

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ASMÁTICO  
DE DIFÍCIL CONTROL TRATADO CON OMALIZUMAB**

**GUILLERMO JOSÉ BARILLAS NORIEGA**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

**Enero 2020**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas

## Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.188.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Guillermo José Barillas Noriega

Registro Académico No.: 200630274

No. de CUI : 2243517450101

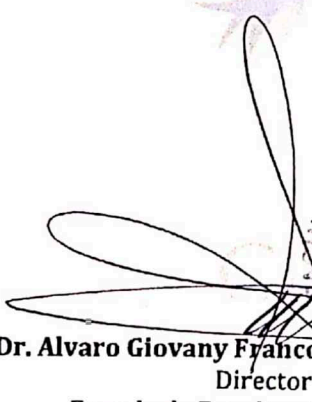
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ASMÁTICO DE DIFÍCIL CONTROL TRATADO CON OMALIZUMAB**

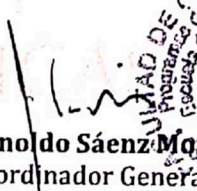
Que fue asesorado por: Dr. Pablo José Larios Castañeda, MSc.

Y revisado por: Dra. Ana Marilyn Ortíz Ruíz de Juárez, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2020**

Guatemala, 15 de noviembre de 2019

  
Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. José Arnoldo Sáenz Morales MA  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/emxc

Guatemala, 03 de Septiembre de 2018

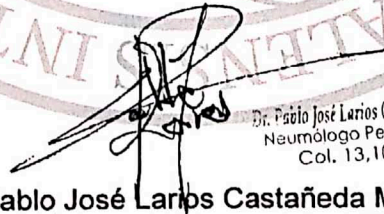
Doctor  
Fabio Arturo Recinos López  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente.

Respetable Dr:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor Guillermo José Barillas Noriega, 2006 30274, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se tituló "CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ASMÁTICO DE DIFÍCIL CONTROL TRATADO CON OMALIZUMAB".

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. Barillas, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente



Dr. Pablo José Larros Castañeda  
Neumólogo Pediatra  
Col. 13,108

Dr, Pablo José Larros Castañeda MSc.

Asesor de Tesis

Guatemala, 03 de Septiembre de 2018

Doctor  
Fabio Arturo Recinos López  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente.

Respetable Dr:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor Guillermo José Barillas Noriega, 2006 30274, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se tituló "CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ASMÁTICO DE DIFÍCIL CONTROL TRATADO CON OMALIZUMAB"

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. Barillas, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente



**Dr. Ana Marilyn Ortiz Ruiz**  
**MEDICO PEDIATRA**  
**COL. No. 7.658**

Dr, Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez MSc.

Revisor de Tesis



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Pablo José Larios Castañeda, MSc.**  
Asesor  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

De: **Dra. María Victoria Pimentel Moreno**  
Unidad de Tesis

Fecha Recepción: 07 de septiembre 2018

Fecha de dictamen: 27 de noviembre 2018

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

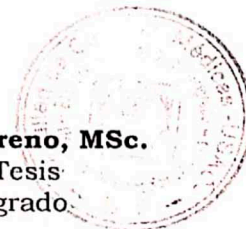
**GUILLERMO JOSÉ BARILLAS NORIEGA**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ASMÁTICO DE DIFÍCIL CONTROL TRATADO  
CON OMALIZUMAB”**

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**

**Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.**  
Unidad de Investigación de Tesis  
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo  
MVPM/karin

# ÍNDICE

	<b>Pag.</b>
<b>INDICE DE CUADROS</b> .....	i
<b>INDICE DE GRÁFICAS</b> .....	ii
<b>RESUMEN</b> .....	iii
<b>I INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. ANTECEDENTES</b> .....	3
2.1 Fisiología Pulmonar.....	3
2.2 Asma.....	8
2.2.1 Epidemiología.....	9
2.2.2 Factores de Riesgo.....	12
2.2.3 Etiopatogenia.....	12
2.2.4 Fenotipos de Asma.....	14
2.2.5 Asma alérgica.....	14
2.2.8 Diagnóstico.....	15
2.2.9 Tratamiento.....	16
2.2.10 Clasificación por niveles de control.....	16
2.2.11 Objetivo de tratamiento y su evaluación.....	17
2.2.11.1 Childhood Asthma Control Test.....	18
2.3 Asma de Difícil Control.....	19
2.3.3 Características Clínicas.....	21
2.3.5 Diagnóstico.....	22
2.3.9 Criterios para asma grave.....	24
2.3.11 Tratamiento.....	25
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	29
3.1 Objetivo General.....	29
3.2 Objetivo Específico.....	29
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	30
4.1 Tipo y Diseño de Investigación.....	30
4.2 Población y Muestra.....	30
4.3 Selección de sujetos de estudio.....	30
4.4 Unidad primaria de muestreo.....	31
4.5 Unidad de análisis.....	31
4.6 Unidad de Información.....	31
4.7 Definición y operacionalización de variables.....	31

4.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.....	32
4.9 Plan de procesamiento y análisis de datos.....	33
4.10 Límites de Investigación.....	33
4.11 Aspectos éticos de la investigación.....	34
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
6.1. Conclusiones.....	40
6.2. Recomendaciones.....	41
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>42</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>46</b>
8.1. Anexo No. 1 Boleta de Recolección de datos.....	46
8.2. Anexo No. 2 Asthama Control Test.....	47

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro No. 1 .....	35
Cuadro No. 2 .....	35
Cuadro No. 3 .....	37

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica No. 1 .....	36
Gráfica No. 2 .....	36
Gráfica No. 3.....	37

## RESUMEN

**Introducción:** El asma de difícil control afecta a menos del 10% de los pacientes que padecen de esta patología; el Omalizumab es la intervención terapéutica que se utiliza cuando no hay una adecuada respuesta a B2 (acción corta-prolongada), altas dosis de esteroides inhalados y sistémicos. **Objetivo:** Describir las características clínicas del paciente con asma de difícil control, tratado con Omalizumab. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo ambispectivo, durante el periodo 2016 al 2018, con un total de 24 pacientes mayores de 5 años evaluados en la clínica de Neumología Pediátrica del IGSS. Se recopilaron los datos mediante una hoja de recolección y el Asthma Control Test. **Resultados:** Se abordaron pacientes de 5 -7 años. El 68% de la población se encuentra entre los 5 a 6 años, predominando en un 62% el sexo masculino. Los niveles de IgE previos a Omalizumab son: 63% de los pacientes estuvieron en un rango de 30 – 400 UI/ml y el 37% entre 800-1500 UI/ml. Los pacientes tratados con Omalizumab evidenciaron su mejoría de la siguiente manera: el 8% mejoró sus síntomas después de la primera dosis; el 62% mejoró los síntomas después del quinto al octavo mes de tratamiento y el 71% mejoró a partir del noveno mes de la indicación del Omalizumab. **Conclusiones:** En 96% de los pacientes no tuvieron ingresos hospitalarios, disminuyó las exacerbaciones de asma y visitas a urgencias, mejoró el control del asma y su calidad de vida.

**Palabras Clave:** asma de difícil control, niveles de control, Omalizumab

## I. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica respiratoria, y un problema de Salud Pública, se estima una mortalidad alrededor de 255,000 individuos al año y afecta entre el 1 al 18% de la población mundial. (1,2). Según el Instituto Nacional de Estadística, en el año 2002 la población guatemalteca de 0 de 14 años que corresponde al 4.15% de la población consultaron a centros de atención de la salud por enfermedades respiratorias al menos una vez al año. Según el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), realizado en Guatemala la prevalencia del asma es de 28% en la población pediátrica, calculando que 1 de cada 3 menores de 14 años pueden desarrollar este padecimiento y situando a nuestro país como uno de las más altas prevalencias en todo el mundo. Gran parte de los pacientes controlan los síntomas de forma adecuada; sin embargo, existe un grupo importante que presenta síntomas graves de la enfermedad y su control es difícil.

El estudio AIRLA (Asthma Insights and Reality in Latin America) realizado en 2004 determinó que el 5 al 15% de los pacientes con asma estudiados sufrían síntomas graves, el 23% debía ser hospitalizado, el 52% atendido en salas de emergencias y el 59% necesitaba una visita no programada a la consulta del médico tratante. Se observó que el 2.5% de los niños con asma bronquial no alcanzaban los objetivos de control determinados por GINA (Global Initiative for Asthma) mostrando de esta forma la frecuencia de pacientes que no controlan los síntomas de la enfermedad a pesar del tratamiento. (3) Actualmente existe en pacientes con asma de difícil control una estrategia de manejo: la adición de glucocorticoides orales y/o de omalizumab. La adición de omalizumab es la única intervención terapéutica que ha demostrado mejorar el control del asma alérgica grave que no respondió a un tratamiento combinado con corticoides inhalados a dosis elevadas, beta 2 de acción prolongada y su combinación, beta 2 de acción corta e inhibidores de leucotrienos. (3)

El estudio realizado en Basilea, Suiza el 6 de octubre de 2008, estudio clínico por Novartis Pharma, donde introduce Xolair para el tratamiento del asma alérgica, evidencia disminución significativa de las exacerbaciones de asma en niños de 6 a 11 años con asma alérgica persistente moderada/grave no controlada. Indicó que, después de 24 semanas, experimentaron un 31% menos de exacerbaciones clínicamente significativas que los que recibieron un placebo o fármaco no activo.

Existe un déficit en la vigilancia longitudinal a nivel nacional, dicha vigilancia y monitoreo es indispensable para la toma de decisiones, que permita un adecuado manejo en pacientes con asma de difícil control, se necesita el apoyo gubernamental hacia las instituciones que manejan a estos pacientes. Por ello como primer paso, la importancia de crear conocimiento sobre los términos y criterios para definir Asma y en este caso fijar conocimientos de Asma de Difícil Control, sabiendo que esta es menor del 10% de los pacientes con asma; una entidad en la cual tiene criterios bien definidos, y aun así se dificulta su diagnóstico y consecuentemente su tratamiento. Se planteó un estudio realizado en pacientes asmáticos mayores de 5 años evaluados en la clínica de Neumología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; teniendo como objetivo principal, describir las características clínicas del paciente asmático de difícil control tratado con Omalizumab; clasificando a los pacientes según sexo y edad, establecer los niveles de IgE previo al tratamiento con Omalizumab así establecer la dosis y frecuencia de administración en los pacientes, clasificar a los pacientes por niveles de control según GINA previo al uso de Omalizumab y posterior al tratamiento con el medicamento y los ingresos hospitalarios previos y posteriores al tratamiento.

Se efectuó un estudio descriptivo ambispectivo, se recopilaron los datos mediante una hoja de recolección y el Asthma Control Test. La muestra fue obtenida en el tiempo establecido entre los años 2016 al 2018. Se obtuvo un total de 24 pacientes, 15 de sexo masculino representando el 62% coincidiendo con estadísticas mundiales donde predomina el género masculino y femenino con 38%. Se encontró que un 68% de la población fue mayor a 6 años, ya que se aborda las edades entre 5 – 7 años; con una media de 6 años. Uno de los criterios para la administración del medicamento para establecer la dosis y frecuencia, es indicar los niveles de IgE previos; en el estudio 63% de los pacientes estuvo en un rango de 30 – 400 UI/ml y el 37% entre 800-1500 UI/ml. Se ingreso un paciente estando en tratamiento con el anticuerpo monoclonal sin necesidad de terapia intensiva, evidenciando la disminución de la gravedad de la crisis utilizando el medicamento. De los pacientes tratados, el 8% mejoró sus síntomas después de la primera dosis. El 62% mejoró los síntomas del quinto al octavo mes de tratamiento; y el 71% mejora después del noveno mes a la colocación del medicamento.

Las principales limitantes del estudio fueron, la edad de atención de los pacientes en la institución, estos hasta los 7 años, según normativas vigentes; también la falta de información en los expedientes clínicos de las variables del estudio, no logrando la totalidad de expedientes de los pacientes tratados con Omalizumab; ya que fue excluido todo paciente en el cual no se pudo obtener todas las variables del estudio.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 Fisiología Pulmonar

#### 2.1.1 Ventilación pulmonar

Los objetivos de la respiración son proporcionar oxígeno a los tejidos y retirar el dióxido de carbono. Para conseguir esos objetivos la respiración se puede dividir en cuatro funciones principales: 1) ventilación pulmonar, que se refiere al flujo de entrada y salida de aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares; 2) difusión de oxígeno y de dióxido de carbono entre los alvéolos y la sangre; 3) transporte de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales hacia las células de los tejidos corporales y desde las mismas, y 4) regulación de la ventilación y otras facetas de la respiración. (5)

#### 2.1.2 Volúmenes y capacidades pulmonares

Para facilitar la descripción de los acontecimientos de la ventilación pulmonar, el aire de los pulmones se ha subdividido en cuatro volúmenes y cuatro capacidades. (5)

#### 2.1.3 Volúmenes pulmonares

Al sumarlos, son iguales al volumen máximo al que se pueden expandir los pulmones. El significado de cada uno de estos volúmenes es el siguiente:

Volumen corriente: es el volumen de aire que se inspira o se espira en cada respiración normal; es igual a aproximadamente 500ml en un adulto. (5)

Volumen de reserva inspiratoria: es el volumen adicional de aire que se puede inspirar desde un volumen corriente normal y por encima del mismo cuando la persona inspira con una fuerza plena; habitualmente es igual aproximadamente 3000ml en un adulto. (5)

Volumen de reserva espiratoria: es el volumen adicional máximo de aire que se puede espirar mediante una espiración forzada después del final de una espiración a volumen corriente normal; normalmente es igual a aproximadamente 1100 ml. (5)

El volumen residual; es el volumen de aire que queda en los pulmones después de la espiración más forzada; este volumen es en promedio de aproximadamente 1200ml. (5)

#### **2.1.4 Capacidades pulmonares**

En los acontecimientos del ciclo pulmonar a veces es deseable considerar dos o más de los volúmenes combinados. Estas combinaciones se denominan capacidades pulmonares. (5)

Capacidad inspiratoria: es igual al volumen corriente más el volumen de reserva inspiratoria. Esta es la cantidad de aire que una persona puede inspirar, comenzando en el nivel espiratorio normal y distendiendo los pulmones hasta la máxima cantidad. (5)

Capacidad residual funcional: es igual al volumen de reserva espiratoria más el volumen residual. Es la cantidad de aire que queda en los pulmones al final de una espiración normal (aproximadamente 2300 ml). (5)

Capacidad Vital, es el volumen de reserva inspiratoria más volumen corriente más el volumen de reserva espiratoria: es la cantidad máxima de aire que puede expulsar una persona desde los pulmones después de llenar antes los pulmones hasta su máxima dimensión y después espirando la máxima cantidad. (5)

Capacidad pulmonar total: es el volumen máximo al que se pueden expandir los pulmones con el máximo esfuerzo posible; es igual a la capacidad vital más el volumen residual. (5)

#### **2.1.5 Funciones de las vías respiratorias**

##### **a. Tráquea, bronquios y bronquiolos**

El aire se distribuye a los pulmones por medio de la tráquea, los bronquios y los bronquiolos. Uno de los problemas más importantes en todas las vías respiratorias es mantenerlas abiertas y permitir el paso sin interrupciones de aire hacia los alvéolos y desde los mismos. Para evitar que la tráquea se colapse, múltiples anillos cartilagosos se extienden aproximadamente 5/6 del contorno de la tráquea. En las paredes de los bronquios, placas curvas de cartílago menos extensas también mantienen una rigidez razonable, aunque permiten un movimiento suficiente para que los pulmones se expandan y se contraigan. Estas placas se hacen cada vez menos

extensas en las últimas generaciones de bronquios y han desaparecido en los bronquiolos, que habitualmente tienen diámetros inferiores a 1.5 mm. No se impide el colapso de los bronquiolos por la rigidez de sus paredes. Por el contrario, se mantienen expandidos principalmente por las mismas presiones transpulmonares que expanden los alvéolos. Es decir, cuando los alvéolos se dilatan, los bronquiolos también se dilatan, aunque no tanto. (5)

#### **b. Pared muscular de los bronquios y bronquiolos y su control**

En todas las zonas de la tráquea y de los bronquios que no están ocupadas por placas cartilagosas las paredes están formadas principalmente por músculo liso. Además, las paredes de los bronquiolos están formadas casi totalmente por músculo liso, con la excepción del bronquiolo más terminal, denominado bronquiolo respiratorio, que está formado principalmente por epitelio pulmonar y su tejido fibroso subyacente más algunas fibras musculares lisas. Muchas enfermedades obstructivas del pulmón se deben a estenosis de los bronquios más pequeños y de los bronquiolos más grandes, con frecuencia debido a una contracción excesiva del propio músculo liso. (5)

#### **c. Resistencia al flujo aéreo en el árbol bronquial**

En condiciones respiratorias normales el aire fluye a través de las vías respiratorias con tanta facilidad que es suficiente un gradiente de presión menor de 1 cm H<sub>2</sub>O desde los alvéolos a la atmósfera para generar un flujo aéreo suficiente para una respiración tranquila. La máxima resistencia al flujo aéreo no se produce en las pequeñas vías aéreas de los bronquiolos terminales, sino en algunos de los bronquiolos y bronquios de mayor tamaño cerca de la tráquea. La razón de esta elevada resistencia es que hay relativamente pocos de estos bronquios de mayor tamaño en comparación con los aproximadamente 65,000 bronquiolos terminales en paralelo, a través de los cuales sólo debe pasar una cantidad muy pequeña de aire. (5)

Sin embargo, en situaciones patológicas los bronquiolos más pequeños con frecuencia participan mucho más en la determinación de la resistencia al flujo aéreo debido a su pequeño tamaño y porque se ocluyen con facilidad por: 1) la contracción del músculo de sus paredes; 2) la aparición de edema en las paredes, o 3) la acumulación de moco en la luz de los bronquiolos. (5)

#### **d. Control nervioso y local de la musculatura bronquiolar: dilatación “simpática” de los bronquiolos**

El control directo de los bronquiolos por las fibras nerviosas simpáticas es relativamente débil porque pocas fibras de este tipo penetran hasta las porciones centrales del pulmón. Sin embargo, el árbol bronquial está muy expuesto a la noradrenalina y adrenalina que se liberan hacia la sangre por la estimulación simpática de la médula de las glándulas suprarrenales. Estas dos hormonas (especialmente la adrenalina, debido a su mayor estimulación de los receptores betaadrenérgicos) producen dilatación del árbol bronquial. (5)

#### **e. Constricción parasimpática de los bronquiolos**

Algunas fibras nerviosas parasimpáticas procedentes de los nervios vagos penetran en el parénquima pulmonar. Estos nervios secretan acetilcolina y, cuando son activados, producen una constricción leve a moderada de los bronquiolos. Cuando una enfermedad como el asma ya ha producido un cierto grado de constricción bronquiolar, la estimulación nerviosa parasimpática adicional con frecuencia empeora la enfermedad. Cuando ocurre esto, la administración de fármacos que bloquean los efectos de la acetilcolina, como atropina, a veces puede relajar las vías respiratorias lo suficiente para aliviar la obstrucción. (5)

A veces los nervios parasimpáticos también son activados por reflejos que se originan en los pulmones. La mayor parte de los mismos comienza con irritación de la membrana epitelial de las propias vías respiratorias, iniciada por gases irritantes, polvo, humo de cigarrillos o infección bronquial. También se produce con frecuencia un reflejo constrictor bronquiolar cuando las arterias pulmonares pequeñas son ocluidas por microémbolos. (5)

#### **f. Los factores secretores locales con frecuencia producen constricción bronquiolar**

Algunas sustancias que se forman en los propios pulmones tienen con frecuencia bastante actividad en la producción de constricción bronquiolar. Dos de las más importantes de estas sustancias son la histamina y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia. Estas dos sustancias se liberan a nivel pulmonar por los mastocitos durante las reacciones alérgicas, sobre todo las provocadas por pólenes del aire. Por tanto, juegan un papel fundamental en la obstrucción de la vía aérea observada en el asma alérgico, sobre todo la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia. (5)

Los mismos irritantes que producen reflejos constrictores parasimpáticos en las vías aéreas (humos, polvo, dióxido de azufre y algunos de los elementos ácidos del smog). (5)

3

#### **g. Moco que recubre las vías respiratorias, y acción de los cilios en la limpieza de las vías aéreas**

Todas las vías respiratorias, desde la nariz a los bronquiolos terminales, están humedecidas por una capa de moco que recubre toda la superficie. El moco es secretado en parte por las células caliciformes mucosas individuales del recubrimiento epitelial de las vías aéreas y en parte por pequeñas glándulas submucosas. Además de mantener humedecidas las superficies, el moco atrapa partículas pequeñas que están en el aire inspirado e impide que la mayoría de ellas llegue a los alvéolos. El propio moco es eliminado de las vías aéreas de la siguiente manera. (5)

Toda la superficie de las vías respiratorias, tanto en la nariz como en las vías inferiores hasta los bronquiolos terminales, está tapizada por un epitelio ciliado que tienen aproximadamente 200 cilios por cada una de las células epiteliales. Estos cilios baten continuamente a una frecuencia de 10 a 20 veces por segundo, y la dirección de su golpe de fuerza siempre se dirige hacia la faringe. Es decir, los cilios de los pulmones baten hacia arriba, mientras que los de la nariz baten hacia abajo. Este batido continuo hace que la cubierta de moco fluya lentamente, a una velocidad de algunos milímetros por minutos, hacia la faringe. Después el moco y las partículas que están atrapadas en el mismo son deglutidos o se expulsan hacia el exterior con la tos. (5)

#### **h. Reflejo tusígeno**

Los bronquios y la tráquea son tan sensibles a la presión ligera que cantidades muy pequeñas de sustancias extrañas u otras causas de irritación inician el reflejo tusígeno. La laringe y la carina (el punto en el que la tráquea se divide en los bronquios) son especialmente sensibles, y los bronquiolos terminales e incluso los alvéolos son sensibles a estímulos químicos corrosivos, como los gases dióxido de azufre o cloro. Los impulsos nerviosos aferentes pasan desde las vías respiratorias principalmente a través de los nervios vagos hacia el bulbo raquídeo del encéfalo. Ahí se activa una secuencia automática de acontecimientos por los circuitos neuronales del bulbo, produciendo el siguiente efecto. (5)

Primero se inspiran rápidamente hasta 2.5 litros de aire. Segundo, se cierra la epiglotis y las cuerdas vocales se cierran firmemente para atrapar el aire que está en el interior de los pulmones.

Tercero, los músculos abdominales se contraen con fuerza, comprimiendo el diafragma mientras otros músculos espiratorios, como los intercostales internos, también se contraen con fuerza. En consecuencia, la presión en los pulmones aumenta rápidamente hasta 100mmHg o más. Cuarto, las cuerdas vocales y la epiglotis se abren totalmente de manera súbita, de modo que el aire que está sometido a esta presión elevada en los pulmones explota hacia afuera. De hecho, a veces este aire es expulsado a velocidades que varían desde 120 a 160 km/hr. Es importante que la intensa compresión de los pulmones colapsa los bronquios y la tráquea, haciendo que sus partes no cartilaginosas se invaginen hacia adentro, de modo que el aire que explota realmente pasa a través de hendiduras bronquiales y traqueales. El aire que se mueve rápidamente habitualmente transporta todas las sustancias extrañas que estén presentes en los bronquios y en la tráquea. (5)

## **2.2 ASMA**

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en todo el mundo con un estimado de 300 millones de personas afectadas. La prevalencia está aumentando en muchos países, especialmente en los niños. Es una de las principales causas ausencia en la escuela y el trabajo y su gasto sanitario sobre el asma es muy alto. Las economías desarrolladas podrían esperar para pasar un 1-2 por ciento del total de gastos de asistencia sanitaria sobre el asma. Las economías en desarrollo pueden enfrentar un aumento de la demanda debido al aumento de la prevalencia del asma. (6)

Afecta de 1 al 18% de la población en los diferentes países. Se define por la historia de síntomas de las vías respiratorias tales como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían en tiempo e intensidad, junto con la limitación del flujo aéreo espiratorio (PEF). Los síntomas y la limitación al flujo aéreo varían típicamente en el tiempo y en intensidad. Estas variaciones son a menudo causadas por factores tales como el ejercicio, alérgenos o exposición a irritantes, cambios en el clima, o las infecciones respiratorias virales o bacterianas. Los síntomas y la limitación del flujo aéreo pueden resolver espontáneamente o en respuesta a la medicación, y en ocasiones pueden estar ausentes durante semanas o meses a la vez. Los pacientes pueden experimentar crisis asmáticas que pueden poner en peligro la vida y repercutir en el círculo familiar por los altos costos económicos.

El asma se asocia generalmente con la hiperreactividad bronquial a estímulos directos o indirectos, estos estímulos pueden persistir, incluso cuando los síntomas están ausentes o la función pulmonar es normal, pero pueden normalizarse con el tratamiento. (4)

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa, las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático, se la podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. (4)

### **2.2.1 Epidemiología**

La OMS calcula que en la actualidad hay 235 millones de pacientes con asma. Las muertes por asma aumentarán en casi un 20% en los próximos 10 años si no se toman medidas urgentes. El asma no se cura, pero con un diagnóstico y tratamiento adecuado y la educación de paciente se puede lograr un buen control de la enfermedad. (8)

En la mayoría de los países, la mortalidad por asma fue aumentando desde mediados de los años 70 hasta alcanzar en la década de los 90 una meseta y comenzar un progresivo descenso. La tasa bruta de mortalidad por asma en el mundo estimada por la OMS en el año 2001 fue de 3.73 por 100.000 habitantes. México, tiene una tendencia descendente; sin embargo, en Sao Paulo (Brasil), aunque la mortalidad se mantiene en rangos similares en las dos últimas décadas en la población general, ha aumentado en la población pediátrica. En Uruguay, la mortalidad global y muy especialmente la pediátrica, se está reduciendo. (9)

En las últimas décadas, muchas enfermedades infecciosas han disminuido en el mundo, y a su vez otras enfermedades crónicas, entre ellas el Asma, han experimentado un aumento progresivo y se han convertido en prioridad sanitaria. (10)

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en pediatría. Su prevalencia se ha estimado gracias a grandes estudios poblacionales, siendo el más relevante para Latinoamérica

el Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC, por sus siglas en inglés). Hemos aprendido que la evolución no siempre es predecible en base a los antecedentes y factores de riesgo y que la variación geográfica dentro de un mismo país puede dar cuenta de fenotipos muy distintos y de evoluciones erráticas que no permiten hasta hoy definir con certeza qué niños serán asmáticos, quiénes evolucionarán a una forma leve, moderada o severa y quiénes responderán adecuadamente a un determinado fármaco o terapia.

El ISAAC es un proyecto mundial de investigación sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a asma y enfermedades alérgicas en la infancia. (9)

En aquellos países latinoamericanos donde se ha realizado el ISAAC, tenemos que México, Chile y Argentina sitúan su prevalencia entre el 5-10%. Uruguay, Panamá y Paraguay entre el 15-20%. Por encima de este porcentaje aparecen Perú, Costa Rica y Brasil. (9)

**Prevalencia de síntomas de asma según región en niños de 13-14 años en los últimos 12 meses**

<b>Centro</b>	<b>N</b>	<b>Asma (%)</b>
Cuernavaca	3097	5.1
Costa Rica	2942	19.3
Panamá	3043	19.3
Sao Paulo	3005	10.0
Asunción	2955	6.1
Puerto Alegre	2846	16.8
Rosario	3007	6.5
Santiago Sur	3182	10.5
Santiago Centro	1458	4.1
Buenos aires	3005	6.6
Montevideo	3071	12
Valdivia	3136	16.5
Punta Arenas	3060	10.4

Fuente: Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. Hospital Dr. Gustavo de Viña del Mar.

### Prevalencia de síntomas de asma según región en niños de 6 a 7 años

<b>Centro</b>	<b>N</b>	<b>Asma (%)</b>
Cuernavaca	3097	5.1
Panamá	3043	19.5
Costa Rica	2942	26.9
Sao Paulo	3005	10
Asunción	2966	6.1
Puerto Alegre	2846	16.8
Rosario	3007	6.5
Santiago sur	3182	10.5
Santiago Centro	1458	4.1
Buenos Aires	3005	6.6
Montevideo	3071	12
Valdivia	3136	16.5
Punta Arenas	3060	10.4

Fuente: Fuente: Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. Hospital Dr. Gustavo de Viña del Mar.

### Prevalencia de asma en 52549 niños de 13-14 años de edad

<b>Centro</b>	<b>N</b>	<b>Asma (%)</b>
Cuernavaca	3102	5.5
Costa Rica	3200	18.5
Panamá	2885	16.9
Recife	3086	20.9
Lima	3158	28
Salvador	3162	12.5
Sao Paulo	3007	10
Asunción	2966	12.2
Curivita	3004	8.6
Puerto Alegre	3195	21.9
Rosario	3008	7.9

Santiago Sur	3051	11.5
Santiago Centro	2944	12.4
Buenos Aires	2996	6.6
Montevideo	3072	15.3
Valdivia	3231	11.9
Punta Arenas	3482	7.3

Fuente: Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. Hospital Dr. Gustavo de Viña del Mar.

El asma está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo. Más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países de ingresos bajos y medios-bajos. Para lograr un control eficaz es imprescindible que los medicamentos estén disponibles y sean asequibles, sobre todo para las familias de ingresos bajos. A menudo el asma no se diagnostica correctamente ni recibe el tratamiento adecuado, creando así una importante carga para los pacientes y sus familias, y pudiendo limitar la actividad del paciente durante toda su vida. (8)

Es un grave problema de salud mundial que afecta a todos los grupos de edad, con el aumento de la prevalencia en muchos países en desarrollo, el aumento de los costos de tratamiento, y una carga creciente para los pacientes y la comunidad. El asma sigue imponiendo una carga inaceptable para los sistemas sanitarios y en la sociedad a través de la pérdida de productividad en el lugar de trabajo; sobre todo para el asma en pediátrica y la repercusión en núcleo familiar. Los proveedores de salud para controlar el asma se enfrentan a problemas diferentes en todo el mundo, dependiendo del contexto local, el sistema de salud, y el acceso a los recursos. (8)

### **2.2.2 Factores de riesgo**

Deben distinguirse los factores de riesgo para el desarrollo de asma de los factores desencadenantes de síntomas de asma. Los factores de riesgo de desarrollo de asma son aquellos que se relacionan con la aparición de la enfermedad asmática; en cambio, los factores desencadenantes de síntomas de asma son aquellos cuya exposición origina la aparición de síntomas en pacientes con asma, pudiendo llegar a causar una exacerbación asmática. (7)

### **2.2.3 Etiopatogenia**

Aunque el espectro clínico del asma es muy variable, la presencia de inflamación de la vía respiratoria es una característica patológica común, que está presente aun cuando los síntomas

sean episódicos y afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente. En la mayoría de los pacientes asmáticos, el patrón inflamatorio característico incluye un aumento del número de mastocitos, eosinófilos activados, células natural Killer y linfocitos T *helper* tipo 2, que liberan mediadores que ocasionan los síntomas de la enfermedad. Las células estructurales de la vía respiratoria también producen mediadores inflamatorios que facilitan la persistencia de la inflamación por varios mecanismos. Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas. Además de la respuesta inflamatoria, los pacientes asmáticos presentan con frecuencia cambios estructurales característicos, conocidos como remodelación de las vías respiratorias que incluyen: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar. Algunos de estos fenómenos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial en ocasiones irreversible. Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o pueden aparecer independientemente del proceso inflamatorio. La obstrucción bronquial es el final común al que conducen los cambios fisiopatológicos en el asma y el origen de la mayoría de los síntomas asmáticos. Sin embargo, la limitación al flujo aéreo y los síntomas que desencadena pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación e incluso permanecer ausentes durante algún tiempo en un paciente determinado. Se han descrito diversos factores que contribuyen a la aparición de la obstrucción. Diversos agentes desencadenantes pueden ocasionar, por diferentes mecanismos, estrechamiento intenso de la vía respiratoria, produciendo los síntomas característicos de la exacerbación asmática. Los episodios más graves ocurren generalmente en relación con infecciones víricas de la vía respiratoria superior (fundamentalmente por rinovirus y virus respiratorio sincitial) o por exposición alérgica. También pueden producir exacerbaciones asmáticas los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ejercicio, aire frío o ciertos irritantes inespecíficos. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente. La hiperrrespuesta bronquial (HRB) es otra característica de la fisiopatología del asma, ocasiona un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos que son inocuos en personas sin asma. Conduce a una limitación variable al flujo aéreo y a la aparición de síntomas intermitentes. La HRB está vinculada con la inflamación y la reparación de las vías respiratorias y es reversible parcialmente con el tratamiento. Se han implicado diversos mecanismos en su aparición. El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con

marcadores de la inflamación. El tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina totalmente. La variabilidad es otra característica del asma, definida por la variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, y que puede determinarse con la medida diaria del flujo espiratorio máximo. (7)

#### **2.2.4 Fenotipos de asma**

El asma es una enfermedad heterogénea, con diferentes procesos de enfermedad subyacentes. grupos reconocibles de las características demográficas, clínicas y / o fisiopatológicas son a menudo llamados fenotipos de asma. En los pacientes con asma más grave, algunos tratamientos fenotipo guiadas están disponibles. Sin embargo, hasta la fecha, no hay relación fuerte se ha encontrado entre las características patológicas específicas y patrones clínicos particulares o la respuesta al tratamiento. Se necesita más investigación para comprender la utilidad clínica de la clasificación fenotípica en el asma. (4)

#### **2.2.5 Asma alérgica**

Este es el fenotipo de asma más fácilmente reconocible, que a menudo comienza en la infancia y está asociada con un pasado y / o antecedentes familiares de enfermedades alérgicas tales como eczema, rinitis alérgica o de alimentos o alergia a medicamentos. Los pacientes con este fenotipo de asma suelen responder bien al tratamiento con corticoesteroides inhalados (ICS). (4) Algunos adultos tienen asma que no está asociado con la alergia. El perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser de neutrófilos, eosinófilos o contienen sólo unas pocas células inflamatorias. Los pacientes con asma no alérgica a menudo responden tan bien a la ICS. (4)

#### **2.2.6 Asma de aparición tardía**

Algunos adultos, especialmente las mujeres, se presentan con el asma por primera vez en la vida adulta. Estas los pacientes tienden a ser no alérgica, y con frecuencia requieren dosis más altas de ICS o son relativamente refractarios al tratamiento con corticosteroides. (4)

#### **2.2.7 Asma con limitación del flujo aéreo fijo**

Algunos pacientes con asma de larga data desarrollan limitación del flujo aéreo fijo que se piensa que es debido a la remodelación de la pared de las vías respiratorias. (4)

El asma con la obesidad: algunos pacientes obesos con asma tienen síntomas respiratorios prominentes y con poca la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. (4)

### **2.2.8 Diagnóstico**

El asma es una enfermedad con muchas variaciones (heterogéneos), por lo general se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias crónica. El asma tiene dos características definitorias importantes: un historial de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían en el tiempo y en intensidad, Y limitación del flujo aéreo espiratorio variable. (6)

#### **Criterios para hacer el diagnóstico de Asma**

Historia de síntomas respiratorios variables típicas (sibilancias, falta de aire, opresión en el pecho, tos).

- a. Variables en tiempo e intensidad.
- b. A menudo se producen o empeoran por la noche o al despertar.
- c. Provocados por el ejercicios, risa, alérgenos o aire frío.
- d. Ocurren o empeoran con infecciones virales.
- e. Tos al llanto o a la risa, sibilancias nocturnas.  
Evidencia de limitación en el flujo aéreo respiratorio
- f. La relación FEV1/FVC se reduce, normalmente en adultos es de 0.75 hasta 0.80, y en niños mayor a 0.90
- g. Existe variación de la función pulmonar esta es mayor que en personas sanas.
- h, FEV1 aumenta más de un 12% y 200 ml (niños mayores 12% del valor predicho), después del uso de un broncodilatador (reversibilidad a broncodilatador.
- i. Variabilidad media diurna del FEM es mayor a 10% (niños mayores a 13%).
- j. FEV1 aumenta en más de un 12% y 200ml (niños mayores a 12%) después de 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio (no presencia de infecciones virales).
- k. Mientras mayor variación, más confianza al dar el diagnóstico.
- l. Repetir la prueba si es necesario durante los síntomas, por la mañana temprano o después de retener medicamentos broncodilatadores.
- m. En exacerbaciones graves o infecciones graves la reversibilidad broncodilatadora puede estar ausente. (6)

### 2.2.9 Tratamiento

El objetivo del tratamiento del asma es mantener a largo plazo control del asma con la menor cantidad de la medicación y, por tanto, riesgo mínimo para efectos adversos. El control del asma puede ser vista en el contexto de dos ámbitos mencionados, deterioro y riesgos. (11)

#### Reducir el deterioro:

- Prevenir síntomas crónicos y problemáticos (tos o falta de aire en el día, en la noche o después del esfuerzo).
- Exigir el uso poco frecuente menor o igual a dos días a la semana de SABA para el alivio rápido de los síntomas.
- Mantener una función pulmonar normal
- Mantener los niveles de actividad normal (incluyendo ejercicio y otras actividades físicas y asistencia al trabajo o escuela).

#### Reducir el riesgo:

- Prevenir las exacerbaciones recurrentes de asma y reducir al mínimo la necesidad de visitas a urgencias y hospitalizaciones.
- Evitar la pérdida progresiva de la función pulmonar.
- Proporcionar la farmacoterapia óptima con efectos adversos mínimos o ninguno.(11)

### 2.2.10 Clasificación por niveles de control según GINA (2)

	<b>Controlada</b>	<b>Parcialmente controlada</b>	<b>No controlada</b>
<b>Síntomas diurnos</b>	Ninguno (menor 2 veces semana)	mayor 2 veces semana	más de 3 características de asma parcialmente controlada presentes en cualquier semana
<b>Limitación de actividades</b>	Ninguna	Cualquiera	
<b>Síntomas nocturnos/despertares</b>	No	Cualquiera	
<b>Tratamiento de rescate</b>	Ninguno (menor 2 veces semana)	mayor 2 veces semana	
<b>Función pulmonar (FEM o FEV1)</b>	Normal	menor 80% predicho o del mejor valor personal	
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	menos 1 vez al año	

Fuente: GINA

En la práctica clínica hay un grupo de pacientes en quienes no es posible controlar el asma y, aun cuando reciben dosis altas de los medicamentos recomendados por las guías clínicas de asma, continúan sin mejoría de los síntomas ni de la función pulmonar, con afectación considerable de su calidad de vida.

La OMS clasifica el asma grave en tres tipos: 1) asma grave no tratada, 2) asma grave difícil de tratar y 3) asma grave resistente al tratamiento. (2)

Asma grave por tratamiento inadecuado: “asma que no es tratada en forma apropiada por fallas en su diagnóstico y tratamiento médico o porque no es posible el acceso a la medicación necesaria para su óptimo control”.

Asma grave difícil de tratar: “asma que no tiene respuesta aparente al tratamiento, pero que, cuando el manejo es optimizado, se obtiene el control adecuado de la enfermedad”.

En esta categoría, el pobre control es secundario a un inadecuado diagnóstico de condiciones comórbidas, pobre adherencia al tratamiento, deficiencias técnicas en el uso de los dispositivos inhalatorios y Aero cámaras y factores ambientales y psicosociales.

Asma grave resistente al tratamiento: “asma que permanece en categoría de grave a pesar del uso de las más altas dosis de medicamentos disponibles (incluso esteroides orales) o que solo puede controlarse con el máximo nivel de terapia para el asma con un riesgo inaceptable de efectos adversos”.

También denominada “asma refractaria al tratamiento” o “asma cortico-resistente” representa la categoría que engloba con mayor fidelidad el concepto de ADC. Se sugiere que todo niño con asma que no puede ser controlado con medicación convencional según las pautas dictadas por las guías clínicas vigentes para la edad correspondiente, debiera calificarse como “asma grave problemática” y ser derivado al especialista. (2)

### **2.2.11 Objetivo de tratamiento y su evaluación**

La evaluación del control del asma se basa en aspectos clínicos y pruebas de función pulmonar, sin embargo, estudios han demostrado que la selección de los criterios de control del asma entre los médicos varía y no siempre son compatible con las guías asma, por lo que los cuestionarios

son herramientas útiles, ya tienen estandarizados los criterios a incluir en la evaluación, siendo estos los recomendados por las guías.

### **2.2.11.1 Childhood asthma control test (C-ACT)**

El test de control de asma en niños, C-ACT por su sigla en inglés (childhood asthma control test) (anexo 2) es un instrumento diseñado para aplicar a niños entre 4 y 11 años y sus padres/cuidadores, evaluando las últimas 4 semanas. Inicialmente fue de 21 ítems con el que se realizó un estudio de validación en el cual se le aplicó el instrumento a 343 niños con asma y sus cuidadores, luego de realizar un análisis de regresión logística se llegó a seleccionar 7 ítems, 4 reportados por los niños y 3 por los cuidadores, en base a su capacidad para predecir el control de asma teniendo como punto de corte para ser seleccionado tener una  $p=0,10$  ó  $p<0,10$ .

Los ítems respondidos por los niños tienen 4 posibilidades de respuesta con una escala visual análoga para que puedan identificar, a través de la presentación de caras dibujadas, cómo se sienten en distintas circunstancias por su asma, los de los padres/cuidadores tienen 6 opciones de respuesta y evalúa el número de días que presentaron síntomas diurnos, nocturnos y sibilancias en las últimas 4 semanas. Los resultados van desde 0-27, un puntaje de 19 o menor es indicativo de asma no controlada con una sensibilidad y especificidad de 68% y 74% respectivamente. Los resultados se correlacionan con VEF1 pre y post broncodilatador así: un resultado bajo ( $<19$ ) se correlaciona con VEF1 menor del 60% del predicho y resultados mayores con VEF1 mayor del 80% del predicho. El rango entre 18 y 22 demostró tener la mayor área bajo la curva con sensibilidad entre 63 y 92% y especificidad entre el 42 y el 80%. La selección del punto de corte fue basada en: balance entre sensibilidad y especificidad, alta sensibilidad para identificar con precisión los pacientes no controlados, alta área bajo la curva y porcentaje correctamente clasificado y validez clínica. El C-ACT es una herramienta precisa y fiable para evaluar el control del asma en niños de 4-11 años. Como un simple cuestionario autoadministrado, es conveniente para la práctica clínica como en investigación. Su objetivo es para complementar las pruebas de función pulmonar y otras evaluaciones de los proveedores de salud y está en consonancia con los criterios definidos por NAEPP y GINA. Está diseñado para mejorar la comunicación del control del asma entre los niños y sus padres / cuidadores, así como para proporcionar rápidamente la información y una imagen completa de nivel de control de asma al médico tratante sirviendo como herramienta complementaria en la evaluación clínica. Sin embargo, los factores culturales pueden influir en algunas respuestas, particularmente cuando se traduce a otros idiomas es por esto que debe ser validada transculturalmente para asegurar su

utilidad en el nuevo medio en el que se va a utilizar, la versión original fue desarrollada y validada en inglés en Norteamérica, ha sido adicionalmente validada en Turquía, China, la versión en español en Uruguay y la versión web en Holanda. Sus derechos de autor pertenecen a GlaxoSmithKline y fueron ellos quienes realizaron la traducción y retro-traducción al español.

**a. Propiedades psicométricas de una prueba :** La validez de una herramienta, entendida como la capacidad que tiene esta de medir lo que quiere medir y no otra cosa, importante tanto desde el punto de vista clínico como experimental, tiene varias características, propiedades psicométricas, que se deben medir, entre ellas, *validez de criterio* que evalúa si la herramienta funciona de manera similar a otros instrumentos validados, debe compararse la escala que se está validando, con un patrón de oro que debería ser la mejor escala disponible en el área de aplicación clínica; la *validez de constructo* en la cual se determinan los factores que mide la escala y se comparan con otros instrumentos, ya validados, que midan estos factores. La *validez de sensibilidad al cambio* es importante cuando la herramienta aplicada se utiliza para cuantificar atributos y su cambio posterior a una intervención, esto nos certifica que la escala es buena para medir estos atributos e identifica los cambios en ellos luego de una intervención, la estrategia más utilizada para su validación es la comparación del puntaje inicial con uno posterior en el cual se ha documentado por otra herramienta que hay un cambio. La *confiabilidad test-re-test* entendida como la capacidad de la herramienta de mantener un resultado similar al ser aplicada en otro momento sin que la condición medida haya cambiado. Dentro de la búsqueda realizada en la literatura, no encontramos una validación de la versión en español del C-ACT en nuestro medio y teniendo en cuenta la alta prevalencia de la enfermedad en nuestro país vemos la necesidad de contar con esta herramienta validada para ser usada en nuestros pacientes como parte de la evaluación del control de su patología, así como para ser usada en investigación

## **2.3 ASMA DE DIFÍCIL CONTROL (ADC)**

“Asma no controlada que puede implicar riesgo de frecuentes y graves exacerbaciones (incluso riesgo fatal) y/o reacciones adversas a la medicación utilizada con morbilidad crónica que incluye afectación de la función pulmonar o reducción del desarrollo pulmonar”. (2)

### **2.3.1 Factores de Riesgo**

Entre los factores más comunes se encuentran los siguientes: coexistencia de otras enfermedades, desapego al tratamiento, alteraciones conductuales y psicológicas, y la dificultad de acceso a los servicios médicos. (2)

a. **Enfermedades alérgicas:** como también antecedentes familiares atópicos son factores de riesgo para el desarrollo de asma. Se ha informado que cerca del 80% de los pacientes asmáticos es alérgica a Aero-alérgenos. (2)

b. **Adherencia terapéutica:** la falta de observancia del tratamiento cerca del 50% de los pacientes con asma es una de las principales causas. Es más común el desapego terapéutico es más común en las mujeres y se relaciona con un mayor número de hospitalizaciones y deterioro de la calidad de vida. (2)

c. **Factores psicosociales:** se han vinculado depresión, ansiedad y negación, lesiones auto infligidas, inasistencia a las consultas programadas, egresos voluntarios del hospital, uso de psicotrópicos, toxicomanías, desempleo, marginalidad, abuso y maltrato en la infancia, disfunción familiar y una inadecuada relación médico paciente. En niños, los problemas conductuales y emocionales, como el aislamiento, la depresión y la somatización, son significativos y se relacionan con una baja calidad de vida. Mientras más complejos los problemas, mayor es la gravedad del asma debido a una mala adherencia terapéutica y mecanismos neuroinmunoendocrinos. (2)

d. **Obesidad:** esta ejerce efectos mecánicos en la función pulmonar e induce un estado proinflamatorio sistémico que puede afectar las vías respiratorias y vincularse con otras comorbilidades que dificultan el control del asma. (2)

e. **Reflujo Gastroesofágico:** el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante ocho semanas redujo los síntomas en 75% de los casos. (2)

f. **Otros factores:** El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el asma grave en adultos. En los pacientes asmáticos de minorías étnicas, quienes viven en marginalidad social, y en los adolescentes y adultos jóvenes, es menos probable que tengan un tratamiento formal del asma, recurren más a la atención médica como un recurso de urgencia y consumen de modo más frecuente los fármacos de rescate. (2)

### 2.3.2 Factores económicos y productividad

Los componentes son: 1) los costos del sistema de productos farmacéuticos de prescripción, hospitalizaciones, y de los gastos hospitalarios. 2) las pérdidas de productividad: tiempo fuera del

trabajo, el coste de oportunidad de cuidado informal, y los costes administrativos. 3) otros gastos financieros incluyen programas del gobierno, cuidado formal y de los cuidados al viajar. (12)

El deterioro de la productividad, el ausentismo laboral, y el ausentismo escolar fue casi el doble en asma leve; una disminución de la productividad del 10% puede predecir la asistencia a servicios de urgencias y hospitalización por asma en los siguientes 12 meses. Estos casos utilizan el 80% del costo de la atención, y la atención de pacientes con asma no controlada cuesta el doble que del asma controlada. (2)

### **2.3.3 Características clínicas**

Lactante (0 a 2 años) y preescolar (3 a 5 años): las dificultades diagnósticas de asma en esta edad se potencian por el conocimiento parcial de los mecanismos etiopatogénicos y la mayor posibilidad de diagnósticos diferenciales. (3)

Hay limitación objetiva de la obstrucción bronquial, su reversibilidad y para el estudio de marcadores de la inflamación y el fenotipo clínico (viral o desencadenante múltiple) o evolutivo (transitorio, de comienzo tardío o persistente). Las infecciones virales, especialmente Rinovirus, son causa frecuente de exacerbaciones. (3)

Escolar (6 a 12 años): presenta características fenotípicas distintivas que los síntomas a menudo son precipitados por el ejercicio, la sensibilización alérgica se torna más relevante y la valoración de la función pulmonar y el estudio de la inflamación de la vía aérea con más factibles. (3)

Adolescentes (12 a 17 años): la expresión clínica puede ser variable, más frecuente en el sexo femenino. Factores psicológicos son fuertes agravantes, dificulta el tratamiento, su cumplimiento y por ende el control. (3)

### **2.3.4 Fenotipos de asma de difícil control**

En niños se han descrito seis fenotipos: 1) sensible a los corticoesteroides, eosinofílico resistente a los corticoesteroides, con inflamación eosinofilia sin síntomas, resistente a los corticoesteroides con inflamación neutrofílica, con hiperreactividad persistente no inflamatoria y con limitación persistente del flujo aéreo. (3)

Los eosinófilos no son siempre las células predominantes. Un incremento en el número de neutrófilos, con o sin eosinofilia o formas pauci granulocíticas se ha encontrado en esputo de asma grave y persistente y si se relaciona con formas más graves y refractarias de obstrucción crónica de la vía aérea. (3)

Al clasificarlos teniendo en consideración la refractariedad en la respuesta a esteroides destacan los siguientes:

- Asma de difícil control resistente a los corticoides con inflamación eosinofílica: niños que presentan inflamación endobronquial predominantemente eosinofílica pero que permanecen sintomáticos aun con dosis elevadas de esteroides inhalatorios.
- Asma de difícil control resistente a los corticoides con inflamación eosinofílica: niños que presentan inflamación endobronquial predominantemente eosinofílica pero que permanecen sintomáticos aún con dosis elevadas de esteroides inhalatorios.
- Asma de difícil control resistente a los corticoides con inflamación neutrofílica: los biomarcadores de inflamación eosinofílica están ausentes y existe predominio de neutrófilos en esputo inducido o biopsia endobronquial. Está frecuentemente asociado al sexo femenino, obesidad, reflujo gastroesofágico y ausencia de atopía, con asma grave refractaria a esteroides. (3)

**2.3.5 Diagnóstico** Muchas enfermedades simulan ADC, y otras condiciones pueden exacerbarla; por lo que se debe evaluar diferentes aspectos del paciente y de su evolución para confirmar la presencia de asma y descartar otras enfermedades. (3)

La magnitud de tratamiento requerido, la persistencia de síntomas y la limitación del flujo aéreo son parámetros importantes para realizar el diagnóstico correctamente. (3)

### 2.3.6 Diagnósticos Diferenciales

Fibrosis Quística	Alveolitis alérgica extrínseca (neumonitis de hipersensibilidad)
Bronquiectasias	Rinosinusitis
Estenosis traqueales	Pólipos nasales
Tumores traqueales	Reflujo gastroesofágico
Cuerpo extraño	Apnea obstructiva durante el sueño

Disfunción de cuerdas vocales	Obesidad
Hiperventilación	Menstruación
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Enfermedades psiquiátricas
Secuelas de tuberculosis	Tabaquismo
Traqueobroncomalacia	AINE, estrógenos, IECA y bloqueadores beta
Insuficiencia cardíaca	Ambiente psicosocial.

Fuente: Asma de difícil control en niños y adolescentes: estrategias diagnóstico-terapéuticas (3)

### 2.3.7 Exclusión de otros diagnósticos

Debe recordarse que la solicitud de estudios complementarios deberá estar siempre basada en una historia clínica y un examen físico minucioso. Se sugiere efectuar radiografía de tórax, test del sudor y tomografía computarizada de alta resolución cuando se sospechen lesiones asociadas (bronquiectasias, malformaciones congénitas y compromiso intersticial pulmonar. También se excluirá tuberculosis efectuando prueba de tuberculina y cultivos para micobacterias; podrá considerarse biopsia y medición de óxido nítrico nasal para descartar disquinesia ciliar primaria. (3)

En infecciones recurrentes se descartarán inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, evaluar las inmunoglobulinas G (M, A y E). Se podrá incluir antígenos comunes y serología para VIH. (3)

El diagnóstico de Asma de Dificil Control en un niño se establece cuando el asma esta fuera de control, aún con el tratamiento recomendado para el nivel 4 de GINA, con dosis de 800 mcg de Budesonida/día (1000mcg de beclometasona o 500mcg de fluticasona) junto con LABA, y cuando se administran broncodilatadores de acción corta más de 3 veces a la semana, con ausentismo escolar de más de cinco días/trimestre o sibilancias más de una vez por mes, tras descartar otras causas. Los niños con ADC requieren más consultas, reciben tratamientos complejos y se hospitalizan con mayor frecuencia. (3)

### 2.3.8 Otros auxiliares diagnósticos

La cuantificación de FENO es un procedimiento no invasivo, se reconoce indirectamente la inflamación de las vías aéreas. Los niveles elevados de óxido nítrico se relacionan con un proceso inflamatorio derivado de la actividad eosinofílica en los bronquios. En asma grave y un FENO

mayor a 35 ppb presentan obstrucción bronquial grave, sobre distensión pulmonar, mayor frecuencia en el uso de corticoesteroides orales y asistencia servicios de urgencias. Esta permite diferencias asma de otras enfermedades, predice la respuesta al tratamiento con corticoesteroides inhalados, identifica recaídas y pérdida del control, detecta el desapego al tratamiento e identifica el efecto de las medidas de control ambiental de alérgenos. (2)

### 2.3.9 Criterios para la identificación de niños con asma grave

Criterios	Descripción
Criterios mayores (todos requeridos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico certero y certificado de asma</li> <li>• Administración de altas dosis esteroides de inhaladores por al menos 6 meses en el año precedente a la combinación con LABA y/o LTRA</li> </ul>
Criterios menores (al menos uno requerido)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos una hospitalización de emergencia</li> <li>• Al menos dos visitas ambulatorias a salas de emergencia</li> <li>• Necesidad de al menos un ciclo de esteroides orales</li> <li>• Al menos doce exacerbaciones de asma por año o síntomas continuos por al menos 3 meses</li> <li>• Síntomas que limitan las actividades diarias más de dos veces a la semana por lo menos 3 meses consecutivos</li> <li>• Síntomas nocturnos más de dos veces por semana por al menos tres meses consecutivos</li> <li>• Obstrucción bronquial permanente: Score Z post broncodilatador menor a 1.96 para FEV1 aún después de la utilización de un ciclo de esteroides orales.</li> </ul>

Fuente: Asma de difícil control en niños y adolescentes: estrategias diagnóstico-terapéuticas (3)

### **2.3.10 Evaluación de la respuesta a corticoides**

Permite confirmar el diagnóstico de asma grave y medir la capacidad de respuesta del paciente a este tratamiento. Administrar 1mg/kg/día de prednisolona (max. 60mg/día) durante 2 semanas y evaluar antes y después la calidad de vida mediante cuestionarios validados (ACT, ACQ), la función pulmonar y los marcadores de la inflamación. Una respuesta completa se considera si hay mejoría en el cuestionario de calidad de vida, uso de broncodilatadores menos de tres veces por semana, normalización o aumento de más del 20% del VEF1 pre-broncodilatador y, si se pudo evaluar inflamación celularidad en el esputo inducido y FENO normales. La falta de respuesta en estos parámetros deberá considerarse respuesta negativa a los corticoides. (3)

### **2.3.11 Tratamiento**

Un importante porcentaje puede reclasificarse mediante una optimización diagnóstica y terapéutica logrando controlar la enfermedad utilizando tratamiento convencional de máxima intensidad con corticoesteroides inhalados a altas dosis, broncodilatadores de acción prolongada y/o antileucotrienos como se sugiere el cuarto escalón de la clasificación del GINA. (3)

En asma grave resistente al tratamiento, cuando persisten la gravedad y las dificultades para lograr el control a pesar del uso de las más altas dosis de medicamentos disponibles, aún con esteroides orales, o que se logra controlar, pero con el máximo nivel de terapia pero con un riesgo inaceptable de existencia de efectos adversos, se considerará la necesidad de definir con claridad el fenotipo y evaluar otras alternativas farmacológicas. (3)

De acuerdo con las guías GINA, el nivel 5 de tratamiento, debe iniciarse dosis bajas de corticoesteroides orales (prednisolona a 1mg/kg/día en niños y 40mg/día en adultos, durante dos a cuatro semanas). (3)

Se recomienda corticoesteroides inhalados en dosis altas (beclometasona mayor a 1000mcg/día o su equivalente de corticoesteroides inhalados) y agonistas adrenérgicos B2 de acción prolongada dos veces al día. (3)

Algunos pacientes pueden mostrar resistencia a los corticoesteroides debido a alteraciones farmacocinéticas (Absorción inadecuada, defectos enzimáticos, aclaramiento rápido e interacciones medicamentosas); anatómicas (remodelación bronquial); moleculares/genéticas

(mutaciones del receptor de corticoesteroides, conformacionales, de número, isoforma, translocación o factores de transcripción); inflamatorias (aumento de IL-2, IL-4, IL-13, TNF  $\alpha$ , metaloproteasas, tabaquismo). Estas alteraciones y el perfil neutrofílico en esputo inducido pueden explicar un porcentaje considerable de casos de resistencia al tratamiento. (3)

#### **a. Anticuerpos anti-IgE**

##### **Omalizumab**

Es el primer anticuerpo monoclonal, diseñado para el tratamiento del asma; este contiene 95% de secuencias humanas y 5% murínicas. (2)

Este evita que se una la Inmunoglobulina E a los receptores de alta afinidad en los mastocitos, con lo cual previene su desgranulación. Se logra la disminución de las concentraciones de IgE de 90 a 99%. Asimismo, disminuye la expresión de los receptores de IgE (FC $\epsilon$ RI) en mastocitos y basófilos. (3)

El mecanismo de acción es el siguiente: reduce los factores: IgE circulante, la densidad de receptores de IgE, la activación de mastocitos y basófilos, reduce la presentación de antígenos facilitada por IgE por las células dendríticas, de los mediadores pro-inflamatorios y de moléculas de adhesión como ICAM-1 y de la síntesis de IgE hacia niveles no atópicos. (3)

En el estudio SOLAIR se demostró que el tratamiento con Omalizumab contribuyó significativamente a la mejoría clínica tanto de los síntomas del asma como de la rinitis alérgica. Tener en cuenta que es una terapéutica de adición para mejorar el control del asma en niños mayores de 6 años. (3)

##### **Criterios para la indicación de Omalizumab (3)**

1. Asma alérgica grave persistente mediada por IgE
2. Test cutáneos positivos a IgE específica positiva en test in vitro para aeroalérgenos perennes
3. Síntomas frecuentes durante el día o la noche que ocasionan despertares nocturnos
4. Múltiples y documentadas exacerbaciones graves de asma pese al uso diario de alta dosis de esteroides inhalatorias y broncodilatadores de acción larga.

La dosis del Omalizumab debe individualizarse según la concentración de IgE sérica total y el peso del paciente y se administra de vía subcutánea cada 2 o 4 semanas. Las concentraciones séricas deben fluctuar entre 30 y 1500 IU/ml. Una vez se ha logrado el control del asma, no se recomienda reducir la dosis personalizada del Omalizumab porque puede propiciar la pérdida del control. (2)

**b. Efectos Adversos**

Al igual que cualquier proteína, pueden ocurrir reacciones alérgicas locales o sistémicas, incluyendo la anafilaxis, y como todo anticuerpo monoclonal humanizado derivados de ADN recombinante, pueden desarrollar anticuerpos contra Omalizumab. (1)

Infecciones o infestaciones No común Raras	Faringitis Infestaciones parasitarias
Trastornos del sistema inmunitario Raras	Reacción anafiláctica y otros procesos alérgicos
Trastornos del Sistema Nervioso Comunes No Comunes	Cefalea Mareo, somnolencia, parestesia, síncope
Trastornos Vasculares No comunes	Hipertensión postural, crisis vasomotoras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos No Comunes Raras	Tos y broncoespasmo alérgico Edema laríngeo
Trastornos Gastrointestinales Comunes No Comunes	Dolor abdominal alto Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos No Comunes	Urticaria, exantema, prurito, fotosensibilidad

Comunes	Angioedema
Trastornos generales y afección en el sitio de administración	Fiebre
Muy Comunes	Reacciones en el sitio de inyección, dolor, eritema, prurito y edema
Comunes	
No comunes	Aumento de peso, fatiga, brazos edematizados, enfermedad seudogripal

**Fuente:** Nuevas Alternativas en el tratamiento del asma de difícil control: paso 5, Hospital Central Militar (1)

### 8.3.11.1 Pasos Terapéuticos en el manejo del Asma

Reducir			Aumentar	
PASOS TERAPÉUTICOS				
Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	Paso 5
Educación sobre el asma				
Control del medio				
Agonistas B2 de acción rápida a demanda	Agonistas B2 de acción rápida a demanda			
Controlador Opciones	SELECCIONAR UNO	SELECCIONAR UNO	SELECCIONAR UNO	SELECCIONAR UNO
	GI en dosis bajas	GI en dosis bajas más agonistas B2 de acción prolongada	GI en dosis intermedias o altas más agonista B2 de acción prolongada	Glucocorticoesteroide por vía oral (dosis más baja)
	Modificador de los leucotrienos	GI en dosis intermedia o alta	Modificador de los leucotrienos	Tratamiento anti-IgE
		GI en dosis bajas mas modificador de los leucotrienos	Teofilina de liberación sostenida	
		GI en dosis bajas más teofilina de liberación sostenida		

**Fuente:** Tratamiento del asma persistente y de difícil control, Revista Alergia México, 2011.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 General**

3.1.1 Describir las características clínicas del paciente con asma de difícil control, tratado con Omalizumab.

#### **3.2 Específicos**

3.2.1 Clasificar a los pacientes con asma de difícil control según sexo, edad.

3.2.2 Establecer la concentración basal de IgE (UI/ml) para determinar la dosis y frecuencia de administración de Omalizumab.

3.2.3 Clasificar a los pacientes por niveles de control -GINA- previo y posterior al tratamiento con Omalizumab.

3.2.4 Determinar el número de ingresos hospitalarios previo y posterior al tratamiento con Omalizumab.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Tipo y Diseño de Investigación**

Descriptivo, ambispectivo

### **4.2 Población y muestra**

#### **4.2.1 Población o Universo:**

Pacientes de sexo masculino y femenino, mayores de 5 años y/o con peso mayor de 20kg con diagnóstico de asma de difícil control que estén en tratamiento con omalizumab.

#### **4.2.2 Muestra:**

Toma de muestra a conveniencia; del número de pacientes en tratamiento con Omalizumab, se tomó a la población total que lleno los criterios de inclusión.

### **4.3 Selección de sujetos de estudio**

#### **4.3.1 Criterios de Inclusión:**

Pacientes de sexo masculino y femenino de 5 años y mayores de 5 años, que recibieron tratamiento con Omalizumab durante los años 2011 al año 2018, que cumplan con las siguientes características:

- ✓ Utilización de beta 2 de acción prolongada en combinación con dosis elevadas de esteroide inhalado.
- ✓ Utilización de inhibidores de leucotrienos.
- ✓ Utilización de beta 2 de acción corta por crisis, además de la terapia antes descrita.
- ✓ Utilización de 3 o más dosis de esteroide sistémico en 6 meses.
- ✓ Pacientes a quienes se haya descartado comorbilidades como reflujo, sinusitis, inmunodeficiencias.
- ✓ Historia o documentación de asma atópica.

#### 4.3.2 Criterios de Exclusión:

- ✓ Pacientes con asma y otras comorbilidades.

#### 4.4 Unidad primaria de muestreo

Pacientes mayores de 5 años y/o con peso mayor a 20kg con diagnóstico de asma de difícil control vistos en la clínica de Neumología pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

#### 4.5 Unidad de Análisis:

Datos clínicos y terapéuticos registrados en el expediente clínico del paciente.

#### 4.6 Unidad de Información:

Pacientes mayores de 5 años que asistan a la consulta externa de Neumología Pediátrica en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

#### 4.7 Definición y Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Instrumento
Sexo	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombres y mujeres	Dato de paciente establecido, Masculino y Femenino	Independiente	Nominal	Boleta de recolección
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado	Datos de la edad anotado en el expediente clínico	Independiente Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección
Peso	Volumen del cuerpo expresado en kilogramos	Datos del peso anotado en el expediente clínico	Independiente Cuantitativa Continua	Razón	Boleta de recolección
Niveles de Control	Grado en que se observan los efectos del asma en el paciente o en que han sido reducidos o eliminados por el tratamiento.	Controlado Parcialmente Controlado No Controlado	Dependiente	Nominal	Boleta de recolección

Inmunoglobulina E	Anticuerpo, está implicada en la alergia y en la respuesta inmune efectiva, se une a receptores en mastocitos, eosinófilos, y basófilos, induce la liberación de citocinas y moléculas proinflamatorias.	Nivel de IgE tomadas en pacientes con asma de difícil control, previo al tratamiento con Omalizumab	Independiente Cuantitativa Continua	Razón	Boleta de recolección
Mejoría Clínica	Alivio o mejora que se produce en el curso de una enfermedad o de un proceso doloroso.	Disminución de síntomas frecuentes durante el día o la noche y número de exacerbaciones.	Dependiente	Nominal	Boleta de recolección
Ingresos Hospitalarios	Ingreso por la unidad de emergencias en un estado de salud grave, sea porque padeció un accidente o se descompensó a raíz de una enfermedad.	Número de ingresos hospitalarios previo al uso de Omalizumab y posterior al uso de Omalizumab	Independiente Cuantitativa discreta	Razón	Boleta de recolección

#### 4.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

##### 4.8.1 Técnica

Se captaron en la clínica de Consulta Externa de Neumología Pediátrica a los pacientes con asma de difícil control quienes fueron tratados con Omalizumab; efectuándose la revisión de sus expedientes clínicos de los años 2011 al año 2018.

##### 4.8.2 Procedimientos:

Se procedió a solicitar los expedientes en Registros Médicos de Pediatría; y se realizó la revisión de cada expediente clínico, obteniendo las variables del estudio; como también nuevos pacientes con asma de difícil control tratados con Omalizumab en la consulta externa de Neumología Pediátrica, se describió las características clínicas epidemiológicas de estos pacientes, luego se procedió a la revisión de la respuesta clínica por medio de ACT (Asma Control Test), determinando el nivel de control establecido por GINA, previo y después del uso de Omalizumab.

### **4.8.3 Instrumento:**

- Expediente clínico de pacientes tratados con Omalizumab.
- ACT (Asma Control Test)
- Clasificación por niveles de control GINA

## **4.9 Plan de procesamiento y análisis de datos**

### **4.9.1 Plan de procesamiento**

Se obtuvo la información en el expediente clínico del paciente, y la realización del Asthma Control Test; se realizó una base de datos en Microsoft Excel, relacionando las variables de sexo, edad, peso, GINA, IgE, mejoría clínica, ingresos hospitalarios y niveles de control; obteniendo las características clínicas previo al uso de Omalizumab como después de este en los pacientes tratados; se evaluó la respuesta clínica por medio de ACT (Asma Control Test).

### **4.9.2 Plan de análisis**

Se efectuó estadística descriptiva para el manejo de la información, utilizándose frecuencias y porcentajes con cruce de variables, a los datos cuantitativos como la edad y niveles de IgE, se le aplicó medidas de tendencia central.

### **4.10 Límites de la Investigación**

Falta de datos en expediente clínico de pacientes con asma de difícil control tratados con Omalizumab, y falta de expedientes clínicos de pacientes tratados al inicio del programa; por lo cual fue dificultoso la descripción de las características clínicas y por lo tanto así determinar el nivel de control según GINA; por lo que se excluyó pacientes en los que no se logró obtener las variables.

Edad de los pacientes, ya que el tratamiento de los pacientes se limita hasta los 7 años en los hijos de los afiliados, según las normativas vigentes en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; exceptuando lo establecido en el pacto colectivo, donde los hijos de los trabajadores se atienden hasta los 12 años de edad.

#### 4.11 Aspectos éticos de la investigación

Categoría I (sin riesgo): Comprende los estudios que utilizan técnicas observacionales, con las que no se realiza ninguna intervención o modificación con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan de dicho estudio.

## V. RESULTADOS

### CUADRO No. 1

Sexo y edad de pacientes con asma de difícil control tratados con Omalizumab

Edad en años	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
5 - 6	9	38	7	30	16	68
7 - 8	3	12	2	8	5	20
9 - 10	2	8	0	00	2	8
11 - 12	1	4	0	00	1	4
<b>Total</b>	15	62	9	38	24	100

Fuente: Instrumentos de Recolección de Datos

### CUADRO No. 2

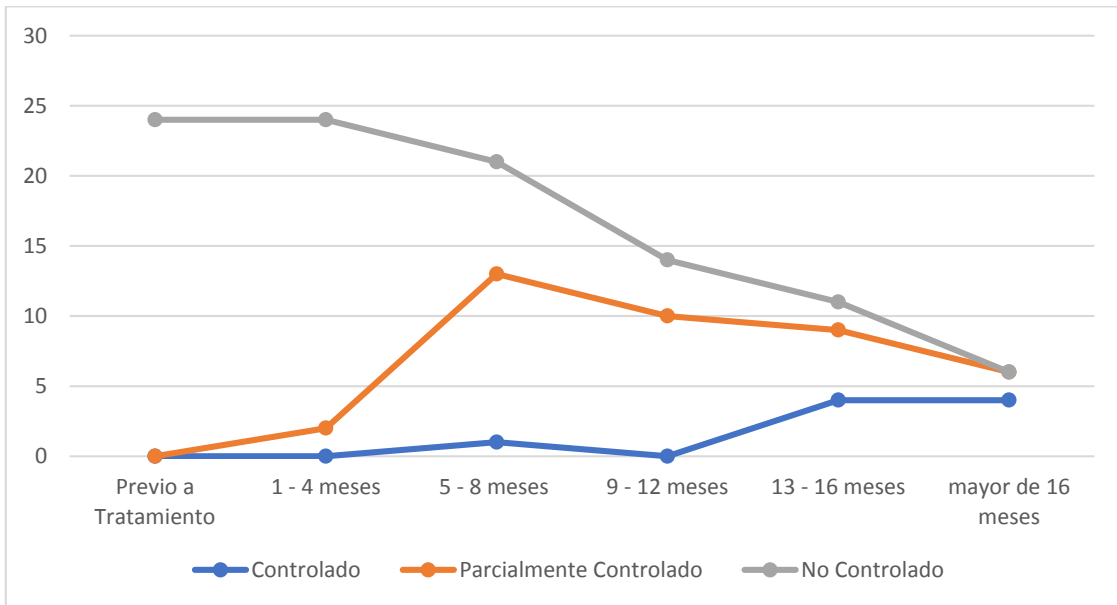
Niveles de IgE en pacientes previo al tratamiento con Omalizumab

Niveles de IgE	Masculino	Femenino	Total	
			No.	%
<b>30 - 400</b>	6	9	15	63
<b>401 - 800</b>	3	0	3	12
<b>801 - 1200</b>	4	0	4	17
<b>1201 - 1500</b>	2	0	2	8
<b>TOTAL</b>	15	9	24	100

Fuente: Instrumentos de Recolección de Datos

### GRÁFICA No. 1

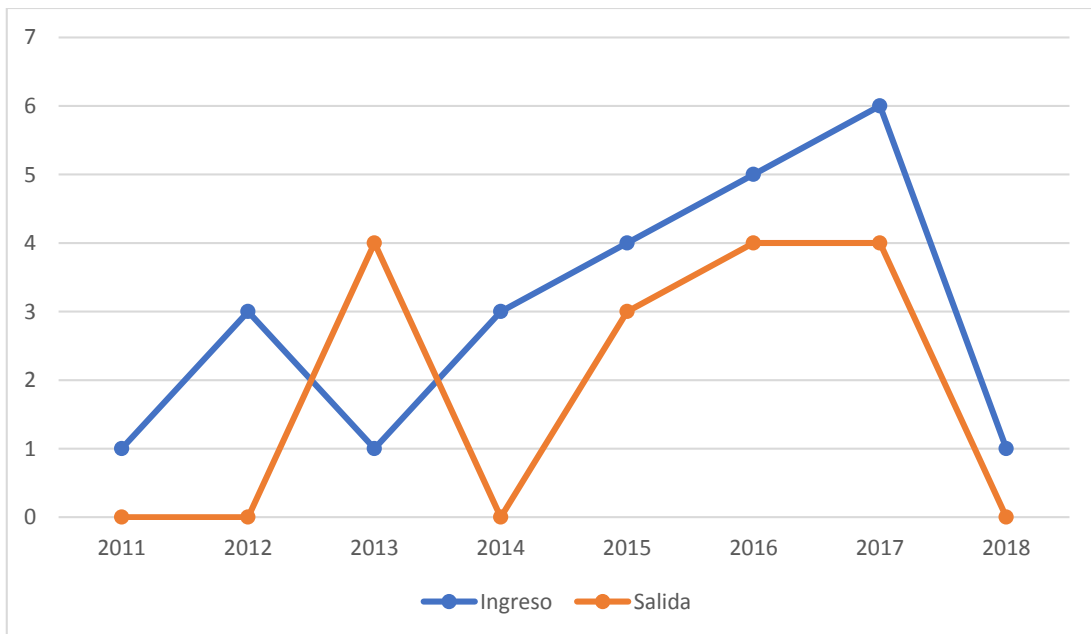
**Clasificación por niveles de control según GINA  
Distribuidos por meses post tratamiento**



Fuente: Instrumentos de Recolección de Datos

### GRÁFICA No. 2

**Ingreso y salida del protocolo de pacientes tratados con Omalizumab**



Fuente: Instrumentos de Recolección de Datos

### **CUADRO No. 3**

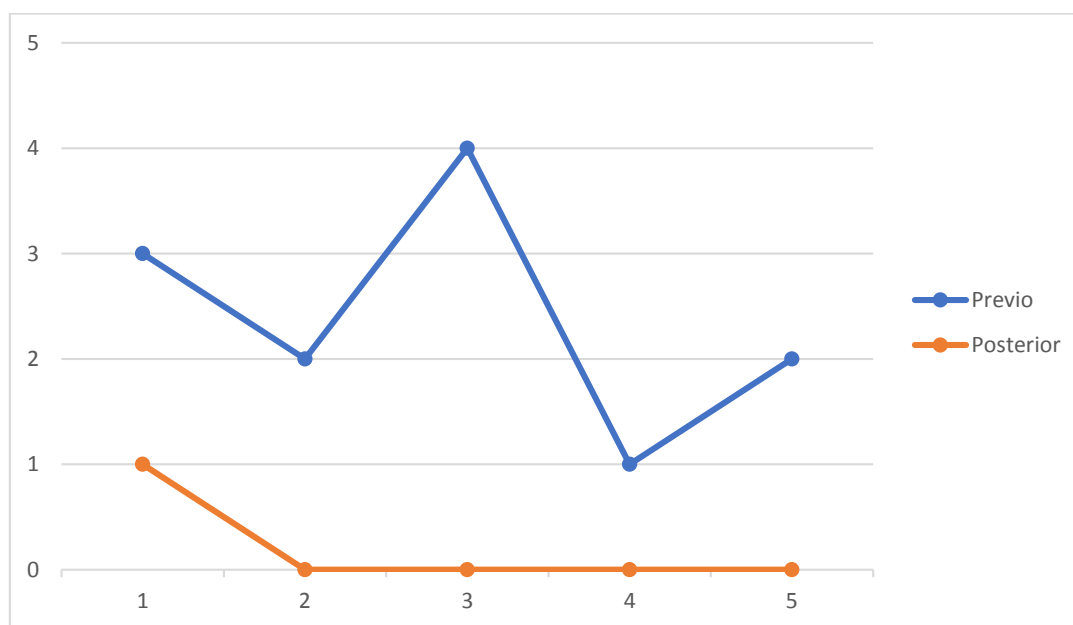
**Número de ingresos hospitalarios de pacientes, previo y posterior a tratamiento con Omalizumab**

No. de Ingresos	Antes de tratamiento		Después de Tratamiento	
	No.	%	No.	%
0	12	50	23	96
1	3	12	1	4
2	2	8	0	0
3	4	17	0	0
4	1	4	0	0
5	2	9	0	0
<b>TOTAL</b>	24	100	24	100

Fuente: Instrumentos de Recolección de Datos

### **GRÁFICA No. 3**

**Número de ingresos hospitalarios de pacientes, previo y posterior a tratamiento con Omalizumab**



Fuente: Instrumentos de Recolección de Datos

## VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se estima que cerca de 300 millones de personas en el mundo tienen asma, el AIRLA (Asthma Insight and Reality in Latin America) determinó que el 5-15% de asmáticos sufrían síntomas graves, y el asma de difícil control esta presentes en el 10% de la población asmática, este 10% son aquellos pacientes con asma severa persistente o asma no controlada; datos del IMSS indican una prevalencia de esta de aproximadamente del 5% de los casos de asma y es menos frecuente en los niños.

El Omalizumab se introduce al listado básico de medicamentos del IGSS, en el año 2010 para Neumología de Adultos; y hasta el año 2011, se introduce en los medicamentos codificados para pacientes en edad pediátrica. Se documentaron 24 pacientes con asma de difícil control que cumplieron con los criterios de inclusión; en el año 2011 ingresa para tratamiento con Omalizumab 1 paciente; durante el año 2012 ingresan para tratamiento 3 pacientes; el año 2013 ingresa para tratamiento 1 paciente y salen 4 pacientes; en el año 2014, ingresan para tratamiento 3 pacientes; año 2015, ingresan para tratamiento 4 pacientes y salen 3 pacientes; en el año 2016, ingresan para tratamiento 5 pacientes y salen del 4 pacientes; y durante el año 2017 ingresan 6 pacientes para tratamiento con Omalizumab y salen 4 pacientes. Obteniendo un predominio de la población en el sexo masculino con 62% y femenino 38%.

La incidencia de esta enfermedad se aumenta en niños y disminuye en personas mayores de 15 años presentándose en menor frecuencia; el estudio ISAAC demuestra que hay un aumento en América Latina de asma 0.21% por año en la población escolar de menor edad, en el estudio se encontró que el 68% de la población es mayor a 5 años, con la aclaración que la consulta externa en el Instituto aborda las edades entre 5 -7 años, al cumplir los 7 años los pacientes ya no tienen acceso debido a la actual normativa vigente en la institución. Los criterios para la colocación del anticuerpo monoclonal inician con la determinación de un asma de difícil control, que el paciente tenga 5 años, peso mayor o igual a los 20 kg y niveles de IgE elevados, por lo que limita aún más la población. Coincidiendo con las estadísticas mundiales, en el estudio ISAAC donde el asma en el niño pequeño y en el escolar, es más frecuente en varones, con una relación que varía entre 1.2:1 y 1.5:1.

La dosis apropiada y la frecuencia de administración de Omalizumab, se determina a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (kg); el laboratorio clínico del instituto maneja valores normales de 0.0 a 120.0 UI/ml; pero para

el inicio del uso del anticuerpo monoclonal, neumología pediátrica, se basa en protocolos internacionales, y los establecidos por GINA. El 63% de los pacientes estuvo en un rango de 30 – 400 UI/ml y 37% entre 800 – 1500 UI/ml; con una media de 416 UI/ml; los niveles van a variar dependiendo de la vida media del medicamento debido a eso no se realizan controles posteriormente a la colocación de la primera dosis, solamente se realiza si se suspende el tratamiento por un año.

El paciente con asma de difícil control tiene mayor riesgo de reingreso al hospital aumentando la mortalidad debido a su escaso control ambulatorio, según la OMS en el 2001 la tasa de mortalidad bruta por asma fue de 3.73 por 100,000 habitantes. De los pacientes ingresados al estudio solamente 1 paciente tuvo necesidad de ingresarse por una crisis al servicio de neumología sin necesidad de terapia intensiva. En el congreso anual de la European Respiratory Society en 2008, demuestra la seguridad y eficacia del Omalizumab en pacientes de 6 a 11 años tratados en un período de 28 semanas; en el estudio realizado se evidencia que el 8% mejoró después de la primera dosis del medicamento, el 62% mejoró sus síntomas entre los 5-8 meses de tratamiento y el 71% disminuye su sintomatología después de los 9-12 meses de tratamiento. La clasificación del asma de estos pacientes fue de asma no controlada a un asma controlada posterior al uso de la terapia. (2)

En aquellos pacientes con una función pulmonar disminuida y un pobre control de síntomas y se evidencia en este estudio con disminución de las exacerbaciones, visitas a urgencias relacionadas con asma y mejoría de la valoración global del médico con respecto a la enfermedad y a la efectividad del tratamiento. La eficacia del estudio se demostró en un 96% en los pacientes ya que disminuyó la necesidad de ingresos hospitalarios y visitas a emergencias. Al comparar esto con otros estudios realizados, por ejemplo; el estudio Nopp y colaboradores en 2010, informaron el estado clínico de pacientes con asma alérgica y grave tratados durante seis años con Omalizumab; la mayoría de los pacientes presentó estabilidad clínica; más del 90% de los pacientes no presentó exacerbaciones posteriores al tratamiento. (2)

Es importante la realización de nuevos estudios de análisis de cohortes, en donde se incluyan más número de pacientes con asma de difícil control.

## 6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 En los pacientes estudiados, predominó el sexo masculino con un 62%, y un 38% de pacientes femeninas, esto se relaciona con estadísticas mundiales de asma, con una relación 2:1.
- 6.1.2 Se determinó un 68% de los sujetos de estudio son mayores de 5 años, con edad promedio de 6 años.
- 6.1.3 La determinación basal de IgE para calcular la dosis frecuencia de Omalizumab, estuvo en el rango de 30 – 400 UI/ml con un 63% de pacientes y entre 800 – 1500 UI/ml con el 37% con una media de 416 UI/ml.
- 6.1.4 Se obtuvo una disminución del 96% de los ingresos hospitalarios posterior al tratamiento; de los 24 pacientes en estudio; 1 paciente (4%), tuvo la necesidad de ingreso al servicio de neumología.
- 6.1.5 De los pacientes en estudio, el 8% mejoró después de la primera dosis del medicamento; el 62% mejoró sus síntomas entre los 5 – 8 meses de tratamiento; y el 71% disminuyó su sintomatología después de los 9 – 12 meses de tratamiento, pasando de un asma no controlada a un asma controlada posterior al uso de la administración del anticuerpo monoclonal.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

### **6.2.1 A la Universidad de San Carlos de Guatemala**

- Realizar estudios similares multicéntricos o establecer políticas de investigación, ya que es trascendente evaluar el impacto de esta enfermedad en la sociedad, y así sugerir políticas al sistema nacional de salud para la racionalización de los recursos en la atención y seguimiento de estos pacientes.

### **6.2.2 Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**

- Establecer guías de tratamiento en los pacientes con asma de difícil control, y establecer monitoreo y vigilancia longitudinal con un adecuado programa de seguimiento.
- Coordinar satisfactoriamente con el sistema nacional de salud, el seguimiento con la terapéutica indicada de estos pacientes, al cumplir la edad establecida por las normativas vigentes de la institución.

### **6.2.3 A la Maestría de Pediatría**

- Generar conocimiento y talleres a los médicos residentes sobre términos y criterios para definir asma y asma de difícil control, así aplicar estos conocimientos en el manejo de los pacientes.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chagoya J. Nuevas Alternativas en el tratamiento del asma de difícil control: paso 5. **[en línea]**. México: Neumología Hospital Central Militar; 2013 [citado 7 Febr 2016]. Disponible en: <http://www.issste.gob.mx/sri/2Foroneumohr1octubre/ponencias/26julio ponencia7.pdf>
2. Becerril M, Martínez N, Pérez R. Tratamiento del asma persistente y de difícil control: actualización de la terapia anti-IgE. **[en línea]**. México: Rev Alergia Mex; 2011 [citado 7 Febr 2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-tratamiento-del-asma-persistente-dificil-90090636>
3. Neffen H. Asma de difícil control en niños y adolescentes: estrategias diagnóstico-terapéuticas. **[en línea]**. Buenos Aires: Scielo; 2012 [citado 7 Febr 2016]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v72n5/v72n5a10.pdf>
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention update 2015. **[en línea]**. Estados Unidos de América: Global Initiative for Asthma; 2015 [citado 7 Febr 2016]. Disponible en: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf)
5. Hall J, Guyton A. Ventilación Pulmonar. 11 ed. España. Elsevier. 2010 p. 471 – 481.
6. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. **[en línea]**. Estados Unidos de América: Global Initiative for Asthma; 2016 [citado el 09 de Mzo de 2016]. Disponible en <http://www.ginasthma.org>
7. Plaza V. Asma y Asma no controlada. **[en línea]**. España: Guía Española para el manejo del asma; 2015 [citado 06 Mzo de 2016]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
8. Organización Mundial de la Salud. Factores para Asma. **[en línea]**. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 04 Mzo 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/features/factfiles/asthma/asthma\\_facts/es/](http://www.who.int/features/factfiles/asthma/asthma_facts/es/)

9. Lezana V, Arancibia C. Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. **[en línea]**. Viña del Mar: Hospital Dr. Gustavo Frike de Viña del Mar; 2006 [citado 09 Mzo 2016]. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatrica.cl/PDF/200612/Consideraciones.pdf>
10. Neffen H, Fritscher C, Cuevas Schacht F, Levy G. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. **[en línea]**. Estados Unidos de América: Rev Panamericana de Salud Pública; 2005 [citado 09 Mzo 2016]. Disponible en: <http://www.popline.org/node/256161>
11. National Heart, Lung, and Blood Institute. Managing Asthma Long term in Children 0 – 4 years of age and 5 – 11 year of age. **[en línea]**. Estados Unidos de América: U.S. Department of Health & Human Services; 2007 [citado 06 Mzo 2016]. Disponible en: [http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/08\\_sec4\\_lt\\_0-11.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/08_sec4_lt_0-11.pdf)
12. Asthma Foundation. The Hidden Cost of Asthma. **[en línea]**. Australia: Australia and National Asthma Council Australia; 2015 [citado 09 Mzo 2016]. Disponible en: [www.asthmaaustralia.org.au](http://www.asthmaaustralia.org.au)
13. Salas J, Fernández M, Almeida V. Clasificación del Asma. **[en línea]**. México: Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax; 2009 [citado 04 Mzo 2016]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2009/nts092i.pdf>
14. García C, De León E, López V, De la Roca L, Puac V, et al. Guía para la elaboración de protocolos de investigación. Guatemala: **[s.n.]**. 2010.
15. Vennera M, Picado C, Herráez L, Galera J, Casafont J. Factores asociados con el asma grave no controlada y con la percepción del control por parte de médicos y pacientes. **[en línea]**. España: Elsevier; 2014. Vol. 54. Núm. 11, p. 543 – 598 [citado 06 Mzo 2016]. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/factores-asociados-con-el-asma>
16. Gudiel M. Como escribir el protocolo de investigación. Coordinación de la Unidad de Apoyo a la Investigación/Escuela de Estudios de Postgrado. Guatemala **[s.n.]**. 2014
17. Programa de Investigación en Enfermedades Transmisibles. Guía para escribir un protocolo, una propuesta de investigación. **[en línea]**. Cuba: Unidad de Enfermedades Transmisibles, Área de Vigilancia Sanitaria y Atención de las Enfermedades; 2004 [citado 04 Mzo 2016]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-bal/ops\\_protocolo.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-bal/ops_protocolo.pdf).

18. Unidad de Neumología, Alergia e Inmunología Pediátrica Hospital de Sabadell. Estrategias diagnósticas en el asma de difícil control. **[en línea]**. España: Asociación Española de Pediatría; 2005 [citado 09 Mzo 2016]. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/estrategias-diagnosticas-el-asma-dificil/articulo/13074501/>
19. Castro M, Moscozo E. Costo directo del tratamiento hospitalario del asma. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2011 [citado 09 Mzo 2016]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_8762.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8762.pdf)
20. Heaney I, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalencia de morbilidad psiquiátrica en pacientes con asma de difícil control. **[en línea]**. Reino Unido: Sociedad Iberoamericana de Información Científica; 2006.V Vol. 12, Núm. 4, p. 1152 – 1159 [citado 09 Mzo 2016]. Disponible: <http://www.trabajosdistinguidos.com/clinica/insiicclinica124.php?PHPSESSID=ef8eil6jaf45flries5gn3v1a5>
21. Novartis Pharmaceuticals. Preguntas frecuentes respecto a Omalizumab (Xolair). Guatemala: Novartis Pharmaceuticals; 2016. Informe Número 1.
22. Novartis Pharmaceuticals. Un nuevo estudio indica beneficios potenciales de Xolair el innovador tratamiento anti-IgE, en niños con asma alérgica moderada/grave. **[en línea]**. Suiza: Novartis Pharmaceuticals; 2008 [citado 05 Oct 2016]. Disponible: <http://www.farmanews.com/Notasprensa/1033/>
23. Hospital universitario insular-materno infantil. Protocolo para el manejo de Asma en atención primaria. **[en línea]**. España: Servicio Canario de la Salud; 2015 [citado 02 Oct 2016]. Disponible en: [http://www.sepexpal.org/download/protocolos/Protocolo\\_asma\\_8.0\\_con\\_glosario\\_medicamentos\\_asma.pdf](http://www.sepexpal.org/download/protocolos/Protocolo_asma_8.0_con_glosario_medicamentos_asma.pdf)
24. Perez P, Vásquez G. Manual para el uso y la interpretación de la espirometría por el médico. **[en línea]**. España: Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT); 2007 [citado 29 Sept 2016]. Disponible en: [https://slidemy.com/download/manual-espirometria-alat-2007\\_59b80e6608bbc5a150894c68\\_pdf](https://slidemy.com/download/manual-espirometria-alat-2007_59b80e6608bbc5a150894c68_pdf)

25. García F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz J, et al. Espirometría. **[en línea]**. España: Archivos de Bronconeumología; 2013 [citado 02 de Octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/espirometria/articulo/S0300289613001178>

## VIII. ANEXOS

### Anexo No. 8.1. BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Facultad de Medicina, USAC

Escuela de Estudios de Post Grado

Maestría en Ciencias Médicas en Pediatría

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ASMÁTICO DE DIFÍCIL CONTROL TRATADO CON OMALIZUMAB

Investigador: Dr. Guillermo Barillas

Boleta No.: \_\_\_\_\_

**Instrucciones:** la siguiente boleta será llenada por el investigador basándose en los datos encontrados en el expediente clínico del paciente seleccionado.

#### Datos del paciente

Nombre: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso en Kg.: \_\_\_\_\_

No. de Afiliación: \_\_\_\_\_

**Valor de IgE de Ingreso:**

#### CLASIFICACIÓN POR NIVELES DE CONTROL, GINA

Características	CONTROLADO	PARCIALMENTE CONTROLADO	NO CONTROLADO
Síntomas Diurnos	NO	( /7)	
Limitación de actividades	NO	ALGUNA	
Síntomas Nocturnos	NO	( /7)	
Medicación de rescate	NO ( /7)	( /7)	
Exacerbaciones	NO	( /año)	( /7)

#### Número de Ingresos Hospitalarios

Antes de Omalizumab

Después de Omalizumab

#### Número de Ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos

Antes de Omalizumab

Después de Omalizumab

## Anexo No. 8.2 Asma Control Test (ACT)

Nombre y apellido  
del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha de hoy: \_\_\_\_\_

### Prueba de control del asma de la infancia para niños/as de 4 a 11 años

Esta prueba le dará un puntaje que puede ayudar al médico a evaluar si el tratamiento para el asma de su niño/a está funcionando o si puede ser el momento adecuado para cambiarlo.

#### Cómo contestar la prueba de control del asma de la infancia

**Paso 1** Deje que su niño/a conteste las primeras cuatro preguntas (de la 1 a la 4). Si su niño/a necesita ayuda para leer o entender alguna pregunta, usted puede ayudar pero deje que él/ella sea quien elija la respuesta. Conteste usted las tres preguntas restantes (de la 5 a la 7) y no permita que las respuestas de su niño/a afecten sus respuestas. No hay respuestas correctas o incorrectas.

**Paso 2** Escriba el número de cada respuesta en el cuadrado de puntaje que se encuentra a la derecha de cada pregunta.

**Paso 3** Sume cada uno de los puntajes de los cuadrillos para obtener el total.

**Paso 4** Enseñe la prueba a su médico para hablar sobre el puntaje total de su niño/a.

#### Deje que su niño/a conteste estas preguntas.





**19**  
o menos

Si el puntaje de su niño/a es 19 o menos, puede ser una señal de que el asma de su niño/a no está tan bien controlada como podría estar. Sin importar el resultado, lleve esta prueba a su médico para hablar sobre los resultados de su niño/a.

1. ¿Cómo está tu asma hoy?

 <b>0</b> Muy mala	 <b>1</b> Mala	 <b>2</b> Buena	 <b>3</b> Muy buena	PUNTAJE <input type="text"/>
---	---	--	--	---------------------------------

2. ¿Qué tan problemática es tu asma cuando corres, haces ejercicio o practicas algún deporte?

 <b>0</b> Es un problema grande, no puedo hacer lo que quiero hacer.	 <b>1</b> Es un problema y no me siento bien.	 <b>2</b> Es un problema pequeño pero está bien.	 <b>3</b> No es un problema.	<input type="text"/>
---	--	---	---	----------------------

3. ¿Tienes tos debido a tu asma?

 <b>0</b> Sí, siempre.	 <b>1</b> Sí, la mayoría del tiempo.	 <b>2</b> Sí, algo del tiempo.	 <b>3</b> No, nunca.	<input type="text"/>
---	---	---	---	----------------------

4. ¿Te despiertas durante la noche debido a tu asma?

 <b>0</b> Sí, siempre.	 <b>1</b> Sí, la mayoría del tiempo.	 <b>2</b> Sí, algo del tiempo.	 <b>3</b> No, nunca.	<input type="text"/>
---	---	---	---	----------------------

#### Por favor conteste usted las siguientes preguntas.

5. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su niño/a síntomas de asma durante el día?

<b>5</b> Nunca	<b>4</b> De 1 a 3 días	<b>3</b> De 4 a 10 días	<b>2</b> De 11 a 18 días	<b>1</b> De 19 a 24 días	<b>0</b> Todos los días	<input type="text"/>
-------------------	---------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su niño/a respiración sibilante (un silbido en el pecho) durante el día debido al asma?

<b>5</b> Nunca	<b>4</b> De 1 a 3 días	<b>3</b> De 4 a 10 días	<b>2</b> De 11 a 18 días	<b>1</b> De 19 a 24 días	<b>0</b> Todos los días	<input type="text"/>
-------------------	---------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------

7. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días se despertó su niño/a durante la noche debido al asma?

<b>5</b> Nunca	<b>4</b> De 1 a 3 días	<b>3</b> De 4 a 10 días	<b>2</b> De 11 a 18 días	<b>1</b> De 19 a 24 días	<b>0</b> Todos los días	<input type="text"/>
-------------------	---------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------

TOTAL

Fuente: Protocolo para manejo de Asma en atención primaria

### PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ASMÁTICO DE DIFÍCIL CONTROL TRATADO CON OMALIZUMAB”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.