



Facultad de
Ciencias Médicas

Universidad de Especialidades Espiritu Santo
Facultad “Dr. Enrique Ortega Moreira” de Ciencias Médicas
Escuela de Medicina

Título de la investigación:

PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN A NEUMOALERGENOS EN PACIENTES CON
ASMA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ROBERTO GILBERT ELIZALDE
DURANTE EL PERÍODO 2016- 2018.

Título académico

Trabajo de Investigación que se presenta como requisito para el título de Médico

Autor: Cinthya Alejandra Varas Aguilar

Tutor: Jimmy Pazmiño

Cotutores

Dr. John Zambrano

Dra. Verónica Idrovo Alvarado

Dr. Mauro Villagrán

Samborondón 2019



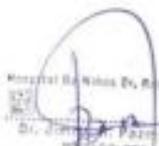
CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 15 de febrero del 2019

Yo **JIMMY RICARDO PAZMIÑO ARROBA**, en mi calidad de tutor del trabajo de investigación del tema: **PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN A NEUMOALERGENOS EN PACIENTES ASMÁTICOS DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL ROBERTO GILBERT ELIZALDE DURANTE EL PERÍODO 2016- 2018**, presentado por la estudiante **CINTHYA ALEJANDRA VARAS AGUILAR**.

Certifico que el presente trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira "de Ciencias Médicas de la Universidad Espíritu Santo.

El estudio fue realizado en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, previa respectiva autorización de la institución.



Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde
Dr. Jimmy Ricardo Pazmiño Arroba
Médico Pediatra
Dr. Jimmy Ricardo Pazmiño Arroba
Tutor de Tesis

RESUMEN

Objetivo: Describir el perfil de sensibilización a neumoalergenos en niños con diagnóstico de asma.

Metodología Estudio de frecuencia de base poblacional. Se incluyeron todos los niños asmáticos de 1 a 17 años con algún registro en su historia clínica durante los años 2016- 2018. Para cada niño se investigó: presencia de diagnóstico de asma, y comorbilidades, resultado de prueba cutánea *prick test* para neumoalergenos, y valor de IgE al momento de la prueba. Punto de corte: 31 de agosto 2018.

Resultados: La población de estudio fue de 188 niños con diagnóstico de asma (52% varones). El 84% presentaban prueba de *prick test* positiva. El 73% tenía otra comorbilidad asociada a su patología asmática de base. De entre los asmáticos el 70% presentó conjuntamente rinitis alérgica. 15.3% rinitis alérgica y dermatitis atópica, y el 27% únicamente presentó asma. El alergeno más frecuente fue el ácaro de los cuales el *D. pteronyssinus* fue el más común en un 68.08%. Los otros neumoalergenos comunes fueron la cucaracha (11%) y el gato (8%).

Conclusiones: 1) La mayor parte de los niños con asma presentan a la vez otras comorbilidades como la rinitis alérgica. 2) El asma es más común en niños del sexo masculino. 3) El ácaro es el alergeno más frecuente en todos los grupos de edad. 4) El valor de IgE se vio aumentado (valor ajustado para la edad) en el 45%

de los pacientes asmáticos con sensibilización positiva a neuroalergenos (y con coproparasitario negativo).

INTRODUCCIÓN

La atopia es definida por la Academia Europea de Alergia como una tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE específicos en respuesta a dosis bajas de alergenios, normalmente proteínas (sensibilización), y que sintomáticamente (alergia) se expresa como enfermedades mediadas por IgE como el asma bronquial, eccema/ dermatitis atópica, rinitis alérgica, o rinoconjuntivitis (1).

Estas enfermedades siguen en muchas ocasiones un patrón cronológico determinado, denominado marcha atópica y que se caracteriza por la presencia en lactantes de dermatitis atópica, que se asocia precozmente, según mejora la dermatitis o no, con episodios de sibilancias y asma, y se sigue de rinoconjuntivitis alérgica (sustituyendo o coexistiendo con las previas) (2).

El impacto de estas enfermedades sobre la salud, tanto en términos individuales, como poblacionales y la carga que ejerce sobre los sistemas sanitarios, han sido bien estudiados y permiten concluir que las enfermedades atópicas son, de lejos, la patología de mayor trascendencia en la edad pediátrica.

Este trabajo muestra información relativa a la frecuencia de sensibilización a neuroalergenos en la población con diagnóstico de asma de niños de 2 a 17 años atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, casa de salud

ubicada en la ciudad de Guayaquil, pero es centro de referencia a nivel nacional, de manera que también se pudo estudiar la procedencia de los pacientes, así como de sus características clínicas- y epidemiológicas adicionales, además del perfil de neumosensibilización a aeroalergenos que es el objetivo principal de esta tesis.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO I	6
1.1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
1.4 OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	12
1.4.1 OBJETIVO GENERAL.....	12
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
1.5 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	12
CAPÍTULO II	13
2.1 MARCO TEÓRICO.....	13
Introducción.....	13
Definición según GINA	14
Reseña histórica epidemiológica del asma	15
Historia natural del asma: de la niñez a la adultez	19
Factores de riesgo.....	24
Presentación clínica	33
Diagnóstico.....	35
Prick Test	36
CAPÍTULO III	44
METODOLOGÍA.....	44
3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	44
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	45
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	45
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	45
3.3 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES.....	45
3.4 INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE INVESTIGACIÓN.....	48

3.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	48
CAPÍTULO IV	49
4.1 RESULTADOS	49
CAPÍTULO V	60
5.1 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	60
CAPÍTULO VI	65
6.1 CONCLUSIONES.....	65
BIBLIOGRAFÍA	68
ANEXOS: cronograma de actividades	77

CAPÍTULO I

1.1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El asma infantil es la enfermedad pulmonar crónica más común entre los niños y una de las principales causas de morbilidad considerable. Los estudios epidemiológicos indican que la prevalencia del asma aumenta día a día, pero aún se desconoce la razón precisa de este aumento (3).

Es razonable sugerir que la prevención del asma es posible, ya que los estudios internacionales estandarizados en niños y adultos han demostrado que algunas poblaciones tienen tasas de prevalencia de síntomas de asma muy bajas.

Sin embargo, el desarrollo de estrategias de prevención primaria efectivas y factibles ha demostrado ser una tarea difícil debido a la variedad de neuroalergenos a los que la población está expuesta y a la dificultad inherente para establecer la causalidad a partir de estudios de asociación observacional (4).

El asma es una enfermedad dinámica que presenta cambios en su desarrollo; su estudio contribuye a una mejor comprensión del curso natural de

dicha patología desde el nacimiento, al referirse a los subtipos de asma transitoria, de inicio tardío y persistente (5).

La mayoría de los niños con asma transitoria superan sus síntomas a la edad de 3-5 años. Este subtipo no se asocia comúnmente con antecedentes familiares de enfermedad atópica o sensibilización alérgica. Los hallazgos apuntan a que los escolares con asma persistente y de inicio tardío se asocian con una enfermedad alérgica crónica importante (6).

Estudios alrededor del mundo reflejan que, los antecedentes familiares de asma, los niños que viven con al menos un fumador en el hogar, la habitación sin ventanas y las personas que viven en un área sin luz solar fueron los principales factores de riesgo del asma infantil (7).

Cada vez hay más pruebas de que las condiciones de vivienda deficientes se correlacionan con altas tasas de asma, categorizando que el 81% de los asmáticos viven en casas estrechas con mala calidad de construcción (8).

Un estudio realizado en la Ciudad de México, tomó 334 pacientes entre 3 y 74 años con diagnóstico de asma bronquial, de los cuales después de realizarles *prick test*, 189 dieron positivo a sensibilización a ácaros y se determinó que el principal neuroalergeno al que estaban expuestos eran los ácaros del polvo (9).

Otro estudio realizado en Suecia, contó con 71 niños entre 6 a 18 años diagnosticados con asma severa, quienes fueron analizados por cuatro métodos: dos sistemas de micromatrices (Microtest e ISAC) y dos métodos de diagnóstico estándar (ImmunoCAP y *prick test*).

Los neumoalergenos (o aeroalergenos) estudiados fueron diez, cuatro alimentarios: huevo, leche, bacalao y maní y seis alergenos inhalados: gato, perro, ácaro, polen de Timothy, polen de abedul y Alternaria. De los 71 niños, 53 tenían asma alérgica, 19 estaban sensibilizados y eran alérgicos a uno o dos de los diez alérgenos y los 34 niños restantes fueron multisensibilizados y se les diagnosticó alergia a 3-8 alérgenos (10).

En Roma, 127 niños con asma de 6 a 14 años de edad, fueron analizados como pacientes ambulatorios mediante *prick test* y espirometría. 111 niños fueron prescritos con asma intermitente, 12 con asma leve y 4 con asma moderada persistente. 96 niños tuvieron un *prick test* positivo, lo que indicó que el principal factor desencadenante de su exacerbación asmática fue la atopía (11).

Los análisis de los estudios realizados a nivel mundial destacan que la relación entre la gravedad del asma y la calidad de vida de los niños es inversamente proporcional. A mayor cantidad de factores de riesgo presentes, más severa es la crisis y por ende disminuye la calidad de vida del paciente pediátrico (12).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es una patología muy común en la consulta pediátrica. Diariamente, decenas de niños acuden a un centro de salud a causa de una crisis asmática. Existen múltiples neumoalergenos que influyen directa o indirectamente para el desencadenamiento de dichas crisis.

Desde alérgenos como polvo, ácaros, pelusa de animales hasta alimentos cotidianos como el huevo o la leche, cada uno de estos causantes han sido estudiados e identificados para elaborar pruebas diagnósticas que determinen la sensibilización a los mismos (13).

Evidencia científica demuestra que hay una relación inversamente proporcional entre la exposición a agentes causales de exacerbación con la severidad de crisis de asma.

Es posible que mientras más sensibilizado esté un paciente a uno o varios neuroalérgenos, la gravedad de la broncoconstricción aumenta o es más frecuente; por ello, este estudio tiene como finalidad determinar la sensibilización a neuroalérgenos a los que están expuestos los pacientes participantes en esta investigación (14).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS/ WHO), el asma afecta alrededor de 235 millones de personas alrededor del mundo (15) y de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Ecuador afecta al 7% de la población, con predominio en niños (16).

El asma, al ser una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, representa un problema de alto costo para el sistema de salud. Las crisis asmáticas siguen siendo una razón importante para la utilización de la atención médica y una carga financiera significativa para los pacientes y la sociedad.

Los pacientes con exacerbaciones de asma tienen costos de atención médica significativamente más altos en comparación con una persona sana:

\$9223 versus \$5011 por persona por año y costos específicos de asma, \$1740 versus \$847 por persona por año, en comparación con los pacientes emparejados sin exacerbaciones (17).

En 2017, los gastos totales para el asma se estimaron en \$56 mil millones por año con pérdidas de productividad debidas a morbilidad y mortalidad de \$3.8 y \$2.1 mil millones, respectivamente.

Además, los pacientes que requieren una visita al departamento de emergencia u hospitalización por asma tienen un riesgo significativamente mayor para el futuro, lo que refleja la necesidad constante de desarrollar mejores estrategias para prevenir y tratar estos eventos, hecho que solo se obtendrá delimitando a los principales neuroalergenos causantes de las crisis (18).

1.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Esta tesis es realizada con la finalidad de describir la sensibilización a neuroalergenos a los que está expuesta la población infantil del Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde. El aumento de casos de crisis asmáticas severas en la emergencia pediátrica continúa representando pérdidas monetarias para los sistemas de salud.

El asma en conjunto con factores desencadenantes o que se relaciona a infecciones respiratorias agudas ocurre más a menudo en niños que en adultos. Si es posible identificar estos neuroalergenos causales se podría prevenir la exposición a ellos, y razonablemente, es muy probable que disminuyan la cantidad de ingresos de pacientes pediátricos por crisis asmáticas (19).

Varios estudios alrededor del mundo se han realizado en base a este tema. Sin embargo, en Ecuador, no se encontró ninguna publicación actualizada con relación al asma en niños. Por lo tanto, sigue habiendo una brecha en el conocimiento con respecto al asma infantil y descripción de aeroalergenos frecuentes en estos pacientes. Este trabajo pretende aportar con dicha descripción.

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, clasifica al asma como prioridad 12: enfermedades respiratorias crónicas en investigación en salud y como sublínea de ella se encuentran los determinantes ambientales y genéticos (20). Consecuentemente, este trabajo aporta con información precisa para la actualización de conocimientos y datos de prevalencia para la práctica diaria de los profesionales de salud.

La investigación será desarrollada en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, ya que es considerado como uno de los principales centros hospitalarios pediátricos a nivel nacional e internacional.

Es un centro de referencia regional, y, por ende, recibe una gran cantidad de ingresos hospitalarios en patologías pediátricas, y en el caso de interés, de pacientes con diagnóstico de asma y el único en la región que cuenta con una unidad especializada en alergias.

1.4 OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar los neuroalergenos más frecuentes según resultado de *prick test* realizado en pacientes con diagnóstico de asma atendidos en la consulta externa del Hospital Dr. Roberto Gilbert durante el período 2016- 2018.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Enumerar las características clínico- epidemiológicas de los pacientes con asma atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el período 2016- 2018.
- Describir las comorbilidades más frecuentes en pacientes asmáticos del estudio.
- Identificar el número de casos de pacientes diagnosticados con asma y sensibilización a neuroalergenos con respecto al valor de IgE sérica total.

1.5 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El 50% de los niños con diagnóstico de asma atendidos en la consulta externa del Hospital Dr. Roberto Gilbert durante el periodo 2016-2018 tienen resultados de *prick test* positivos para neuroalergenos.

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

Introducción

El asma es un problema serio de salud global que afecta a todas las edades. Su prevalencia está incrementando en varios países, especialmente en la población infantil. A pesar de que algunos países han visto la disminución en hospitalizaciones y muertes por asma, esta enfermedad todavía impone una carga inaceptable para los sistemas de salud, y una sociedad que pierde su productividad en el área de trabajo, y especialmente para los pacientes pediátricos asmáticos, una disrupción familiar (21).

En el año de 1993, la *National Heart, Lung, and Blood Institute* colaboró con la *World Health Organization* (WHO) para redactar un informe que conllevó a la creación del *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, que posteriormente se conoció como *The Global Initiative for Asthma* (GINA).

GINA, es una red de individuos, organizaciones, y agentes del sistema público que se encargan de diseminar información acerca del cuidado de los pacientes asmáticos, y proveer de mecanismos para traducir la evidencia científica en un cuidado mejorado del asma (22).

Definición según GINA

El asma es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas. Se define por la historia o antecedentes de síntomas respiratorios tales como sibilancias, disnea, opresión torácica, y tos que es variable en el tiempo e intensidad, junto con una limitación variable del flujo espiratorio (22).

El asma es una enfermedad común, y de carácter crónico que afecta entre el 1% al 18% de la población en diferentes países. Se caracteriza por la sintomatología respiratoria y la limitación en el flujo de aire. Stas variaciones suelen ser el *trigger* que precipita una crisis asmática (ejercicio, exposición a alérgenos o irritantes, cambios de clima, infecciones respiratorias virales).

Los síntomas y limitación en el flujo pueden resolver espontáneamente o en respuesta del uso de medicación, y en algunos casos puede no cursar durante semanas o meses. Por otra parte, los pacientes pueden experimentar exacerbaciones agudas del asma que en ciertos casos pueden ser de vida o muerte, y acarrear una gran carga a los pacientes y a su comunidad.

Usualmente se asocia a hiperreactividad de la vía aérea de manera directa o indirecta, en conjunto con inflamación crónica de dicha vía aérea. Estas características usualmente persisten, incluso cuando los síntomas se encuentran ausentes o la función pulmonar es normal, pero normaliza con el tratamiento.

El establecimiento de un diagnóstico de asma implica un proceso cuidadoso de toma de historia, examen físico y estudios de diagnóstico. El diagnóstico diferencial de las sibilancias debe considerarse cuidadosamente, especialmente en bebés y niños muy pequeños, para quienes no se realizan pruebas sistemáticas de obstrucción reversible del flujo de aire.

Reseña histórica epidemiológica del asma

La rinitis alérgica estacional se describió por primera vez en los Estados Unidos en 1872 (catarro otoñal o fiebre del heno de la ambrosía) y en Inglaterra en 1873 (*catarrhus aestivus*) (23,24). La enfermedad fue bien reconocida en Inglaterra y Alemania en 1900 y en los Estados Unidos en 1920 (25).

La isla de Heligoland en el Mar del Norte se estableció como refugio de verano para los pacientes con fiebre del heno en 1910, y durante la primera parte del siglo XX., se hizo común que los enfermos en Nueva Inglaterra se retiraran a centros turísticos en las montañas para escapar del polen (26).

El primer artículo sobre inmunoterapia contra el polen "toxina" se publicó en 1911. En ese momento, la fiebre del heno se consideraba una enfermedad del afluyente y rara vez se informaba entre las personas de clase trabajadora, especialmente los agricultores (27).

En la década de 1930, la rinitis alérgica se volvió lo suficientemente común como para permitir el desarrollo de la subespecialidad de la alergia. En 1935, la Universidad de Virginia nombró a un profesor de Alergia y Reumatología (26).

En 1946, la ciudad de Nueva York inició una campaña de erradicación de la ambrosía que fue diseñada para ayudar a controlar la fiebre del heno. Sin embargo, a principios de la década de 1950, se informó que el 10% de los neoyorquinos sufría de rinitis alérgica y, en 1952, se abandonó la campaña porque no era posible controlar los niveles de polen. Altos índices de fiebre del heno se documentaron en Tecumseh, Michigan, en la década de 1960 (25).

La opinión general es que tanto la rinitis alérgica como el asma aumentaron entre 1960 y 1990 en los países occidentalizados. Sin embargo, la evidencia sugiere que la prevalencia de la rinitis alérgica fue relativamente estable, en aproximadamente el 15%, durante ese período de tiempo. La prevalencia ha permanecido relativamente estable desde entonces y hasta puede estar disminuyendo en algunos países (28).

El *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC) comparó las tendencias temporales en la prevalencia de síntomas de rinoconjuntivitis entre aproximadamente 1994 y 1995 para la fase I y 2002 a 2003 para la fase III. Encontraron tasas de prevalencia similares de aproximadamente 15 a 20% en la mayoría de los países occidentalizados durante este período (26).

La prevalencia de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica generalmente disminuyó entre las dos fases del estudio en los países con la mayor prevalencia en la primera fase, incluida la mayoría de los países de habla inglesa. En contraste, algunos de los países que tenían una baja prevalencia a mediados de los años noventa tenían tasas más altas a principios de los años 2000 (27).

Un aumento en el asma se reportó por primera vez en 1970, entre los escolares de Birmingham, Inglaterra, entre 1958 y 1968. Se observó una mayor

prevalencia de asma entre los niños de los inmigrantes de las Indias Occidentales, y hubo una fuerte asociación con la sensibilización a los ácaros del polvo (29).

Se notificó un aumento en la prevalencia del asma en Nueva Zelanda, Australia y Japón durante los próximos 10 años. En cada uno de estos países, los alérgenos de ácaros del polvo fueron la sensibilización más común asociada con el asma (30).

A fines de la década de 1970, hubo una opinión generalizada de que el aumento del asma en el Reino Unido se había producido, al menos en parte, debido al aumento de los ácaros del polvo en los hogares entre 1955 y 1975 (31).

Durante los años sesenta y ochenta, todavía existían dudas sobre la prevalencia creciente del asma en los países occidentalizados. No quedó claro hasta aproximadamente 1990 que los aumentos en la prevalencia del asma habían ocurrido en los países occidentalizados en todo el mundo.

Mirando hacia atrás, parece que el aumento en el número de niños y adultos jóvenes que informaron sibilancias comenzó entre 1955 y 1965 en estos países (32). También se observaron aumentos en la hospitalización y la mortalidad relacionadas con el asma. El crecimiento en la prevalencia del asma se observó incluso en países donde los ácaros del polvo no eran alérgenos importantes, como Finlandia (27).

Durante el período de 1960 a 2000, hubo un aumento de al menos 10 veces el asma. Sin embargo, hubo una gran variabilidad en este aumento en

términos absolutos. En algunos países, las cifras aumentaron de 2 a 20%, mientras que en otros la tasa aumentó de 0,5 a 5% (33).

Las tasas parecen haber alcanzado su nivel máximo, e incluso pueden estar disminuyendo, en muchos de estos países. Esta nivelación se observa incluso en países en los que las tasas de sensibilización a los neuroalergenos siguen aumentando (34).

La prevalencia del asma comenzó a aumentar en los países en desarrollo a finales de los años ochenta y principios de los noventa, principalmente en las poblaciones urbanas más ricas. Las ganancias en la prevalencia de sibilancias autoinformadas en el último año en niños se produjeron entre mediados de la década de 1990 y principios de la década de 2000, principalmente en países que de habla no inglesa (35).

Estos aumentos se observaron tanto en las regiones que tuvieron tasas de prevalencia de síntomas de alta a intermedia en la década de los noventa, como en América Latina y Europa del Este, como en los países que tuvieron tasas bajas en la encuesta inicial, como Asia-Pacífico (particularmente en Indonesia y China), y los países africanos (27,35).

En muchos de estos países también se observó un aumento concomitante en la prevalencia de síntomas de la rinoconjuntivitis. En contraste, todavía hay aldeas rurales en países en desarrollo o subdesarrollados, como Etiopía, Papua Nueva Guinea, Kenia y Nepal, donde el asma sigue siendo poco frecuente. Además, no siempre se observa una asociación entre la sensibilización alérgica y

los síntomas respiratorios o la función pulmonar anormal en estas poblaciones (33).

Múltiples cambios ambientales ocurrieron gradualmente desde mediados del siglo XIX en adelante en los países occidentalizados, y estos cambios ahora están ocurriendo, a menudo más rápidamente y simultáneamente, en los países en desarrollo (27).

Estas incluyen mejoras en la higiene, erradicación de la mayoría de las infecciones parasitarias por gusanos, cambios en la calefacción y la ventilación del hogar, una disminución en la actividad física y alteraciones en la dieta debido a cambios en el estilo de vida y un mayor uso de tóxicos ambientales. Muchos de estos cambios pueden haber influido en el desarrollo de rinitis alérgica y / o asma (36–38).

Historia natural del asma: de la niñez a la adultez

La historia natural del asma es variable y difícil de predecir para un individuo en particular (39,40). Los niños con asma experimentan una remisión completa con más frecuencia que los adultos; sin embargo, la progresión a una enfermedad grave es inusual en todos los grupos de edad. Aunque las muertes ocurren por asma, son raras, y el asma en ausencia de otra enfermedad comórbida no suele afectar la esperanza de vida (41).

Muchos bebés tienen sibilancias en una edad temprana, pero tres de cada cuatro niños en edad escolar superan el asma en la edad adulta. Por otro lado, la mayoría del asma crónica comienza en los primeros seis años de vida (42).

Sibilancias durante los primeros seis años: varios estudios que examinan la historia natural de las sibilancias y el asma en los primeros seis años de vida apoyan el concepto de que hay al menos dos grupos de niños que tienen sibilancias y síntomas similares al asma a una edad temprana (43).

Un grupo tiende a tener síntomas intermitentes, generalmente en relación con enfermedades virales, y a superar los síntomas a medida que los niños crecen. El otro grupo, que tiende a tener síntomas de aparición tardía y más persistentes, se caracteriza por una atopia, un historial familiar positivo de asma y un mayor riesgo de asma en el futuro (40). A pesar de la identificación de los factores de riesgo, la identificación prospectiva de la futura experiencia de asma de una persona no es posible.

Una posible explicación para las sibilancias transitorias en los bebés es que los bebés tienen vías respiratorias más pequeñas, lo que los predispone a sibilancias frente a infecciones virales u otras patologías respiratorias. Esta posibilidad está respaldada por la observación de que los bebés que desarrollan enfermedades del tracto respiratorio inferior en el primer año de vida tuvieron una función pulmonar reducida antes de desarrollar cualquier síntoma (40,41).

Sibilancias en la infancia tardía: se ha estimado que entre el 30 y el 70% de los niños con asma están notablemente mejorados o asintomáticos en la adultez temprana. Varios estudios han examinado si ciertas características del asma durante la infancia predicen la presencia y la gravedad de la enfermedad décadas más tarde (44,45).

Un estudio de cuatro años realizó un seguimiento prospectivo de 909 niños que se habían inscrito en el *Childhood Asthma Management Program* (CAMP)

entre los 5 y los 12 años. Los factores predictores de asma persistente incluyeron atopia, función pulmonar baja y mayor hipersensibilidad de las vías respiratorias (44).

La sensibilización y la exposición a alérgenos en interiores se asociaron con un riesgo tres veces mayor de asma persistente. El asma más grave en la inscripción en el estudio se asoció con un asma más grave después de cuatro años de seguimiento (38).

La sensibilidad atópica a los alérgenos de los mamíferos puede predecir la persistencia del asma. En un estudio de 3430 niños suecos, los niños con asma persistente de 11 a 19 años tenían muchas más probabilidades de tener inmunoensayos séricos positivos para la IgE específica para alérgenos de mamíferos que los niños sin asma (cociente de probabilidad 9.2, IC 95% 4.5-21). La sensibilidad a los ácaros del polvo es mucho menos común que la sensibilidad al alérgeno de los mamíferos en esta zona de Suecia debido al clima (38,41).

Asma grave: los niños con asma grave tienden a tener atopia marcada, limitación reversible del flujo de aire, alta utilización de la atención médica y una disminución de la función pulmonar con el tiempo.

El estudio "*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*" (TENOR), un estudio observacional multicéntrico de tres años, recopiló información sobre el curso clínico del asma en 1261 niños y adolescentes con asma grave o difícil de controlar. Los pacientes fueron manejados por especialistas (neumólogos o alergólogos) aunque no hubo intervención experimental (46,47).

Aproximadamente el 60% estaba recibiendo tres o más medicamentos de control a largo plazo. A pesar de esto, el 53% de los niños y el 44% de los adolescentes requirieron cursos de prednisona oral y visitas no programadas dentro de los tres meses previos a la inscripción, lo que indica que el asma sigue estando mal controlado (46).

La función pulmonar disminuyó con la edad, particularmente en niños adolescentes. El porcentaje de broncodilatadores predichos volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) en niños disminuyó de una media de 0,91 a los 6 a 8 años a 0,82 a 15 a 17 años ($p < 0,05$). El FEV1 pre- broncodilatador en las niñas fue de 0,94 a los 6 a 8 años y de 0,84 a los 15 a 17 años ($p < 0,05$) (46).

Efecto en la función pulmonar futura: el asma en la primera infancia produce una disminución de la función pulmonar que es persistente y detectable durante la infancia y la adolescencia, e incluso durante la edad adulta, aunque los efectos difieren según el sexo y la edad (48,49).

Los estudios longitudinales de niños que desarrollaron asma antes de los seis años de edad demuestran anomalías persistentes de la función pulmonar que pueden estar asociadas con un crecimiento reducido de los pulmones (FEV1 pico más bajo) y / o una "disminución temprana" de la función pulmonar en la edad adulta (41).

En el estudio CAMP, la duración del asma también se correlacionó con el grado de deterioro en la función pulmonar. Los datos de referencia de 1041 niños con asma leve a moderada en el estudio CAMP encontraron una correlación significativa entre la duración del asma y la función pulmonar inferior, mayor

capacidad de respuesta a la metacolina, más síntomas de asma y mayor uso de albuterol según sea necesario (50,51).

Efecto en la futura capacidad de respuesta broncodilatadora de la vía aérea: la capacidad de respuesta de la vía aérea puede variar con el tiempo y se ve afectada por factores como la pubertad y la duración del asma. Entre los niños con asma leve a moderada seguidos en el ensayo CAMP descrito anteriormente, la capacidad de respuesta de las vías respiratorias aumentó después de la pubertad en las niñas, pero disminuyó después de la pubertad en los niños, independientemente del FEV1 inicial (41).

Además, después de controlar múltiples variables, la capacidad de respuesta a la metacolina aumentó (es decir, la concentración provocativa que causó una disminución del 20% en el FEV1 disminuyó) con una mayor duración del asma (51).

Las sibilancias y el asma en la adolescencia se asocian con una alta tasa de persistencia en la edad adulta (aproximadamente el 75%). Del mismo modo, los adultos con sibilancias tienen más probabilidades que los niños de experimentar asma persistente. Sin embargo, es poco probable que los adolescentes y adultos experimenten un empeoramiento progresivo del asma en ausencia de otras comorbilidades (41).

El asma de "nueva aparición" en la edad adulta a veces tiene su origen en el asma infantil no diagnosticada. Para aquellos sin evidencia de asma previa, el asma de aparición en adultos es más probable que ocurra en mujeres que en hombres. La frecuencia de asma de inicio reciente en las mujeres aumenta durante los años perimenopáusicos (52).

Entre los pacientes con asma grave, los adultos mayores (≥ 65 años) tienen una función pulmonar significativamente más alterada que los adultos más jóvenes, aunque su utilización de atención médica para el asma es menor (47,53).

En comparación con los adultos sanos, la tasa de pérdida de la función pulmonar es mayor entre los adultos con asma, aquellos con síntomas de asma más graves y aquellos con asma recién diagnosticado (41,54,55).

Factores de riesgo

El asma es una condición que probablemente se debe a interacciones complejas entre múltiples influencias ambientales y genéticas. Se han identificado numerosos factores de riesgo para el asma. Los factores de riesgo mejor estudiados, como el sexo, hiperreactividad de las vías respiratorias, atopia, alérgenos, infecciones, humo de tabaco, obesidad y factores perinatales.

Sexo: Existen diferencias claras en la prevalencia del asma con respecto al sexo. El asma infantil tiende a ser una enfermedad predominantemente masculina, con un predominio masculino relativo en la pubertad (56).

Después de los 20 años, la prevalencia permanece aproximadamente igual hasta los 40 años, cuando la enfermedad se vuelve más común en las mujeres (57). Las razones de las diferencias relacionadas con el sexo son poco claras y en gran parte inexploradas. Las posibles explicaciones incluyen:

- La mayor prevalencia de atopia (es decir, evidencia de sensibilización de IgE a alérgenos) en niños pequeños.
- Reducción del tamaño relativo de las vías respiratorias en los niños en comparación con las niñas. El tamaño más pequeño de las vías respiratorias también puede contribuir al aumento del riesgo de sibilancia tras infecciones virales respiratorias en niños pequeños en comparación con las niñas (58).
- Diferencias en el reporte de síntomas entre niños y niñas.

Antecedentes familiares: El asma es una condición que probablemente se debe a interacciones complejas entre múltiples influencias genéticas y ambientales. Los estudios de gemelos y de familias de individuos asmáticos (que anteceden a la tecnología genómica actual) demuestran un rango de heredabilidad del asma del 25 al 80%.

Claramente, hay componentes del fenotipo del asma que parecen fuertemente hereditarios, aunque estos componentes heredados no siguen el patrón mendeliano simple que se observa en los trastornos monogénicos (o de un solo gen) como la fibrosis quística (59).

Anormalidades prenatales: Puede haber cambios en la función pulmonar que están presentes en la infancia o incluso en la vida neonatal en personas que posteriormente desarrollan síntomas de asma.

Función pulmonar neonatal: existe evidencia de la presencia de diferencias fisiológicas poco después del nacimiento en personas que luego desarrollan asma. La función pulmonar en los neonatos se puede medir de forma no invasiva

utilizando bucles de flujo de volumen de respiración tidal y mecanismos respiratorios pasivos.

Usando estos métodos, un estudio prospectivo de tipo cohorte de nacimientos de 802 bebés sanos se sometieron a pruebas de función pulmonar a un promedio de tres días de edad. Diez años más tarde, el 77% se contactó y se volvió a evaluar la presencia de asma en la historia, las pruebas estándar de la función pulmonar, la broncoconstricción inducida por el ejercicio (pruebas en cinta rodante), el tratamiento con metacolina y las pruebas de *prick test* en la piel para la sensibilización alérgica a los alérgicos.

Hubo asociaciones estadísticamente significativas entre los valores de las pruebas de función pulmonar por debajo de la mediana de la cohorte y la presencia de asma a los 10 años con una proporción de probabilidades entre 1,58 y 2,18, según la medición examinada (60).

Atopia: La atopia se puede definir como el estado de tener anticuerpos IgE para alergenios específicos, que es un requisito previo para desarrollar una enfermedad alérgica. La asociación entre el asma y otras afecciones atópicas se encuentra bien documentada.

La "marcha atópica" es un término usado para describir el patrón de aparición de diferentes enfermedades alérgicas que se observa en algunos individuos atópicos.

Este patrón comienza con la dermatitis atópica en la infancia y la niñez, seguida por la aparición de rinitis alérgica y luego el asma durante la infancia y la adolescencia.

No todos los pacientes atópicos desarrollan las tres afecciones (p. Ej., Solo aproximadamente un tercio de los niños con dermatitis atópica posteriormente desarrollan asma) y existen otros patrones de presentación de enfermedades alérgicas; Sin embargo, estas condiciones están claramente asociadas.

Atopia: Los niveles séricos de IgE, la clase de anticuerpo responsable de la forma más común de alergia respiratoria, parecen estar estrechamente relacionados con la hiperreactividad de las vías respiratorias, estén o no los síntomas de asma.

Las elevaciones en los niveles totales de IgE indican la presencia de sensibilización alérgica, aunque esta medición no proporciona información sobre los alérgenos específicos a los que se sensibiliza a un individuo.

El estudio ISAAC (previamente mencionado en este trabajo de tesis) encontró una amplia variación entre 22 países en la fracción de las sibilancias actuales atribuibles a la sensibilización atópica. La asociación entre sibilancias y atopia aumentó en países con mayor desarrollo económico (61).

La Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) encontró que la mitad de los casos de asma eran atribuibles a la atopia. Se realizaron pruebas cutáneas a 12,106 sujetos con un panel de 10 alérgenos; la atopia se definió como tener al menos una prueba cutánea positiva (62).

En un estudio de 2657 sujetos, la prevalencia de asma estaba estrechamente relacionada con el nivel de IgE en suero total, así como con la reactividad de la prueba cutánea. Un análisis más detallado mostró que el asma se correlacionaba mejor con los niveles de IgE, mientras que la rinitis alérgica se correlacionaba más estrechamente con la reactividad de la prueba cutánea (56,63).

Exposición a alérgenos: Está surgiendo el consenso de que los alérgenos de interiores desempeñan un papel importante en el desarrollo de asma y sibilancias recurrentes en los niños. Sin embargo, ha sido difícil demostrar una relación causal, y la mayoría de estos estudios se realizaron en grupos de alto riesgo (64–66).

Al menos un estudio prospectivo de exposición a alérgenos en la primera infancia, realizado con una cohorte de la población general, encontró que, aunque era necesario un nivel umbral mínimo de alérgeno para que se desarrollara la sensibilización o el asma, no había una relación dosis-respuesta por encima de ese nivel (67).

Las fuentes de alérgenos de interiores incluyen ácaros del polvo, proteínas animales (por ejemplo, alérgenos de ratones, gatos y perros), cucarachas y hongos. Se cree que los cambios que han hecho que las casas sean más "eficientes energéticamente" a lo largo de los años aumentan la exposición a estos alérgenos, por lo que desempeñan un papel en la creciente prevalencia del asma (56).

Ácaro del polvo doméstico: en muchas áreas, la sensibilización al ácaro del polvo doméstico (HDM, por sus siglas en inglés) parece tener una asociación

importante con el asma, lo que contribuye potencialmente a entre el 65 y el 90% de los casos entre niños y adultos jóvenes (68).

Moho alternaria: en el medio y oeste de los Estados Unidos, donde los niveles de alérgenos de ácaros del polvo son bajos, la sensibilización y la exposición al moho ubicuo *Alternaria* parece ser importante para el desarrollo posterior del asma.

Alérgeno de cucarachas: en los estudios de asma en zonas urbanas, la sensibilización al alérgeno de cucarachas ha demostrado ser un factor de riesgo importante en el desarrollo del asma. Además, la morbilidad por asma en los niños del centro de la ciudad se asocia con la presencia de alergia a las cucarachas y la exposición a altos niveles de alérgenos de las cucarachas en el polvo del dormitorio (69).

Alérgenos en animales: se ha encontrado que la exposición temprana a los alérgenos de perros y gatos de interiores se asocia y protege contra el desarrollo del asma. Es posible que otras exposiciones, como el humo del tabaco en el ambiente y la contaminación, modulen el impacto de la exposición al alérgeno animal en la vida temprana, lo que proporciona una explicación parcial de la variación en el desarrollo del asma (66,70).

Animales de granja: la exposición a animales de granja en una etapa temprana de la vida se asocia negativamente con el desarrollo de enfermedades alérgicas. Varios estudios han analizado si esto se debe a una mayor exposición a

los alérgenos o a una mayor exposición a una amplia gama de exposiciones microbianas.

Exposición a bacterias en edades tempranas: los datos sobre las asociaciones entre la exposición al alérgeno y el desarrollo de asma son contradictorios; mientras que la exposición al polvo de los ácaros y los alérgenos de las cucarachas se asocia con un mayor riesgo de asma, la exposición al perro (en algunos estudios) y los animales de granja parece ser protector.

Una razón potencial para los datos contradictorios sobre el papel de la exposición al alérgeno en el desarrollo del asma y también la sibilancia recurrente en niños puede estar relacionada con la influencia de las exposiciones bacterianas en la vida temprana.

El estudio *Urban Environment and Childhood Asthma* examinó las exposiciones a alérgenos en una cohorte de pacientes con alto riesgo de asma (por tamizaje) (560 niños que viven en áreas urbanas y tienen un padre con enfermedad alérgica) y evaluaron el contenido bacteriano del polvo doméstico en un estudio anidado de casos y controles de 104 niños (66).

La exposición acumulada al alérgeno (cucaracha, gato y ratón) durante los primeros tres años de vida se asoció con un aumento de la sensibilización alérgica (basada en la IgE sérica) y, a su vez, con sibilancias recurrentes. En contraste, la exposición a estos alérgenos en el primer año se asoció negativamente con sibilancias recurrentes.

Además, la combinación de la exposición temprana a la vida a estos alérgenos a la exposición a bacterias en el polvo doméstico se asoció con una mayor reducción del riesgo de sibilancias recurrentes a los tres años.

Estas observaciones sugieren que los efectos de las exposiciones tempranas en la vida pueden diferir de los de la exposición acumulativa al alérgeno y que la combinación de exposición a altos niveles de alérgenos y bacterias en la vida temprana puede ser protectora contra la sensibilización alérgena y las sibilancias recurrentes.

El mecanismo para este efecto protector no se conoce, pero se hipotetizan los cambios en la microflora intestinal y los efectos relacionados en la inmunidad innata (56).

El efecto de la exposición bacteriana después del primer año de vida puede ser diferente de la exposición durante el primer año. Una forma de evaluar la exposición bacteriana es mediante la medición de endotoxinas, que son moléculas inflamatorias de lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas.

Los determinantes de los niveles de endotoxinas en los hogares incluyen fuentes internas (por ejemplo, mascotas, plagas, humidificadores, recipientes de compost de cocina) y aire exterior.

En un estudio a nivel nacional de 831 hogares representativos, hubo una asociación entre el aumento de los niveles de endotoxinas (mayor exposición bacteriana) y el diagnóstico de asma, síntomas de asma en el último año, uso actual de medicamentos para el asma y sibilancias (71).

Exposición ocupacional: *The European Community Respiratory Health Surveys* (ECRHS y ECRHS-II) identificaron varias ocupaciones que están asociadas con un mayor riesgo de asma de nueva aparición; Enfermería y limpieza fueron los responsables de la mayoría de los casos.

Los accidentes por inhalación (por ejemplo, incendios, mezcla de productos de limpieza, derrames industriales) también se asociaron con un mayor riesgo de asma de nueva aparición (72).

En el *Agricultural Health Study* de 25,814 mujeres agricultoras adultas, crecer en una granja protegía contra el asma, pero el uso de ciertos pesticidas (por ejemplo, organofosforados) se asoció con un mayor riesgo de asma atópica de inicio en la edad adulta (73).

Infecciones respiratorias: Las infecciones respiratorias virales y bacterianas son desencadenantes bien conocidos que pueden causar exacerbaciones en niños y adultos con asma. Si las infecciones respiratorias son una causa de asma, un marcador de susceptibilidad para el asma o un factor de protección no está claro. Puede ser que el efecto de la infección dependa del tipo y número específicos de infecciones, la susceptibilidad genética y otros factores como la edad, el estado atópico y el microbioma del individuo (56).

Otros factores: El tabaquismo activo y la exposición al humo de tabaco ambiental (particularmente materno) parecen aumentar el riesgo de desarrollar asma. Sin embargo, esto es difícil de probar en estudios transversales, ya que los pacientes con asma conocida tienen menos probabilidades de comenzar a fumar (74).

Los pacientes con un aumento del índice de masa corporal (IMC) tienen un mayor riesgo de desarrollar asma que aquellos con un IMC normal, aunque la magnitud del efecto no está clara (75,76).

Un número de factores prenatales y perinatales (por ejemplo, edad materna, tabaquismo, dieta y uso de medicamentos) se han relacionado con el desarrollo del asma infantil, aunque los datos son contradictorios (56). Por otra parte, el parto (vaginal vs cesárea) también guarda implicaciones con el desarrollo de asma.

Se encontró que los niños nacidos por vía cesárea tenían mayor incidencia de asma que los que nacían por vía vaginal gracias a la exposición perinatal temprana de la microflora bacteriana vaginal de la madre al niño. Esto sigue la teoría de la hipótesis de la higiene en donde una exposición precoz a alérgenos estimula el sistema inmune innato del bebé desarrollando así defensas en contra del asma (77).

Un pequeño estudio encontró que los niños nacidos por cesárea tenían niveles elevados de IL-13 e IFN-gamma en comparación con los niños nacidos por vía vaginal. El aumento de los niveles de estas citoquinas se ha asociado con el desarrollo posterior de asma y alergias (78,79).

Presentación clínica

Aproximadamente el 80% de los niños con asma desarrollan síntomas antes de los cinco años de edad, pero la enfermedad a menudo se diagnostica

erróneamente o no se sospecha, especialmente en lactantes y niños pequeños (80).

El comienzo de los síntomas respiratorios en la infancia, un historial de rinitis alérgica o eccema, o antecedentes familiares de asma o alergia, aumentan la probabilidad de que los síntomas respiratorios se deban al asma.

Sin embargo, estas características no son específicas y no se observan en todos los fenotipos de la enfermedad. En pacientes con rinitis alérgica o dermatitis atópica se debe preguntar específicamente sobre los síntomas respiratorios (81).

La tos y las sibilancias son los síntomas más comunes del asma infantil. También pueden manifestarse problemas respiratorios, opresión o presión en el pecho y dolor en el pecho. El bajo rendimiento escolar y la fatiga pueden indicar falta de sueño debido a los síntomas nocturnos (82).

La presencia de tos nocturna, tos recurrente estacional, tos en respuesta a exposiciones específicas como el aire frío, ejercicio, risa o llanto, o una tos que dura más de tres semanas deben despertar la sospecha de asma (83). Aunque las sibilancias se consideran el sello distintivo del asma infantil, la tos es con frecuencia la única queja actual.

La causa más común de tos crónica en niños mayores de tres años es el asma, incluso si no está acompañada de sibilancias. La tos suele ser seca pero puede ser productiva; cuando la tos es productiva, se puede expectorar el esputo claro o blanquecino que a menudo contiene eosinófilos (84).

Diagnóstico

El diagnóstico de asma se basa en la historia clínica, el examen físico, las pruebas de función pulmonar y otras evaluaciones de laboratorio. El diagnóstico definitivo requiere de la historia o la presencia de síntomas respiratorios consistentes con el asma, combinados con la demostración de una obstrucción variable del flujo de aire espiratorio (85). En niños <2 años, no puede realizarse un diagnóstico definitivo de asma, mientras sea el primer cuadro clínico y curse con sibilancias, se determina como bronquiolitis (86).

El examen físico de un niño asmático generalmente es normal si se realiza cuando el paciente no tiene una exacerbación aguda. Los hallazgos anormales en ausencia de una exacerbación aguda pueden sugerir una enfermedad grave, un bajo control o condiciones atópicas asociadas.

Una historia de síntomas intermitentes o crónicos típicos del asma más el hallazgo en el examen físico de las sibilancias características, que están presentes en asociación con los síntomas y ausentes cuando los síntomas se resuelven, apuntan fuertemente a un diagnóstico de asma (87).

La confirmación del diagnóstico de asma se basa en la demostración de la limitación del flujo de aire espiratorio variable, preferiblemente por espirometría, cuando sea posible; la documentación de obstrucción reversible, y, la exclusión de diagnósticos alternativos (88).

La espirometría es el método preferido de diagnóstico de la obstrucción del flujo de aire. El panel de expertos del *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) recomienda realizar espirometría en pacientes de cinco años o más si se sospecha un diagnóstico de asma (89)

La espirometría es una prueba básica para el estudio de la función pulmonar, y su desempeño es necesario para la evaluación y el seguimiento de las enfermedades respiratorias.

Las mediciones de espirometría incluyen la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1). La obstrucción al flujo de aire se define como un FEV1 reducido a menos del 80% predicho y una relación FEV1 / FVC de menos de 0.85 (85%).

Los valores de referencia se basan en la edad, la altura, el sexo y la raza. El FEV1/FVC parece ser una medida de deterioro más sensible que el FEV1, mientras que el FEV1 puede ser una medida de riesgo más útil para futuras exacerbaciones (90).

El asma se diagnostica antes de los siete años en aproximadamente el 75% de los casos. Como resultado, los médicos que tratan a adolescentes y adultos a menudo se encontrarán con pacientes cuyo diagnóstico de asma se hizo años antes. Muchos niños experimentan una remisión de los síntomas del asma alrededor de la pubertad, con posible recurrencia años más tarde.

Prick Test

También llamado test por punción: se ha convertido en la prueba de elección en el estudio inicial en la alergia, siendo la más utilizada por ser un test sensible, sencillo, rápido, económico y seguro, además de evaluar simultáneamente varios alérgenos.

Para realizar el procedimiento se limpia la piel con alcohol, se marcan los puntos con un bolígrafo, dejando una separación de 2 cm entre ellos, por lo

general en la cara anterior del antebrazo. Se coloca una gota de solución de la sustancia alergénica al lado de cada marca y, a través de la gota, se introduce una lanceta y se levanta ligeramente la piel evitando que sangre.

De esta forma se desencadena una reacción de hipersensibilidad tipo I (los componentes alergénicos inoculados se unen a moléculas de IgE específicas fijadas a la superficie mastocitaria activando su desgranulación), con la consiguiente liberación de mediadores mastocitarios preformados, como la histamina y la triptasa que son las responsables de la formación de pápula y eritema cutáneos. La elección de los alérgenos se fundamenta en la historia clínica, teniendo en cuenta factores geográficos y ambientales.

A los 15 minutos se analiza el resultado midiendo con un papulómetro o regla milimetrada el promedio de los diámetros de la pápula ($\text{diámetro mayor} + \text{diámetro menor} / 2$) considerándose como positiva cuando es superior a 3 mm.

Siempre se debe emplear controles para detectar falsos positivos, por dermatografismo, o falsos negativos en pacientes que reaccionan pobremente a la histamina, debido a medicación o enfermedad concomitante, los cuales son los criterios de exclusión en este trabajo de grado.

La técnica se considera correcta si el control negativo compuesto por una solución salina glicerinada al 50% no provoca reacción alguna, y cuando el control positivo con clorhidrato de histamina en una concentración de 10 mg/mL provoca una pápula con un diámetro igual o superior a 3 mm.

El uso del *prick test* no es para dar diagnóstico de asma. Esta prueba en la piel con neuroalérgenos se realiza en conjunto con pruebas de IgE específicas

para identificar los desencadenantes después de que se haya hecho un diagnóstico formal de asma.

El *prick test* es la prueba más utilizada para el diagnóstico in vivo dada su sensibilidad, sencillez, rapidez, bajo coste y seguridad, constituyendo el método de elección en el estudio inicial de enfermedades alérgicas. Ofrece al médico una información de extraordinario valor, ya que ante una historia clínica sugestiva de enfermedad alérgica confirma la etiología del proceso, con posibilidad de realización desde temprana edad.

Se ha demostrado que no existen diferencias en el tamaño de la pápula obtenida tanto si se deja el antígeno en contacto con la piel durante 15 minutos como si se retira a los dos minutos mediante la aplicación de papel secante sin frotar.

Tampoco existen diferencias significativas entre los diferentes tipos de lancetas o agujas hipodérmicas. En algunas situaciones, como en el estudio de alergia alimentaria, puede utilizarse la técnica de *Prick by Prick* que consiste en realizar la puntura en el alimento fresco y luego hacerlo en la piel del paciente.

Se indica cuando el proceso de elaboración del extracto, como en el caso de vegetales, promueve la inactivación de proteínas potencialmente alérgicas, lo que daría falsos negativos en las pruebas cutáneas convencionales

Extractos alérgicos: la elección de los alérgenos se fundamenta en la historia clínica, teniendo en cuenta factores geográficos y ambientales. Algunos autores propugnan el uso de una batería estándar que incluya ácaros, pólenes, epitelios y hongos.

En niños esta batería no debería sobrepasar los 8-10 alérgenos, pues no es lógico testar un número mayor, en una búsqueda casi a ciegas. Todos los extractos deben cumplir las normas internacionales de estandarización, siendo conveniente controlar la temperatura de conservación (entre 2 y 8 °C) y revisar periódicamente la fecha de caducidad de cada reactivo

Soluciones de control: debido a la variabilidad de la reactividad cutánea, es preciso emplear controles para detectar falsos positivos debidos a dermatografismo y falsos negativos relacionados con pacientes que reaccionan pobremente a la histamina debido a medicación o enfermedad concomitante.

Se considera que la prueba está correctamente realizada cuando el control negativo (solución salina glicerinada al 50%, conservante habitual de los extractos alérgicos) no provoca reacción alguna y el control positivo (clorhidrato de histamina en una concentración de 10 mg/ml; 6,14 mg/ml de histamina base) provoca una pápula con un diámetro igual o superior a 3 mm.

Factores que modifican la respuesta: los resultados de las pruebas cutáneas pueden verse alterados por múltiples factores, como la edad del paciente, pudiendo la reacción cutánea ser menor en lactantes y niños pequeños que en niños mayores.

También puede ocurrir que la técnica no haya sido correcta, dependiendo el resultado de la prueba, la fuerza ejercida, el ángulo de punción y la experiencia del operador, cuya cualificación es un factor decisivo a la hora de valorar los resultados. Por otro lado, la reactividad cutánea no es la misma en todas las partes del cuerpo (la espalda es más reactiva que el antebrazo, y las zonas

cubital y proximal del antebrazo son más reactivas que la radial y distal, respectivamente).

Asimismo, el estado de la piel puede influir en la respuesta: la dermatitis atópica grave u otras lesiones de la piel pueden dificultar, interferir, e incluso contraindicar la realización del *prick test*, mientras que la existencia de dermatografismo puede dar falsos positivos. Hay que tener en cuenta, además, la existencia de un ritmo circadiano, con un pico de reactividad a última hora de la tarde, siendo la reactividad menor en la primera hora de la mañana.

Otro factor que influye en la reactividad es la calidad de los extractos, dando los no estandarizados reacciones, muchas de ellas inespecíficas, mayores que los estandarizados, por lo que se deben utilizar estos al ofrecer la ventaja de la reproducibilidad y permitir la comparación de pápulas en el mismo paciente con el paso del tiempo.

Por último, existen medicamentos que pueden interferir en los resultados, fundamentalmente los antihistamínicos, que deben suspenderse por término medio una semana antes de realizar los test cutáneos.

Los agonistas beta-adrenérgicos y los antileucotrienos no influyen en la respuesta y los corticoides únicamente influyen por vía tópica y sobre todo en la respuesta tardía, al igual que la corticoterapia sistémica prolongada. La inmunoterapia específica también puede disminuir la respuesta cutánea al alérgeno en cuestión, habiéndose utilizado este parámetro para comprobar la respuesta al tratamiento.

Antihistamínicos de primera generación	Intensidad	Duración (días)
Clorfeniramina	++	1-4
Difenhidramina	+	1-3
Hidroxicina	+++	1-10
Ketotifeno	+++	5-15
Antihistamínicos de segunda generación	Intensidad	Duración (días)
Astemizol	++++	7-45
Cetiricina	+++	3-10
Ebastina	+++	3-10
Loratadina	+++	3-10
Mequitacina	+++	3-10
Terfenadina	+++	3-10
Otros fármacos	Intensidad	Duración (días)
Antihistamínicos H2	-/+	
Corticoides (<1 semana)	-(+++ tardía)	
Corticoides (>1 semana)	Posible	
Corticoides tópicos (<1 semana)	Local	
Ciproheptadina	+	1-3
Inmunosupresores tópicos (-crolimus)	-/+	
Cromonas	-	
Antileucotrienos	-	
Teofilinas	-	
β agonistas inhalados	-	
β agonistas orales	-/+	

Tabla: Fármacos que alteran las pruebas de prick test.
Fuente: Asociación Española de Pediatría.

Precauciones: las pruebas cutáneas de lectura inmediata son seguras, fáciles de realizar y provocan mínimo trauma de la piel. Aunque las reacciones generalizadas por *prick test* son muy infrecuentes (menos de una por cada dos millones), deberán seguirse ciertas recomendaciones básicas para disminuir los riesgos de reacciones sistémicas:

- Evitar el uso de betabloqueantes en forma simultánea.
- Realizar *prick test* antes de test intradérmicos, evitando estos para evaluar alergia a alimentos.

- Realización por (o bajo su supervisión) médicos entrenados y con experiencia para interpretarlas.
- Disponibilidad de equipamiento médico y medicamentos para casos de reacción anafiláctica.
- Utilizar pruebas in vitro en pacientes con historia de síntomas graves de anafilaxia causados por alérgenos conocidos.
- Extremar las precauciones en niños con eccema extenso cuando se utilizan Prick by Prick con alimentos frescos.
- Observar al paciente 20 a 30 minutos después de las pruebas.
- Extremar precauciones en pacientes menores de seis meses.
- Usar extractos estandarizados.

Contraindicaciones: aunque existen escasas contraindicaciones para la realización de los *Prick test*, estos no se deben hacer en caso de reacción previa grave a un Prick, paciente inestable (asma agudo, fiebre elevada), urticaria activa, dermatitis atópica grave, dermografismo intenso, o si el paciente se encuentra en tratamiento con medicamentos que interfieren en la prueba cutánea.

Efectos adversos/interacciones: son escasos los artículos sobre reacciones anafilácticas relacionadas con la realización de *Prick test* y, dada la frecuencia de uso de esta técnica, se llega a la conclusión de que es una prueba segura, con una frecuencia de reacciones alérgicas sistémicas entre el 0,02 y el 0,03%, presentando menos efectos adversos que la venopunción.

Interpretación de los resultados: en la interpretación de las pruebas cutáneas hay que ser cautelosos, pues la positividad cutánea frente a un antígeno

indica únicamente que el sujeto está sensibilizado, es decir, que posee anticuerpos IgE específicos frente a los alérgenos cuya pápula es positiva.

Ello no implica necesariamente que el antígeno sensibilizante sea el responsable de los síntomas que presenta el paciente, lo que ocurrirá si la anamnesis indica inequívocamente relación causa- efecto entre ambos. En resumen, un *prick test* positivo no es una enfermedad.

En el caso de aeroalérgenos, una prueba positiva en un paciente con una historia clínica y una sintomatología compatibles incrimina directamente al alérgeno en cuestión y, a la inversa, las pruebas negativas sin correlación clínica descartan problemas de índole alérgica.

Por otro lado, es posible hallar test cutáneos negativos pese a que los síntomas debidos a determinados alérgenos son claros mediante anamnesis, lo que puede ocurrir en fases precoces de la sensibilización (periodo ventana), siendo recomendable determinar la IgE específica sérica y repetir los test cutáneos posteriormente.

En la práctica clínica existe una buena correlación entre los síntomas que muestra un paciente y la sensibilización a determinado alérgeno establecida por un *prick test* con pápula >3 mm y/o IgE específica sérica mayor de 0,7 kU/l.

A la situación en la que existen pruebas positivas para un determinado alérgeno con ausencia de síntomas clínicos relacionados con dicho alérgeno se le denomina sensibilización subclínica, lo que podría corresponder a la existencia de inmunidad (tolerancia) natural o a un nivel subliminal de anticuerpos IgE insuficiente como para producir clínica.

Asimismo, puede darse la circunstancia de pacientes que hayan resuelto sus síntomas de forma espontánea o tras recibir inmunoterapia, pero que siguen presentando test cutáneos positivos, lo que indicaría que, aunque siguen existiendo anticuerpos IgE específicos unidos a mastocitos, se ha desarrollado inmunidad (tolerancia) adquirida.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo fue diseñado como un estudio de tipo descriptivo, observacional, no experimental. Según la planificación de la toma de datos fue de tipo retrospectivo, y, según el número de mediciones de la variable analítica fue de tipo transversal.

Se realizó en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, ubicado en la Av. Roberto Gilbert E. y Nicasio Safadi, Guayaquil 090514, Guayas, Ecuador. El cual es, una unidad hospitalaria de cuarto nivel (especialidad Pediatría), docente, sin fines de lucro, y centrada en brindar la mayor atención pediátrica hospitalaria del país, con una capacidad de 385 camas.

La investigación abarcó datos pertenecientes al período del 1 de enero del 2016 hasta el 31 de agosto del 2018. Dicha información fue recogida durante septiembre y octubre del 2018.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población estudiada correspondió a pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de alergología del Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” con diagnóstico de asma y que tenían realizada la prueba de *prick test* para aeroalergenos, durante el período 2016-2018. El tipo de muestreo a utilizar es no probabilístico por conveniencia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de la consulta externa del servicio de alergología entre 1-17 años de ambos sexos.
- Pacientes que tengan diagnóstico de asma.
- Pacientes que cuenten con *prick test* para aeroalergenos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con *prick test* no valorable por falsos positivos (dermografismo) o falsos negativos (ingesta de medicamentos que alteren el resultado como antihistamínicos previos a la prueba).

3.3 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN	HERRAMIENTA DE MEDICIÓN
----------	------------	-----------	-----------	-------------------	-------------------------

EDAD	Tiempo que ha vivido un ser desde su nacimiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Preescolar: 3-6 años • Escolar: 7-12 años • Adolescencia: 13-18 años (91) 	Demográfica	Numérica continua	Historia clínica
SEXO	Características específicas que distinguen individuos de una misma especie entre femenino y masculino.	Masculino Femenino	Demográfica	Nominal	Historia clínica
ASMA	Grupo de factores de riesgo compuesto por: presencia de tos nocturna, despertadas nocturnas, pecho apretado, tolerancia al ejercicio, asistencia a la escuela; que van a categorizar a la patología asmática.	Presencia o ausencia	Sí No	Cualitativa ordinal	Historia clínica
PRUEBA DE IgE TOTAL	Anticuerpo desarrollado por el sistema inmune para proteger al organismo de bacterias, virus y alérgenos. La presencia de anticuerpos IgE en sangre específicos frente a alérgenos indica sensibilización, pero no es por sí sola una enfermedad (92).	<ul style="list-style-type: none"> • Neonatos: < 1.5 UI/ml • Lactantes: < 15 UI/ml • 1- 5 años: < 60 UI/ml • 6- 9 años: < 90 UI/ml • 10- 15 años: < 200 UI/ml 	Valor dado por el laboratorio (ECLIA)	Cualitativa ordinal	Historia clínica

RECUE NTO DE EOSINÓFI LOS PERIFÉRI COS	<p>Los eosinófilos son unos tipos de células del grupo de los leucocitos (glóbulos blancos) que juegan un papel importante en las reacciones alérgicas y la infección por parásitos. Están presentes tanto en sangre como en tejidos, así como en mucosas respiratoria y digestivas.</p>	<p>> 500 μL</p>	<p>Valor dado por el laboratorio</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>Historia clínica</p>
PERÍODO DE VENTANA DE SENSIBILIZACIÓN	<p>Fases precoces de la sensibilización en la que el <i>prick test</i> puede salir negativo a pesar de tener una clínica muy sugestiva de alergia.</p>	<p>Presencia o ausencia</p>	<p>Sí No</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Historia clínica</p>
MASCOTA	<p>Animales que acompañan al hombre en su vida cotidiana, compartiendo hogar y conviviendo de forma que no son educados para realizar un trabajo o preparados para ser sacrificados (93).</p>	<p>Presencia o ausencia</p>	<p>Sí No</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Historia clínica</p>
PRICK TEST	<p>Conjunto de pruebas químicas sanguíneas desarrolladas para demostrar la sensibilización a cierto tipo de alérgenos, relacionándolos con la presencia de enfermedad alérgica.</p>	<p>Resultado positivo o negativo para la batería de alérgenos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ácaros del polvo: Dermatofagoides Pteronyssinus, Dermatofagoides Farinae, Blomia Tropicalis • Hongo ascomiceto: Alternaria alternata • Animales: gato, perro, cucaracha • Gramíneas 	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Historia clínica</p>

3.4 INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE INVESTIGACIÓN

El trabajo de investigación se realizó en base a los datos obtenidos de las historias clínicas almacenadas en el sistema informático “SERVINTE” del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. La revisión fue individualizada y comprendió a los pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión: edad entre 1-17 años, con diagnóstico de asma, y que cuenten con una prueba de *prick test*, entre el período enero del 2016 – agosto del 2018.

Como identificación de cada paciente, se procedió a anotar el código único de la historia clínica, así como también las características personales y clínicas: sexo, edad, diagnóstico de ingreso, diagnóstico definitivo, condición del egreso y los datos necesarios para el desarrollo de esta investigación.

Para el registro de resultados y análisis estadísticos, el programa utilizado fue Microsoft Excel 2016 versión 15.28 para macOS High Sierra versión 10.13.5, donde se elaboraron cuadros y gráficos acorde a las variables estudiadas.

Posteriormente, se extrapolaron los datos al programa Statistical Package for the Social Science (SPSS) 22, en el cual, se desarrolló un análisis de frecuencias y porcentajes de las variables cuantitativas.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Debido a que este estudio fue de tipo retrospectivo, no se necesitó de la firma de consentimiento informado ni asentimiento informado, ya que se tomaron datos de historias clínicas y de *prick tests* realizados a los pacientes durante su estancia en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde en los años 2016- 2018.

Sin embargo, sí fue necesaria la aprobación y permiso del Consejo de Ética, Docencia y de Investigación de dicho establecimiento de salud para hacer uso de su base de datos, y, de los médicos tratantes de esta especialidad, cuya unidad de análisis, fueron sus pacientes.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

El estudio contó con 191 pacientes, de los cuales 3 no cumplieron los criterios de inclusión (2 por presentar dermatografismo, y uno por haber tomado antialérgico oral antes de la prueba).

De estos 188 pacientes que sí cumplieron los criterios de inclusión se realizó la tabulación de las variables con respecto a edad, sexo, lugar de residencia al momento del estudio, batería de neuroalérgenos, comorbilidades, y

resultados de biometría hemática que incluyeron resultados de IgE, y % de eosinófilos circulantes.

En la tabla 1 se describen las características clínicas más importantes. Como se aprecia, el sexo que con mayor frecuencia presentó asma durante el período 2016- 2018 fueron los hombres, y las mujeres representaron el estudio en un 47.9% (n= 90). La media de edad fue de 6.2 años entre un rango de 1 a 17 años. Los niños presentaron una media de edad de 6.2 años, y las niñas de 6.1 años lo que corresponde a una población mayoritariamente escolar.

Al estudiar las características clínicas de los pacientes según el sexo se llegó a determinar que el sexo masculino presentó el mayor número de casos positivos a sensibilización de neuroalergenos (83.67% casos positivos *prick test* versus 58.8% casos positivos en sexo femenino de un total de 135 *prick test* positivos de 188 pacientes). Lo antes expuesto se aprecia en el gráfico número 1.

Tabla 1. Características clínicas de la población al momento del estudio.

CARACTERÍSTICAS	% (N)
SEXO MASCULINO, N (%)	98 (52.1%)
EDAD	6.2 (1- 17)
COMORBILIDADES	137 (72.8%)
RINITIS ALÉRGICA	96 (70.1%)
RINITIS ALÉRGICA + ALERGIA ALIMENTARIA	1 (0.7%)
RINITIS ALÉRGICA + DERMATITIS ATÓPICA	21 (15.3%)
RINITIS ALÉRGICA + SINUSITIS	2 (1.4%)
RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA + DERMATITIS ATÓPICA	8 (5.8%)
DERMATITIS ATÓPICA	7 (5.1%)

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL	1 (0.7%)
URTICARIA	1 (0.7%)
NINGUNA	51 (27.1%)
LUGAR DE RESIDENCIA ACTUAL	
GUAYAQUIL	124 (65.9%)
DURÁN	13 (6.9%)
MILAGRO	9 (4.7%)
DAULE	7 (3.7%)
MANTA	4 (2.1%)
OTROS	31 (16.4%)

Fuente: autor

En cuanto a las comorbilidades, estas fueron divididas en quienes sí presentaron otra patología asociada a su asma de base, y quienes no. Estos últimos sumaron una cantidad total de 51 pacientes que equivalen al 27.1% de la población asmática. Por otro lado, un 72.8% de los asmáticos del estudio sí presentaron comorbilidades, las cuales se detallan en la tabla 1.

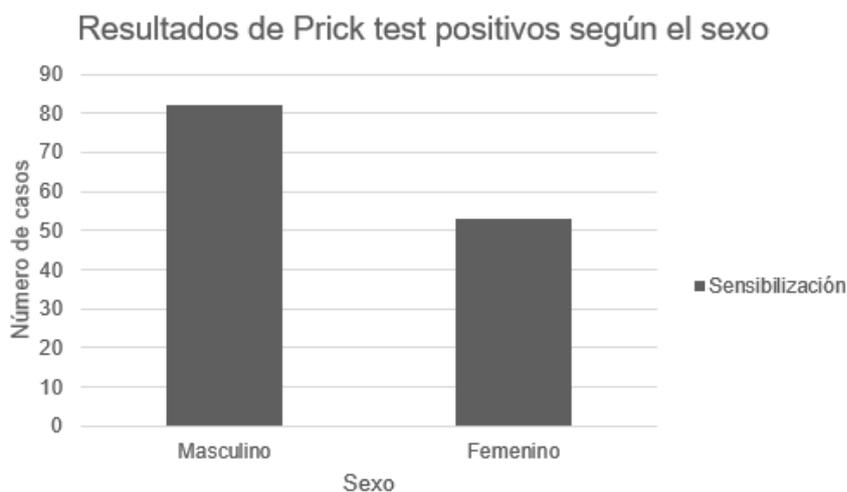


Gráfico 1.- Número de casos positivos para sensibilización de neuroalergenos con respecto al sexo en niños con diagnóstico de asma durante 2016- 2018.

La comorbilidad más frecuente en la población pediátrica asmática atendida en este hospital durante el 2016- 2018 fue la rinitis alérgica en un 70%. Le sigue la asociación entre rinitis alérgica y dermatitis atópica en un 15.3%. Y en tercer lugar la rinoconjuntivitis alérgica más dermatitis atópica en un 5.8%.

Con respecto a comorbilidades y sexo, la rinitis alérgica y rinitis alérgica+ dermatitis atópica fue más frecuente en el sexo masculino en un 59.3%, y 61.9% respectivamente. El sexo femenino mostró mayor predisposición a la dermatitis atópica en un 71.4%, así como en la rinoconjuntivitis alérgica en un 75%. En el gráfico 2 se aprecian las frecuencias de cada comorbilidad según el sexo en los pacientes con diagnóstico de asma del presente estudio.

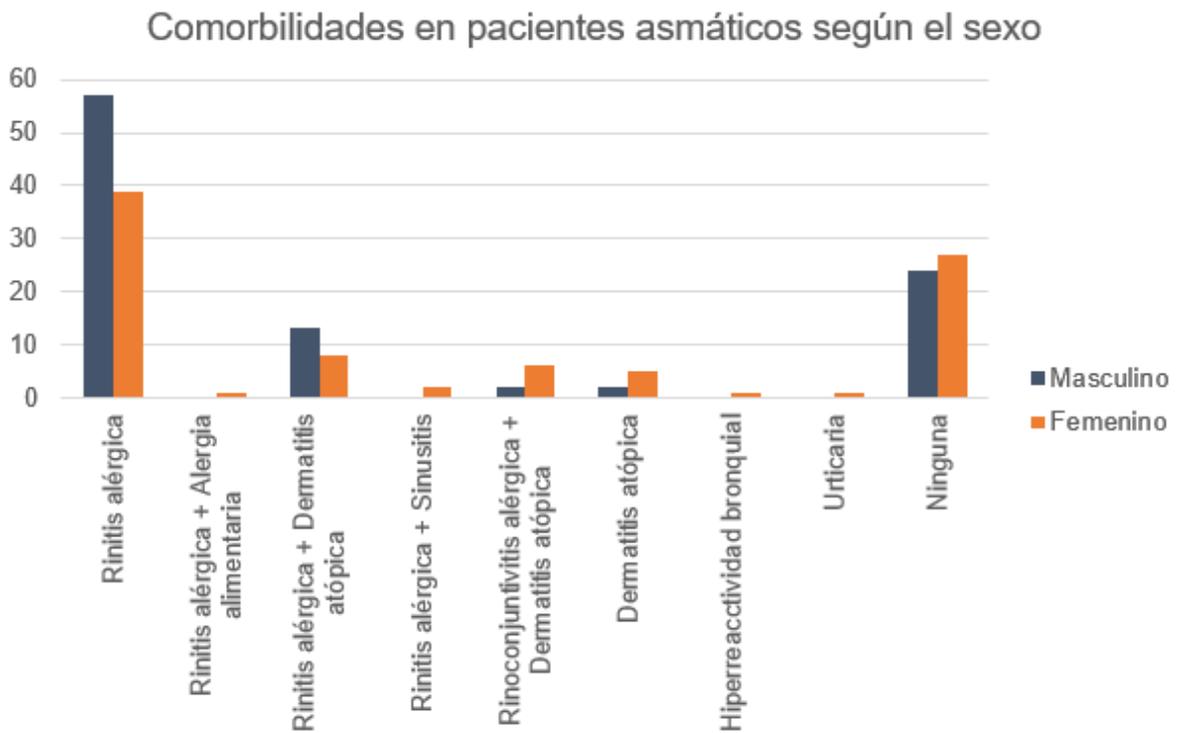


Gráfico 2.- Frecuencia de comorbilidades con respecto al sexo en niños con diagnóstico de asma durante 2016- 2018.

Como se aprecia en el gráfico anterior, el sexo masculino fue el grupo quien presentó mayor tasa de comorbilidades. Cabe destacar que en estos pacientes que dieron positivo para la prueba de sensibilización, los valores de eosinofilia periférica (porcentaje relativo en biometría > 5% del total de células inmunes circulantes) también fue mayor que en mujeres.

Se encontró que, del total de pacientes, solo el 14.36% (n= 27/188) tenían eosinofilia periférica (> 5%). De este subgrupo de pacientes, el 74% correspondían a hombres (n= 20/27). El 95% de los hombres con eosinofilia periférica > 5% tuvieron resultados positivos para sensibilización de neuroalergenos por prueba de *prick test*.

La prueba de *prick test* es un procedimiento de prueba esencial para confirmar la sensibilización en la enfermedad alérgica mediada por IgE en sujetos con rinoconjuntivitis, asma, urticaria, anafilaxis, eccema atópico y alergia a los alimentos y medicamentos.

En este estudio se decidió recoger la información de los resultados de *prick test* de los pacientes con diagnóstico clínico de asma de la consulta externa del hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante el período 2016- 2018.

La batería que se usaba en esta prueba comprendía los siguientes neumoalergenos:

- Ácaros del polvo: Dermatofagoides pteronyssinus, Dermatofagoides farinae, Blomia tropicalis
- Hongo ascomiceto: Alternaria alternata
- Animales: gato, perro, cucaracha
- Gramíneas

Tabla 2.- Frecuencia de neumoalergenos en pacientes asmáticos

AEROALERGENO	N (%)
DERMATOFAGOIDES PTERONYSSINUS	128 (68,08%)
DERMATOFAGOIDES FARINAE	123 (65,42%)
BLOMIA TROPICALIS	86 (45,7%)
ALTERNARIA ALTERNATA	11 (5,85%)
GATO	15 (7,97%)
PERRO	2 (1,06%)
CUCARACHA	20 (10,63%)
GRAMÍNEAS	4 (2,12%)

Fuente: autor

El 68.08% (n= 128) de los pacientes asmáticos presentaron test reactivo para el ácaro *D. pteronyssinus*, y en un 65,42% (n= 123) para *D. farinae*, otro ácaro común del polvo, y por último en un 45.7% (n= 86) fueron reactivos para *Blomia tropicalis*.

En un 5.85% (n= 11) fueron reactivos para el hongo *Alternaria alternata*. La reactividad para alérgenos animales en el caso del gato fue de 7.97% (n= 15), y para el perro solo se reportaron dos casos reactivos en la población de estudio.

Cabe recalcar que el 7.97% (n= 15/188) de la población tenía animales domésticos, de los cuales el 100% correspondían a gatos, y el 13.3% a perros. De estos casos, todos los pacientes dieron resultados positivos de sensibilización a estos alérgenos. El otro animal reactivo en el estudio fue la cucaracha en un 10.63% (n= 20).

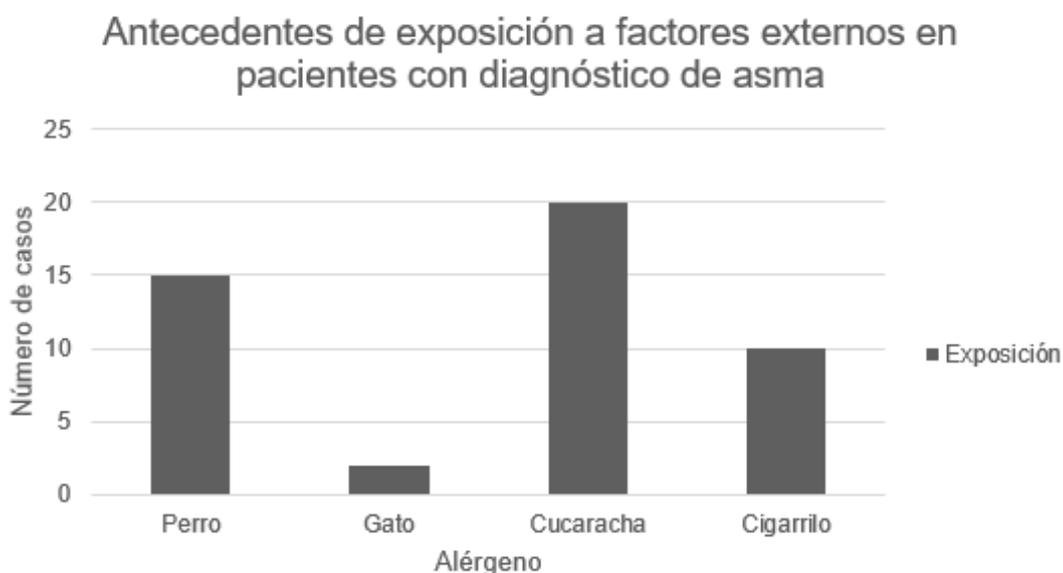


Gráfico 3.- *Antecedentes de exposición a factores externos con diagnóstico de asma durante 2016- 2018.*

En cuanto a la frecuencia con la que se halló eosinofilia periférica (> 5%), sexo, y resultados de *prick test* fue interesante notar que del 95% de hombres sensibilizados con eosinofilia periférica, el 94.7% fue positivo para *D. Pteronyssinus* (n= 18/19), en un 94.7% también para *D. Farinae* (n= 18/19), y *Blomia Tropicalis* en un 78.94% (n= 15/19).

El sexo femenino fue solo positivo para pruebas de *prick test* y eosinofilia periférica > 5% en el 5% de los casos.

Dentro de las historias clínicas se describieron hábitos de los padres de familia sobre sus antecedentes (o hábitos) con respecto al tabaco, de los cuales el 5.31% (n= 10) afirmó que sí fumaban con el niño/ niña presente.

La medición de la inmunoglobulina IgE estuvo dada por UL/mL mediante la técnica de ECLIA (del laboratorio del hospital). El promedio de la medición total para el grupo fue de 543.68 UL/mL (000- 6301 UL/mL). Si bien la IgE sérica total se puede elevar también por la coexistencia de helmintiasis (nematelmintos, platelmintos, tremátodos, y céstodos) por encima de 1000 UL/mL, en el presente estudio a todos los pacientes dentro de sus pruebas de cajón se les había realizado un coproparasitario previo a las pruebas de alergia.

El coproparasitario reportaba la ausencia de parásitos en heces, en conjunto con el antecedente de desparasitación informado en las historias clínicas. De esta manera se omite el *bias* o sesgo/ error para la elevación de IgE (esta fue únicamente elevada en pacientes con antecedentes de asma).

Los valores de IgE y el antecedente de exposición al tabaco es una característica importante de destacar. En el presente estudio se encontró que los pacientes con exposición al humo del cigarrillo (5.31%), el 40% tenían comorbilidades de dermatitis atópica, y el resto ninguna.

De este 5% de pacientes con exposición al tabaco, el 60% fueron mujeres, de las cuales el 83.3% no presentaron ninguna comorbilidad en el estudio, solamente el diagnóstico de asma. Sin embargo, el 33.3% presentó valores de IgE elevados para la edad, ninguna presentó eosinofilia periférica, y un 66.67% presentó prueba de sensibilización positiva, en primer lugar, para *D. Pteronyssinus* en un 100%, en un 75% para *D. Farinae*, y en un 50% para *Blomia Tropicalis*.

En el caso de neumoaerógenos, una sintomatología compatible con prueba positiva nos permite atribuir como causante el alérgeno en cuestión y, a la inversa, las pruebas negativas sin correlación clínica descartan un asma alérgica.

Dentro del estudio, se encontró que el 28.19% (n= 53/ 188) de los pacientes tuvieron test cutáneos negativos a pesar de una clínica muy clara dada por el historial, lo que puede ocurrir en fases precoces de la sensibilización (periodo ventana). De esta manera la recomendación es determinar la IgE específica sérica y repetir los test cutáneos posteriormente, los cuales no se llevaron a cabo.

De ese porcentaje, el 58.49% (n= 31/ 53) tuvieron una IgE específica sérica definida como normal para la edad (se describe en la tabla de variables en el capítulo 3 los rangos usados como referencia para este estudio).

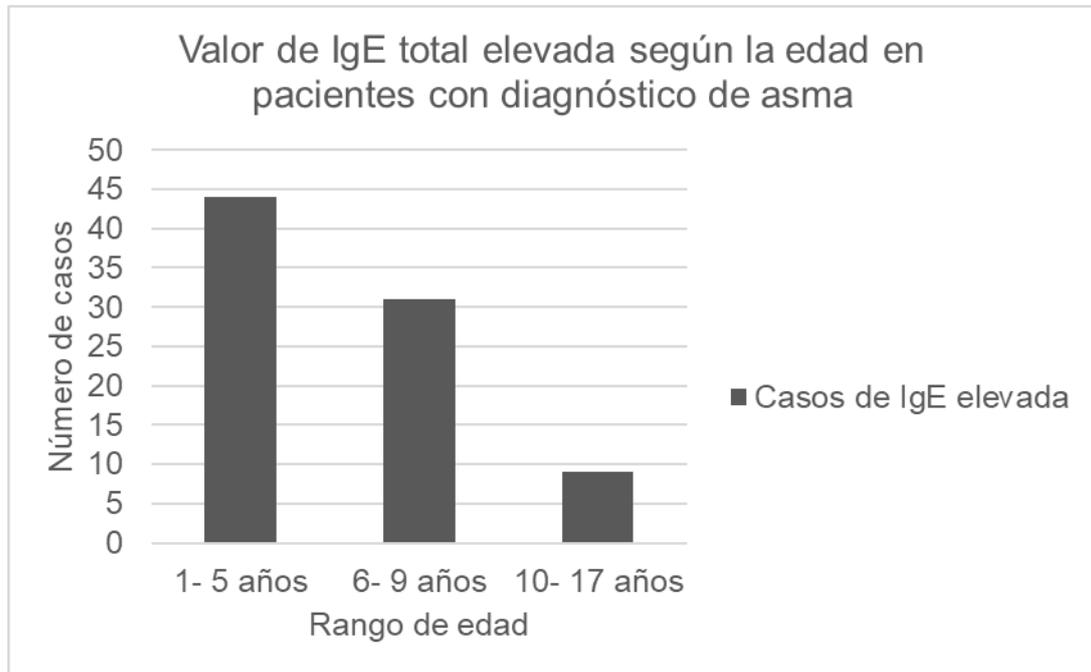


Gráfico 4.- *Número de casos con reporte de IgE total elevada para la edad en pacientes con diagnóstico de asma durante 2016- 2018.*

El número total de pacientes con un valor de IgE sérica total mayor que el nivel normal permitido para la edad fue del 44.68% (n= 84/ 188). La etapa en la que se vio mayor elevación de la IgE fue en la etapa preescolar en un 52.38% del total de pacientes con IgE sérica elevada (n= 44/ 188). El sexo reportado con mayor frecuencia de IgE sérica elevada fue el sexo femenino en el 52% de los casos.

El período de ventana fue positivo para el 77.35% (n= 41/53) de los casos en este grupo de *prick test* no reactivo. Esto quiere decir que, a pesar de haber tenido una prueba cutánea negativa, en casi la mitad de los casos la IgE según la edad determinaba cierto nivel de atopia, por lo que, la prueba podía ser negativa

debido a que se encontraba en una fase subclínica o no reactiva al momento del estudio.

Para estos casos se recomienda realizar otro *prick* test. De manera general, en la práctica clínica existe una buena correlación entre los síntomas y la sensibilización a determinado alérgeno establecida por un Prick test con pápula >3 mm y/o IgE específica sérica mayor de 0,7 kU/l.

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Según diferentes estudios realizados en la población pediátrica ecuatoriana (Manta), aproximadamente el 10% de los niños presenta alguna enfermedad alérgica, lo que constituye uno de los problemas de salud más relevantes de la infancia y la adolescencia, y un motivo de consulta frecuente en nuestro medio (94).

En dicho estudio, en cuanto a distribución de pacientes por edades, el mayor número de niños correspondió a los pacientes comprendidos en el grupo de 7 a 14 años para un 62%, seguido del grupo de 4 a 6 para un 20% del total.

En el presente estudio la edad más frecuente con asma fue la población comprendida entre los 6- 11 años de edad. Los resultados obtenidos van acordes a lo planteado por la mayoría de los autores de la literatura mundial, entre ellos, M. Cruz que informa que, siendo la edad de comienzo de las primeras crisis entre el segundo y cuarto año de vida, mientras que en niños lactantes, con uno o dos años padecen de crisis de sibilancias que no se corresponden con una crisis de asma ya que en su etiopatogenia intervienen otros factores anatómicos y fisiológicos (95,96).

El presente trabajo representa uno de los primeros estudios en nuestro entorno geográfico (Guayaquil), de base poblacional, de descripción del perfil de sensibilización a alérgenos en niños y adolescentes con asma. Resulta extraña la escasez de publicaciones en este sentido en el país cuando se trata de estudiar patologías a nivel de la población pediátrica.

En una revisión bibliográfica realizada en diciembre del 2018, en Medline y en Embase; no se recuperó ningún trabajo en Ecuador que aporte información de base poblacional sobre sensibilización alérgica en este tipo de patologías en niños, más bien eran estudios sobre *triggers* en crisis asmáticas, pero no se especificaba qué tipo de aeroalergeno causaba dicha crisis en caso de reportarse que ese fuera el desencadenante.

Posiblemente sí exista más información al respecto pues, aunque se estime que una búsqueda doble Medline- Embase es lo suficientemente relevante, algunos trabajos de interés pueden estar publicados en revistas de ámbito local o en otros tipos de publicaciones, pero el caso es que esta información no sería de fácil accesibilidad.

Lo que sí se encontraron fueron publicaciones en repositorios de varias universidades locales del país en cuanto al tema del asma, pero en temas de severidad, y tratamiento, mas no perfil de neuroalergenos como se explicó anteriormente.

La frecuencia de sensibilizaciones en varones es mayor que en mujeres lo cual es concordante con la obtenida en este estudio en referencia a Ocampo *et al.* La tendencia de las enfermedades alérgicas a presentarse en la edad pediátrica más en varones que en mujeres es un hecho sobradamente conocido en la literatura internacional (97).

Lo mismo ocurre con la asociación entre la rinitis alérgica y el asma. El ISAAC fase 1 muestra como en los diferentes países la prevalencia de asma se correlaciona con la de rinitis alérgica que en nuestro estudio fue más del 70% de los casos (98,99).

Son varios los estudios que muestran como la mayor parte de los asmáticos presentan rinitis alérgica y dado que el asma puede presentar síntomas mucho más llamativos, en la actualidad se propone que los pacientes con asma sean investigados sistemáticamente para rinitis u otra forma de atopia como la rinoconjuntivitis, dermatitis, o alergia alimentaria (56,100), las cuales sí fueron detalladas en el presente trabajo.

Los ácaros son los alérgenos de mayor relevancia en nuestro estudio. Este es un hecho común y de dimensiones mundiales. No obstante, existen variaciones geográficas que deben tenerse en consideración, como puede ser la alergia al polen (gramíneas, olivo, arbustos...) que ocupa un lugar destacado en el sur del país.

Lo que sí resulta llamativo es que la elevada sensibilización a ácaros se produzca ya desde los 4 años, lo que sugiere que en edades más tempranas esta sensibilización ya está presente. En esta línea existen importantes trabajos epidemiológicos que describen la sensibilización a ácaros en las primeras edades de la vida como un factor determinante para asma y enfermedades alérgicas.

Los otros alérgenos estudiados aparecen en mucha menor proporción. Así, la cucaracha, tan relevante en otros países, el Ecuador incluido está presente en 6 de 10 casos. En nuestro medio no resulta llamativa la presencia de sensibilización a *Alternaria*, a pesar de lo que pudiera parecer por nuestro clima, que ha sido invocada sistemáticamente como un importante factor tanto de desarrollo como de gravedad en el asma (94).

En este trabajo se consideró de igual valor los resultados procedentes tanto de *prick test* como de la cuantificación de IgE específicas en suero. De acuerdo a la literatura internacional, es conocido que ambas tienen una excelente correlación entre sí (entre el 90-95%) y a esta edad (4-13 años) puede considerarse técnicas prácticamente intercambiables según la literatura médica actual.

En cuanto a la distribución geográfica, en el país se han descrito zonas “asmógenas”, como aquellas zonas húmedas de la costa y el oriente, particularmente, la cuenca del río Guayas, Cuenca y Loja según Naranjo (101).

En este estudio se evidenció que la mayoría de la población pediátrica con asma residían en la ciudad de Guayaquil, Durán y Daule. Las ciudades aledañas al río Guayas. El antecedente del Dr. Plutarco Naranjo, de la ciudad de Quito en la década del 80, es el único al momento que describe este tema de la geografía y asma en nuestro país.

El presente trabajo tiene importantes limitaciones, aparte de las sobradamente conocidas de cualquier estudio transversal. En primer lugar, la población de estudio es limitada. Al ser un estudio unicéntrico, hace que la localización geográfica sesgue sus resultados y estos sean difícilmente extrapolables a otro entorno.

Por otro lado, se logró determinar un número concreto de alérgenos, sin contemplar otros posibles, por lo que no se puede descartar que algún niño sea realmente alérgico y no haya podido ser identificado adecuadamente, sin embargo, esa es la batería de *prick test* con la que cuenta el hospital de estudio.

Su principal virtud es la de abrir una nueva línea de investigación en el campo de la alergia pediátrica, que se espera se extienda a otros lugares, en consonancia con otras iniciativas que también han seguido el mismo camino.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

El presente trabajo concluye que el asma es un problema de salud que representa una gran carga para el sistema de salud ecuatoriano. Esto se ve reflejado en el uso de recursos que se destinan para mantener a los niños con diagnóstico de asma fuera del hospital (uso recurrente de medicaciones inhaladas), y una vez hospitalizados las complicaciones que el asma acarrea en este ambiente. Si bien no se estudió el impacto del asma sobre la estancia hospitalaria, durante la recolección de datos se apreció que una cantidad determinada de pacientes tenían antecedentes de hospitalizaciones previas.

Parte de la justificación de este trabajo fue determinar el número de sensibilizaciones a aeroalergenos presentes en los pacientes asmáticos atendidos durante ese período de tiempo en el Hospital Roberto Gilbert para en el futuro, determinar la frecuencia de eventos asmáticos (crisis) de estos pacientes. Queda la duda de que a más neuroalergenos sensibilizados, mayor número de crisis asmáticas u hospitalizaciones requiere (?).

Sin embargo, sí se logró determinar que más del 50% de los pacientes asmáticos se encontraban sensibilizados para uno, o más aeroalergenos, específicamente en un 71.8% (n= 135/188), siendo más frecuente en hombres que en mujeres en un 60.7% y 39.2% respectivamente.

El objetivo de determinar qué aeroalergeno fue el más frecuente se cumplió, siendo así el D. Pteronyssinus el más común en nuestro entorno en un 68% de los casos, seguido del D. Farinae en un 65%, y la Blomia Tropicales en un 46% de los casos.

Nuestro objeto de estudios, los pacientes pediátricos con diagnóstico de asma, fueron descritos clínica y epidemiológicamente en base a su sexo, edad, comorbilidades, y situación demográfica. Variables como el peso, y gravedad del asma no pudieron ser valoradas debido a que no en todos los casos se realizaron pruebas de espirometría (gold standard). Sería interesante que en estudios posteriores se analicen las variables de IgE sérica total, eosinofilia periférica y gravedad del asma.

La población de mayor frecuencia con diagnóstico de asma fueron los niños de género masculino en un 52.1%, y mujeres en un 47.8%. Asimismo, se describieron los valores de IgE sérica, y eosinofilia en relación al sexo, y al porcentaje de pacientes con *prick test* positivo para aeroalergenos.

Las comorbilidades más frecuentes encontradas en este estudio fueron la rinitis alérgica en un 70%, seguido de la dermatitis atópica en un 15% aproximadamente. Cabe recalcar que un 27% de los casos estudiados no presentaron ninguna comorbilidad asociada a su asma. Sin embargo, sí presentaron sensibilización en el 55% de los casos.

Finalmente, se encontró que del 71.8% de pacientes sensibilizados, el 54.81% tenían un valor de IgE sérico total elevado para su edad. Cerca de la mitad de los pacientes estudiados con sensibilización a aeroalergenos no mostraron una IgE sérica total elevada debido quizá a un tratamiento médico que promueve un mejor control de la patología.

Este trabajo manifiesta la importancia de conocer a qué están sensibilizados nuestros pacientes pediátricos asmáticos ya que de esta manera será posible realizar intervenciones que eviten las crisis por estos neumoaergenos en la medida de lo que resulte posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akdis C, Agache I. Global Atlas of Asthma. Eur Acad Allergy Clin Immunol [Internet]. 2013 [citado 13 de febrero de 2019]; Disponible en: http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf
2. Bousquet J, Cauwenberge PV, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. Allergy. 2015;58(3):192-7.
3. Mehta D, He Z, Padman R. Cough in asthma triggered by reflux episodes. Del Med J. mayo de 2014;86(5):143-8.
4. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? Lancet Lond Engl. 12 de septiembre de 2015;386(9998):1075-85.
5. Nordlund B, Melén E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I. Risk factors and markers of asthma control differ between asthma subtypes in children. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. octubre de 2014;25(6):558-64.
6. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med. 9 de octubre de 2013;349(15):1414-22.
7. Risk factors of childhood asthma in children attending Lyari General Hospital [Internet]. [citado 12 de agosto de 2018]. Disponible en: http://jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=7381
8. Ganesh B, Scally C, Skopec L, Zhu J. The Relationship between Housing and Asthma among School-Age Children [Internet]. Urban Institute. 2017 [citado 12 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.urban.org/research/publication/relationship-between-housing-and-asthma-among-school-age-children>
9. Martínez Jiménez NE, Aguilar Angeles D, Rojas Ramos E. Sensitization to *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*, *farinae* and *siboney* prevalence in patients with rhinitis, allergic asthma, or both, in a population of a metropolitan area of Mexico City. Rev Alerg Mex Tecamachalco Puebla Mex 1993. febrero de 2015;57(1):3-10.
10. Önell A, Whiteman A, Nordlund B, Baldracchini F, Mazzoleni G, Hedlin G, et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. Allergy. abril de 2017;72(4):590-7.
11. Indinnimeo L, Chiarotti F, De Vittori V, Baldini L, De Castro G, Zicari AM, et al. Risk factors affecting quality of life in a group of Italian children with asthma. Int J Immunopathol Pharmacol. junio de 2014;27(2):235-44.

12. Matsunaga NY, Ribeiro MAG de O, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC, et al. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. *J Bras Pneumol*. diciembre de 2015;41(6):502-8.
13. Ramakrishnan K, Borade A. Anemia as a risk factor for childhood asthma. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc*. 2015;27(2):51-3.
14. Miadich SA, Everhart RS, Borschuk AP, Winter MA, Fiese BH. Quality of Life in Children With Asthma: A Developmental Perspective. *J Pediatr Psychol*. 1 de agosto de 2015;40(7):672-9.
15. 10 datos sobre el asma [Internet]. World Health Organization. [citado 21 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/10-datos-sobre-el-asma>
16. OPS/OMS Ecuador. El asma es una enfermedad que afecta al 7% de la población [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2013 [citado 21 de julio de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=916:mayo-7-2013&Itemid=972
17. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 2013;129(5):1229-35.
18. Bateman ED, Buhl R, O'Byrne PM, Humbert M, Reddel HK, Sears MR, et al. Development and validation of a novel risk score for asthma exacerbations: The risk score for exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;135(6):1457-1464.e4.
19. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 de julio de 2017;5(4):918-27.
20. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2018.
21. NICE guideline. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE [Internet]. 29 de noviembre de 2017 [citado 7 de febrero de 2019]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621>
22. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update) [Internet]. 2018 [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf

23. Bégin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 28 de mayo de 2014;10(1):27.
24. Walzer M, Siegel BB. The effectiveness of the ragweed eradication campaigns in New York City; a 9-year study; 1946-1954. *J Allergy*. marzo de 1956;27(2):113-26.
25. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. IV. Natural history. *J Allergy Clin Immunol*. agosto de 1974;54(2):100-10.
26. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. marzo de 2008;19(2):110-24.
27. Platts- Mills T, Commins S. Increasing prevalence of asthma and allergic rhinitis and the role of environmental factors [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/increasing-prevalence-of-asthma-and-allergic-rhinitis-and-the-role-of-environmental-factors?search=asthma&topicRef=5742&source=see_link
28. Smith JM, Disney ME, Williams JD, Goels ZA. Clinical significance of skin reactions to mite extracts in children with asthma. *Br Med J*. 21 de junio de 1969;2(5659):723-6.
29. Chapman MD, Platts-Mills TA. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus*-antigen P1. *J Immunol Baltim Md* 1950. agosto de 1980;125(2):587-92.
30. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. octubre de 1993;23(10):812-20.
31. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. julio de 1989;19(4):419-24.
32. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Annu Rev Public Health*. 1993;14:491-513.
33. Chinn S, Jarvis D, Burney P, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, et al. Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. agosto de 2004;59(8):646-51.

34. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 23 de noviembre de 2006;355(21):2226-35.
35. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. septiembre de 2007;62(9):758-66.
36. Platts-Mills TAE. Asthma severity and prevalence: an ongoing interaction between exposure, hygiene, and lifestyle. *PLoS Med*. febrero de 2005;2(2):e34.
37. O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ, et al. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 2018;141(4):1468-75.
38. Perzanowski MS, Ronmark E, James HR, Hedman L, Schuyler AJ, Bjerg A, et al. Relevance of specific IgE antibody titer to the prevalence, severity, and persistence of asthma among 19-year-olds in northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1582-90.
39. Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin North Am*. junio de 2003;50(3):523-38.
40. Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. agosto de 2010;126(2):187-97; quiz 198-9.
41. Litonjua AA, Weiss ST. Natural history of asthma [Internet]. UpToDate. 2017 [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/natural-history-of-asthma?search=asthma&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H6
42. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de noviembre de 2005;172(10):1253-8.
43. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koëter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax*. noviembre de 2004;59(11):925-9.
44. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, Wilson LA, Liu AH, Weiss S, et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. febrero de 2010;125(2):359-366.e3.
45. Andersson M, Hedman L, Bjerg A, Forsberg B, Lundbäck B, Rönmark E. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics*. agosto de 2013;132(2):e435-442.

46. Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FER, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 2007;119(5):1156-63.
47. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. enero de 2004;92(1):32-9.
48. Weiss ST, Tosteson TD, Segal MR, Tager IB, Redline S, Speizer FE. Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis*. enero de 1992;145(1):58-64.
49. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szeffler SJ, et al. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2006;118(5):1040-7.
50. Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, et al. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de agosto de 2008;178(4):325-31.
51. Zeiger RS, Dawson C, Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 1999;103(3 Pt 1):376-87.
52. Triebner K, Johannessen A, Puggini L, Benediktsdóttir B, Bertelsen RJ, Bifulco E, et al. Menopause as a predictor of new-onset asthma: A longitudinal Northern European population study. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2016;137(1):50-57.e6.
53. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, Zheng B, Deniz Y, Wenzel SE, et al. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. marzo de 2006;96(3):406-14.
54. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 22 de octubre de 1998;339(17):1194-200.
55. Sears MR. Lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. septiembre de 2007;30(3):411-3.
56. Litonjua AA, Weiss ST. Risk factors for asthma [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma?search=asthma&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10

57. Sennhauser FH, Kühni CE. Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children: is bronchial asthma really more prevalent in boys? *Pediatr Pulmonol.* marzo de 1995;19(3):161-6.
58. Weiss ST, Gold DR. Gender differences in asthma. *Pediatr Pulmonol.* marzo de 1995;19(3):153-5.
59. Barnes K. Genetics of asthma [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/genetics-of-asthma?search=asthma&topicRef=572&source=see_link#H2207820142
60. Håland G, Carlsen KCL, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med.* 19 de octubre de 2006;355(16):1682-9.
61. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WOC, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de septiembre de 2007;176(6):565-74.
62. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* noviembre de 2007;120(5):1139-45.
63. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 2 de febrero de 1989;320(5):271-7.
64. Platts-Mills TA. How environment affects patients with allergic disease: indoor allergens and asthma. *Ann Allergy.* abril de 1994;72(4):381-4.
65. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet Lond Engl.* 21 de octubre de 2000;356(9239):1392-7.
66. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol.* septiembre de 2014;134(3):593-601.e12.
67. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de septiembre de 2007;176(5):446-53.
68. Porsbjerg C, von Linstow M-L, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest.* febrero de 2006;129(2):309-16.
69. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in

causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med.* 8 de mayo de 1997;336(19):1356-63.

70. Kerkhof M, Wijga AH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, et al. Effects of pets on asthma development up to 8 years of age: the PIAMA study. *Allergy.* agosto de 2009;64(8):1202-8.
71. Thorne PS, Kulhánková K, Yin M, Cohn R, Arbes SJ, Zeldin DC. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2005;172(11):1371-7.
72. Kogevinas M, Zock J-P, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet Lond Engl.* 28 de julio de 2007;370(9584):336-41.
73. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Henneberger PK, Kullman GJ, Alavanja MCR, et al. Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de enero de 2008;177(1):11-8.
74. Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, O'Connor GT, Palmer JR, Rosenberg L. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de enero de 2015;191(2):168-76.
75. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* abril de 2018;141(4):1169-79.
76. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr.* 13 de agosto de 2013;13:121.
77. Stokholm J, Sevelsted A, Anderson UD, Bisgaard H. Preeclampsia Associates with Asthma, Allergy, and Eczema in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 de 2017;195(5):614-21.
78. Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *J Pediatr.* abril de 2016;171:38-42.e1-4.
79. Werner A, Ramlau-Hansen CH, Jeppesen SK, Thulstrup AM, Olsen J. Caesarean delivery and risk of developing asthma in the offspring. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. abril de 2007;96(4):595-6.
80. Asthma in children younger than 12 years: Initial evaluation and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 21 de julio de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-children-younger-than-12-years-initial-evaluation-and-diagnosis?search=asma%20infantil&source=search_result&selectedTitle=1~73&usage_type=default&display_rank=1

81. Matsui EC, Abramson SL, Sandel MT, SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY, COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Indoor Environmental Control Practices and Asthma Management. *Pediatrics*. noviembre de 2016;138(5).
82. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. agosto de 2013;67(8):976-97.
83. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*. 2016;129(5):1132-41.
84. Magni C, Chellini E, Zanasi A. Cough variant asthma and atopic cough. *Multidiscip Respir Med*. 30 de abril de 2013;5(2):99-103.
85. Asthma Care Quick Reference: Diagnosing and Managing Asthma. 2017;12.
86. García M^a L. Bronquiolitis aguda viral. :18.
87. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report: Diagnosis and treatment of asthma in childhood. *Allergy*. 5 de diciembre de 2017;63(1):5-34.
88. Wingrove BR. An Overview of Pediatric Asthma. *Physician Assist Clin*. 1 de octubre de 2016;1(4):563-82.
89. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2007;120(5 Suppl):S94-138.
90. García-Río, Francisco, Calle, Myriam, Burgo, Felip, Casan, Pere, Del Campo, Félix, Galdiz, Juan, et al. Spirometry. *Arch Bronconeumol*. 8 de junio de 2013;49(9):388-401.
91. Organizació Mundial de la Salut. Estadísticas sanitarias mundiales 2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
92. Borrego JT, Domínguez MF. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ALERGOLOGÍA PEDIÁTRICA. :21.
93. Definición de mascota — Definion.de [Internet]. Definición.de. [citado 6 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://definicion.de/mascota/>
94. Zambrano Rivera M. Características clínicas y epidemiológicas del asma bronquial en niños asmáticos en crisis. *Dominio Las Cienc*. 2016;2(4):51-9.
95. Hinojos-Gallardo LC, Tagle-Hernández JR, Garrido-Galindo C, Alejandre-García A. Características clínicas y epidemiológicas del paciente pediátrico con crisis asmática en urgencias. *Neumol Cir Torax*. 2010;69(1):4.

96. Vicuña C P, Loza P C, Muñoz P P, Sánchez D I. Características clínicas de los niños asmáticos hospitalizados en un Servicio de Pediatría. Rev Chil Pediatría. febrero de 2007;78(1):29-34.
97. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. Rev Alerg México. 29 de junio de 2017;64(2):188.
98. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI, et al. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Am J Public Health. julio de 2001;91(7):1126-9.
99. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany. Allergy. julio de 2003;58(7):572-9.
100. Popescu F-D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. World J Methodol. 26 de junio de 2015;5(2):31-50.
101. Naranjo P. Modalidades del Asma en Ecuador. Rev Ecuat Med. 1982;28(2):97-105.

