dicho endotipo es escaso, pero otros estudios apuntan a que la presencia de las células linfocíticas Th17 promueven la infiltración neutrofílica en el asma severa.²⁵ Pese a estos hallazgos hay estudios que señalan que este endotipo de asma resulta ser refractaria al tratamiento con anti-IL-17.²⁶

Esto deriva en que la presentación clínica de este endotipo se caracteriza por una baja respuesta a los corticosteroides, falta de cuadros alérgicos y una instauración tardía de la enfermedad.²⁰

BIOMARCADORES

En la actualidad, el estudio de los biomarcadores para el diagnóstico fenotípico del asma ha cobrado un papel preponderante, ya que éstos facilitan la identificación de las vías de la patogenesia activadas, permiten predecir la respuesta a los tratamientos, mejoran el monitoreo de la respuesta al tratamiento empleado o permiten identificar el riesgo de progresión de la enfermedad.²⁷

Dentro de los principales biomarcadores empleados para el diagnóstico y control del asma tipo Th2 o eosinofílica se encuentra la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), concentración sérica de la IgE, concentración de eosinófilos en sangre y esputo, y periostina sérica.²⁸

La evaluación del FeNO es una técnica no invasiva que sirve como indicador de la inflamación mediada por IL-13, y la respuesta que se obtendrá en la inflamación respiratoria con el uso de corticoesteroides.²⁹ Esto porque la IL-13 tiene un papel en la activación de la óxido nítrico sintasa que favorece la producción del óxido nítrico.³⁰ Declarado de lo anteriormente expuesto, es un claro indicador del asma tipo Th2 y no del asma en general; sin embargo, entre sus desventajas se encuentra que la producción de

Tabla 1: Características de los endotipos asmáticos.

Endotipos	Th2 alto	Th2 bajo
Células predominantes	Eosinófilos	Neutrófilos y paucigranulocítico
Epitelio	TSLP, IL-33	IL-8, IL-23
Neutrófilos		Proteasas, ROS
Eosinófilos/ células mastoides	IL-4, IL-5, IL-9, PGD2	
Th1		IFN-γ, IL-17, IL-22
Th2	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, PGD2	
Th17		IL-17, IL-22, IL-23, CXCR2
ILC	ILC2-IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, Areg	ILC1, ILC3, IL-17, IL-22
FeNO	> 27 ppb	

Modificada de: Huang et al.²⁰

óxido nítrico también se ve afectada por la edad, etnicidad, dieta, infecciones virales y el tabaquismo.³¹

Por otro lado, la concentración de IgE específica para alérgenos es central para la identificación de procesos atópicos del asma; sin embargo, derivado de que ésta también se ve elevada ante procesos atópicos, su uso es específico para dos situaciones: 1) estimar la dosis óptima del anticuerpo anti-IgE omalizumab³² y 2) para acompañar otros biomarcadores o estudios de imagen para la valoración del asma.³³

La concentración de eosinófilos es, por mucho, una de las principales herramientas diagnósticas y de seguimiento que se tienen, ya que el endotipo de asma Th2 se caracteriza por un incremento de la concentración de eosinófilos que participan en el proceso inflamatorio de la enfermedad.³³ Si bien hasta el momento no se tiene un punto de corte para establecer valores normales de eosinófilos en esputo o sangre para asociarlo con un endotipo asmático, un conteo de 2-3% de eosinófilos o una concentración alrededor de 300 células/ μL se asocia directamente con el endotipo Th2 del asma.³⁴ Aunque sí hay estudios que apuntan a que una concentración superior a 3% es un claro indicador del endotipo, ya que pacientes con una concentración $\geq 4\%$ presentan alrededor de 50% de exacerbación del asma severa.³⁵

En cuanto a la periostina, ésta es una proteína de la matriz celular inducida por IL-13 e IL-4 y que es secretada por células epiteliales del bronquio y que puede ser detectada en sangre.³⁶ Además de que su síntesis se ha asociado con el remodelamiento de las vías aéreas, fibrosis subepitelial, reclutamiento eosinofílico y regulación de la producción de moco por las células caliciformes.³⁷ Por tal motivo se reconoce que la cuantificación de la periostina es útil para identificar pacientes con asma severa descontrolada y aquéllos susceptibles a los tratamientos anti-IL-13 (lebrikizumab).³⁸

Similar a lo acontecido en el tema de la fisiopatología de los endotipos, no existen biomarcadores completamente definidos para el diagnóstico del asma T2,²⁸ por lo que en la actualidad los biomarcadores se limitan a la citometría de flujo para el esputo, conteo de eosinófilos en sangre periférica, FeNO y los niveles séricos de IgE. Sin embargo, la correlación que guardan con la severidad del cuadro se limita a una $r = 0.78, 0.75, 0.65$ y 0.65 respectivamente.³⁹

A continuación comentaremos algunos de los biomarcadores que aún se encuentran en desarrollo y validación. El primero de estos es YKL-40 que es una proteína tipo citinasa que se encuentra circulante en sangre y tejido pulmonar; esta proteína se ha encontrado en relación con los índices de severidad de asma y el riesgo de exacerbación.⁴⁰ Estudios de cohorte han señalado que los pacientes con altos niveles de YKL-40 son más susceptibles de un rápido detrimento de la función pulmonar; mientras que en po-

blación pediátrica los altos niveles de YKL-40 mantienen una ligera relación con los niveles altos de FeNO ($r = 0.48$), neutrofilia sérica ($r = 0.63$), y con el remodelaje de la vía aérea ($r = 45$).⁴¹ Sin embargo, existen estudios que no han logrado probar dichas relaciones.⁴²

Otro biomarcador que aún se encuentra en fase experimental es la detección de bromotirosina en orina, el cual además resulta ser un método no invasivo y que se ha relacionado directamente con el endotipo T2 y la respuesta a esteroides. La bromotirosina es un producto estable resultante del estallido respiratorio de eosinófilos y su degranulación, el cual es eliminado mediante la orina.⁴³ Dicho marcador ha probado tener una relación con la exacerbación del asma en niños y que en conjunto con un FeNO incrementado y el conteo de eosinófilos en esputo puede ser una combinación predictora de la respuesta a los corticoesteroides.⁴⁴

ASMA SEVERA Y DE DIFÍCIL CONTROL

Podemos tomar en consideración la definición de asma severa como lo señalan las guías ERS/ATS, que apuntan que los pacientes con asma severa son aquéllos que han sido tratados por más de tres meses por un especialista en asma sin lograr un control adecuado de la misma.⁴⁵ Acorde a lo señalado por la guía de la GINA se considera en descontrol el asma cuando se presentan las siguientes condiciones:²

- Síntomas de asma diurnos más de dos veces por semana.
- Al menos una noche sin dormir a la semana derivada de la presencia de síntomas.
- Limitación de actividad física provocada por el asma.
- Empleo de medicación para calmar los síntomas del asma más de dos veces por semana.

Lo cual excluye a los pacientes con mal control derivado de una falta de adherencia al tratamiento, comorbilidades no tratadas o resueltas, o una técnica inadecuada para el proceso de inhalación.⁴⁶

TERAPÉUTICAS ACTUALES DEL ASMA

Todo paciente con un asma que ha resultado ser refractaria a los tratamientos convencionales, y que por lo tanto se encuentra como una asma fuera de control, es en esencia el principal grupo en el que se deben emplear las terapéuticas más emergentes para el control del asma, para lo cual se eligen objetivos biológicos basados en las moléculas, citocinas o receptores asociados con cada endotipo del asma.²⁰ Estos tratamientos están basados en la formación de anticuerpos monoclonales.

Omalizumab: es un anticuerpo IgG1 anti-IgE recombinante monoclonal obtenido mediante un modelo murino humanizado que se une a la región Fc de la IgE, lo cual evita que dicha inmunoglobulina se una a los receptores celulares de las células eosinófilas, mastoides y basófila en su receptor Fc-epsilon-RI.⁴⁷ Su acción involucra también la acción selectiva sobre el locus C-epsilon-3 que es el dominio específico del receptor comentado,⁴⁸ lo cual inhibe la liberación de mediadores inflamatorios asociados con la respuesta inflamatoria de las alergias y la exacerbación del asma.⁴⁹

En la clínica su uso se ha enfocado en el manejo de asma moderada a severa mediada por IgE, y más recientemente en la urticaria crónica; su uso está autorizado desde 2003 en Estados Unidos y Europa, y para la urticaria desde 2014.⁵⁰

Su dosis varía y se ajusta en función de la concentración sérica de la IgE y el peso de los pacientes. En Estados Unidos, la concentración ideal de IgE debe encontrarse entre 30 y 700 UI/mL y en Europa debe ser menor de 1,300 UI/mL en menores de 12 años, y en niños mayores de 12 años es permitido hasta 1,500 UI/mL.⁵¹ Su administración es subcutánea con una absorción sistémica lenta con un máximo de concentración sérica entre las siete y ocho horas posterior a su administración con una vida media de 26 días.⁵²

Un metaanálisis que incluyó 3,429 pacientes entre cinco y 79 años en ocho estudios doble ciego, con control de placebo se mostró que el omalizumab reduce la exacerbación de los síntomas del asma, el uso de medicamento de rescate y el uso de corticoesteroides.⁵³ Otros estudios han mostrado que su uso mejora la calidad de vida de los pacientes, mejora de un segundo en la FEV1, prevención de la exacerbación del asma estacional en población asmática urbana, en niños con asma severa y no alérgica.^{54,55}

En la actualidad, la dosis estandarizada es de 0.016 mg/kg por unidad de IgE cada cuatro semanas. Sus efectos secundarios son mínimos, ya que sólo se presentó anafilaxia en 0.1-0.2% de los pacientes en los que se estudió.⁵⁶

Anti-IL-5

El tratamiento dirigido en contra de la IL-5 se divide en dos grupos: bloqueo de la IL-5 (mepolizumab y reslizumab) o bloqueo del receptor de IL-5 (benralizumab), teniendo que ambos grupos han demostrado reducción en la concentración sérica de eosinófilos y mejora en el control del asma.²⁰

Mepolizumab: inmunoglobulina G1 recombinante (Ig1GK) monoclonal originado para tratar pacientes con asma severa. Su función es prevenir la interacción de IL-5/IL5-R α en la superficie de los eosinófilos, afectando la liberación de nuevos eosinófilos y su crecimiento.⁵⁷ En 2015 fue aprobado como opción terapéutica de mantenimiento

para el asma eosinofílica severa en pacientes de 12 años o más, y más recientemente en población mayor de seis años. La dosis recomendada es de 100 mg para mayores de 12 años y 40 mg para menores, entre seis y 11 años; ambas administradas vía subcutánea.⁵⁷ Su uso se ha relacionado con mejoramiento en la calidad de vida y reducción de las exacerbaciones,⁵⁸ mientras que la recuperación del FEV se da de manera gradual con el uso del mepolizumab durante un año,⁵⁹ por lo que la valoración de su uso o sustitución en un esquema de tratamiento debe darse anualmente, ya que también se ha demostrado que favorece el uso de glucocorticoides de manera significativa.⁶⁰ Sus efectos de reducción en la población de eosinófilos se logra desde la primera dosis y se mantiene dicha respuesta hasta por ocho semanas.⁶¹ La dosis recomendada actualmente es de 100 mg administrada vía subcutánea cada cuatro semanas, además de ser la aprobada por la FDA y de uso para mayores de 12 años. Los efectos secundarios que se le han encontrado son los eventos de hipersensibilidad que se pueden presentar, lo que incluye anafilaxia, angioedema y broncoespasmo.⁵⁶

Reslizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG que realiza un bloqueo en la IL-5 evitando su unión con su receptor,²⁰ su efecto se ha estudiado a dosis que van de 0.03m mg/kg a 1 mg/kg en pacientes con asma persistente o crónica en administración subcutánea.⁶² Este anticuerpo alcanza su concentración máxima a las 6.9 horas después de su administración con una actividad biológica hasta de 120 días cuando se emplea la dosis de 1 mg/kg; mientras que su eliminación media se da entre los 24.5 y 30.1 días.⁶³ Los estudios han demostrado que una dosis de 3 mg/kg cada cuatro semanas es suficiente para eliminar las exacerbaciones con asma eosinofílica que se encuentran con un control inadecuado, reduciendo 59% más las exacerbaciones que el placebo; además, las exacerbaciones que llegan a requerir hospitalización bajo el uso de reslizumab se dan en una incidencia no significativa.⁶⁴ La mejora en el FEV1 se presentó tras 16 semanas de tratamiento a dosis de 3 mg/kg cada cuatro semanas, aunque sus efectos en la mejora pulmonar son evidentes desde la cuarta semana y se pueden mantener hasta por 52 semanas.^{64,65} Ahora bien, la dosis recomendada actualmente es de 3 mg/kg administrada vía intravenosa cada cuatro semanas. En cuanto a sus efectos secundarios, éstos aún permanecen como confidenciales; sin embargo, se ha descrito que un promedio de 0.3% de los pacientes llegan a presentar reacciones anafilácticas.⁵⁶

Benralizumab: es un anticuerpo humanizado monoclonal que va en contra de los receptores IL-5, de manera más específica contra su subunidad α de los eosinófilos y basófilos causando una rápida depleción en la concentración de los eosinófilos en reacciones dependientes de citotoxicidad, e incluso reduce la concentración de eosinófilos en médula ósea y esputo.⁶⁶ Este anticuerpo

fue aprobado para su uso por la FDA en noviembre de 2017 y sólo fue autorizado para pacientes mayores de 12 años e indicado para sujetos con asma severa de endotipo eosinofílico. Es capaz de disminuir las exacerbaciones asmáticas en 40% hasta por 12 semanas después de una única dosis administrada en el arribo de urgencias de los pacientes asmáticos.⁶⁶ La dosis que se ha establecido para su uso es de 30 mg administrada vía subcutánea cada cuatro semanas por tres dosis y posteriormente cada ocho semanas. Se han reportado casos de anafilaxia, angioedema y broncoespasmos, sin conocer la estadística exacta de estos eventos.⁵⁶

Una revisión sistemática de tipo Cochrane evaluó 13 estudios que incluían en total 6,000 pacientes tratados con mepolizumab, reslizumab y benralizumab; disminuyendo las exacerbaciones en 50% y mostrando acción broncodilatadora al pasar el FEV1 de 0.08 a 0.11 L.⁶⁷

Anti-IL-4/IL-13

Dupilumab: anticuerpo humanizado monoclonal que se une a la subunidad α del receptor de la IL-4, IL-4R, lo cual genera una inhibición en la cascada desencadenada por la IL-4 e IL-13 que conlleva a una reducción de 40% en la producción de la IgE.⁶⁸ Se ha reportado que con el empleo de dosis entre 100 y 300 mg se observa reducción en las exacerbaciones del asma severa y mejora los biomarcadores asociados al endotipo 2; esto de manera independiente de la producción o concentración de eosinófilos en sangre.^{69,70} Sin embargo, una de las cuestiones que ha limitado su uso y estudio es que su farmacocinética logra un modelo no lineal tras su administración subcutánea, ya que un aumento de ocho veces la dosis induce un incremento en la concentración sérica de 30 veces.⁷¹ Lo que sí se ha podido establecer es cómo lograr la meseta en su concentración sérica tras 16 semanas de administración, para lo cual es necesario seguir un esquema iniciado por una dosis de 600 mg y una dosis de 300 mg cada dos semanas, mientras que tras la suspensión de su administración se abate su concentración sérica a niveles no detectados después de 13 semanas de que se detuvo su uso.⁷² La dosis estandarizada para su uso en la actualidad es de 400 a 600 mg vía subcutánea como única dosis, seguida de 200 a 300 mg subcutánea cada dos semanas.⁵⁶

Anti-IL-13

Como se mencionó previamente, en la actualidad conocemos el papel de la IL-13 en la fisiopatología del asma; con base en ello se ha convertido en un potencial blanco terapéutico para el control del asma. Derivado de dichas investigaciones se han desarrollado tres anticuerpos monoclonales para detener las funciones de la IL-13.²⁰

Lebrikizumab: es un anticuerpo monoclonal anti-IL-13 de tipo IgG4 que es capaz de bloquear el sitio de unión de IL4R α interfiriendo directamente en la acción de la IL-4 y la síntesis de IL-13.⁷³ Su uso ha mostrado en estudios fase II y IIb la reducción del FeNO, CCL13 y CCL17 en comparación con el uso de un placebo; además de que una sola dosis logra mantener dicho efecto hasta por 20 semanas, excepto de CCL17. Sin embargo, los resultados de eficacia y seguridad aún no se encuentran disponibles.⁷⁴ Aunque cabe señalar que existen estudios fase II que ya han terminado y señalan que no hay resultados consistentes en el control del asma al usar lebrikizumab.⁷⁵

Tralokinumab: es un anticuerpo monoclonal que inhibe la acción de la IL-13 al unirse a esta última y evitar que se una a sus receptores IL-13R1 α 1 e IL-13R1 α 2, impidiendo que se activen los procesos inflamatorios relacionados con la fibrosis.⁷⁶ El problema es que en estudios en fase II no se ha observado una mejora en el control de los síntomas del asma en comparación con un placebo.⁷⁷ Además, similar a lebrikizumab existen estudios fase III que señalan que el medicamento realmente no aporta ninguna diferencia significativa al tratamiento o medicamentos actuales para el control del asma.⁷⁸

Anrukizumab: también denominado IMA-638 es un anticuerpo IgG1 que se une a la IL-13 impidiendo que se una a los receptores IL-4R α sin que afecte la activación de los receptores IL-13R1 α 1 e IL-13R1 α 2. Debido a estas características también se ha evaluado su eficacia en el tratamiento de la colitis ulcerativa, sin lograr una mejora significativa tanto en esta enfermedad como en el asma en comparación con el uso de un placebo.⁷⁹

Antilinfoyopietina tímica estromal (TSLP) y anti-IL-33

Éstos se consideran entre los blancos terapéuticos más nuevos en ser abordados para el control del asma severa o refractaria, esto porque el TSLP es una citocina que potencia la respuesta inmune T2.²⁰

Tezepelumab: es un anticuerpo monoclonal IgG2 que se une a TSLP inhibiendo su adherencia a su receptor específico en las células dendríticas y las células linfoides innatas evitando la producción de IL-5, IL-4 e IL-13 y la cascada del endotipo asmático T2. Actualmente se encuentra en estudios de fase II en los que se ha reportado que es capaz de reducir la exacerbación de los síntomas y el conteo eosinofílico en 62% a dosis bajas, 71% en dosis medias y 66% en dosis altas; esto en comparación con el año previo de los pacientes estudiados.⁸⁰

Daclizumab: trabaja uniéndose a la cadena α del IL-2R inhibiendo la activación linfocitaria. Hasta el momento sólo se ha reportado un estudio con mejora en la FEV1 en 115 pacientes con asma de moderada a severa.⁸¹

TERMOPLASTIA BRONQUIAL

En 2010 la FDA aprobó el sistema de termoplastia bronquial Alair para el tratamiento del asma persistente y severa de uso exclusivo en mayores de 18 años, en los cuales no hay un adecuado control aun con corticosteroides inhalados o agonistas-beta de larga duración. La termoplastia bronquial consiste en un procedimiento endoscópico que apunta a la remodelación de las vías respiratorias mediante la aplicación de energía de radiofrecuencia controlada por temperatura en la pared de la vía aérea.⁸² Dicho tratamiento consta en tres sesiones espaciadas por 20 días entre cada una, lo que reduce la inflamación y la contracción del músculo liso.⁸²

CONCLUSIÓN

El surgimiento de los descubrimientos de los endotipos asmáticos con base en su comportamiento molecular ha brindado una oportunidad para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento farmacológico denominado tratamiento biológico al ser anticuerpos monoclonales específicos directos contra las moléculas que originan la cascada del proceso asmático. Por esta razón el abordaje y estudio de los pacientes con base en su endotipo es una gran herramienta que se posee actualmente para el control del asma severa, crónica o refractaria al tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5 Suppl 1: S2-S6.
2. GINA. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>2019.
3. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I et al. Omalizumab for severe asthma: beyond allergic asthma. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 3254094.
4. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 10-30.
5. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (1): 15-24.
6. Skadauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J.* 1999; 13 (1): 8-14.
7. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (1): 31-42.
8. Yick CY, Zwinderman AH, Kunst PW, Grunberg K, Mauad T, Dijkhuis A et al. Transcriptome sequencing (RNA-Seq) of human endobronchial biopsies: asthma versus controls. *Eur Respir J.* 2013; 42 (3): 662-670.
9. Himes BE, Jiang X, Wagner P, Hu R, Wang Q, Klanderman B et al. RNA-Seq transcriptome profiling identifies CRISPLD2 as a glucocorticoid responsive gene that modulates cytokine function in airway smooth muscle cells. *Plos ONE.* 2014; 9 (6): e99625.
10. Raissy H, Blake K. Vitamin D and asthma: association, causality, or intervention? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2015; 28 (1): 60-62.
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18 (5): 716-725.
12. Oiphant CJ, Barlow JL, McKenzie AN. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology.* 2011; 134 (4): 378-385.
13. Noben-Trauth N, Hu-Li J, Paul WE. IL-4 secreted from individual naïve CD4+ T cells acts in an autocrine manner to induce Th2 differentiation. *Eur J Immunol.* 2002; 32 (5): 1428-1433.
14. van Panhuys N, Tang SC, Prout M, Camberis M, Scarlett D, Roberts J et al. In vivo studies fail to reveal a role for IL-4 or STAT6 signaling in Th2 lymphocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105 (34): 12423-12428.
15. Schleicher F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014; 108 (12): 1723-1732.
16. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015; 16 (1): 45-56.
17. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15 (1): 57-65.
18. Stokes JR, Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117 (2): 121-125.
19. Klein Wolterink RG, Kleinjan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Brujin M, Levani Y et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol.* 2012; 42 (5): 1106-1116.
20. Huang J, Pansare M. New treatments for asthma. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66 (5): 925-939.
21. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (5): 1347-1358.
22. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005; 6 (11): 1123-1132.
23. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, Dupont RB, Kapadia S, Logar A et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol.* 2008; 181 (6): 4089-4097.
24. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 220-232.
25. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, Rugman P et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest.* 2010; 138 (5): 1140-1147.
26. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (11): 1294-1302.
27. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S et al. Revisiting type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47 (2): 161-175.
28. Kim MA, Shin YS, Pham le D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14 (1): 49-54.
29. Dweik RA, Bogg PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184 (5): 602-615.
30. Voraphani N, Gladwin MT, Contreras AU, Kaminski N, Tedrow JR, Milosevic J et al. An airway epithelial iNOS-DUOX2-thyroid peroxidase metabolome drives Th1/Th2 nitrative stress in human severe asthma. *Mucosal Immunol.* 2014; 7 (5): 1175-1185.

31. Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax*. 2010; 65 (3): 258-262.
32. I. G. Xolair Prescribing Information. Disponible en: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/xolair-prescribing.pdf>2010.
33. Wadsworth S, Sin D, Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2011; 4: 77-86.
34. Excellence NIfHaC. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/html-content-32016>.
35. Turner M, Hussack P, Sears M, Dolovich J, Hargreave F. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax*. 1995; 50 (10): 1057-1061.
36. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (3): 647-654.e10.
37. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Ahyi AN, Tuana FM, Ahlfeld SK et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2011; 186 (8): 4959-4966.
38. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax*. 2015; 70 (8): 748-756.
39. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (4): 290-300.
40. Tang H, Fang Z, Sun Y, Li B, Shi Z, Chen J et al. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E. *Eur Respir J*. 2010; 35 (4): 757-760.
41. Konradsen JR, James A, Nordlund B, Reinius LE, Soderhall C, Melen E et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (2): 328-35e5.
42. Santos CB, Davidson J, Covar RA, Spahn JD. The chitinase-like protein YKL-40 is not a useful biomarker for severe persistent asthma in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014; 113 (3): 263-266.
43. Wedes SH, Wu W, Comhair SA, McDowell KM, DiDonato JA, Erzurum SC et al. Urinary bromotyrosine measures asthma control and predicts asthma exacerbations in children. *J Pediatr*. 2011; 159 (2): 248-55e1.
44. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmary R, Williamson A et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (4): 877-83e1.
45. Fan-Chung K, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleecker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahmen, Ratko Djukanovic, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. *Eur Respir J*. 2018; 52 (1).
46. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43 (2): 343-373.
47. Godse K, Mehta A, Patil S, Gautam M, Nadkarni N. Omalizumab-a review. *Indian J Dermatol*. 2015; 60 (4): 381-384.
48. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs*. 2013; 73 (11): 1197-1212.
49. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354 (25): 2689-2695.
50. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017; 72 (4): 519-533.
51. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2012; 6: 27-40.
52. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab. *BioDrugs*. 2008; 22 (3): 189-204.
53. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139 (1): 28-35.
54. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2 (5): 525-36e1.
55. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatrano A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (6): 1476-1485.
56. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7 (5): 1379-1392.
57. Licari A, Manti S, Castagnoli R, Marseglia A, Foiadelli T, Brambilla I et al. Immunomodulation in pediatric asthma. *Front Pediatr*. 2019; 7: 289.
58. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9842): 651-659.
59. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016; 38 (9): 2058-70e1.
60. Poulikos MN, Cargill SM, Waineo MF, Wolford AL Jr. Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma. *Am J Health Syst Pharm*. 2017; 74 (13): 963-969.
61. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009; 360 (10): 985-993.
62. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167 (12): 1655-1659.
63. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in eosinophilic asthma: a review. *Drugs*. 2017; 77 (7): 777-784.
64. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (5): 355-366.
65. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016; 150 (4): 789-798.
66. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015; 33 (1): 14-20.
67. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9: CD010834.
68. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014; 7: 123-130.
69. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (26): 2486-2496.

70. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (26): 2475-2485.
71. Kovalenko P, DiCioccio A, Davis J, Li M, Ardeleanu M, Graham N et al. Exploratory population PK analysis of dupilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-4Ra, in atopic dermatitis patients and normal volunteers. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016; 5 (11): 617-624.
72. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Monoclonal antibodies for severe asthma: Pharmacokinetic profiles. *Respir Med.* 2019; 153: 3-13.
73. Thomson NC, Patel M, Smith AD. Lebrikizumab in the personalized management of asthma. *Biologics.* 2012; 6: 329-335.
74. Antoniu SA. Lebrikizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016; 25 (10): 1239-1249.
75. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (10): 781-796.
76. Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinall LM, Kemp B et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13Ra1 and IL-13Ra2. *J Mol Biol.* 2017; 429 (2): 208-219.
77. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J.* 2013; 41 (2): 330-338.
78. Panettieri RA Jr, Sjoberg U, Peterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (7): 511-525.
79. Giuffrida P, Caprioli F, Facciotti F, Di Sabatino A. The role of interleukin-13 in chronic inflammatory intestinal disorders. *Autoimmun Rev.* 2019; 18 (5): 549-555.
80. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017; 377 (10): 936-946.
81. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178 (10): 1002-1008.
82. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (2): 116-124.



La revista **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas** publica textos en español o en inglés de estudios, informes y trabajos relacionados con la alergia, asma e inmunología y otras áreas de interés en el conocimiento de la pediatría. Los manuscritos se evalúan mediante un sistema de arbitraje por pares para su publicación en forma de artículos originales, artículos de revisión, comunicaciones breves, informes de casos clínicos y quirúrgicos, ensayos, novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial de la Revista.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: www.medigraphic.com/requisitos. La versión oficial más reciente puede ser consultada en: www.icmje.org Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema y no se admitirán los manuscritos presentados de manera inadecuada o incompleta. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: Aceptado, Aceptado con modificaciones, No aceptado.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control.)
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- c) **Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- d) **Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental.)
- e) **Resultados:** En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

II. Caso clínico o quirúrgico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con *keywords*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión y ensayos:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 6 máximo.

IV. Comunicaciones breves: Informes originales cuyo propósito sea dar a conocer una observación relevante y de aplicación inmediata a la neumología o la cirugía de tórax. Deberá seguir el formato de los artículos originales y su extensión no será mayor de cuatro páginas.

V. Novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor: Estas secciones son para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.

VI. Artículo de historia: Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los manuscritos deben ser enviados a través del «Editor Web» de Medigraphic disponible en:

<https://revision.medigraphic.com/RevisionAlergia>

Dr. José G Huerta López
Editor de la revista Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Los requisitos se muestran en la lista de verificación.

El formato se encuentra disponible en
[https://www.medigraphic.com/pdfs/
alergia/al-verificacion.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-verificacion.pdf) (PDF).

Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.



MUCOFLUX® Salbutamol/Ambroxol Solución FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada 100 mL de solución contiene: Sulfato de Salbutamol equivalente a 0.040 g de Salbutamol. Clorhidrato de Ambroxol, 0.150 g Vehículo Csp., 100 mL. Cada 5 mL contiene 2 mg de salbutamol y 7.5 mg de Clorhidrato de Ambroxol INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Mucolítico y broncodilatador. Bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis asmática, asma bronquial y en general, en todos aquellos procesos agudos y crónicos que cursen con retención de secreciones y broncoespasmo. CONTRAINDICACIONES: Pacientes con hipersensibilidad a salbutamol, aminas adrenérgicas o a alguno de los componentes de la fórmula. Pacientes con gastritis y úlcera péptica, hipertensión arterial, Insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertiroidismo y enfermedad de Parkinson. PRECAUCIONES GENERALES: Salbutamol al igual que todas las aminas simpaticomiméticas, debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, en particular con insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión; al igual que en pacientes con trastornos convulsivos, hipertiroidismo y diabetes mellitus; y en sujetos que no responden a los B2 adrenérgicos. Se ha observado elevación significativa de las cifras de presión arterial en pacientes que reciben broncodilatadores B2 adrenérgicos. Salbutamol puede causar hipopotasemia transitorio, por secuestro intracelular, lo que aumenta la posibilidad de que ocurran eventos adversos cardiovasculares. Este efecto puede ser potenciado por la coadministración de xantinas, corticosteroides, diuréticos, digitálicos y por hipoxia. Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de potasio. La administración a dosis elevadas (por vía IV) puede causar hiperglicemia y cetoacidosis en diabéticos. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Los estudios realizados en animales no revelan efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal, atribuibles al efecto de ambroxol. No existe información sobre el uso de ambroxol durante el embarazo en humanos. En los estudios preclínicos salbutamol ha demostrado ser teratogénico en ratones y aumentar la incidencia de tumores benignos en ratas. No existen estudios controlados con salbutamol en pacientes embarazadas. Salbutamol se excreta por la leche materna, no así ambroxol. No se recomienda el uso de MUCOFLUX® en el embarazo y la lactancia, a menos que el médico trataría valor que el beneficio esperado para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto. REACCIONES SECUNDARIAS / ADVERSAS: Ambroxol puede causar diarrea, náusea, vómito y cefalea. Salbutamol puede causar temblor fino en manos, nerviosismo, hipercactividad, irritabilidad, mareo, insomnio, miedos, debilidad muscular; dichos efectos se relacionan con la dosis y son comunes para todos los estimulantes B2-adrenérgicos. Se han reportado también: taquicardia, palpitaciones, dolor precordial y diarrea. Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo: angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso. También calambres musculares. Muy raramente se ha reportado hiperactividad en niños; y arritmias cardíacas en pacientes susceptibles (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasistoles). INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: Los betabloqueadores interfieren con el efecto B2 agonista de salbutamol; sin embargo, en pacientes post infarto agudo de miocardio pueden utilizarse si no existen alternativas de uso aceptable. Salbutamol a dosis elevadas puede acentuar, por secuestro intracelular, la pérdida de potasio inducida por diuréticos no ahoradores del mismo. Los efectos cardiovasculares de salbutamol son potenciados por la coadministración con inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos, por lo que en caso de requerirse el uso de salbutamol debe hacerse con precaución extrema. Se ha observado disminución de los niveles plasmáticos de digoxina en sujetos tratados con salbutamol; se recomienda el monitoreo de dichos niveles en pacientes que reciben ambos fármacos. No se recomienda el uso concomitante de otro agente B2 adrenérgico de administración sistémica; sin embargo, se puede usar salbutamol en aerosol. El uso concomitante de hidralato incrementa el riesgo de arritmias cardíacas matutinas. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Los estudios en animales realizados no han demostrado que ambroxol o salbutamol a las dosis terapéuticas provoquen alteraciones. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Vía de administración: oral. Dosis: La siguiente tabla de dosificación está calculada con base en la dosis recomendada para salbutamol: 0.1 a 0.2 mg/kg dosis, tres veces al día. Edad 2 a 4 años (12-16 kg) Dosis recomendada 3 mL c/f horas Dosis máxima* 6 mL c/f 8 horas; Edad >4 y < 6 años (16-22 kg) Dosis recomendada 4 mL c/f horas Dosis máxima* 8 mL c/f 8 horas; Edad >6 años y adultos Dosis recomendada 5 mL c/f horas Dosis máxima* 10 mL c/f 8 horas. *Debido a que dosis excesivas pueden asociarse con eventos adversos, la dosis y frecuencia de administración únicamente pueden aumentar con base en la evolución clínica y a criterio del médico tratante. Indistintamente se podrá utilizar jeringa o vaso dosificador que cuentan con graduación de dosis SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): Ambroxol: no hay reportes de manifestaciones sobredosificación. Se recomienda un tratamiento sintomático y de soporte. Salbutamol: El mejor antidoto para el tratamiento de sobre dosis por salbutamol es un agente B2-bloqueador cardioselectivo. Sin embargo los B2-bloqueadores deben utilizarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo. Después de una sobre dosis de salbutamol puede producirse hipopotasemia; los niveles séricos de potasio deben monitorearse. PRESENTACIONES: Caja con frasco con 120 mL. (Adulto), pipeta o vaso dosificador. Caja con frasco con 60 mL. (Infantil), pipeta o vaso dosificador. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Contiene aproximadamente 10 por ciento de otros azúcares. Literatura exclusiva para médicos. No se usa en el embarazo y la lactancia. No se dejé al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Hecho en México por: LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V. Adolfo López Mateos Núm. 68 05000 México, D.F. ® Marca registrada Reg. 521M2003 SSA IV - Número de ingreso: 143300202CS242 Bibliografía: 1.-IPPA; 2.-Baeza, et al. Eficacia clínica de la combinación salbutamol-ambroxol-loratadina en el tratamiento de hipersensibilidad bronqual en pacientes pediátricos. Alergia, asma e inmunología pediátrica. Vol. 15, num. 1 Ene-Abr. 2005. 3.-Zúñiga, et al. Patologías obstructivas de la vía aérea: Crisis asmática. Neumología y cirugía de torax. Vol. 66 (4): 161-173. 2007

Mucoflux®

Salbutamol + Ambroxol



Antiasmático Mucolítico¹



💡 Acción expectorante y broncodilatadora^{1,2}

💡 Mejora la función mucociliar²

💡 Suprime sibilancias, disnea y tos^{1,2}

MACROZIT®

azitromicina

EL
ANTIBIÓTICO
CON EFECTO
POST
ANTIBIÓTICO²

Otitis¹

Sinusitis¹

Faringitis
Amigdalitis¹

Bronquitis¹

de
3 a 5 días
de tratamiento^{1,3}

NIÑOS: dosis Ponderal
10 mg/kg/día¹

Caja con frasco con
polvo para 30 mL, envase
con diluyente y jeringa
graduada.
1200 mg.



Caja con frasco con
polvo para 15 mL,
envase con diluyente
y jeringa graduada.
600 mg.

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir Macrozit® Suspensión 2. AHFS. Drug Information [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicinescomplete.com/#content/ahfs/a300005>. 3. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86-102.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de Internet: www.liomont.com.mx

Aviso de publicidad No. 203300202C3557

Reg. No.: 170M2002 SSA IV (Suspensión).

 **LIOMONT**
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938