

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**SENSIBILIZACIÓN ATÓPICA Y SEVERIDAD EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS PERUANOS CON ASMA
BRONQUIAL**

PRESENTADA POR
FÁTIMA CELESTE PEZO LLERENA

ASESOR
GLORIA MARITZA UBILLUS ARRIOLA DE PIMENTEL

TESIS
PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA

LIMA, PERÚ
2018



CC BY-NC-ND

Reconocimiento – No comercial – Sin obra derivada

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**SENSIBILIZACIÓN ATÓPICA Y SEVERIDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS PERUANOS CON ASMA BRONQUIAL**

**TESIS
PARA OPTAR
EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICA CIRUJANA**

**PRESENTADA POR
FÁTIMA CELESTE PEZO LLERENA**

**ASESOR
DRA. GLORIA MARITZA UBILLUS ARRIOLA DE PIMENTEL**

**LIMA, PERÚ
2018**

JURADO

Presidente: Arturo Pareja Cruz, doctor en Medicina

Miembro: Patricia Saif Becerra, doctora en Medicina

Miembro: Erika Alarcón Mondragón, médico especialista en Pediatría

A Wilbert y Catalina, mis padres, por su amor y por alentarme a cumplir esta meta

AGRADECIMIENTOS

Al personal del CERNAAI del Instituto Nacional de Salud del Niño, por el apoyo brindado durante este proceso.

ÍNDICE

	Págs.
PORTADA	i
JURADO	ii
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	5
1.1 Antecedentes	5
1.2 Bases teóricas	13
1.3 Definición de términos básicos	20
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	22
2.1 Formulación de la hipótesis	22
2.2 Variables y su operacionalización	22
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	24
3.1 Tipo y diseño	24
3.2 Diseño muestral	24
3.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	26
3.4 Procesamiento y análisis de datos	26
3.5 Aspectos éticos	27
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	28
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	47
RECOMENDACIONES	48
FUENTES DE INFORMACIÓN	49
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe asociación entre el asma atópica y la severidad del asma bronquial en pacientes pediátricos con asma bronquial del Centro de Referencia Nacional de Alergia, Asma e Inmunología (CERNAAI)-Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) durante 2013-2016. Determinar la frecuencia del fenotipo de asma atópica, además de la severidad del asma bronquial, y las características clínicas y sociodemográficas. **Metodología:** Se realizó un estudio de tipo observacional analítico, de corte transversal y retrospectivo, el tamaño muestral se calculó utilizando el Software Epidat 4.1 estableciéndose en 357 historias clínicas. La asociación entre fenotipo de asma atópica y severidad de asma bronquial se evaluó mediante la prueba Chi cuadrado con un nivel de significancia de 0.05. **Resultados:** En el estudio 347 historias clínicas cumplieron con los criterios de inclusión. Se determinó que 60.52% fueron de sexo masculino y 39.48% de sexo femenino. 78.96% de los pacientes tuvieron rinitis alérgica y 13.26% dermatitis atópica. Las asmas persistentes leves 61.96% fueron las más frecuentes, seguidas de intermitentes 19.88%, persistentes moderadas 16.71% y persistentes severas 1.44%. **Conclusiones:** No hay evidencia de asociación entre el asma atópica y la severidad de asma bronquial ($p=0,93$). La frecuencia de asma atópica en base a *prick test* fue de 78.09%. El asma persistente leve 61.96% fue más frecuente. La mayor parte de los pacientes fueron de sexo masculino y de Lima. 24.21% reportaron tener antecedente de atopia en primer grado.

Palabras clave: Asma, severidad, sensibilización, alérgenos, niños, rinitis alérgica, dermatitis atópica.

ABSTRACT

Objective: To determine if there is an association between atopic asthma and the severity of bronchial asthma in pediatric patients with bronchial asthma at Centro de Referencia Nacional de Alergia Asma e Inmunología (CERNAAI)-Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) during 2013-2016. To determine the frequency of the atopic asthma phenotype, in addition to the severity of bronchial asthma, and the clinical and sociodemographic characteristics. **Methodology:** An analytical, cross-sectional and retrospective observational study was carried out, the sample size was calculated using the Epidat 4.1 software, establishing itself in 357 clinical histories. The association between the atopic asthma phenotype and the severity of bronchial asthma is assessed by the Chi-square test with a level of significance of 0.05. **Results:** In the study, 347 clinical records met the inclusion criteria. It was determined that 60.52% were male and 39.48% were female. 78.96% of the patients had allergic rhinitis and 13.26% atopic dermatitis. Persistent mild asthma 61.96% were the most frequent, followed by intermittent 19.88%, moderate persistent 16.71%, and severe persistent 1.44%. **Conclusions:** There is no evidence of an association between atopic asthma and the severity of bronchial asthma ($p = 0.93$). The frequency of atopic asthma based on fire test was 78.09%. Mild persistent asthma 61.96% was more frequent. The majority of the patients were male and from Lima. 24.21% reported having a history of atopy in the first degree.

Keywords: asthma, severity, sensitization, allergens, children, allergic rhinitis, atopic dermatitis.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad crónica de espectro variable que se caracteriza por la inflamación reversible de la vía aérea. Su prevalencia es alta, tal es así que múltiples estudios refieren que 300 millones de personas en todo el mundo la padecen, afectando principalmente a la población pediátrica causando morbilidad elevada, ingresos al servicio de emergencia y hospitalización, además de ausentismo laboral y estudiantil ^{(1) (2) (3) (4)}.

La Guía Española de Manejo de Asma (GEMA 4.2), reporta que la prevalencia de asma a nivel de España se incrementó durante los últimos años llegando a ser del 10% al igual que en la unión europea ⁽⁵⁾.

La fase I del Estudio internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (*Study of Asthma and Alergies in Childhood-ISAAC*) a nivel de Latinoamérica reportó que la prevalencia de asma en niños de 6 a 7 años predominó en Panamá 19.3% y Costa Rica 26.9%, mientras que en adolescentes de 13 a 14 años predominó en Brasil 21.9% y Perú 28%, ubicándonos dentro del grupo de países con prevalencias intermedias junto a Australia, Nueva Zelanda, Singapur y Reino Unido ^{(6) (7)}. La fase III del mismo estudio, realizado en Lima en 2003, reveló una prevalencia de asma de 33.1% ⁽⁸⁾. El estudio PURA (*The Peru Urban versus Rural Asthma*) publicado en 2012, reveló una prevalencia de asma de 12% en Lima y 3% en Tumbes ^{(1) (9)}.

Los aspectos clínicos, epidemiológicos y fisiopatológicos involucrados en tal patología permitieron la definición de fenotipos que han sido incluidos en guías clínicas como la *Global Initiative for Asthma* (GINA 2017). Dentro de los fenotipos, el

más frecuente en la infancia es el asma atópica y se asocia a una historia personal o familiar de enfermedades alérgicas como eczema, rinitis alérgica, alergia a fármacos y/o alergia alimentaria; además tiene buena respuesta al tratamiento con corticoides inhalados y su carácter atópico se puede identificar mediante *prick test* ⁽¹⁰⁾.

Para establecer la severidad de la enfermedad, la GEMA 4.2 conserva la clasificación tradicional de asma intermitente, asma persistente leve, asma persistente moderada y asma persistente severa⁽⁵⁾. Ello permite determinar sus características fisiopatológicas, intensidad de los síntomas y calidad de respuesta al tratamiento. El estudio PURA determinó que la frecuencia de asma persistente severa para Lima y Tumbes fue de 4.8% y 14%, respectivamente ⁽¹⁾.

Existen escasos estudios que den evidencia de la sensibilización alérgica en el contexto de asma bronquial. Sin embargo, la literatura enuncia que es el principal fenotipo y que, a su vez, se relaciona con la severidad de la enfermedad. En nuestro medio, no se ha evaluado si existe relación entre asma atópica y la severidad de la enfermedad, situación que es importante abordar por las características sociodemográficas, clínicas y medioambientales heterogéneas que pueden tener influencia tanto en la sensibilización atópica como en la severidad de la enfermedad. Estudios realizados en Cuba indican que los aeroalérgenos, tabaquismo y las infecciones de vías altas son responsables de la reactividad de las vías aéreas y hasta del desarrollo de crisis asmáticas ⁽⁴⁾ ⁽¹¹⁾.

Según estudios previos, el asma atópica se relaciona con la gravedad de los síntomas; sin embargo, pueden existir otros factores que pueden estar relacionados como características demográficas, ambientales y climáticas ⁽⁴⁾.

En Latinoamérica se realizaron estudios con el fin de relacionar la atopia y el asma bronquial en la población pediátrica utilizando pruebas cutáneas, y demuestran que la prevalencia de atopia depende de factores ambientales, sensibilizando a pacientes asmáticos y no asmáticos ⁽¹²⁾.

Los aeroalérgenos más frecuentes, se dividen en dos grupos, los perennes (ácaros domésticos, insectos y epitelios animales) y los estacionales (pólenes y hongos), todos estos no están presentes en todos los continentes, las características geográficas favorecen la prevalencia de los estacionales principalmente. De acuerdo a estudios realizados en Cuba los más reportados son los ácaros, hongos y epitelios de animales domésticos, dentro de estos, los ácaros son los agentes sensibilizantes más frecuentes en los individuos alérgicos ^{(4) (13) (14)}.

El presente es un estudio de tipo observacional analítico, de corte transversal y retrospectivo, cuyo objetivo general fue determinar si existe asociación entre asma atópica y la severidad de asma bronquial en pacientes pediátricos con diagnóstico de asma bronquial que acudieron a consulta en el Centro de Referencia Nacional de Alergia, Asma e Inmunología (CERNAAI)-Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) durante el periodo comprendido entre el 2013 hasta el 2016.

Además de ello, determinar la frecuencia de asma atópica en base a resultados de *prick test*, así como la severidad de asma bronquial registrada en la historia clínica en

base a la evaluación del médico especialista según criterios GEMA 4.2. Finalmente, hacer mención sobre las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con asma bronquial.

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

En 2006, Borderías L, et al. con el objetivo de estimar la prevalencia del diagnóstico de asma alérgica en pacientes con asma persistente, desarrollaron un estudio multicentrico, descriptivo, transversal y retrospectivo, incluyeron 382 historias clínicas de pacientes asmáticos persistentes entre 12 y 65 años. Determinaron que la prevalencia del diagnóstico de asma alérgica fue mayor en varones jóvenes. Predominaron las asmas persistentes leves 44.2%, asmas persistentes moderadas 37.2% y asmas persistentes severas 18.6%. 66.4% presentaron sensibilidad cutánea frente al 39.5% de IgE específica. Concluyeron que el componente alérgico juega un rol importante en el asma, y se relaciona con la presencia de enfermedades alérgicas concomitantes que podrían tener impacto en la calidad de vida y utilización de recursos ⁽¹⁵⁾.

En 2008, Calderín O, et al. con el objetivo de evaluar la asociación del asma bronquial con otras enfermedades alérgicas, desarrollaron un estudio caso control no pareado, incluyeron 60 pacientes asmáticos y 40 controles entre 5 y 12 años. Determinaron que en el sexo masculino predominó el diagnóstico de asma 56%. Fueron frecuentes el antecedente familiar de asma y el antecedente personal de rinitis alérgica concomitante. El valor de IgE en 75% de niños asmáticos se cuantificó en más de 200 UI/ml y en 81.8% de aquellos con asma y rinitis alérgica asociada en más de 200 UI/ml. Predominaron las asmas intermitentes 55%, persistentes leves 31.6%, persistentes moderadas 11.6 % y persistentes severas

1.6%. Concluyeron que en la asociación de asma con otras enfermedades alérgicas la rinitis alérgica fue más frecuente, luego la dermatitis atópica, la alergia medicamentosa, la conjuntivitis alérgica y la dermatitis de contacto ⁽¹⁶⁾.

En 2009, Munayco C, et al. con el objetivo de determinar la prevalencia y los factores asociados al asma en niños entre 5 y 14 años de una zona rural de Ica, desarrollaron un estudio transversal, incluyeron 190 pacientes. Determinaron que la prevalencia de asma fue de 13.5% notándose un ligero predominio en el grupo de 5 años 39% respecto a los niños de 6-10 años 16% y 11-14 años 7%. Los factores de riesgo para el desarrollo de asma fueron antecedentes de padecer rinitis alérgica, haber recibido antibióticos durante el primer año de vida y el tabaquismo paterno, y como factores protectores antecedente de diarrea durante el primer año de vida y haber recibido la vacuna BCG. Concluyeron que la prevalencia de asma en zonas rurales es semejante a zonas urbanas del Perú y otros países y que los factores de riesgo coinciden con la teoría ⁽⁶⁾.

En 2010, Carvajal I, et al. con el objetivo de establecer la prevalencia y el tipo de sensibilización alérgica en niños entre 0 y 5 años con sibilancias o dermatitis atópica, desarrollaron un estudio transversal, incluyeron 468 pacientes. Determinaron que 351 niños habían presentado tres o más episodios de sibilancias y 243 niños tenían diagnóstico de dermatitis atópica. 1/3 tuvo una prueba IgE positiva por lo que ¼ presentó sensibilidad a aeroalérgenos y de igual forma a trofoalérgenos. De acuerdo a los fenotipos, se observó mayor prevalencia de sensibilización alérgica en solo dermatitis 54.8%, seguido de sibilancias y

dermatitis 39.2%, y finalmente solo sibilancias 32.4%. Concluyeron que los niños con diagnóstico de sibilantes o dermatitis atópica presentan sensibilización alérgica y la prevalencia de sensibilización a aeroalérgenos y trofoalérgenos parece estar sujeta a variaciones geoclimáticas ⁽¹⁷⁾.

En 2010, Caro J, et al. con el objetivo de describir el perfil de sensibilización en los niños con atopia, desarrollaron un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, incluyeron 194 niños entre 0 a 14 años con clínica y diagnóstico de asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica, y estudio alérgico positivo en los últimos cinco años. Determinaron que mayor sensibilización alérgica tenían los varones. Presentaron asma 78%, rinitis alérgica 68% y dermatitis atópica 29%. Los pólenes fueron la primera causa de sensibilización a aeroalérgenos (gramíneas 48%; maleza 18%; arboles 34%); seguidos de *alternaria* 35%, epitelios de animales 26%, ácaros 19%. Concluyeron que la sensibilización alérgica encontrada concuerda con otros estudios ⁽¹⁸⁾.

En 2010, De la Vega T, et al. con el objetivo de establecer la relación entre factores de riesgo del asma bronquial y la severidad de sus manifestaciones clínicas, desarrollaron un estudio descriptivo de corte transversal, incluyeron 76 pacientes menores de 15 años. Determinaron que predominó el sexo masculino 58%. El asma persistente moderado 37% fue más frecuente, seguido del asma persistente leve 25%, asma intermitente 20% y asma persistente grave 18%. En el 100% se encontró antecedente de atopia en familiar en primer grado, 64% antecedente de tabaquismo familiar, 61% antecedente de hacinamiento y 33%

escasa ventilación. El 100% de crisis se relacionaron con los cambios climáticos y 76% obedecieron a infecciones virales respiratorias. Los aerolérgenos en 95% de los pacientes se asociaron a la presencia de síntomas. Concluyeron que existe una relación directa entre el desarrollo de severidad y los factores de riesgo descritos ⁽¹¹⁾.

En 2010, Lezana V, et al. desarrollaron una revisión del Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (*Study of Asthma and Alergies in Childhood-ISAAC*), cuyo objetivo fue conocer la prevalencia y gravedad del asma y otras enfermedades alérgicas en el niño además de identificar los factores de riesgo relacionados, incluyeron nueve países latinoamericanos con un total de 90.000 participantes en la fase I. Determinaron que la prevalencia de asma en niños de 6-7 años predominó en Costa Rica 26.9% y Panamá 19.3%, mientras que en adolescentes de 13-14 años predominó en Perú 28% y Brasil 21.9%. Los factores de riesgo descritos fueron alergia a alimentos y medicamentos, historia familiar de asma, tabaquismo familiar, contaminación ambiental y radicar en países industrializados ⁽⁷⁾.

En 2010, García L, et al. desarrollaron una revisión del estudio de la cohorte de Tucson, cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo del asma durante los tres primeros años de vida, en dicho estudio de tipo prospectivo incluyeron 1246 niños desde los dos meses en adelante. Determinaron que a menor edad materna, los varones tuvieron mayor riesgo de presentar infecciones respiratorias bajas asociadas principalmente al virus sincitial respiratorio, además de

sibilancias. La inmunoglobulina E (IgE) juega un rol importante en la génesis del asma y se le considera factor predictivo para la aparición de dermatitis atópica en el primer año de vida, además su valor puede aumentar en aquellos niños con riesgo de sibilancias persistentes que presentaron alguna infección viral de vía respiratoria baja ⁽¹⁹⁾.

En 2012, Robinson C, et al. con el objetivo de comparar la prevalencia y gravedad del asma en la adolescencia a nivel de una zona urbana y otra rural, desarrollaron un estudio transversal, incluyeron 1851 adolescentes entre 13 y 15 años de Lima (725) y Tumbes (716). Determinaron que la prevalencia de asma fue de 12% en Lima y 3% en Tumbes. En Lima, 52% presentaron asma intermitente, 21% asma persistente leve y moderada mientras que asma severa 4.8%. En Tumbes, 55% asma intermitente, 18% asma persistente leve y 14% asma persistente moderada y severa. De 1244 *prick test*, 614 en Lima y 630 en Tumbes; fueron positivos 96.9% y 95.1%, respectivamente, lo que refleja mayor irritabilidad de la piel en los adolescentes de Lima observándose mayores tasas de atopia. Concluyeron que existen varios factores de riesgo para el asma como la urbanización, niveles de IgE total, niveles de vitamina D y el antecedente genético ⁽¹⁾.

En 2012, Zubeldía J, et al. determinaron que el asma alérgica y no alérgica tienen un componente hereditario. Cuando uno de los padres tiene asma, la probabilidad de que un hijo la padezca también es del 25-50%, y del 75% si ambos padres son asmáticos. Cuando la madre es asmática, la probabilidad de herencia es superior. Aproximadamente 80% de los niños con alergia padecen de asma y los

alérgenos más comunes son los ácaros del polvo, los pólenes, los epitelios de animales como perro, gato, caballo, roedores y los hongos de ambiente ⁽²⁰⁾.

En 2013, Torres A, et al. con el objetivo de caracterizar pacientes asmáticos entre 2 y 17 años a través de la severidad y el control, desarrollaron un estudio descriptivo y transversal, incluyeron 88 pacientes. Determinaron que en el sexo femenino predominó el diagnóstico de asma. Fueron más frecuentes las asma intermitentes 50%, seguido persistentes leves 39.77%, persistentes moderadas 6.82% y persistentes severas 3.41%. El 100% con asma persistente severa no estuvieron controlados; 29.55% con asma intermitente y 34.29% con asma persistente leve estuvieron parcialmente controlados. Concluyeron que predominaron las asma intermitentes y persistentes leves, y que existe relación entre la severidad y su control ⁽²¹⁾.

En 2013, Sagaró del Campo N, et al. con el objetivo de estimar la prevalencia de las características clínico epidemiológicas en niños con asma entre 5 y 14 años, desarrollaron un estudio observacional, incluyeron 857 pacientes. Determinaron que el antecedente personal de asma 78.55-91.39% fue más frecuente que la rinitis alérgica 64.23-80.31% y el antecedente familiar de conjuntivitis alérgica 34.79-52.61%. Fueron más frecuentes las asma persistes leves 33.91-51.75%, intermitentes 26.70-43.88%, persistentes moderadas 8.69-21.57% y persistentes graves 2.22-11.22%. Los factores de riesgo más frecuentes fueron sensibilidad a los alérgenos intradomiciliarios 87.68-97,18% y el humo de cigarro 41.44-59.40%. Concluyeron que la prevalencia de asma es mayor en varones así como lo

refieren otros estudios que explican que ellos poseen menor calibre de la vía aérea y presentan niveles más elevados de IgE ⁽⁴⁾.

En 2013, Chang A, et al. con el objetivo de determinar la sensibilización frente a tres especies de ácaros domésticos en niños asmáticos severos entre 9 y 13 años, desarrollaron un estudio descriptivo y transversal, incluyeron 91 pacientes. Determinaron que el 100% fueron reactivos a los ácaros, predominando la sensibilización para *D. pteronyssius* 93.4%, *B. tropicalis* 85.71% y *D. siboney* 81.31%. La rinitis alérgica 23.07%, fue la comorbilidad más frecuente, dermatitis atópica 9.89% y conjuntivitis alérgica 5.49%. Concluyeron que se demostró la relación entre asma y la sensibilización a ácaros ⁽¹⁴⁾.

En 2013, De la Vega T, et al. con el objetivo de caracterizar el comportamiento clínico epidemiológico del asma bronquial en menores de 15 años, desarrollaron un estudio descriptivo y transversal, incluyeron 257 pacientes. Determinaron que 93 tuvieron diagnóstico de asma bronquial y 164 se encontraron libres de síntomas. La severidad del asma fue mayor en los varones, y predominaron las asmas intermitentes 32.3%, seguido de persistentes moderadas 30.1%, persistentes leves 22.6% y persistentes severas 15%. La severidad se relacionó con aquellos que presentaron malas condiciones de vida como antecedente de tabaquismo familiar y hacinamiento. El 100% de los asmáticos presentó antecedente de atopía familiar, 95% contacto con irritantes respiratorios y 76% antecedente de infecciones respiratorias. Concluyeron que predominaron las asmas intermitentes leves y que existe infradiagnóstico y alta morbilidad ⁽²²⁾.

En 2013, López N, et al. desarrollaron una revisión de la epidemiología y factores desencadenantes de asma bronquial y rinitis alérgica. Determinaron que la mayoría de estudios realizados en niños mayores de 5 años, revelan que los ácaros y las cucarachas son los principales agentes descritos en la etiología de asma bronquial y otras enfermedades alérgicas, por lo que 75-90% de ellos cuentan con *prick test* positivo para ácaros; entre otros factores figuran la contaminación ambiental y los cambios climáticos. Las especies de ácaros más frecuentes son *D. pteronyssius*, *S. siboney* y *B. tropicalsis*. Concluyeron que el asma bronquial es una enfermedad de diagnóstico y tratamiento difícil, y de prevalencia elevada; el antecedente genético de atopia potencia la enfermedad. Los niños alérgicos son mayormente sensibles a los ácaros ⁽¹³⁾.

En 2014, Pazmiño F, et al. desarrollaron una revisión sobre los mecanismos inmunológicos implicados en la patología de asma alérgica. Determinaron que el asma llega a afectar a todos los grupos etarios, es más prevalente en menores de 18 años, que entre los adultos; afecta la vida del paciente y la de su familia. En Colombia, el 70% de su población radica en zonas urbanas en donde el asma es la enfermedad crónica más común en niños y la sensibilización a IgE por ácaros es frecuente ⁽²³⁾.

1.2 Bases teóricas

Definición asma bronquial

La GEMA 4.2, la define como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria, y en su patogenia participan diversas células y mediadores inflamatorios, condicionada por factores genéticos y cursa con reactividad bronquial y obstrucción variable del flujo aéreo que puede ser reversible con medicamentos o de forma espontánea ⁽⁵⁾.

Para GINA, el asma es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por la inflamación crónica de la vía aérea, la presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, todas estas variables en tiempo e intensidad, además de asociarse a limitación variable de flujo aéreo espiratorio ⁽¹⁰⁾.

Epidemiología

Se reporta que 300 millones de personas en todo el mundo la padecen, independientemente del nivel de desarrollo de cada país, afectando principalmente a la población pediátrica, además de ser una causa importante de muertes anuales ^{(1) (2) (3) (4)}; mientras que la GEMA 4.2 reporta que a nivel de España, la prevalencia se ha incrementado y probablemente esté relacionada al desarrollo industrial por lo que el asma bronquial infantil llega a ser del 10% al igual que en la unión europea ⁽⁵⁾.

La fase I del ISAAC a nivel de Latinoamérica reportó que la prevalencia de asma en niños de 6 a 7 años predominó en Panamá 19.3% y Costa Rica 26.9%

mientras que en adolescentes de 13 a 14 años predominó en Brasil 21.9% y Perú 28%, ubicando así a nuestro país dentro del grupo de países con prevalencias intermedias junto a Australia, Nueva Zelanda, Singapur y Reino Unido ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾.

En la fase III del ISAAC, realizado en Lima en 2003, se encontró una prevalencia de asma bronquial de 33.1% ⁽⁸⁾. El PURA, publicado en 2012 revela una prevalencia de asma bronquial de 12% en Lima y 3% en Tumbes ⁽¹⁾ ⁽⁹⁾.

Etiología

El asma bronquial al igual que otras enfermedades tiene factores de riesgo para el desarrollo de los síntomas y se les considera propios de quien padece la enfermedad; pero también dentro de su etiología figuran los factores desencadenantes, estos dependen de la exposición del individuo siendo en su mayoría ambientales ⁽⁵⁾.

Factores genéticos

Estudios refieren que la transmisión del asma es de tendencia poligénica, motivo por el que esta enfermedad es heterogénea y tiene niveles de severidad. Se ha descrito que existen tres genes implicados, el que determina el tener o no la enfermedad, el que determina la severidad y el que determina la atopía ⁽⁷⁾.

Estudios en gemelos monocigóticos y dicigóticos relacionados con fenotipo asmático enfatizan el precedente de padecimiento de enfermedad en parientes de primer grado ⁽¹²⁾ ⁽²⁰⁾.

De acuerdo a las revisiones, los estudios coinciden al indicar que en el momento del diagnóstico, uno de los padres tiene antecedente de enfermedad alérgica o incluso asma bronquial.

Así mismo, múltiples estudios indican que, el asma es más prevalente en el sexo masculino ⁽⁷⁾ ⁽¹²⁾.

Factores ambientales

La prevalencia de la enfermedad en diferentes países del mundo sugiere que una relación directamente proporcional con la industrialización ⁽⁷⁾.

La exposición a aeroalérgenos es una de las más descritas, entre ellos figuran los ácaros, epitelios de mascotas, insectos, pólenes y hongos, en particular estos son un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma alérgica. El tabaquismo en primer grado, la contaminación atmosférica, algunos irritantes como perfumes y cloro contribuyen al desarrollo de enfermedad. Se han descrito también que los cambios estacionales, climas húmedos y temperaturas extremas como factores de riesgo ⁽¹²⁾.

Otros factores

Las infecciones respiratorias virales, sobre todo en el niño, constituyen probablemente el factor desencadenante más frecuente. Los virus generalmente implicados son *rhinovirus*, virus sincitial respiratorio e influenza virus. Expresiones extremas de emoción pueden provocar hiperventilación y, al igual que el ejercicio, pueden desencadenar una crisis de broncoespasmo ⁽⁷⁾ ⁽¹²⁾ ⁽¹⁹⁾.

Clasificación del asma en fenotipos

Describen las características clínicas, fisiopatológicas y demográficas de la enfermedad, también las respuestas específicas a los tratamientos. La gran heterogeneidad de la enfermedad y la falta de marcadores específicos y validados, han ido generando diferentes clasificaciones fenotípicas a lo largo del tiempo. En 1940, la Academia Europea de Alergia e Inmunología distinguió los dos primeros fenotipos denominándolos asma alérgica y no alérgica, que posteriormente fueron materia de estudio para ahondar en sus características ⁽²⁴⁾. El estudio de la cohorte Tucson, en base a las falencias diagnósticas de asma en los menores de 5 años propuso tres tipos de sibilancias, las sibilancias precoces transitorias, sibilancias persistentes no atópicas y sibilancias de inicio tardío atópicas, estas son mencionadas por GEMA 4.2 ⁽⁵⁾ ⁽¹⁹⁾.

Las investigaciones a nivel molecular en 2012 crearon una clasificación en relación a TH2 alto relacionándolo con el asma alérgica de inicio temprano, asma eosinofílica persistente de inicio tardío y asma inducida por el ejercicio; y el TH2 bajo que incluye el asma asociado a la obesidad y asma neutrofílica, esta última clasificación es la muy similar a la propuesta por GINA 2017, que propone, asma alérgica, asma no alérgica, asma de inicio tardío, asma con limitación fija de flujo aéreo y asma asociada a obesidad ⁽¹⁰⁾ ⁽²⁴⁾.

Asma alérgica: Inicia en la infancia y se asocia a antecedentes personales y familiares de enfermedad alérgica como eccema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o fármacos, además presentan inflamación eosinofílica de las vías aéreas en el esputo inducido, también tienen buena respuesta al tratamiento con

corticoides inhalados. Su carácter atópico se puede identificar mediante *prick test* y persiste hasta la adolescencia.

Asma no alérgica: Se presenta en adultos, no se relaciona con alergia. En el esputo se puede encontrar neutrófilos, eosinófilos o algunas células inflamatorias. Tienen regular respuesta a los cortico esteroides inhalados.

Asma de inicio tardío: Se presenta en adultos, a predominio de mujeres, no se relaciona con alergia. Pueden ser refractarios al tratamiento con cortico esteroides.

Asma con limitación fija de flujo aéreo: Ocurre por un remodelado de la vía aérea en pacientes con historia de asma de larga data.

Asma asociada a obesidad: Aquellos que la padecen, presentan inflamación eosinofílica escasa.

Clasificación de acuerdo a la severidad según GEMA 4.2

GINA, en su versión de 2008, enfatizó la importancia de continuar clasificando el asma de acuerdo a la severidad en función de sus aspectos clínicos y funcionales ⁽²⁵⁾. Sin embargo, a la fecha muchas otras sociedades han realizado sus propias clasificaciones.

Esta clasificación es de gran utilidad durante la evaluación inicial del paciente, permite establecer medidas terapéuticas y pronóstico, y sirve para evaluar el control de los síntomas. La literatura indica que la evaluación de acuerdo a

severidad, debe realizarse cada tres meses⁽⁵⁾. La guía GEMA 4.2 conserva la clasificación tradicional por lo que será utilizada en el presente estudio.

Clasificación	GINA 2004	
	Frecuencia de los síntomas	Función pulmonar
Asma intermitente	Síntomas <1 vez por semana Exacerbaciones breves Síntomas nocturnos no más de 2 veces por mes	FEV1 ó PEF >80% del predicho Variabilidad del FEV1 ó PEF <20%
Asma leve persistente	Síntomas >1 vez por semana pero <1 vez al día Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño Síntomas nocturnos >2 veces al mes	FEV1 ó PEF >80% del predicho Variabilidad del FEV1 ó PEF 20-30%
Asma moderada persistente	Síntomas diariamente Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño Síntomas nocturnos >1 vez a la semana Uso diario de B2-agonista inhalado, de acción rápida	FEV1 ó PEF 60-80% del predicho Variabilidad del FEV1 ó PEF >30%
Asma grave persistente	Síntomas diariamente Exacerbaciones frecuentes Síntomas nocturnos frecuentes Limitación de actividades físicas	FEV1 ó PEF ≤ 60% Variabilidad del FEV1 ó PEF >30%

Fig. 1. Clasificación severidad ASMA GINA 2004

Fuente: Salas J, et al. ⁽²⁵⁾

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderado	Persistente severo
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista B ₂ adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos/semana)	Más de 2 veces a la semana pero no diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV1 o PEF) % teórico	>80%	>80%	>60%-<80%	≤60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo

Fig. 2. Clasificación severidad ASMA GEMA 4.2

Fuente: Guía Española para el manejo del asma ⁽⁵⁾

Clasificación de acuerdo al control de los síntomas

Esta clasificación también tiene implicancias terapéuticas, ya que dependiendo del grado de control en el que se encuentre el paciente, la terapéutica abarcará uno más medicamentos. Esta clasificación aún no ha sido validada clínicamente y se debe tener en cuenta se pueden encontrar pacientes con tratamiento adecuado y que presentan exacerbaciones frecuentes; por otro lado, pacientes con síntomas diarios y que no tienen exacerbaciones.

GEMA 4.2, une los conceptos de gravedad y control; y considera que, si en la evaluación inicial el paciente no está recibiendo tratamiento de mantenimiento se debe valorar por gravedad y dar tratamiento, y una vez que el paciente requiera de dosis mínimas de medicamentos para ser controlado, se clasificará en base al grado de control. Es decir, cuando el paciente esté bajo tratamiento, el objetivo será lograr y mantener el control haciendo ajustes durante el seguimiento del paciente ⁽⁵⁾.

Característica	GINA 2006		
	Controlado	Parcialmente controlado	No controlado
Síntomas durante el día	Ninguno (menos de dos veces por semana)	Más de dos veces por semana	Tres o más características de parcialmente controlado en cualquier semana
Limitación de las actividades	No	Sí	
Síntomas nocturnos	No	Sí	
Uso de medicamentos de rescate	No (menos de dos veces por semanas)	Más de dos veces por semana	
Función pulmonar	Normal	< 80% del predicho	
FEV 1 ó PEF			
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más por año	Una en cualquier semana

Fig. 3. Clasificación de acuerdo a niveles de control GINA 2006

Fuente: Salas J, et al. ⁽²⁵⁾

	Componente	Competo	Nivel de control		Malo
			Bueno	Parcial	
Discapacidad	Síntomas diurnos	Ninguno	≤2/semana	>2/semana	Continuos
	Síntomas nocturnos	Ninguno	≤1/mes	>1/mes	Semanal
	Necesidad de medicación de alivio	Ninguna	≤2/semana	>2/semana	Uso diario
	Limitación de actividades	Ninguna	Ninguna	Algunas	Importantes
	Función pulmonar: FEV ₁ , PEF (predicho o mejor valor personal)	>80%	≥80%	60-80%	<60%
Riesgo	Reagudizaciones (por año)	0	1	2	>2
	Efectos secundarios de la medicación	Ninguno	Variable	Variable	Variable

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo

Fig. 4. Clasificación control del ASMA GEMA 4.2

Fuente: GEMA 4.2 Guía Española para el manejo del asma ⁽⁵⁾.

1.3 Definición de términos básicos

Alergia: Reacción de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos, predominando en sujetos atópicos la producción de IgE ⁽¹⁶⁾ ⁽²⁶⁾.

Atopia: Definido como la propensión a desarrollar anticuerpos IgE como reacción frente a diversos antígenos. La carga familiar es un determinante importante. Se expresa clínicamente como dermatitis-eccema, asma bronquial y rinitis alérgica ⁽⁵⁾ ⁽²⁶⁾.

Asma atópica: Inicia en la infancia y tiene una base atópica y se asocia a antecedentes personales y familiares de enfermedad alérgica como eccema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o fármacos, tienen buena respuesta al tratamiento con corticoides inhalados. Su diagnóstico se realiza mediante *prick test* ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽²⁶⁾.

Fenotipo asmático: También llamado forma de expresión. Determina la heterogeneidad de la enfermedad desde el punto de vista clínico, fisiopatológico y demográfico; orientan a mejor pronóstico y esquema de tratamiento ⁽⁶⁾ ⁽¹³⁾.

Prick test: Prueba de bajo costo, sencilla, operador dependiente y con alta sensibilidad, utiliza una batería que contempla los alérgenos más comunes. Prueba de elección para el paciente del que se sospecha una alergia ⁽¹⁰⁾.

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de las hipótesis

Hipótesis general

Los pacientes que poseen fenotipo de asma atópica, cursan con un asma persistente moderada o asma persistente severa.

Hipótesis específicas

Los pacientes con fenotipo de asma atópica presentan *prick test* positivo.

Los pacientes con asma bronquial frecuentemente presentan asma intermitente y persistente leve.

Los pacientes con asma son generalmente varones de Lima.

2.2 Variables y su operacionalización

- Grado de severidad de Asma Bronquial (cualitativa: ordinal)
- Fenotipo de asma atópica o extrínseca (cualitativa: nominal)
- Edad (cuantitativa: intervalo)
- Sexo (cualitativa: nominal)
- Antecedentes familiares de atopia (cualitativa: nominal)
- Tabaquismo familiar (cualitativa: nominal)
- Comorbilidades (cualitativa: nominal)
- Procedencia (cualitativa: nominal)
- Tratamiento (cualitativa: nominal)

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE SEGÚN SU NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE	INDICADORES	EXPRESIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
VARIABLES PRINCIPALES						
Severidad del asma bronquial	Cualitativa	Ordinal	Diagnóstico clínico realizado por médico especialista.	Intermitente	1	Historia clínica: clasificación de severidad GEMA 4.2
				Persistente leve	2	
				Persistente moderada	3	
				Persistente severa	4	
Fenotipo asma atópica	Cualitativa	Nominal	Sensibilización a uno o más aerológenos sobre la base del resultado positivo del <i>prick test</i> .	<i>Prick test</i> positivo	1	Historia clínica: resultado de <i>prick test</i>
				<i>Prick test</i> negativo	2	
VARIABLES SECUNDARIAS						
Edad	Cuantitativa	Intervalo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Mayor igual de 5 años	Años	Historia clínica: dato registrado
				Menor igual de 17		
Sexo	Cualitativa	Nominal	Diferencia fenotípica gonadal.	Masculino	1	Historia clínica: dato registrado
				Femenino	2	
Antecedentes familiares de atopia	Cualitativa	Nominal	Familiar directo con antecedente de asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis atópica.	Si	1	Historia clínica: dato registrado
				No	2	
Tabaquismo en la familia	Cualitativa	Nominal	Familiar directo usuario de tabaco.	Si	1	Historia clínica: dato registrado
				No	2	
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	Padecimiento de patologías diferentes al AB.	Rinitis alérgica	1	Historia clínica: dato registrado
				Dermatitis atópica	2	
				Otros	3	
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Lugar en donde radica el paciente.	Lima	1	Historia clínica: dato registrado
				Provincia	2	
Tratamiento	Cualitativa	Nominal	Medicamento indicado por especialista para control de los síntomas.	SABA Inh.	1	Historia clínica: dato registrado
				GC Inh.	2	
				LABA	3	
				ARLT	4	
				Otros.	5	

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño

Se realizó un estudio de tipo observacional analítico, de corte transversal y retrospectivo.

3.2 Diseño muestral

Población universo

Se conformó de historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de asma bronquial que acudieron a consulta en el Centro de Referencia Nacional de Asma, Alergia e Inmunología (CERNAAI) del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) durante el periodo comprendido entre el 2013 hasta el 2016.

Población de estudio

Se conformó por historias clínicas de pacientes de 5 a 17 años con diagnóstico de asma bronquial que acudieron a consulta en el CERNAAI-INSN durante el periodo comprendido entre el 2013 hasta el 2016, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño de la población de estudio

La muestra se seleccionó mediante procedimientos no probabilísticos (selección de casos consecutivos). Se realizó el cálculo de tamaño muestral para estimar una prevalencia de 4.8%⁽¹⁾, con un nivel de confianza del 95%, una potencia estadística del 80% y una población finita de 1913 unidades según reportes del CERNAAI-INSN

para los años 2016 y 2017. La muestra se calculó con el *Software Epidat 4.1* estableciéndose en 357 pacientes.

Es importante señalar que no fue posible estimar un cálculo para proporciones de grupos independientes debido a que ningún estudio apropiado contó con los datos necesarios para el cálculo (proporción de positividad de *prick test* en los diferentes sub-grupos de severidad de asma). El estudio de Borderías L, et al. contaba con estos datos; sin embargo, observaron una relación inversa entre la proporción de asma alérgica y la severidad del asma que es contradictoria con nuestra hipótesis de investigación y con la evidencia aportada por estudios recientes ^{(11) (13) (14) (22)}.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Historia clínica de paciente con diagnóstico de asma bronquial y de su severidad en base a los criterios de la guía GEMA 4.2 ⁽⁵⁾ establecido por médico especialista del CERNAAI-INSN, durante el periodo comprendido entre el 2013 hasta el 2016.
- Historia clínica de paciente con diagnóstico de asma bronquial que cuente con resultado de *prick test* para establecer el diagnóstico de atopia y asma atópica, en base a los criterios de la *World Allergy Organization* ⁽²⁶⁾.
- Edad: pacientes de 5 a 17 años.
- Sexo: ambos sexos.

Criterios de exclusión

- Historia clínica de paciente con otras enfermedades pulmonares crónicas como displasia broncopulmonar, fibrosis pulmonar.
- Coexistencia de otra patología del sistema inmunitario (inmunodeficiencias primarias, enfermedades autoinmunes, enfermedades linfoproliferativas).
- Historias clínicas de paciente con enfermedades psiquiátricas.
- Uso de tratamientos que alteren el sistema inmunitario: tratamiento inmunosupresor, tratamiento inmunorregulador.

3.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se realizó por la propia investigadora. Se revisó meticulosamente cada una de las historias clínicas de pacientes de 5 a 17 años con diagnóstico de asma bronquial que acudieron a consulta en el CERNAAI-INSN durante el periodo comprendido entre el 2013 hasta el 2016. Se recolectaron los datos de la historia clínica en una ficha previamente diseñada por la investigadora (anexo 2), desde que se estableció el diagnóstico de asma en base a los criterios GEMA 4.2 ⁽⁵⁾ y criterios clínicos más funcionales (espirometría) por un médico inmunólogo alergólogo experto. Se recabaron los resultados del *prick test* para establecer el diagnóstico de asma alérgica en base a los criterios de la *World Allergy Organization* ⁽²⁶⁾.

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos fueron tabulados en el *software Microsoft Excel* 2016. Para el análisis de datos se utilizó el *software* estadístico SPSS V.24. Se realizó el análisis exploratorio de datos. Para determinar la distribución de la variable cuantitativa,

como edad se aplicó la prueba de normalidad *KOLMOGOROV-SMIRNOV*. Se utilizaron media y desviación estándar o mediana y desviación intercuartilar como medidas de resumen para la variable cuantitativa según su distribución. Para la descripción de las variables cualitativas como fenotipo atópico, nivel de severidad, sexo, tabaquismo familiar, antecedente familiar de atopia, comorbilidades, procedencia y tratamiento recibido se utilizó frecuencias y porcentajes. Para realizar la contrastación de hipótesis y establecer si existió asociación entre fenotipo de asma alérgico y severidad de asma bronquial se utilizó la prueba Chi cuadrado con un nivel de significancia de 0.05.

3.5 Aspectos éticos

Los datos fueron recolectados a partir de historias clínicas, se mantuvo la reserva respectiva de los datos personales.

Se solicitó el permiso correspondiente a la institución en donde se realizó la investigación.

Este estudio no buscó, ni pretendió brindar ninguna retribución de tipo económica, así como tampoco pretendió generar ningún tipo de enlace o vínculo de interés con alguna autoridad o institución. No existieron conflictos de intereses por parte de la autora o los colaboradores.

El presente estudio fue sometido a la evaluación del Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres y del Comité de Ética del INSN para asegurar que sería llevado a cabo cumpliendo con la integridad correspondiente y que no existiría ningún tipo de manipulación o plagio en la información obtenida.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Se evaluó un total de 357 historias clínicas de pacientes que acudieron a consulta en el CERNAAI-INSN durante el periodo 2013-2016, y se excluyeron 10 por tener datos incompletos. Se analizaron 347 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión.

Tabla 1. Aspectos sociodemográficos y clínicos de 347 pacientes pediátricos con asma del Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño

	Atópicos n=271		No atópicos n=76		Total n=347	
Sexo						
Masculino n (%)	169	(62.36)	41	(53.95)	210	(60.52)
Femenino n (%)	102	(37.64)	35	(46.05)	137	(39.48)
Edad \bar{x} (s)	7.65	(2.73)	7.15	(2.84)	7,54	(2.76)
Procedencia						
Lima n (%)	238	(87.82)	68	(89.47)	306	(88.18)
Provincias n (%)	33	(12.18)	8	(10.53)	41	(11.82)
Antecedentes						
Rinitis alérgica n (%)	211	(77.86)	63	(82.89)	274	(78.96)
Dermatitis n (%)	38	(14.02)	8	(10.53)	46	(13.26)
Familiares con tabaquismo*	2	(0.73)	0	(0.00)	2	(0.57)
Familiares con alergias** n (%)	74	(27.31)	10	(13.16)	84	(24.21)

*El dato fue insuficiente al buscarse en las historias clínicas.

**Antecedente de atopia en primer grado.

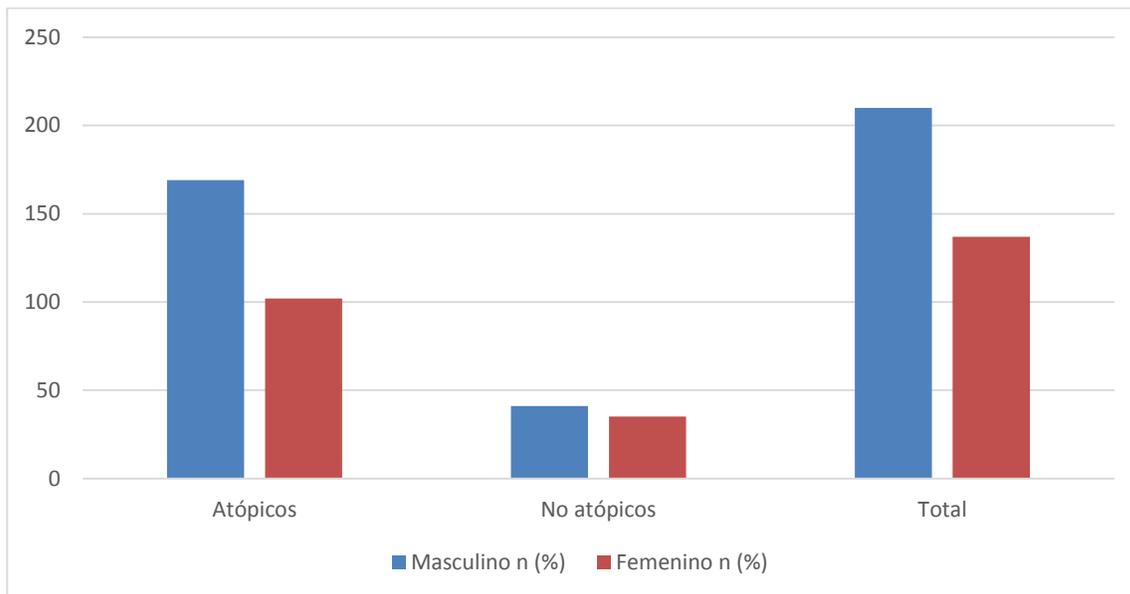
En cuanto a los pacientes de las historias incluidas, 271/347 (78.09%) fueron atópicos y 76/347 (21.90%) fueron no atópicos. Fueron de género masculino 210/347 (60.52%), la edad media fue de 7.54 ± 2.76 años. Fueron de Lima, 306/347 (88.18%). En cuanto a antecedentes personales 274/347 (78.96%) pacientes tenían rinitis

alérgica, 46/347 (13.26%) con dermatitis y 84/347 (24.21%) reportaron tener antecedente de atopia en primer grado.

Entre los pacientes atópicos 169/271 (62.36%) fueron de género masculino y tuvieron una edad media de 7.65 ± 2.73 años. Fueron de Lima, 238/271 (87.82%). En cuanto a antecedentes personales 211/271 (77.86%) pacientes tenían rinitis alérgica, 38/271 (14.02%) tenían dermatitis y 74/271 (27.31%) reportaron tener antecedente de atopia en primer grado.

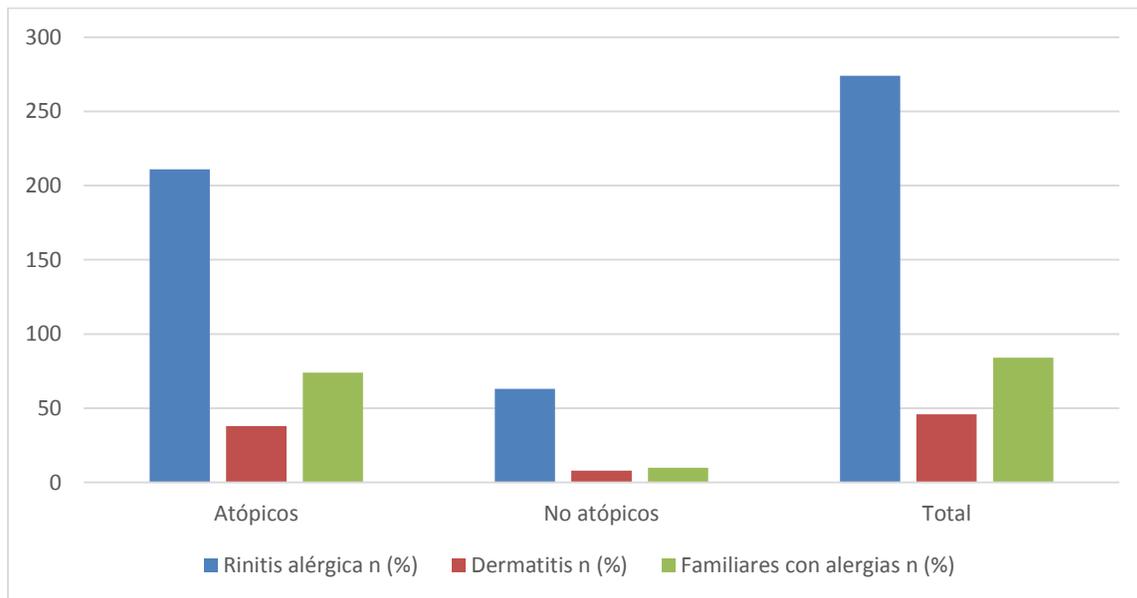
No se tiene un diagnóstico fenotípico específico para los pacientes no atópicos porque se requerían otras pruebas de índole molecular (Th1, Th2, Th17); y ello no era objetivo de nuestro estudio.

Gráfico 1. Distribución por sexo en base a atopía en 347 pacientes pediátricos con asma del Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño



En el gráfico 1 se ilustra la distribución por sexo en base a la atopía. Es notable que el porcentaje de atópicos de género masculino 169/271 (62.36%) fue mayor al porcentaje de no atópicos de género masculino 41/76 (53.95%).

Gráfico 2. Antecedentes de importancia en 347 pacientes pediátricos con asma del Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño



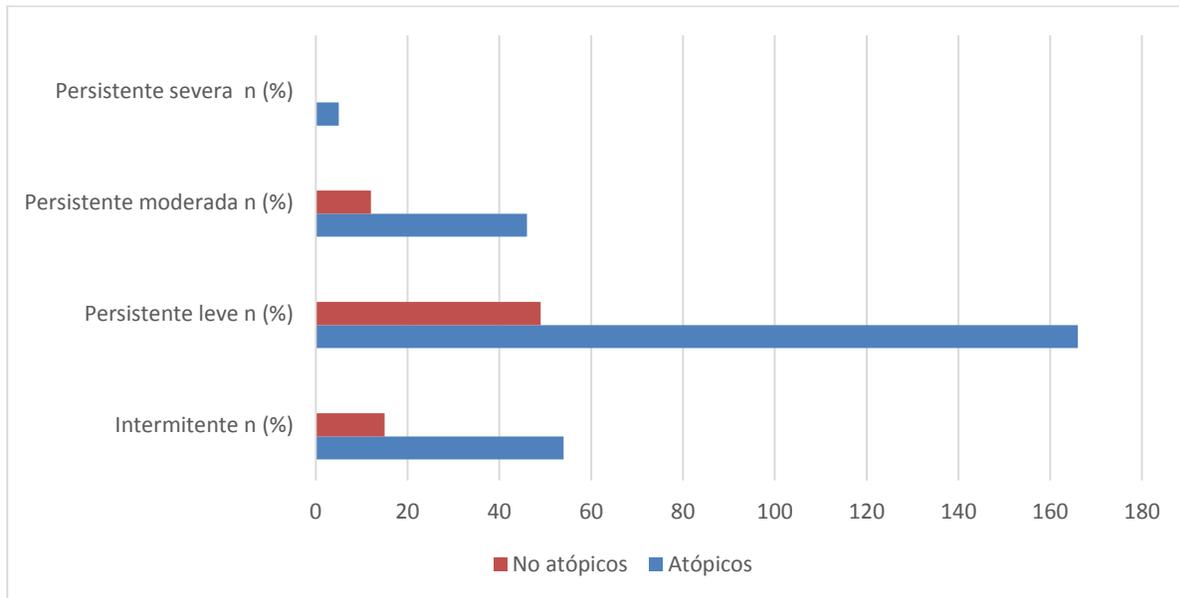
Se exponen los antecedentes de importancia de los 347 pacientes. Se denota que el antecedente de importancia en la mayor parte de los casos fue el de rinitis alérgica. La frecuencia de dermatitis y familiares con enfermedades alérgicas fue muy baja en los pacientes no atópicos. La dermatitis estuvo presente sobre todo en los pacientes atópicos.

Tabla 2. Clasificación de severidad de asma bronquial en 347 pacientes pediátricos con asma del Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño

	Atópicos n=271	No atópicos n=76	Total n=347
Intermitente n (%)	54 (19.93)	15 (19.74)	69 (19.88)
Persistente leve n (%)	166 (61.25)	49 (64.47)	215 (61.96)
Persistente moderada n (%)	46 (16.97)	12 (15.79)	58 (16.71)
Persistente severa n (%)	5 (1.85)	0 (0.00)	5 (1.44)

La clasificación de severidad acorde con los criterios GEMA 4.2 dio evidencia de asma persistente leve en la mayoría de los casos con 215/347 (61.96%), de los cuales 166/271 (61.25%) eran atópicos y 49/76 (64.27%) eran no atópicos. Por su parte los pacientes con asma intermitente fueron 69/347 (19.88%) de los casos según sus historias clínicas, de estos pacientes, 54/271 (19.93%) fueron atópicos y 15/76 (19.74%) fueron no atópicos. El registro de asma persistente moderada se encontró en 58/347 (16.71%), y en cuanto a asma persistente severa se encontró solo en 5/347 (1.44%) historias clínicas, de los cuales todos fueron atópicos.

Gráfico 3. Clasificación de severidad de asma bronquial en 347 pacientes pediátricos con asma del Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño



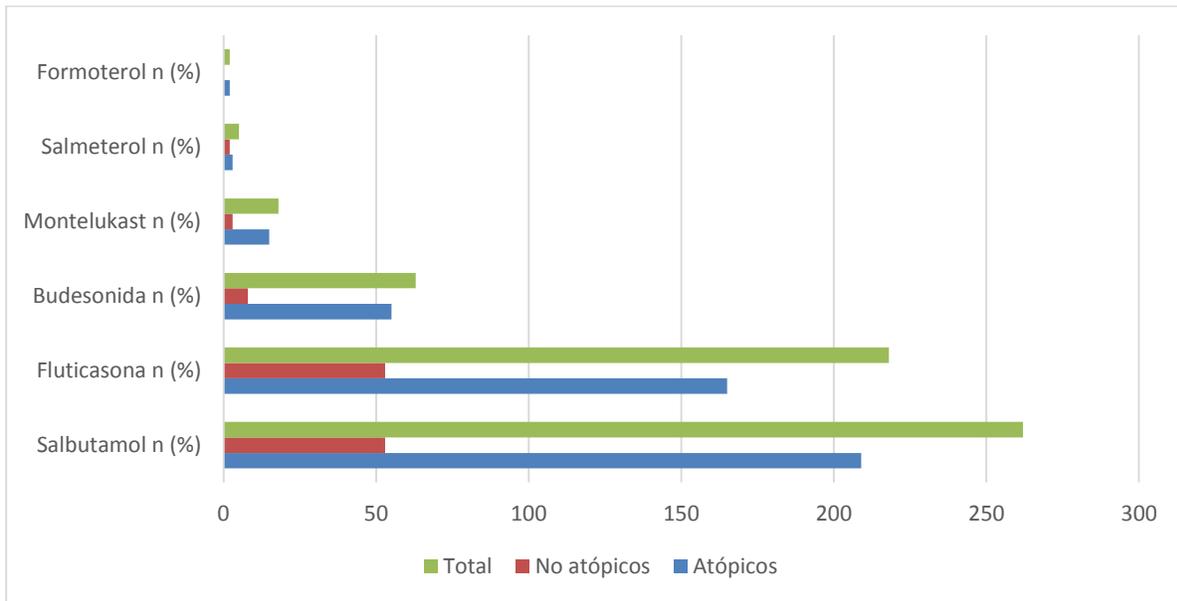
Se aprecia que la mayor parte de los pacientes tuvieron, según sus historias clínicas, asma persistente leve, tanto para los atópicos como para los no atópicos. Las asmas intermitentes fueron las siguientes en frecuencia, seguidas de las asmas persistentes moderadas y severas.

Tabla 3. Utilización de medicamentos en 347 pacientes pediátricos con asma Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño

	Atópicos n=271		No atópicos n=76		Total n=347	
Salbutamol n (%)	209	(77.12)	53	(69.74)	262	(75.50)
Fluticasona n (%)	165	(60.89)	53	(69.74)	218	(62.82)
Budesonida n (%)	55	(20.30)	8	(10.53)	63	(18.16)
Montelukast n (%)	15	(5.54)	3	(3.95)	18	(5.19)
Salmeterol n (%)	3	(1.11)	2	(2.63)	5	(1.44)
Formoterol n (%)	2	(0.74)	0	(0.00)	2	(0.58)

En lo referido al tratamiento, 262/347 (75.50%) de los pacientes utilizan salbutamol, de los cuales 209/271 (77.12%) son atópicos y 53/76 (69.74%) son no atópicos. En cuanto a la utilización de fluticasona, se utiliza esta en 218 (62.82%) de los pacientes, de los cuales 165/271 (60.89%) son atópicos y 53/76 (69.74%) son no atópicos. Respecto a la utilización de budesónida, se utiliza en 63/347 (18.16%) de los pacientes, 55/271 (20.30%) de ellos fueron atópicos y 8/76 (10.53%) fueron no atópicos. Solo 18/347 (5.19%) de los pacientes utilizaron montelukast, de los cuales 15/271 (5.54%) fueron atópicos. En cuanto a la utilización de salmeterol y formoterol, estos solo se utilizaron en 5/347 (1.44%) y 2/347 (0.58%).

Gráfico 4. Utilización de medicamentos en 347 pacientes pediátricos con asma del Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño



Se ilustra que en cuanto a la utilización de beta 2 agonistas, el beta 2 agonista de acción corta más utilizado fue el salbutamol tanto en atópicos como en no atópicos. Por su parte, en cuanto a corticoides inhalatorios, la fluticasona fue el más utilizado, seguido de la budesonida. El montelukast se utilizó sobre todo en pacientes atópicos. Finalmente, el formoterol y el salmeterol, beta 2 agonistas de acción larga, se utilizaron en 7/347 (2.02%) de los pacientes.

Tabla 4. Sensibilización por alérgenos en 271 pacientes pediátricos con asma atópica del Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño

	n	(%)
Ácaros		
<i>D. farinae</i>	207	(76.38)
<i>D. pteronyssinus</i>	179	(66.05)
<i>Blomia tropicalis</i>	168	(61.99)
<i>Chortoglyphus arcuatus</i>	113	(41.70)
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	90	(33.21)
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	81	(29.89)
<i>Acarus siro</i>	38	(14.02)
Insectos		
<i>Blatella germánica</i>	64	(23.62)
<i>Periplaneta americana</i>	53	(19.56)
Epitelio de animales		
Epitelio de gato	18	(6.64)
Epitelio de perro	12	(4.42)
Hongos		
<i>Alternaria alternata</i>	37	(13.65)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	20	(7.38)
<i>Penicillium notatum</i>	13	(4.80)

Se aprecia que la sensibilización fue mayor para *Dermatophagoides farinae* 207/271 (76.38%), para *Dermatophagoides pteronyssinus* con 179/271 (66.05%) y para *Blomia tropicalis* con 168/271 (61.99%) de los casos, ello en la categoría: ácaros. En cuanto a insectos, la sensibilización para *Blatella germánica* fue de 64/271 (23.62%) y para *Periplaneta americana* 53/271 (19.56%). En lo referido a epitelio de animales, tenemos que para epitelio de gato se encontró positividad en 18/271 (6.64%) y para epitelio de perro en 12/271 (4.42%). Finalmente para hongos, la sensibilización a *Alternaria alteranata* estuvo presente en 37/271 (13.65%) de los casos.

Prueba de hipótesis

1. Hipótesis

Ho: No hay asociación entre el asma atópica y la severidad de asma bronquial.

H1: Existe asociación entre el asma atópica y la severidad de asma bronquial.

2. Nivel de significación: 5%

3. Estadístico de prueba: Chi-cuadrado

Tabla 5. Severidad de asma bronquial y atopia en 347 pacientes pediátricos con asma del Centro de Referencia Nacional de Asma Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño

	Atópicos n=271	No atópicos n=76	Total n=347
Intermitente n (%)	54 (19,93)	15 (19,74)	69 (19,88)
Persistente leve n (%)	166 (61,25)	49 (64,47)	215 (61,96)
Persistente moderada a severa n (%)	51 (18,82)	12 (15,79)	63 (18,16)

Chi cuadrado 0,13, p=0,93 nivel de significancia 5%, 2 grados de libertad.

Para asociar las variables cualitativas atopia en sus categorías: atópicos y no atópicos, y la severidad de asma bronquial: asma intermitente, asma persistente leve y asma persistente moderada a severa, se utilizó la prueba Chi cuadrado con un nivel de significancia del 5%. El análisis dio como resultado un p=0,93.

4. Decisión:

p>0.05 No se rechaza Ho

p<0.05 Se rechaza Ho

5. Conclusión:

No hay evidencia de asociación entre asma atópica y la severidad de asma bronquial.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El asma es una de las enfermedades crónicas no infecciosas más frecuentes en el mundo que afecta especialmente a pacientes en edad pediátrica. Para el entorno peruano, según el estudio multinacional ISAAC fase III, es una enfermedad de prevalencia intermedia que afecta aproximadamente a un 33.1% de la población ⁽⁸⁾.

Al señalar la heterogeneidad de dicha entidad, es necesario mencionar que aspectos demográficos, clínicos y/o fisiopatológicos, llamados fenotipos de asma, en el contexto del asma severa pueden guiar a un tratamiento específico disponible ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾.

El fenotipo de asma atópica es el más estudiado, según el consenso GINA 2017 comienza en la infancia y se asocia con una historia personal o familiar de enfermedades alérgicas como eczema, rinitis alérgica, alergia a fármacos y/o alergia alimentaria. Se asocia a inflamación eosinofílica evidenciada por el estudio del esputo y responde bien a corticosteroides inhalados. Su carácter atópico se puede determinar por *prick test* ⁽¹⁰⁾.

En nuestro estudio, el fenotipo de asma atópica fue el más frecuente, llegando a involucrar al 78.09% del total de pacientes. Arbes S, et al. en su estudio realizado en pacientes con asma de 6 a 59 años, determinaron que 56.3% de los casos eran atribuibles a atopia ⁽²⁷⁾.

Cooper P, et al. refirieron que el ISAAC II evaluó la relación entre atopia y asma, los resultados fueron variables, 0% en Turquía, 94% en China y a nivel de Ecuador y Brasil 11% ⁽²⁸⁾. Dicha variabilidad encontrada en los estudios aún viene siendo estudiada; sin embargo, se sabe que el componente genético juega un rol importante

a diferencia del componente ambiental que puede ser modificado a través de la evitación de otros desencadenes. Por otra parte, la literatura explica que la sensibilización atópica se relaciona con la severidad del asma bronquial.

El grupo de pacientes que constituyó el 21.91% del total, se correspondió con un diagnóstico fenotípico de asma no atópica, para aproximarnos a un fenotipo específico (asma neutrofílica, asma asociada a obesidad, etc.) se requerirían pruebas de diagnóstico molecular cuya realización aún se halla muy limitada en nuestro medio (perfil de citoquinas para evaluación de Th1, Th2 y Th17), este aspecto no se abordó en nuestro estudio debido a las limitaciones tanto económicas como logísticas y además no fue un objetivo fundamental de nuestro estudio.

En nuestro estudio se encontró que los ácaros son los aeroalérgenos sensibilizantes más comunes concordando con diferentes estudios. Penny M, et al. determinaron que los alérgenos más comunes según prueba cutánea fueron los ácaros ⁽²⁹⁾. López N, et al. refirieron que los ácaros son los aeroalérgenos más prevalentes y 75-90% de la población con asma presenta *prick test* positivo a estos ⁽¹³⁾. Así mismo, Chang A, et al. determinaron que el 100% de su población de estudio fueron reactivos a los ácaros ⁽¹⁴⁾. Alcalá G, et al. reportaron que los ácaros fueron los alérgenos más predominantes en su estudio ⁽³⁰⁾. De acuerdo a nuestros resultados, la mayor sensibilización en esta categoría fue para *D. farinae* 207/271 (76.38%) y *D. pteronyssinus* 179/271 (66.05%), tal como se describe en la literatura de nuestro entorno ⁽²⁹⁾.

Por otra parte, los insectos fueron los segundos en frecuencia en nuestro estudio, siendo la sensibilización mayor para *B. germánica* 64/271 (23.62%); en cuanto a epitelios se encontró un predominio para epitelio de gato 6.64% sobre el epitelio de perro 4.42%. Díaz C, et al. determinaron en su estudio que ambas categorías de alérgenos llegaron al 10% en niños con asma alérgica o rinoconjutivitis ⁽³¹⁾. Stemeseder T, et al. encontraron una frecuencia de sensibilización de 14.4% para epitelio de animales ⁽³²⁾.

Zubeldía J et al. refirieron que los alérgenos más comunes a nivel de España son los ácaros, pólenes, epitelios de animales y los hongos ⁽²⁰⁾.

La sensibilización a hongos fue menor; sin embargo, en esta categoría la *A. Alternata* se presentó en 37/271 (13.65%). Arbes S, et al. determinaron una respuesta significativa de atopia para el epitelio de gato 29.3% seguido de *Alternaria* 21.1% ⁽²⁷⁾. Sagaró del Campo N, et al. determinaron que los hongos fueron los alérgenos más importantes en su estudio y que estos se encuentran influenciados por la humedad y tienden a ser estacionales ⁽⁴⁾.

Los resultados de los alérgenos que predominan en las tres primeras categorías, fueron esperables debido a que son reportados como los más frecuentes a nivel de áreas urbanas, donde los niños pasan mucho tiempo en ambientes cerrados y, por ende, se encuentran en mayor contacto con los mismos. Por otro lado, la geografía juega un rol importante para marcar la estacionalidad del año en otros continentes y con ella la frecuencia de los aeroalérgenos como pólenes y hongos, motivo por el que estos no fueron frecuentes en el estudio.

Cabe mencionar que los términos alergia y atopia se utilizan indistintamente, aunque en términos estrictos, según la *World Allergy Organization* y la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, la atopia se define como la predisposición para desarrollar enfermedades alérgicas ⁽²⁶⁾ ⁽³³⁾.

En el Perú, se han realizado algunos estudios que evalúan la atopia en el contexto de asma bronquial. Penny M, et al. determinaron una frecuencia de sensibilización atópica de 181/757 en los que realizaron prueba epicutánea y 44/155 en los que realizaron *prick test*. Dichos resultados difieren por el extracto alérgico con menor cantidad de ácaros ⁽²⁹⁾.

Munayco C, et al. refirieron que la sensibilización alérgica es un factor de riesgo para el desarrollo de asma ⁽⁶⁾. Robinson C, et al. determinaron la proporción de asma atópica a partir de la realización de 1244 *prick test* a nivel de Lima y Tumbes, reportando 96.9% y 85.8% positivos respectivamente ⁽¹⁾. Nicholson A, et al. en su estudio de casos y controles realizado en niños y adolescentes de 9-19 años en dos distritos limeños, encontraron una frecuencia de sensibilización atópica de 78.2% ⁽³⁴⁾. Nuestro estudio presenta una frecuencia muy cercana al último referido.

Entre los pacientes evaluados, 60.52% fueron de sexo masculino y 39.48% fueron de sexo femenino, con una edad media de 7.54 ± 2.76 años. La literatura menciona que el asma predomina en el género masculino ⁽⁴⁾ ⁽¹¹⁾, el estudio ISAAC en su fase I a nivel de Latinoamérica observó esta misma tendencia a excepción de Brasil ⁽⁷⁾. De la Vega T, et al. determinaron en su estudio que había mayor frecuencia de varones con asma y que la severidad del asma fue mayor en los mismos ⁽²²⁾.

El fenotipo de asma atópica fue más frecuente en el sexo masculino 169/347 (62.36%). Arbes S, et al. determinaron que dentro de la población de asmáticos analizados, la atopía fue más prevalente en varones $p < 0.01$, así mismo, el factor de riesgo asociado a dicho género fue el radicar en zonas urbanas ⁽²⁷⁾. Los estudios refieren que la sensibilización atópica por *prick test* en pacientes con asma, es más frecuente en varones jóvenes ^{(15) (18)}.

Fueron de Lima 306/347 (88.18%), vale decir que, la mayor parte de la ciudad se encuentra urbanizada. Estudios han reportado que hay una prevalencia mayor de asma en entornos urbanos de países en desarrollo, especialmente en el contexto de asma alérgica, ello debido a aspectos como contaminación, hacinamiento, pobreza y carencia de servicios básicos ^{(1) (27) (29) (34)}.

En cuanto a antecedentes personales, 274/347 (78.96%) tenían rinitis alérgica coexistente. En cuanto a ello, es importante mencionar que los pacientes con rinitis alérgica tienen mayor riesgo de desarrollar asma de inicio en el adulto, a diferencia de aquellos que no la padecen. Munayco C, et al. refirieron en su estudio que el antecedente personal de la rinitis alérgica fue más frecuente 37% que la dermatitis atópica 23% ⁽⁶⁾.

Así mismo, Calderín O, et al. determinaron que en la asociación de asma con otras enfermedades alérgicas prevaleció la rinitis alérgica 36.6%, seguida de dermatitis atópica 16.6% ⁽¹⁶⁾. Shaaban R, et al. manifestaron que el desarrollo de rinitis precede al desarrollo de asma ⁽³⁵⁾. Sagaró del Campo N, et al. determinaron en su estudio que quienes padecían de asma bronquial también padecían de rinitis alérgica 64.23-

80.31% ⁽⁴⁾. Los resultados de nuestro estudio se encuentran en dicho rango y concuerdan con la literatura, pues la rinitis alérgica es la enfermedad más frecuente concomitante al asma bronquial.

Por otra parte, 24.21% reportaron tener antecedente familiar de atopia en primer grado. Según Shaaban R, et al. los antecedentes familiares de asma constituyen un factor que incrementa 3.5 veces el riesgo para el desarrollo de asma bronquial ⁽³⁵⁾. Sagaró del Campo N, et al. determinaron que dentro de los antecedentes familiares predominó la conjuntivitis alérgica 34.79-52.61% y la dermatitis atópica 18.92-34.86% ⁽⁴⁾. De la Vega T, et al. refirieron que el 100% de casos de su estudio presentaron antecedentes de atopia en primer grado ⁽²²⁾.

En cuanto a dermatitis atópica, esta estuvo presente en 13.26% de los pacientes, valor cercano al propuesto por Munayco C, et al., en su estudio la dermatitis atópica fue el antecedente personal menos frecuente 23% ⁽⁶⁾. Según la literatura, solo un tercio de los pacientes con dermatitis atópica desarrollarán posteriormente asma bronquial; sin embargo, el fenotipo alérgico será el más frecuente en ellos ⁽³⁶⁾. La cohorte de Tucson, considera que la IgE es factor predictivo de aparición de dermatitis atópica, y juegan un rol importante en la génesis del asma ⁽¹⁹⁾.

El antecedente de tabaquismo familiar no pudo ser analizado debido a que se solo se encontró dicho registro en dos historias clínicas pertenecientes a pacientes con asma atópica, cabe mencionar que dicho antecedente se relaciona fuertemente con la severidad del asma bronquial.

La severidad se estableció acorde con el diagnóstico médico, en base a los criterios GEMA 4.2 ⁽⁵⁾. Estos criterios establecen como categorías al asma intermitente y al asma persistente pudiendo ser leve, moderada y severa. Actualmente, GINA en su versión 2017 consideran solo tres categorías: leve, moderada y severa; sin embargo, esta clasificación aún no es de uso masivo por los profesionales de la salud en nuestro medio ⁽¹⁰⁾.

Las asmas persistentes leves comprendieron el 61.96%, le siguen las asmas intermitentes 19.88%, las asmas persistentes moderadas con 16.71% y las asmas persistentes severas con 1.44%. De la Vega T, et al. establecieron que en su estudio predominó el asma persistente moderada 37%, seguido del asma persistente leve 25%, asma intermitente 20% y asma persistente grave 18% ⁽¹¹⁾. La misma autora, años después determinó que fue más frecuente el asma intermitente 32.3%, seguido del asma persistente leve 22.6%, persistente moderada 30.1% y persistente severa 15% ⁽²²⁾.

Los resultados de nuestro estudio resultan cercanos a los establecidos por Sagaró del Campo N, et al., siendo el asma persistente leve 33.91-51.75% más frecuente, seguido del asma intermitente 26.70-43.88%, asma persistente moderada 8.69-21,57% y asma persistente grave 2.22-11.22% ⁽⁴⁾. El estudio PURA, determinó una prevalencia de asma persistente severa de 4.8% para Lima, notándose su bajo registro al igual que en otros estudios latinoamericanos ⁽¹⁾.

En cuanto al tratamiento, la utilización de salbutamol estuvo presente en 75.50% de los pacientes. Su utilización está indicada en aquellos con asma intermitente como terapia de rescate ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾.

En la terapia de control con corticoides inhalatorios, encontramos que se utilizó fluticasona en 62.82% de los pacientes, y para budesonida correspondió un 18.16% de los pacientes. Los corticoides inhalatorios mejoran la calidad de vida y el control de la enfermedad al disminuir la inflamación de vías respiratorias sin tener efectos sistémicos, su administración se recomienda en aquellos con asma persistente leve en adelante ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾.

Los agentes beta 2 adrenérgicos de acción larga, se indican en circunstancias de asma moderadas a severas ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio, el uso de salmeterol 1.44% fue más frecuente que el de formoterol 0.58%

El montelukast forma parte de los antagonistas de leucotrienos, su utilización es recomendada a partir del segundo escalón de tratamiento; sin embargo, la literatura refiere que tiene un rol fundamental en quienes padecen de asma atópica, debido a que su mecanismo de acción está basado en la inhibición de la unión de los leucotrienos a sus receptores, bloqueando los pasos siguientes de la respuesta inflamatoria ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio se determinó que su uso fue mayor en aquellos con asma atópica 5.54%.

En el contexto peruano, no existen estudios que aborden la relación entre atopia y severidad, aunque, según la literatura, el asma atópica es el fenotipo con un curso clínico que ocasiona una respuesta disminuida al tratamiento. Así, surge la

necesidad de que en casos refractarios se requiera la utilización de medicamentos biológicos como el omalizumab indicado en el asma atópica severa refractaria a tratamiento ⁽³⁷⁾.

En nuestro estudio la asociación entre el fenotipo de asma atópica y severidad de asma, no fue estadísticamente significativa, así tenemos que probablemente factores de riesgo contribuyentes como el tabaquismo, ejercicio, influjo hormonal, infecciones virales, humedad, irritantes, etc., además de la atopía, predisponen a un cuadro severo, y pueden corresponderse con otros fenotipos, comorbilidades y mala adherencia al tratamiento.

Esta ha sido una primera aproximación en el entorno peruano que ha abordado la relación entre severidad y atopía en pacientes con asma bronquial; sin embargo, dado que el estudio se circunscribe a la revisión de historias clínicas, nuestra investigación presentó dificultades en cuanto a la recolección de datos, así mismo en la obtención de los permisos respectivos para la realización del estudio. Es necesario realizar estudios prospectivos que evalúen la fuerza de asociación para severidad considerando a la atopía como factor de riesgo.

CONCLUSIONES

No hay evidencia de asociación entre asma atópica y la severidad de asma bronquial en pacientes pediátricos con asma bronquial del CERNAAI-INSN ($p=0,93$).

La frecuencia de asma atópica fue de 78.09% en base a los resultados del *prick test*.

La severidad de asma bronquial registrada en la historia clínica en base a la evaluación de médico especialista según criterios GEMA 4.2 fue de 61.96% para asma persistente leve, le siguen asma intermitentes con 19.88%, asma persistente moderadas con 16.71% y asma persistente severas con 1.44%.

En cuanto a las características clínicas y sociodemográficas, 60.52% fueron de sexo masculino, la edad media fue de 7.54 ± 2.76 años. Fueron de Lima 88.18%. En cuanto a antecedentes personales 78.96% pacientes tenían rinitis alérgica, 13.26% tenían dermatitis y 24.21% reportaron tener antecedente de atopia en primer grado.

RECOMENDACIONES

Realizar estudios prospectivos que permitan recolectar y evaluar los factores de riesgo para asma de moderada a severa en el contexto peruano, debido a que durante el registro de información no se obtuvo una muestra significativa en cuanto a las severidades antes mencionadas.

Considerar la alta frecuencia de asma alérgica para establecer medidas de salud pública, tales como realización de *prick test*, compra de medicamentos específicos e inmunoterapia, además de la realización de una historia clínica adecuada para la determinación de antecedentes de importancia como tabaquismo familiar, presencia de animales, alergia a alimentos y antecedente de atopía familiar.

Considerar la alta frecuencia de asma intermitente y persistente leve para resolver los aspectos logísticos involucrados en su abordaje terapéutico.

Tener en cuenta el cuadro clínico y la edad para determinar el diagnóstico de asma bronquial; además de las comorbilidades en circunstancias del manejo terapéutico.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Robinson C, Baumann L, Gilman R, et al. The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru. *BMJ Open*. Enero de 2012; 2(1):e000421.
2. Del Río B, Hidalgo E, Sienna J. Asma. *Bol Méd Hosp Infant México*. Enero-Febrero de 2009; 66(1):3-33.
3. Falcón C, Rosas I, Segura P. Relación de los mecanismos inmunológicos del asma y la contaminación ambiental. *Rev Fac Med*. Abril de 2017; 65(2):333-42.
4. Sagaró del Campo N, Sánchez C. Asma bronquial en la población infantil de 5 a 14 años de un área de salud de Santiago de Cuba. *MEDISAN*. Abril de 2013; 17(4):625-33.
5. GEMA 4.2 Guía Española para el Manejo del Asma. [Internet]. 2017 Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/gema42/GEMA_4.2.pdf
6. Munayco C, Arana J, Torres J, Saravia L, Soto Cabezas M. Prevalencia y factores asociados al asma en niños de 5 a 14 años de un área rural del sur del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. Julio de 2009; 26(3):307-13.
7. Lezana V, Arancibia J. Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. *Neumo. Ped.*:4.

8. Mallol J, Solé D, Baeza M, Aguirre V, Soto M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. Agosto de 2010; 47(6):644-50.
9. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64(2):188-197.
10. GINA 2017. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]. 2017. Disponible en: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
11. De la Vega T, Pérez V, Bezos L. Factores de riesgo de asma bronquial en niños y su relación con la severidad de las manifestaciones clínicas. *Rev Cuba Med Gen Integral*. Junio de 2010; 26(2):1-12.
12. Bacharier L, Boner A. et al. Diagnóstico y tratamiento del asma en los niños y adolescentes: informe de consenso del PRACTALL. *Allergy* 2008; 63:5-34.
13. López N, Pérez M, Macías V, Benítez A, Rosell I, Vega I. Sensibilización a ácaros e inmunoglobulina E total en niños alérgicos. *MediSur*. Octubre de 2013; 11(5):527-33.
14. Chang A, Figueroa I, Lahera T, González O. Sensibilización a ácaros domésticos en niños asmáticos severos. *Rev Cuba Pediatría*. Septiembre de 2013; 85(3):311-9.

15. Borderías L, García P, Badia X, Casafont J, et al. Diagnóstico de asma alérgica en consultas de alergología y neumología. Gac Sanit. Diciembre de 2006; 20(6):435-41.
16. Calderín O, Machado del Risco E, Morales M, et al. Asociación del asma infantil con otras enfermedades alérgicas. Rev Arch Méd Camagüey. Febrero de 2008; 12(1):0-0.
17. Carvajal I, Díaz C, Cano A, et al. Perfil de sensibilización alérgica en niños de 0 a 5 años con sibilancias o dermatitis atópica. An Pediatría. Enero de 2010; 72(1):30-41.
18. Caro J, Moneo M, Cabañas M, et al. Valoración del estudio alérgico en niños con atopia. Pediatría Aten Primaria. Junio de 2010; 12(46):227-37.
19. García L, Martínez F. Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson a vista de pájaro. Bol Pediatría. 2010; 50(1):30-36.
20. Zubeldía J, Baeza L, Jáuregui I, Senent C. Enfermedades Alérgicas de la Fundación BBVA [Internet]. 2017 Disponible en: <http://www.alergiafbbva.es/alergia-respiratoria/12-%C2%BFque-es-el-asma/>
21. Torres A, Loforte Y. Severidad y nivel de control del asma bronquial en la población pediátrica de Yamanigüey. Moa. MediSur. Febrero de 2013; 11(1):54-60.

22. De la Vega T, Pérez V, Tadeo V, Castillo L. Comportamiento clínico-epidemiológico del asma bronquial en menores de 15 años. *Rev Cuba Med Gen Integral*. Septiembre de 2013; 29(13):253-266.
23. Pazmiño F, Navarrete M. Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica. *Rev Fac Med*. Abril de 2014; 62(2):265-77.
24. Roldán N, Jiménez M, Salinas E. Asma alérgica: mecanismos inmunológicos, fisiopatología y tratamientos actuales. *Investig Cienc*. Mayo-Agosto de 2015; 65:66-72.
25. Salas J, Fernández M, Almeida V. Clasificación del asma. *Neumol Cir Torax*. 2009; 68(2):143-148.
26. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet] Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(04\)00930-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(04)00930-3/fulltext)
27. Arbes S, Gergen P, Vaughn B, Zeldin D. 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.
28. Cooper P, Rodrigues L, Cruz A, Barreto M. Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy*. Enero de 2009; 64(1):5-17.

29. Penny M, Murad S, Madrid S, Herrera T, Piñeiro A, Caceres D, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax*. Abril de 2001; 56(6):607-612.
30. Alcalá G, Bedolla M, Kestler A, Valdez F. Prevalencia de sensibilización a alergenos en niños escolares con asma que viven en la zona metropolitana de Guadalajara. *Rev Alerg México*. Junio de 2016;63(2):135-42.
31. Díaz C, Rodríguez J, Sánchez G. Perfil de sensibilización a neuroalergenos en niños con asma y rinoconjuntivitis en una zona de salud de Asturias. *Bol Pediatr*. 2003; 43(183):3-12.
32. Stemeseder T, Klinglmayr E, Moser S, Lueftenegger L, Lang R, Himly M, et al. Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling. *Allergy*. Mayo de 2017;72(5):754-63.
33. Lynch S, Wood R, Boushey H, Bacharier L, Bloomberg G, 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.
34. Nicholson A, Pollard S, Lima J, Romero K, Tarazona C, Malpartida G, et al. Serum folate concentrations, asthma, atopy, and asthma control in Peruvian children. *Respir Med*. Diciembre de 2017;133:29-35.

35. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *The Lancet*. Septiembre de 2008;372(9643):1049-57.
36. Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, Lupinek C, Lundeberg L, Cramer R, et al. IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *PLOS ONE*. Mayo de 2016;11(5):e0156077.
37. Chipps B, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler S, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol*. Mayo de 2017;139(5):1431-44.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
Sensibilización atópica y severidad en pacientes pediátricos peruanos con asma bronquial	¿Existe asociación entre el fenotipo de asma atópica y la severidad del asma bronquial según criterios GEMA 4.2 en pacientes pediátricos con asma bronquial del CERNAAI-INSN durante el periodo 2013-2016?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar si existe asociación entre asma atópica y la severidad de asma bronquial en pacientes pediátricos con asma bronquial del CERNAAI-INSN durante el periodo 2013-2016.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar la frecuencia de asma atópica en base a resultados de <i>prick test</i>.</p> <p>Determinar la severidad de asma bronquial registrada en la historia clínica en base a la evaluación de médico especialista según criterios GEMA 4.2.</p> <p>Determinar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con asma bronquial.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>Los pacientes que poseen fenotipo de asma atópica, cursan con un asma persistente moderada o asma persistente severa.</p> <p>Hipótesis específicas</p> <p>Los pacientes con fenotipo de asma atópica presentan <i>prick test</i> positivo.</p> <p>Los pacientes con asma bronquial frecuentemente presentan asma intermitente y persistente leve.</p> <p>Los pacientes con asma son generalmente varones de Lima.</p>	Observacional Analítico Transversal Retrospectivo	Pacientes pediátricos con diagnóstico de asma bronquial que acudieron a consulta en el Centro de Referencia Nacional de Alergia, Asma e Inmunología del INSN durante 2013-2016.	Ficha de recolección de datos.

2. Instrumento de recolección de datos

VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL ASMA BRONQUIAL		CIE-10: J45	
Para revisión de HC de pacientes con diagnóstico de asma bronquial comprendidos entre los 5-17 años durante el periodo 2013-2016. CERNAAI – INSN.			
N° de paciente			
N° HC			
Edad (años)			
Sexo	(1)M (2)F		
Presencia de sibilancias	(1) Sí (2) No		
Diagnóstico de severidad según GEMA 4.2	(1) Asma intermitente (2) Asma persistente leve (3) Asma persistente moderada (4) Asma persistente severa		
Fecha de toma <i>prick test</i>			
Resultado de <i>prick test</i>	Resultado general	Resultado específico por alérgenos	
	(1) POSITIVO (2) NEGATIVO	<i>D. farinae</i> <i>D. pteronysinus</i> <i>Blomia tropicalis</i> <i>Lepidoglyphus destructor</i> <i>Chortoglyphus arcuatus</i> <i>Tyrophago putrescentiae</i> <i>Acaro siro</i> <i>Epitelio de perro</i> <i>Epitelio de gato</i> <i>Blatella germánica</i> <i>Periplaneta america</i> <i>Alternaria alternata</i> <i>Penicilium notatum</i> <i>Aspergillus fumigatus.</i>	(1)POSITIVO (2)NEGATIVO (1)POSITIVO (2)NEGATIVO
Comorbilidades	(1) Rinitis alérgica (2) Dermatitis atópica (3) Otros		
Antecedente familiar de alergias	(1) Sí (2) No		
Antecedente de tabaquismo familiar	(1) Sí (2) No		
Tratamiento recibido	(1) SABA inh. (2) GC inh. (3) LABA (4) ARTL (5) Otros	Ejm.: Salbutamol Ejm.: Budesonida, fluticasona, mometasona Ejm.: Salmeterol, formoterol Ejm.: Montelukast	
Procedencia	(1) Lima (2) Provincia		