

EVOLUCIÓN DE NIÑOS ASMÁTICOS TRATADOS CON CORTICOSTEROIDES TÓPICOS SEGÚN INDICACIÓN GINA 2018. (INVESTIGACIÓN CLÍNICA PROSPECTIVO-DESCRIPTIVA)

Evolution of asthmatic children treated with topical corticosteroids as indicated by GINA 2018. (Prospective-descriptive clinical research)

Laura A. Del Pino¹, Víctor Skrie², Julio C. Orellana³, Juan C. Muiño⁴

RESUMEN

Antecedente. El asma constituye un grave problema de salud a escala mundial que afecta a todos los grupos de edad, con una prevalencia creciente en muchos países en desarrollo, costos de tratamiento en aumento y un impacto cada vez mayor para el sistema sanitario y para la sociedad como consecuencia de la pérdida de productividad laboral en caso de asma pediátrico por la alteración de la vida familiar y ausentismo escolar.

Objetivos. Comparar la evolución de los pacientes con asma según clasificación GINA 2018, en cuanto a sexo y severidad (leve, moderado o severo) a lo largo de un año de seguimiento y bajo tratamiento con corticosteroides tópicos. Determinar presencia de comorbilidades en pacientes con eosinofilia y asociación entre eosinofilia y métodos complementarios, internaciones, consultas por guardia dentro de los 12 meses de estudio.

Materiales y métodos. Estudio de investigación clínica, prospectivo, descriptivo. La población en estudio incluyó 100 pacientes ambulatorios de ambos sexos que cumplieron criterios de inclusión, de 5 años a 14 años con diagnóstico de asma bronquial persistente leve, moderado y severo, bajo tratamiento según GINA 2018 que consultaron en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Niños Santísima Trinidad de Córdoba, a quienes se solicitó hemogramas al ingreso, 6 y 12 meses.

Resultados. El 63% de los pacientes fueron varones. El 72% de la muestra presentó diagnóstico de asma persistente severo y moderado y 28% asma leve al ingreso del estudio, todos tratados con corticoides inhalados tópicos a dosis correspondiente. La severidad de asma en la mayoría de los pacientes disminuyó en los dos controles posteriores, por mejoría clínica y óptima respuesta a corticoides inhalados tópicos y el uso simultáneo de inmunoterapia. Se observó elevación de eosinófilos en sangre, en relación con la severidad o deterioro funcional, a lo largo del período de evaluación, comprobándose que en los primeros seis meses hubo asociación entre valores mayores a 400/mm³ en sangre ($p=0,0332$) y mayores consultas por guardia, exacerbaciones e intercurencias respiratorias. El segundo y tercer período evaluativo demostró mejor control de la enfermedad y sus comorbilidades, que se puede observar por la disminución de internaciones y consultas.

Conclusión. Los corticoides inhalados controlan la inflamación bronquial, por lo que son la base del tratamiento del asma. Siendo una enfermedad multifactorial, se deben controlar los mecanismos que influyen en la falta de control del asma, además de adecuar el tratamiento a las necesidades de cada paciente, para mejorar calidad de vida y disminuir costos sanitarios.

Palabras claves: asma, eosinofilia en sangre periférica, pediatría, marcadores biológicos, IgE sérica total.

ABSTRACT

Rationale. Asthma is a serious global health problem affecting all age groups, with increasing prevalence in many developing countries, increasing treatment costs and an increasing impact on the health system and society as a result of loss of labor productivity in the event of pediatric asthma from altered family life and absenteeism.

Objectives. It was 1. to compare the evolution of patients with asthma according to GINA 2018 classification, in terms of gender and severity (mild, moderate or severe) over one year of follow-up under treatment with topical corticosteroids 2. Determine the presence of comorbidities in patients with eosinophilia and association between eosinophilia and complementary methods, hospitalizations, on external consultations within 12 months of study.

Materials and methods. Clinical research study, prospective, descriptive. The population under study included 100 outpatients of both sexes who met inclusion criteria, 5 years to 14 years with diagnosis of mild, moderate and severe persistent bronchial asthma, under treatment according to GINA 2018 who consulted in the Allergy and Clinical Immunology Service of the Hospital of Holy Trinity Children of Córdoba and who were requested blood counts at the entrance, 6 and 12 months.

Results: 63% of patients were male, 72% of the sample had a diagnosis of severe and moderate persistent asthma and 28% mild asthma at the entrance to the study, all treated with topical inhaled corticosteroids at corresponding doses. The severity of asthma in most patients decreased in the following two controls, by clinical improvement and optimal response to topical inhaled corticosteroids and simultaneous use of immunotherapy. The elevation of eosinophils in the blood, in relation to severity or functional deterioration was observed over the evaluation period, observing that in the first six months there was association between values greater than 400/mm³ in blood ($p=0.0332$) and increased consultations by guard, exacerbations and respiratory interurrences. The second and third evaluative periods demonstrated, better control of the disease and its comorbidities, which can be observed by the decrease of hospitalizations and consultations.

Conclusion. Inhaled corticosteroids control bronchial inflammation, making them the basis of asthma treatment. Being a multifactorial disease, mechanisms that influence the lack of control of asthma should be controlled, in addition to adapting the treatment to the needs of each patient, to improve quality of life and it reduce health costs.

Key words: asthma, peripheral blood eosinophils, pediatrics, biological markers, serum IgE levels.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(1):017-026

1. Egresada de la Carrera de Alergia e Inmunología (Especialista en Alergia e Inmunología, 2020), miembro del staff de la División de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Rep. Argentina.
2. Doctor en Medicina, miembro del staff de la División de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Rep. Argentina. Especialista en Pediatría y en Alergia e Inmunología
3. Jefe de División Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Rep. Argentina. Especialista en Pediatría y en Alergia e Inmunología
4. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergia e Inmunología, Especialista en Medicina Interna. Director del Centro Formador de la Especialidad Alergia e Inmunología, AAeI de Córdoba. Presidente del Comité de la Especialidad Alergia e Inmunología Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba

Correspondencia: Laura Anabel Del Pino. Bajada Pucará esq. Ferroviarios. Tel: 0351 - 155050742. lauchidelpino@hotmail.com
Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 15/12/2019 | Aceptado: 16/03/2020

INTRODUCCIÓN

El asma afecta a 300 millones de personas en todo el mundo. Constituye un grave problema de salud a escala mundial que afecta a todos los grupos de edad, con una prevalencia creciente en muchos países en desarrollo, costos de tratamiento en aumento y un impacto cada vez mayor para el sistema sanitario. El asma sigue siendo una carga inaceptable para los sistemas sanitarios y para la sociedad como consecuencia de la pérdida de productividad laboral y, especialmente en el caso del asma pediátrica, por la alteración de la vida familiar y el ausentismo escolar¹.

Es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias, que se manifiesta clínicamente con dificultad respiratoria, sibilancias, opresión torácica y tos, que varían en intensidad y tiempo, y presentan limitación variable del flujo de aire espiratorio, total o parcialmente reversible¹.

El Estudio Internacional sobre Asma y enfermedades Alérgicas en Niños (ISAAC) evaluó la prevalencia del asma a nivel mundial en grupos de niños de 6-7 años y 13-14 años. Los resultados revelaron notorias diferencias entre distintos países y grupos etarios. La Argentina se ubicó en un rango de prevalencia intermedia con una mayor frecuencia en los niños de 6-7 años (16,4%) que en los de 13-14 años (10,9%), con mayor incremento en los últimos años (15-17).

Existen diferentes fenotipos inflamatorios de asma, de acuerdo al tipo de células predominante en el lavado broncoalveolar:

Fenotipo eosinofílico: es el más frecuente en pacientes asmáticos. Se presenta a cualquier edad, aunque es más común su inicio en la infancia precoz. Los eosinófilos se han detectado tanto en esputo, lavado broncoalveolar (BAL), sangre periférica, como en biopsias bronquiales en más del 50% de pacientes con asma. Se pueden encontrar en pacientes con asma leve-moderada y severa².

Los eosinófilos y sus mediadores (por ejemplo, la proteína catiónica del eosinófilo) aumentan en el asma grave, se asocian con comienzo tardío de la enfermedad, mientras en casos leves-moderados se asocia asma atópico. Sin embargo, aunque esta inflamación se objeque inicialmente en una proporción significativa de casos de asma leve y moderada, es menos frecuente encontrar casos de inflamación eosinofílica persistente. Esto puede deberse a que la respuesta al tratamiento con esteroides inhalados es mejor que en los casos de asma grave. Pacientes con inflamación eosinofílica mantenida presentan más síntomas, peor control de la enfermedad y mayor riesgo de exacerbaciones².

El número de linfocitos (CD3+, CD4+, CD8+), mastocitos y macrófagos puede estar más elevado en el subgrupo de asma grave con eosinofilia que en el grupo sin eosino-

filia. Además, presentan engrosamiento de la membrana basal subepitelial en la anatomía patológica, característica distintiva de este tipo de inflamación, mientras que los pacientes con inflamación no eosinofílica presentan un grosor similar que en personas sanas².

Fenotipos neutrofílico, paucigranulocítico: al menos un 25% de pacientes con asma sintomática no tratada y hasta un 50% de pacientes con asma tratada con altas dosis de corticoides inhalados tienen un número normal de eosinófilos en el esputo de adultos. Este fenotipo se presenta más en mujeres en edad media de la vida y sin atopia. Presenta relación con factores externos tales como tabaquismo, exposición ocupacional, irritantes, infecciones y obesidad, que favorecen a inflamación neutrofílica.

Existe un tercer grupo de asmáticos con un número normal de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en el esputo, cuya incidencia no se conoce. Este grupo puede incluir pacientes con asma bien controlada o intermitente, no identificándose aún marcadores biológicos para determinar este fenotipo².

OBJETIVO PRINCIPAL

- Comparar la evolución de los pacientes con asma según clasificación de la Iniciativa Global para el Asma 2018 (GINA 2018), en cuanto a sexo y severidad (leve, moderado o severo) a lo largo de un año de seguimiento y bajo tratamiento con corticosteroides tópicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la presencia de comorbilidades (rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, sinusitis, obesidad) en pacientes asmáticos con eosinofilia (punto de corte $>400/m^3$) dentro de los 12 meses del estudio.
- Determinar asociación entre eosinofilia y otros exámenes complementarios: IgE Sérica, Reactante de fase aguda (Eritrosedimentación); Prueba cutánea epidérmica de lectura rápida para aeroalérgenos positivo (Prick Test), dentro de los 12 meses del estudio.

MARCO TEÓRICO

Según criterios de GINA 2018, se entiende por control del asma el grado en que se observan los efectos de la enfermedad en el paciente o en que han sido reducidos o eliminados por el tratamiento. El control del asma tiene dos dominios: control de los síntomas y factores de riesgo para evitar una futura evolución desfavorable¹.

Un control deficiente de los síntomas supone una carga para los pacientes y es un factor de riesgo de exacerbaciones. Los factores de riesgo incrementan el riesgo futuro del paciente de sufrir exacerbaciones asmáticas (crisis o ata-

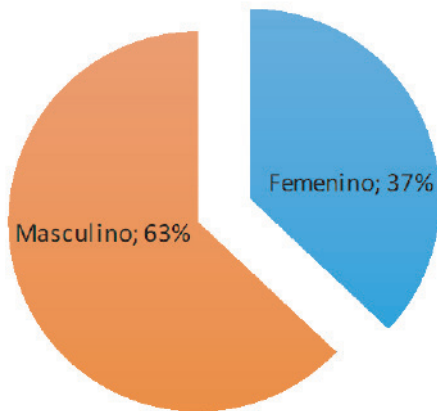


Figura 1: Distribución de la muestra según Sexo (n=100). Chi 2; p= 0.0004; predominio masculino

ques), un deterioro de la función pulmonar o efectos secundarios de la medicación¹.

Las comorbilidades corresponden a aquellas enfermedades y procesos que se asocian al asma y pueden contribuir a un control insuficiente de la enfermedad, tal como rinitis, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño, eccema, alergia alimentaria, obesidad, disfunción de cuerdas vocales y/o ansiedad. Es fundamental identificar las posibles comorbilidades asociadas, debido al impacto en la calidad de vida y económico que provocan y cuyo tratamiento conlleva una mejoría del control del asma¹⁻¹¹.

Las infecciones respiratorias pueden provocar una pérdida de control por el daño directo que se produce en el árbol bronquial. Las infecciones, tanto víricas como bacterianas, pueden actuar como desencadenante de la exacerbación asmática. Igualmente producirán síntomas que en algunos casos pueden simular asma, por lo que debe evaluarse si ante la presencia de una exacerbación asmática, el paciente se encuentra cursando intercurrentia respiratoria¹³. Las exacerbaciones agudas y graves del asma se caracterizan por un empeoramiento de los síntomas, que requieren una visita hospitalaria urgente y/o un curso de corticosteroides. Las exacerbaciones graves son una característica bien reconocida del asma, difíciles de predecir y prevenir en muchos pacientes. Aquellos que tienen múltiples exacerbaciones en un año son especialmente preocupantes, tanto para los propios pacientes como para la carga que imponen a los sistemas de salud. La probabilidad de asma grave está incrementada si existe eosinofilia sanguínea, pudiendo representar una característica importante de la gravedad de la enfermedad, y subraya la necesidad de opciones de tratamiento para pacientes asmáticos de fenotipo eosinofílico⁴.

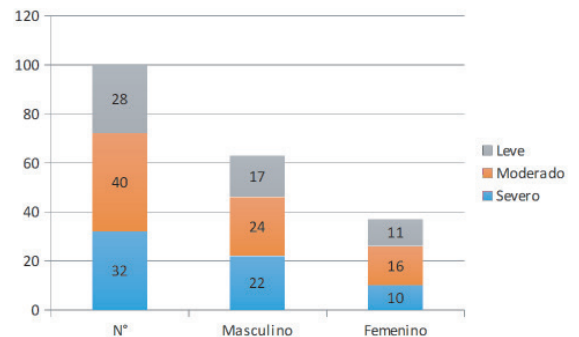


Figura 2: Distribución de la muestra según severidad y sexo al ingreso al estudio.

En el asma bronquial se han detectado múltiples biomarcadores, que participan activamente en la patogenia de la enfermedad. Un buen biomarcador debería establecer una clara relación con los procesos fisiopatológicos que causan el deterioro clínico, un adecuado nivel de precisión, reproducibilidad, sensibilidad y especificidad, además tener una técnica de medición simple que permita su uso masivo³. Se clasifican en locales (obtenidos directamente del sistema respiratorio) o sistémicos (reflejan a distancia el fenómeno inflamatorio originado en la vía aérea de un asmático). Según la metodología de muestreo, pueden ser no invasivos, semiinvasivos e invasivos³.

La factibilidad de poder disponer de dichos biomarcadores depende de múltiples factores: edad, accesibilidad al estudio, factor económico y evaluación costo-riesgo-beneficio del estudio. Varios biomarcadores requieren de una interpretación y estandarización adecuada para ser introducidos en el asma infantil³.

El recuento de eosinófilos en sangre periférica es un biomarcador periférico asociado a asma. La medición de eosinófilos en sangre es de bajo costo y de fácil obtención. Constituyen del 2 al 5% de los leucocitos en sangre periférica (valor normal en número absoluto de 300-400/mm³) y se considera eosinofilia a recuentos en sangre por encima de 400/mm^{3,4}.

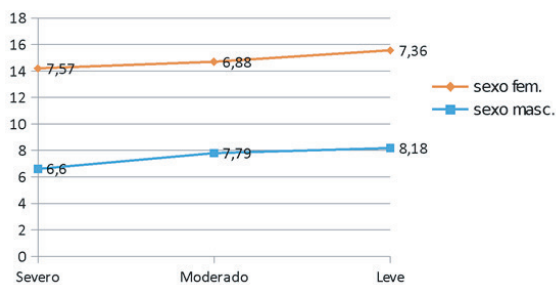
La eosinofilia ocurre como resultado de cuatro procesos:

- 1. Proliferación.** Se desarrollan en la médula ósea por estímulo de las interleuquinas 3 y 5 (IL-3; IL5) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) pasando, luego, de la médula ósea a la sangre periférica. El proceso de maduración en médula ósea dura aproximadamente 10 horas.
- 2. Adhesión y migración.** La transferencia de los eosinófilos hacia los tejidos involucra una serie de eventos: margi-

TABLA I. Distribución de eosinofilia según comorbilidad y momento de medición.

Comorbilidad	Eosinofilia	Inicio	6 meses	12 meses
Rinitis alérgica permanente (n=72)	No	50%	51%	75%
	Sí	50%	49%	25%
	valor de p ⁽¹⁾	0,5209	0,9007	0,4701
Sinusitis (n=15)	No	47%	27%	73%
	Sí	53%	73%	27%
	valor de p ⁽¹⁾	0,5348	0,3178	0,4733
Rinosinusitis (n=13)	No	62%	38%	46%
	Sí	38%	62%	54%
	valor de p ⁽¹⁾	0,3576	0,6891	0,0609

(1): test de Chi-cuadrado.

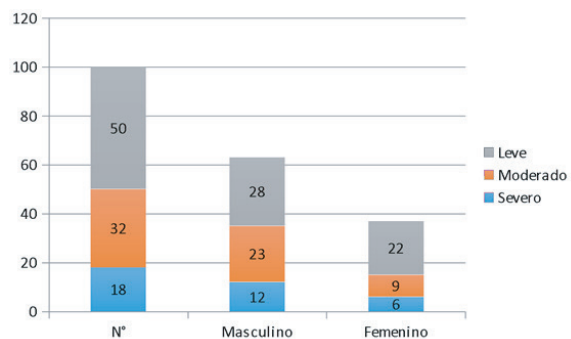
**Figura 3:** Distribución promedio de edad según severidad de asma y sexo, al inicio estudio

nación, rolamiento, adhesión al endotelio y diapedesis. El período de transferencia desde vasos sanguíneos a tejidos periféricos dura aproximadamente 18 horas.

- Quimiotaxis.** Los eosinófilos en reposo normalmente expresan las integrinas b1 y b2 en sus superficies y los factores quimiotáxicos que aumentan la expresión y afinidad de estas moléculas de adhesión.
- Supervivencia y destrucción:** cuando los eosinófilos llegan al sitio de la inflamación sufren apoptosis y son retirados rápidamente por los macrófagos, sobreviviendo por lo menos 48 horas⁸.

La proporción de eosinófilos en sangre no es constante y guarda relación con varios factores:

- **Edad:** en los recién nacidos, el recuento de eosinófilos es superior al observado en los restantes grupos de edad (5 al 8% frente al 1 a 3%);
- **Sexo:** el sexo masculino es un factor de riesgo para desarrollar asma en la niñez. La prevalencia es dos veces mayor en varones que en mujeres. Durante la adolescencia, esta diferencia se iguala y en la adultez se invierte, siendo más frecuente en las mujeres¹⁸.
- **Ritmo circadiano:** es mayor entre la hora 24 y la hora

**Figura 4:** Distribución de la muestra según severidad y sexo a los 6 meses del estudio.

3, y mínimo entre la hora 9 y la hora 11, atribuible a la variación diurna del cortisol. En los asmáticos este ritmo está invertido y no se observa en pacientes con insuficiencia adrenal¹⁸⁻¹⁰.

La eosinofilia en sangre periférica disminuye rápidamente después del comienzo de una terapéutica con esteroides sistémicos o inhalados, en paralelo con la mejoría clínica y en dependencia de la dosis utilizada, retornando a niveles precorticosteroideos rápidamente, después que se detiene la terapéutica. Los glucocorticoides de depósito liberan droga activa con una persistencia de acción de alrededor de 20 días. Producen efectos sobre los leucocitos incluso con una única dosis⁶.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de investigación clínica, prospectivo, descriptivo de pacientes con diagnóstico de clínico de asma según GINA 2018¹ atendidos en la División de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Niños Santísima Trinidad de Córdoba, que cumplieron con los criterios de inclusión. La información se recabó de las historias clínicas.

Tabla 2. Estadísticas de IgE sérica según Eosinofilia y Momento de medición

Eosinofilia	Inicio	6 meses	12 meses
No	509,7 ± 510,2	709,4 ± 910,1	628,2 ± 804,4
Si	735,7 ± 873,5	541,6 ± 463,2	624,5 ± 473,7
p-valor ⁽¹⁾	0,1513	0,7800	0,0754

Test de Wilcoxon.

TÉCNICA DE MUESTREO

La población en estudio incluyó 100 pacientes ambulatorios de ambos sexos, de 5 años a 14 años con diagnóstico de asma bronquial persistente leve, moderado y severo, bajo tratamiento según GINA 2018, que consultaron en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica y a los que se solicitó hemogramas al ingreso, 6 y 12 meses.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 5 a 14 años de edad inclusive, ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de asma bronquial leve, moderado, severo según GINA 2018, que eran atendidos en el Servicio Alergia e Inmunología elegidos al azar y no presentaban criterios de exclusión.
- Pacientes asmáticos con tres recuentos de valores de eosinófilos sanguíneos a lo largo del período de estudio:
 - Valor inicial: fecha de diagnóstico índice.
 - Segundo control de evaluación período: a los seis meses del control inicial.
 - Tercer control de evaluación período: a los 12 meses del valor inicial.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con asma secundaria a otras patologías, asma corticorresistente.
- Pacientes que hubiesen utilizado corticoides sistémicos el mes previo al valor inicial de eosinófilos incorporados al estudio, debido al efecto de enmascaramiento por uso sistémico de esteroides sobre los mismos (menos de 400 células/ μ l), para minimizar la clasificación errónea de los pacientes con niveles bajos de eosinófilos por dicho motivo.
- Pacientes con infección viral demostrada en el mes previo.
- Pacientes asmáticos con eosinofilia y coproparasitológico positivo.

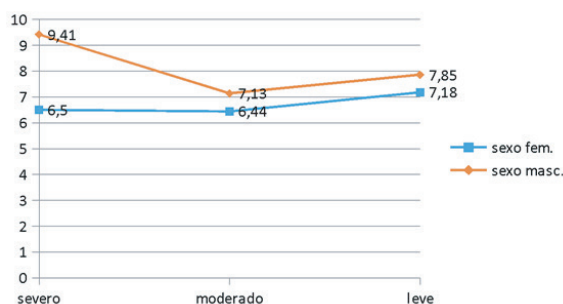
VARIABLES

- Demográficas:
 - Edad (años)
 - Sexo
- Clínicas
 - Diagnóstico asma según GINA 2018 (leve, moderado, severo).
 - Comorbilidad asociada a asma (rinitis alérgica, rinoconjuntivitis, sinusitis, dermatitis atópica).

Tabla 3. Estadísticas de VSG según Eosinofilia y Momento de medición

Eosinofilia	Inicio	6 meses	12 meses
No	12,4 ± 5,5	12,1 ± 5,4	12,0 ± 5,4
Si	12,9 ± 9,3	13,3 ± 9,7	14,6 ± 11,8
p-valor ⁽¹⁾	0,7742	0,9284	0,5465

Test de Wilcoxon.


Figura 5: Distribución promedio de edad según severidad de asma y sexo, a los 6 meses del estudio

- Hospitalizaciones por crisis asmática dentro de los 12 meses del estudio.
- Consultas a guardia, servicios de emergencias por crisis asmática dentro de los 12 meses del estudio.
- Intercurrencia respiratoria asociada a exacerbación de asma dentro de los 12 meses del estudio.
- Laboratorio
 - Recuento de eosinófilos normales (<400/ μ l) o elevados (>400/ μ l).
 - Eritrosedimentación.
 - IgE sérica.
 - Coproparasitológico en los pacientes asmáticos con eosinofilia, al inicio del estudio.
- Prueba Cutánea de Lectura Rápida para alérgenos inhalados (Prick Test):
 - Dermatofagoides pteronyssinus, dermatofagoides farinae.
 - Hongos anemófilos mezcla.
 - Alternaria.
 - Gramíneas.
 - Compuestas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Procedimiento de análisis estadístico: Las variables fueron estudiadas según su naturaleza: las variables mensurables, según estadísticos centrales y de dispersión; y las categóricas, según frecuencias relativa y absoluta. Los **méto-**

Los estadísticos fueron Chi-cuadrado, Índice de confianza $p < 0,05$ y test de Wilcoxon para comparación de medias. Los datos recogidos fueron registrados y analizados con el software estadístico Infostat versión estudiantil y Grafpad Prism 7.

PLAN DE EJECUCIÓN

• Calendario:

- Abril, Mayo, Junio 2017: Confección de Protocolo.
- Julio - Agosto 2017: Comité de Investigación.
- Septiembre 2017- Junio 2019: Recolección de datos.
- Junio-Julio 2019: Análisis estadístico.
- Julio 2019: Redacción final.

• Recursos materiales y financieros:

Proyecto autofinanciado por la División Alergia e Inmunología pediátrica del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

• Recaudos éticos:

Esta investigación se ajusta a los tres principios éticos básicos: respeto de las personas, beneficencia y justicia. Todos los procedimientos estarán de acuerdo a lo estipulado en el reglamento de la ley general de salud de materia de investigación médica, (Ley 25326 de Protección de Datos Personales), con la correcta utilización de historias clínicas, actas de internado, bajo confidencialidad de datos sensibles e identificadores de pacientes incluidos como grupos vulnerables (artículos 19 y 20 de la Declaración de Helsinki de la AMM, actualización 2013).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

La muestra final estuvo conformada por un total de $n=100$ pacientes con diagnóstico de asma bronquial bajo tratamiento con corticosteroides tópicos inhalados. La edad media fue $7,6 \pm 2,4$ años. Rango entre 5 y 14 años. En cuanto al sexo, la mayoría era de sexo masculino, con el 63% (Figura 1).

En cuanto a la clasificación del asma según severidad y sexo al ingreso al estudio, se registraron 32 pacientes con asma severo (crisis recurrentes a pesar de tratamiento con corticosteroides inhalados, más de dos asistencias a guardias, una o más internaciones), de los cuales 22 eran de sexo masculino y 10 femeninos. El asma moderada (necesidad de consultar por guardia a pesar de tratamiento con corticoides tópicos inhalados) afectaba a 40 pacientes, de los cuales 24 eran de sexo masculino y 16 femeninos. En cuanto a la clasificación asma leve (sin concurrencias por guardias, manejo ambulatorio de crisis), se contabilizaron 28 pacientes, 17 de sexo masculino y 11 femeninos (Figura

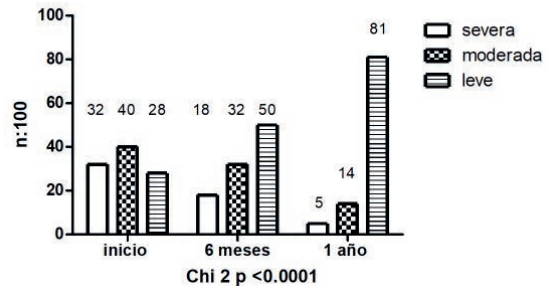


Figura 6: Distribución de la muestra según severidad y sexo a los 12 meses del estudio.

2). El ANOVA mostró predominio masculino en todas las severidades del asma ($p=0,0390$).

La edad promedio al ingreso de los pacientes con asma bronquial severo fue de 6,6 años para sexo masculino y de 7,57 años para sexo femenino ($n=32$; $7,31 \pm 2,19$). Para asma moderada, la edad promedio del sexo masculino fue de 7,79 y del sexo femenino 6,88 años ($n=40$; $7,43 \pm 2,42$). Para asma leve, la edad promedio fue de 8,18 para el sexo masculino y para el sexo femenino 7,36 años ($n=28$; $7,82 \pm 2,76$). No hubo diferencias de edad por severidad del asma (Figura 3).

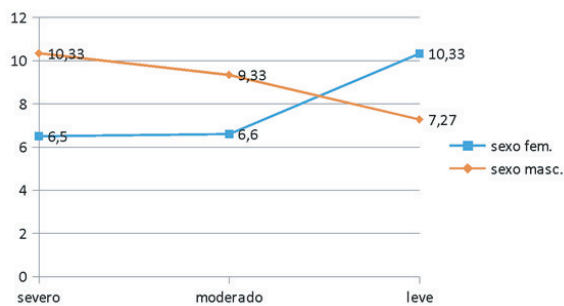
En el segundo control de los pacientes, es decir a los 6 meses de su ingreso al estudio, se los reclasificó según evolución clínica y respuesta a corticosteroides tópicos inhalados. Se observó una disminución de los pacientes con asma severo desde 32 pacientes a 18 pacientes, de los cuales 12 fueron sexo masculino y 6 femeninos. Respecto al asma moderado se contabilizaron desde el inicio 40 pacientes a 32 pacientes, 23 de sexo masculino y 9 femeninos. En cuanto a asma leve, ascendió a casi más de la mitad respecto al inicio del estudio (28 pacientes) a un total de 50 pacientes, 28 sexo masculino y 22 femeninos (Figura 4).

La edad promedio de los pacientes a los 6 meses del ingreso al estudio y respecto a la nueva reclasificación de severidad de su patología bronquial, en función a evaluar la respuesta a corticoides tópicos inhalados, fue para asma severo 9,41 años para sexo masculino y de 6,5 años para sexo femenino ($n=18$; $8,44 \pm 2,77$). Para asma moderado, edad promedio para sexo masculino fue de 7,13 y para sexo femenino 6,44 años ($n=32$; $6,88 \pm 1,91$). Para asma leve, la edad promedio fue de 7,85 para el sexo masculino y femenino 7,18 años ($n=50$; $7,56 \pm 2,53$) (Figura 5).

En el tercer control de los pacientes, es decir a los 12 meses de su ingreso al estudio, se los volvió a reclasificar para

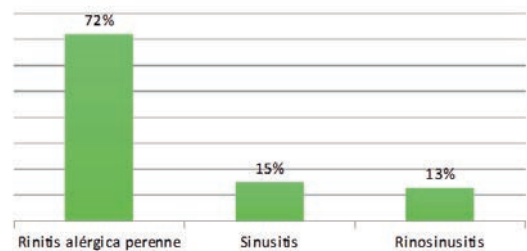
Tabla 4. exacerbaciones asmáticas según eosinofilia y momento de medición

Variables	Categorías	Eosinofilia 0-6 meses		Eosinofilia 6 meses		Eosinofilia 12 meses	
		Si (n=52)	No (n=48)	Si (n=48)	No (n=52)	Si (n=27)	No (n=73)
Consulta Guardia	No	33%	71%	63%	96%	100%	97%
	Si, una vez	12%	6%	23%	2%	0%	1%
	Si, dos veces	29%	13%	13%	0%	0%	0%
	Si, tres veces	23%	8%	2%	2%	0%	1%
	Si, cuatro veces	4%	2%	0%	0%	0%	0%
	p-valor	0,005		0,0002		0,6856	
Infección respiratoria	No	67%	85%	85%	96%	100%	96%
	SI, bronquitis	25%	8%	13%	0%	0%	4%
	SI, NAC	2%	2%	0%	2%	0%	0%
	SI, rinosinusitis	6%	4%	2%	2%	0%	0%
	p-valor	0,152		0,0516		0,2848	
Internación	No	77%	90%	94%	98%	100%	99%
	Si, una vez	23%	8%	6%	0%	0%	1%
	Si, UCIP-UTIP	0%	2%	0%	2%	0%	0%
	p-valor	0,0839		0,2385		0,541	


Figura 7: Distribución promedio de edad según severidad de asma y sexo, a los 12 meses del estudio

evaluar la evolución clínica y la respuesta a corticosteroides tópicos inhalados. Se observó una disminución de los pacientes con asma severa a un total de 5 pacientes, de los cuales 3 eran de sexo masculino y 2 femenino. Respecto del asma moderado, se contabilizaron 14 pacientes, 9 de sexo masculino y 5 femenino. En cuanto a asma leve, ascendió a un total de 81 pacientes, 28 sexo masculino y 22 femenino respectivamente (Figura 6).

La edad promedio de los pacientes a los 12 meses del ingreso al estudio y según la reclasificación de la severidad del asma bronquial, en orden a evaluar la respuesta a corticoides tópicos inhalados, fue, en el asma severo, de 10,33 años para el sexo masculino y de 6,5 años para el sexo femenino (n=5; $8,80 \pm 2,49$); en el asma moderado, la edad promedio para sexo masculino fue de 9,33 y para sexo femenino 6,6 años (n=14; $8,93 \pm 3,00$). En el asma leve,


Figura 8: Distribución de las comorbidades, según Diagnóstico (n=100).

la edad promedio fue de 7,27 para el sexo masculino y de 10,33 años para el femenino (n=81) (Figura 7).

Entre las comorbidades detectadas, la mayoría de los pacientes 72% padecía rinitis alérgica perenne. Además, se presentaron casos de sinusitis 15% y rinosinusitis 13% (Figura 8).

ANÁLISIS DE LA EOSINOFILIA (PUNTO DE CORTE $>400/M^3$)

En el inicio del estudio, el recuento de eosinófilos fue elevado (más de $400/\mu l$) en el 52% de los pacientes, a los 6 meses el porcentaje fue de 49% y al año de 27%. La edad promedio de estos pacientes al inicio fue $7,8 \pm 2,7$ años, y no hubo diferencia estadísticamente significativa en relación a los que tuvieron valores normales, cuya edad era de $7,3 \pm 2,1$ años, p-r=0,7706 (NS). (Figura 9).

Al relacionar la eosinofilia con las comorbidades, los re-

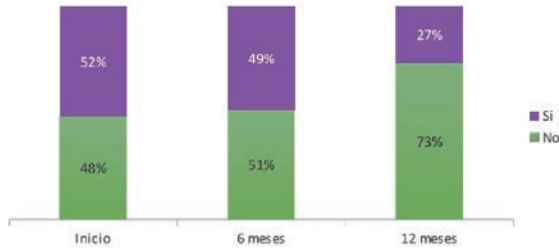


Figura 9: Eosinofilia según Momento (n=100). NS

sultados indicaron que el comportamiento fue similar al de la muestra total (Tabla 1), y la diferencia no fue significativa para ninguna de las patologías más frecuentes (rinitis alérgica permanente, sinusitis y rinosinusitis).

El valor de IgE sérica media fue superior en los pacientes con eosinofilia al inicio, pero inferior a los 6 meses. En todos los momentos, la diferencia de medias no fue estadísticamente significativa.

Cabe señalar que los pacientes que en el inicio presentaban eosinofilia mayor a $400/\text{mm}^3$ tenían un nivel de IgE sérica de $735,65 \pm 85$ kU/l (expresado como media y error estándar), mientras que en los que tenían menos de 400, este parámetro fue $509 \pm 76,5$ kU/l, $p=0,1513$ (NS) (Tabla 2). Los valores de la velocidad de sedimentación globular (VSG) fueron similares en pacientes con eosinofilia y en los que no (Tabla 3), en todos los momentos de medición ($p>0,05$). Además, en los pacientes que tenían recuento de eosinófilos al inicio mayor a 400, el promedio de VSG fue de $12,9 \pm 9,3$ mm, mientras que en los que tenían menos de 400, este parámetro fue de $12,4 \pm 5,5$ mm; la diferencia entre las medias fue no significativa ($p=0,7742$) (Tabla 3).

Al correlacionar las exacerbaciones asmáticas con la eosinofilia en todos los momentos de medición se pudo observar que hubo una asociación entre la variable *consultas en guardia* con los casos de eosinofilia en los primeros meses (0 a 6 meses) y a los 6 meses, se observó que aquellos pacientes que tenían valores mayor a $400/\text{mm}^3$, tuvieron más consultas en guardia que los que no: en el periodo de 0-6 meses prácticamente se duplican todos los porcentajes y, a los 6 meses casi no hubo consultas en el segundo grupo. Estos resultados fueron significativos ($p<0,05$) (Tabla 4). A los 12 meses no hubo consultas de los pacientes con eosinofilia, y muy escasas en el otro grupo, y la diferencia no fue significativa.

Con respecto a las infecciones respiratorias e internacio-

nes, no se hallaron diferencias significativas en las distribuciones porcentuales entre ambos grupos y en todos los momentos de medición.

Al analizar la variable *prueba cutánea epidérmica de lectura rápida* para aeroalérgenos, el 82% de los pacientes estaba sensibilizado, de los cuales a dicha totalidad se indicó inicio de inmunoterapia específica. Sólo 18% de los pacientes tuvieron pruebas cutáneas del *prick* negativas. Respecto a los antígenos a los que los pacientes estaban sensibilizados, se observó que 36 casos fueron a polvo de casa; 34 casos polvo de casa y hongos mezcla simultáneamente; 4 pacientes se encontraban sensibilizados solo a hongos mezcla; 4 casos a polvo de casa y *Alternaria*; 2 pacientes polvo de casa y gramíneas simultáneamente, y por último 2 casos a polvo de casa y compuestas (Figura 10).

Cuando se correlacionó esta variable con la eosinofilia, el 52% de los pacientes tenían valores mayores a $400/\text{mm}^3$ al inicio del estudio (Figura 11); con $p \leq 0,05$, es decir, significativo. A los 6 meses este indicador bajó a 48% y a los 12 meses a 27%.

DISCUSIÓN

El recuento de eosinófilos en sangre periférica se ha reportado como útil en la evaluación del paciente con asma. Es un método complementario accesible en cuanto a costos y obtención de la muestra, y puede utilizarse como marcador predictivo de severidad de asma en el Hospital de Niños Santísima Trinidad, ya que el hemograma es un estudio de rutina empleado para control de la enfermedad y solicitado generalmente en exacerbaciones y/o internaciones.

Las recomendaciones actuales para el manejo del asma y la prevención por la GINA 2018 subrayan la importancia de adoptar medidas para reducir riesgo de exacerbación del paciente y al mismo tiempo controlar de síntomas¹.

Estudios publicados demostraron la asociación de eosinófilos aumentados con la exacerbación del asma^{4,27}, coincidiendo lo expuesto en dicha bibliografía con los resultados obtenidos, donde se pudo observar una asociación entre las variables *consultas en guardia* e *internación* en los primeros seis meses de seguimiento de los pacientes con eosinofilia mayor a $400/\text{mm}^3$, comparados con los pacientes que presentaron valores menores a $400/\text{mm}^3$, siendo resultados estadísticamente significativos. Las consultas por guardia y exacerbaciones disminuyeron en el segundo y tercer control, no observándose diferencia significativa entre pacientes con y sin eosinofilia, lo cual puede obedecer a disminución de eosinófilos en sangre secundaria a control de asma, tratamiento corticoesteroideo y/o inmunoterapia^{1,4-12}. Respecto a internaciones para ambos grupos, se observó que hubo más internaciones en los primeros seis meses independientemente de los valores de eosinófilos, no se hallaron diferencias signifi-

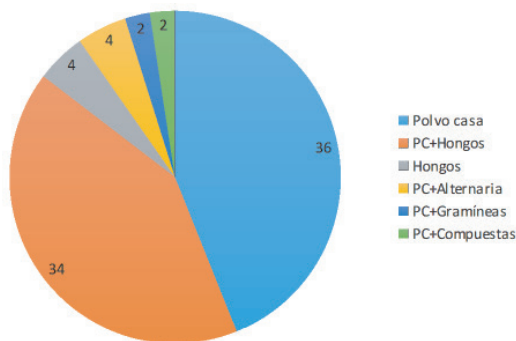


Figura 10: Distribución según sensibilidad a antígenos en pacientes con Prueba cutánea epidérmica de lectura rápida positiva.

ficativas en las distribuciones porcentuales entre ambos grupos y en todos los momentos de medición en el segundo y tercer período de evaluación.

Del total de los pacientes incluidos en el estudio, el 72% tenía diagnóstico de asma bronquial persistente severo y moderado y el 28% asma leve al ingreso del estudio; todos tratados con corticoides inhalados tópicos a dosis correspondiente, acorde a severidad según GINA 2018. A los 6 meses del inicio del estudio, 50% de los pacientes ya presentaban mejoría clínica significativa, disminuyendo casi un 25% de los pacientes que inicialmente clasificaban para asma severa/moderada a asma leve. En el tercer período el 81% de los pacientes presentaron diagnóstico de asma leve, siendo un valor estadísticamente significativo, con óptima respuesta a corticoides inhalados tópicos y el uso simultáneo de inmunoterapia específica. Con respecto al sexo, la mayoría de los pacientes eran varones, sin diferencia significativa entre pacientes con y sin eosinofilia, resultados similares a los mencionados en publicación previa⁴. Si bien no hubo diferencia significativa entre pacientes con/sin eosinofilia y la presencia de comorbilidades, se sabe que las mismas conllevan un aumento de inflamación pudiendo empeorar la enfermedad y provocar mal control del asma. La patología rinosinusal, principalmente la rinitis alérgica, corresponde a la comorbilidad más frecuente del paciente asmático, con aumento de su prevalencia en los últimos años como comunican trabajos previamente publicados¹¹.

Si bien el valor de IgE sérica media fue superior en los pacientes con eosinofilia en el primer período de evaluación, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos respecto a los dos controles de eosinófilos sanguíneos posteriores.

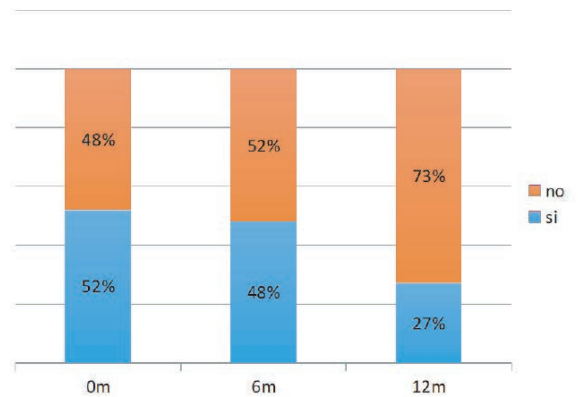


Figura 11: Prueba cutánea epidérmica de lectura rápida positiva según Eosinofilia y Momento.

Con respecto a eritrosedimentación y relación con eosinofilia no hubo en ningún momento diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Al analizar la variable de *prick test* para aeroalérgenos, el 90% de los pacientes estaban sensibilizados a ácaros y hongos anemófilos. Del total de los pacientes con eosinofilia que recibieron tratamiento con inmunoterapia específica, esta mejoró en un 25% comparando primer control con el último período de evaluación a los 12 meses del estudio, lo que se correlaciona con mejor control de asma. Lo observado se expone en la guía GEMA donde se resalta la importancia del estudio alergológico para determinar la existencia de sensibilización a alérgenos inhalados que influyan en el desarrollo del fenotipo de asma alérgica¹⁶. Según la Asociación Española de Pediatría¹², la medición de IgE sérica específica, frente a aeroalérgenos, posee menor sensibilidad y mayor costo. En la mayoría de los pacientes, la prueba cutánea epidérmica de lectura rápida puede ser suficiente para el diagnóstico, aunque en niños pequeños se obtiene un mayor rendimiento al combinar ambas técnicas. La identificación de los alérgenos ambientales es fundamental porque, al existir relación entre sensibilización a aeroalérgenos e hiperreactividad bronquial, permitirá plantear medidas ambientales e inmunoterapia específica que pueden mejorar la evolución del asma¹¹.

CONCLUSIÓN

Los corticoides inhalados son la base del tratamiento del asma ya que actúan controlando la inflamación bronquial. La administración de estos varía según la causa que la produce y según su grado de severidad: leve, moderada y severa. Siendo una enfermedad multifactorial, deben controlarse los posibles mecanismos que pueden influir en la fal-

ta de control de la enfermedad, además de adecuar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

La elevación de eosinófilos en sangre, en relación con la severidad o deterioro funcional, fue observada a lo largo del período de evaluación, observándose que en los primeros seis meses hubo asociación entre valores mayores a 400/

mm³ en sangre ($p=0,0332$) y mayores consultas por guardia, exacerbaciones e interurrencias respiratorias. El segundo y tercer periodo evaluativo demostró mejor control de la enfermedad y sus comorbilidades, que se puede observar por la disminución de internaciones y consultas, que redujo significativamente costos sanitarios.

BIBLIOGRAFIA

1. Pedersen S, Bateman E, Boulet L, et al. Global Strategy for Asthma management and Prevention 2018- pág. 1-28. Disponible en www.GINAsthma.com
2. Álvarez Gutiérrez FJ. Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo- Unidad 32, Pág. 379-94. Disponible en: www.neumotur.net/files/EB04-32%20fenotipos%20asma.pdf
3. A. Vidal G.- Utilidad de los marcadores inflamatorios en el control del asma pediátrica. Rev Chil Pediatr vol. 86, no. 3 jun. 2015.
4. Casciano J, Krishnan JA, Buatti Small M, et al. Value of Peripheral Blood Eosinophil Markers to Predict Severity of Asthma - BMC Pulmonary Medicine 2016;16:109.
5. Picó Bergantiños V, González M, Picó Bergantiños T, et al. Marcadores biológicos para el diagnóstico y tratamiento del asma bronquial. Rev Cubana Med v.38 n.1 ene-mar 1999.
6. Krupp NL, Fiscus C, We Serra H, et al. Glucocorticoides: Paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. Medicina 2012;72:158-70.
7. Vedel-Krogh S, Fallgaard Nielsen S, Lange P, et al. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. Clin Chem. 2017 Apr; 63(4):823-32.
8. Alam R, Busse W. The eosinophil quo vadis? J. Allergy Clin Immunol- January 2004 Volume 113, Issue 1, Pages 38-42.
9. Atlas de histología vegetal y animal. Tipos celulares: eosinófilos. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. Versión: Junio 2015
10. Junqueira y Carneiro "Histología Básica". Texto atlas 4ª edición Masson 1996.
11. Lozano BJ. Comorbilidades del asma grave: importancia de su influencia en el asma grave. Continuum. Asociación Española de Pediatría. https://continuum.aeped.es/files/guias/Material_descarga_unidad_2B_Asma.PDF
12. Asensi Monzó MT, Duelo Marcos M, García Merino Á. Manejo integral del asma en Atención Primaria. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 489-506.
13. Krupp NL, Fiscus C, Webb R, et al. Multi-faceted Quality Improvement Initiative to Decrease Pediatric Asthma Readmissions. J. Asthma 2017 Jan 24:1-8.
14. Salter BM, Sehmi R. Hematopoietic Processes in Eosinophilic Asthma- Chest 2017 Jan 24. pii: S0012-3692(17)30039-9
15. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2016. Consenso Resumen ejecutivo publicado en Arch Argent Pediatr 2016;114 (6):595-6.
16. Álvares Rodríguez C, Armengot Cancellor M. y cía. Guía Española para el manejo del Asma GEMA 2017. pág1-184. Disponible en: www.GEMAsma.com.
17. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. Rev Alerg Mex 2017;64(2):188-97.
18. García de la Rubia S, Pérez Sánchez S. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. Pediatría Integral 2012; XVI(2): 117-30.
19. Price D, Wilson A, ^{Chisholm} A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice- Journal of Asthma and Allergy 2016;9 1-12.
20. K. Amin, C. Janson, & J. Bystrom.- Role of Eosinophil Granulocytes in Allergic Airway Inflammation Endotypes-The Foundation for the Scandinavian Journal of Immunology- Review - Scand J Immunol. 2016 Aug; 84(2):75-85.
21. Carr F, Berdnikovs S., Hans-Uwe S., Bochner B. and Rosenwasser L. - Eosinophilic bioactivities in severe asthma- World Allergy Organization Journal 2016; 9:21.
22. Korean J - Eosinophil-derived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma- Pediatr. 2013 Jan; 56 (1): 8-12.
23. Kim CK, Callaway Z, Kim DW, Kita H. Eosinophil degranulation is more important than eosinophilia in identifying asthma in chronic cough. J Asthma 2011; 48:994-1000.
24. Kim CK, Callaway Z, Fletcher R, Koh YY. - Eosinophil-derived neurotoxin in childhood asthma: correlation with disease severity- J Asthma 2010 Jun; 47 (5): 568-73.
25. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P.- Eosinophils: biological properties and role in health and disease.- Clin Exp Allergy 2008; 38:709-750.
26. Koh YY, Kang H, Kim CK- Ratio of serum eosinophil cationic protein/blood eosinophil counts in children with asthma: comparison between acute exacerbation and clinical remission- Allergy Asthma Proc. 2003 Jul-Aug;24 (4): 269-74.
27. Muiño JC, Wolff EG, Castro CC, Gagliardi RJ, Rodríguez Saa, Rey AE, Minervini C, Ferrero M, Romero Piffiguer M. Estudio de los niveles de CD 23 soluble, IgE y eosinofilia en la respuesta inmatoria del asma bronquial. Arch. Alergia e Inmunología Clínica. 1994; 25: 25 - 33.