

Consenso chileno SOCHINEP-SER para el diagnóstico y tratamiento del asma en el adolescente^a

ANA MARÍA HERRERA G.¹ (Coordinadora), SELIM ABARA E.², CECILIA ÁLVAREZ G.³, CLAUDIA ASTUDILLO M.⁴, RAÚL CORRALES V.³, EVELYN CHALA C.⁵, CECILIA DAZENIES S.⁶, ANDRÉS KOPPMANN A.⁷, VIVIANA LEZANA S.⁸, ROSSANA MAMANI J.¹, MARÍA ANGÉLICA PALOMINO M.⁹, MARÍA ANGÉLICA PÉREZ H.¹, CRISTINA PIERRY V.³, NATALIA RIVERA K.¹⁰, MÓNICA SAAVEDRA B.¹¹, VALENTINA VARGAS G.¹²

Chilean consensus SOCHINEP-SER for the diagnosis and treatment of adolescents with asthma

Asthma is a chronic disease that affects millions of people worldwide. Among all asthmatics, adolescents constitute an exceptional and vulnerable group. At this age, profound biopsychosocial changes occur, marking the transition from childhood to adulthood. Managing asthma in adolescents poses a significant challenge for physicians due to the changing approach required for this chronic condition. Attitudes of denial or rebellion complicate management, with one of the most important issues being poor adherence to maintenance treatment, which directly affects disease control. During childhood, asthma treatment is usually the responsibility of parents or caregivers but in adolescence, it becomes the patient's responsibility, who gradually must assume their commitments regarding the disease. In this consensus, we will address the diagnosis and management of adolescents with asthma in-depth, emphasizing the particular characteristics of this challenging group of patients.

Keywords: Human; Asthma; Adolescent; inhaled corticosteroids; Biological products; lung function; Consensus.

Resumen

El asma bronquial es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. Dentro del total de pacientes con asma, un grupo muy especial y al mismo tiempo vulnerable corresponde al de los adolescentes. En esta etapa de la vida se producen profundos cambios biopsicosociales, que determinan el paso de la niñez a la adultez. El manejo del asma en los adolescentes constituye un gran desafío para el médico tratante ya que a esta edad cambia el modo de afrontar la enfermedad, especialmente al tratarse de una enfermedad crónica. Actitudes de negación o de rebeldía, complican el manejo, siendo uno de los problemas más importantes la falta de adherencia al tratamiento de man-

^aEste consenso se publicará contemporáneamente en la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias y en Neumología Pediátrica, órganos oficiales de la SER y de la SOCHINEP respectivamente.

¹ Clínica Santa María.

² Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Universidad de Chile.

³ Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo.

⁴ Hospital Josefina Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁵ Hospital Fusat, Universidad de los Andes.

⁶ Hospital Félix Bulnes.

⁷ Hospital San Borja Arriarán, Clínica Dávila, Universidad de Chile.

⁸ Universidad de Valparaíso.

⁹ Clínica Las Condes, Universidad de Chile, Universidad Finis Terrae.

¹⁰ Hospital Base San José de Osorno, Universidad Austral de Chile.

¹¹ Hospital Roberto del Río, Clínica Santa María, Universidad de Chile.

¹² Klga. Hospital Biprovincial Quillota Petorca.

tención lo que incide directamente en un deficiente control y en una mala evolución de la enfermedad. Durante la infancia, habitualmente el tratamiento es responsabilidad de los padres o cuidadores pero en la adolescencia pasa a serlo del propio paciente, quien debe ir asumiendo paulatinamente sus propios compromisos ante la enfermedad. En este consenso abordaremos en profundidad el diagnóstico y manejo integral del adolescente con asma, dando un especial énfasis a las características particulares de este desafiante grupo de pacientes.

Palabras clave: Seres humanos; Asma; Adolescente; corticoides inhalados, Productos biológicos; Función pulmonar; Consenso.

1. Introducción

El asma es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, incluyendo al grupo adolescente. La adolescencia comprende el período entre el inicio de la pubertad y el término del crecimiento y desarrollo físico y psicosocial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera adolescencia al período comprendido entre los 10 y los 19 años, en tanto que la Sociedad Americana de Salud y Medicina de la Adolescencia, la define entre los 10 y 21 años¹. En este período ocurren profundos cambios biopsicosociales, que determinan el paso de la niñez a la adultez. Se distinguen tres etapas que se superponen entre sí: adolescencia inicial (10-14 años), media (15-17 años) y tardía (18-21 años)¹. En la primera etapa ocurren los mayores cambios físicos; el adolescente se siente inseguro y se preocupa de su apariencia, aumenta el interés por sus pares y las opiniones de ellos prevalecen por sobre la de sus padres; más tarde, en la adolescencia media aumentan los conflictos con los padres por la importancia que adquiere el grupo, y en la adolescencia tardía gradualmente se vuelven a aceptar los valores que sustenta la familia y el joven comienza a asumir tareas y responsabilidades propias de la edad adulta^{1,3}. El manejo del asma en los adolescentes constituye un desafío muy importante para el médico tratante, quien debiera considerar los factores psicosociales que afectan a este grupo etario^{1,2,4}. Se estima que solo un 30% de los adolescentes con asma siguen sus tratamientos adecuadamente lo que contribuye a un mayor riesgo de mortalidad por asma a esta edad^{2,5-7}.

1.1 Factores psicosociales

Las características que se presentan en los adolescentes asmáticos son¹⁻³:

- Sub-reconocimiento o negación de los síntomas y de la severidad de la enfermedad.
- Pobre adherencia al tratamiento de mantenimiento. Los factores que pueden afectar la adherencia son: el temor a la estigmatización con

el uso de inhaladores en público y el olvido frecuente o la suspensión de la medicación al sentirse bien y creer que no los requieren⁸.

- Automedicación errática, con frecuente sobreeso de beta-2 agonistas de acción corta.
- Creencias erróneas con respecto a su enfermedad.
- Deseo de ser autovalente y emancipado de la tutela de sus padres o cuidadores.
- Mayor tendencia a asumir conductas de riesgo (inicio de tabaquismo y uso de drogas ilícitas) y exploración de sus límites.
- Frecuente presencia de estrés, ansiedad y síntomas depresivos, lo que puede interferir con el cumplimiento del tratamiento.

Un estudio que incluyó a 126 adolescentes con asma, exploró las barreras que los adolescentes percibían para el autocontrol de la enfermedad, y los factores psicosociales que podían influir en ellas⁹. Las barreras más frecuentemente encontradas fueron: ignorar las prohibiciones de ciertas conductas de riesgo indicadas por los médicos (63%), dificultad para recordar el uso diario de su tratamiento (53%) y el intento de olvidar que tienen asma (50%). Se observó que los factores psicosociales influyeron en el 32% de las barreras encontradas, incluyendo negatividad, dificultades cognitivas e influencia de los pares o la familia. Los hombres reportaron mayor cantidad de barreras que las mujeres, especialmente negatividad, influencia social y negación. El estudio enfatiza la importancia que el equipo de salud promueva comportamientos de protección y de autoeficacia (creencia en la propia capacidad para lograr metas, realizar tareas y enfrentar desafíos)⁹. Al enfrentar a un adolescente asmático se debe evaluar su grado de madurez y procurar el mayor apoyo posible de su familia. Por otra parte se debe indagar acerca de posibles estresores psicosociales que puedan gatillar una depresión o una actitud de rebeldía, lo que a su vez favorece conductas de riesgo como abuso de sustancias o abandono del tratamiento². Por otro lado, se ha podido determinar que las crisis frecuentes de asma pueden

retrasar los logros académicos y afectar negativamente el desarrollo social y físico, por lo que la colaboración entre proveedores de atención médica, comunidades y colegios puede aliviar la carga y mejorar el cuidado de este grupo de pacientes¹⁰.

1.2 Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 340 millones de personas padecen de asma en el mundo y se espera que este número siga aumentando en los próximos años. Aproximadamente el 7% de los adolescentes tiene asma. Esta cifra puede variar de acuerdo al país y a las condiciones socioeconómicas⁵. El estudio ISAAC reveló que un tercio de los niños entre 12 y 14 años reportó sibilancias en los últimos 12 meses y que un 20% fue diagnosticado alguna vez con esta enfermedad. En el estudio SIDRIA se observó que 10,4% de los adolescentes se diagnosticó con asma bronquial y que un 23,4% presentó sibilancias al menos una vez en su vida⁵. En Chile, un estudio realizado en la zona sur de Santiago con la metodología ISAAC, reveló un aumento de la prevalencia de asma en adolescentes, especialmente en mujeres y que el tabaquismo activo aumentó de manera llamativa en los niños estudiados, mientras que la exposición pasiva al tabaco en interiores sigue siendo inaceptablemente alta¹¹. Otro estudio realizado en Chile demostró que la tasa de hospitalización por asma en adolescentes de 11 a 15 años era de 2,9 por 10.000 habitantes, casi un tercio de la de los niños de 5 a 10 años¹². A pesar de esta menor tasa de hospitalización en comparación con el grupo de menor edad se pudo establecer que 4 de los 5 niños que fallecieron por asma durante los 14 años que incluyó este estudio eran adolescentes de 11 a 15 años, lo que demuestra la gran vulnerabilidad de este grupo de pacientes¹².

1.3 Asma y tabaquismo en adolescentes

La exposición al humo de tabaco constituye uno de los principales factores de riesgo para desarrollar asma en la niñez y adolescencia. Así mismo, puede complicar el manejo y empeorar la evolución de la enfermedad¹³. Datos de la OMS, revelan que treinta y ocho millones de niños entre los 13 y 15 años son consumidores de tabaco en el mundo. En Estados Unidos 1,4 millones de niños comienzan a fumar cada año y hasta un 90% de los fumadores adultos iniciaron el hábito tabáquico en la adolescencia¹⁴. En Chile, la última encuesta nacional de consumo de drogas en la población escolar demuestra que el consumo de tabaco se inicia a los 13,9 años y en escolares aumenta significativamente desde 8° básico a 4°

medio, con una preocupante prevalencia de consumo diario de 7,3%¹⁵. Se ha demostrado que la exposición pasiva al humo del cigarrillo in útero o durante la infancia influye en un mayor riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias hasta la adolescencia¹⁶. Además, en pacientes con asma establecido, el tabaquismo se asocia con una disminución acelerada de la función pulmonar, menor control de los síntomas, aumento de las crisis y menor respuesta al uso de corticoides inhalados^{13,17,18}. Estudios en adolescentes muestran que el efecto del tabaquismo activo sobre los síntomas de asma es más pronunciado entre los adolescentes no atópicos en comparación con los atópicos y que se asocia a una función pulmonar más baja¹⁹. Otro estudio demostró que incluso el tabaquismo de corta evolución en los adolescentes puede causar hiperreactividad bronquial, inflamación neutrofílica y aumento del óxido nítrico exhalado, cambios que se evidencian antes de la caída de la función pulmonar²⁰. Además se ha visto que los adolescentes con asma, principalmente las mujeres tienen más riesgo de adquirir el hábito de fumar que los adolescentes no asmáticos²¹. Por otro lado, en la actualidad se ha observado un aumento global del uso de cigarrillos electrónicos en jóvenes. Una de las razones que explica este aumento es la falsa creencia de que son menos dañinos para la salud que los cigarrillos tradicionales. Además a los adolescentes les resultan atractivos porque la inhalación del vapor (vapeo) contiene distintos sabores y aromas²². Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que esta práctica está muy lejos de ser inocua. Los cigarrillos electrónicos habitualmente contienen nicotina que es altamente adictiva y es la puerta de entrada al consumo de cigarrillos tradicionales. Además el líquido que se vaporiza, contiene numerosas sustancias tóxicas en los disolventes, aromatizantes, saborizantes y aditivos. Se han descrito variados efectos pulmonares asociados al uso de cigarrillos electrónicos que incluyen una intensa respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, hiperreactividad bronquial, disfunción mucociliar, necrosis epitelial y citotoxicidad. Dichos efectos se han reportado como parte de un síndrome de injuria pulmonar inflamatoria aguda asociada al cigarrillo electrónico (EVALI). Por otro lado, el uso de tetrahidrocannabinol y otros cannabinoides dentro de las sustancias a inhalar, abre un gran foco de preocupación dado que los cigarrillos electrónicos han agregado un nuevo modo para consumir sustancias ilícitas^{23,24}. Se debe insistir en reforzar las políticas públicas para evitar el inicio del hábito del tabaco en los jóvenes, así como incorporar enfoques adaptados

a los adolescentes para realizar intervenciones de cesación del consumo de tabaco. Además, es necesario incorporar al cigarrillo electrónico en la legislación vigente de control del tabaco²². La marihuana también conocida como cannabis es la droga ilegal más usada en el mundo y después del tabaco es la sustancia que más se fuma. Aunque durante muchos años se estudió el efecto broncodilatador y antiinflamatorio de la cannabis en los pacientes con asma, hoy se sabe que el humo de la marihuana contiene muchas de las sustancias tóxicas que contiene el humo del tabaco y que pueden producir daño pulmonar, bronquitis crónica, cáncer pulmonar y desencadenar crisis de asma. La marihuana puede inhalarse de varias formas, como humo de combustión a través de porros o pipas y mediante vaporizadores. El uso de vaporizadores se ha asociado a numerosos casos reportados de EVALI. Además el humo de marihuana de segunda mano puede ocasionar graves problemas de salud en niños o personas con enfermedad pulmonar crónica ya que contiene sustancias tóxicas como cianuro y amoníaco^{24,25}.

1.4 Asma y obesidad en adolescentes

El asma bronquial y la obesidad son problemas de salud pública, que están en aumento a nivel mundial. En Chile la prevalencia de asma es de 15,5% en niños de 13 a 14 años y la de obesidad en escolares de 25%^{26,27}.

La obesidad es un factor de riesgo importante para desarrollar asma y a su vez el asma, sobre todo si no está bien controlado, es un factor riesgo para desarrollar obesidad²⁸. El nexos entre ambas condiciones se estudia desde hace años. Siempre es importante considerar en pacientes obesos que los síntomas relacionados al esfuerzo físico no sean solo por sobrepeso. La asociación asma y obesidad se ha relacionado a la reducción de la actividad física, aumento del sedentarismo y uso de corticoides orales durante las crisis en pacientes con asma²⁹. Estudios epidemiológicos han reportado una asociación entre obesidad y ganancia de peso durante los primeros años de la vida y el diagnóstico de asma. En un metaanálisis se reporta que la presencia de obesidad aumenta el riesgo de asma en los niños en hasta un 40%³⁰. Esta asociación se iniciaría in útero. Se ha descrito que la ganancia de peso durante el embarazo y la obesidad materna aumenta el diagnóstico de asma en 15-20% en los hijos de estas madres³¹. Existen varios ensayos randomizados controlados que han evaluado la pérdida de peso en adultos asmáticos obesos, todos variables en cuanto a número, duración y tipo de intervención. La mayo-

ría demuestra que la baja de peso causa mejoría en el control del asma y en algunos además en función pulmonar y biomarcadores inflamatorios³². Los ensayos randomizados que evalúan la pérdida de peso en niños asmáticos incluyen un número pequeño de pacientes. Una revisión sistemática reciente concluye que la pérdida de peso se asocia con mejoría en el control del asma y calidad de vida, sin embargo, la mejoría en función pulmonar es menos consistente que en adultos³². En un estudio multicéntrico longitudinal en adolescentes asmáticos obesos que se sometieron a cirugía bariátrica para evaluar el impacto de ésta en el control de los síntomas de asma antes y después de la cirugía se demostró que los pacientes con síndrome metabólico resuelto permanecieron con un buen control de los síntomas lo que no ocurrió en los que no lo lograron³³. La obesidad se relaciona a un mal control del asma, aumento del número de crisis, deterioro de la calidad de vida, menor respuesta a corticoides inhalados y alteración de la función pulmonar³⁴. En el adulto la alteración funcional característica es de tipo restrictivo. El exceso de peso reduce la excursión diafragmática y la expansión torácica lo que se traduce en una reducción de la *compliance*, de los volúmenes pulmonares y aumento del trabajo respiratorio³⁴. El niño y el adolescente obesos tienen cambios funcionales diferentes a los del adulto. El volumen espirado forzado del primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) se mantienen normales, pero la relación VEF₁/CVF disminuye³⁵. Esta alteración funcional, denominada “disanapsis”, compatible con patrón obstructivo, se debería a una incongruencia entre el crecimiento del parénquima pulmonar y la vía aérea³⁶. Se ha reportado que el cambio funcional de un patrón obstructivo a uno restrictivo ocurriría entre los 35 a 40 años³⁷. Se ha demostrado que los adolescentes asmáticos obesos tienen un patrón inflamatorio no eosinofílico y evidencian una relación TH₁/TH₂ sistémica elevada en comparación a sus pares no obesos, lo que explicaría su menor respuesta a corticoides inhalados³⁸. Además la resistencia a insulina y el síndrome metabólico alteran la función pulmonar disminuyendo la relación VEF₁/CVF en adolescentes obesos y esto es más significativo en pacientes asmáticos³⁹. La relación obesidad-asma es compleja, con muchos posibles mecanismos: factores genéticos, nutricionales, microbioma y la disfunción metabólica. Se ha podido determinar que la obesidad puede producir alteraciones de la función pulmonar en forma independiente al desarrollo de asma. Estudios recientes demuestran que genes asociados a asma no determinarían

obesidad pero genes de resistencia a la insulina y obesidad si se relacionarían con asma⁴⁰. A raíz de esto último se investiga la existencia de dos vías de inflamación de la vía aérea: 1) vía patógenos bacterianos y 2) vía metabólica, las cuales estarían interconectadas por la colonización intestinal con bacterias protectoras (microbioma). Esto permitirá a futuro plantear terapias más específicas para este tipo de pacientes. En el paciente adolescente con obesidad y asma es muy importante descartar las siguientes comorbilidades ya que su manejo puede mejorar los síntomas de asma, el control de la enfermedad y la función pulmonar: 1) síndrome de apnea-hipopnea, idealmente estudiar mediante una polisomnografía, 2) reflujo gastroesofágico, en este caso solo tratar si el paciente es sintomático; el tratamiento empírico no está indicado, 3) síndrome metabólico, descartar mediante medición de circunferencia abdominal, glicemia, índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), hemoglobina glicosilada y perfil lipídico. El manejo del síndrome metabólico debe ser realizado por equipo multidisciplinario.

2. Diagnóstico

El diagnóstico de asma en el adolescente es similar al del niño mayor o adulto y se basa en síntomas clínicos característicos: sibilancias, disnea o dificultad respiratoria, sensación de opresión torácica y tos. Los síntomas son de intensidad variable e intermitente en el tiempo y pueden ser gatillados por infecciones virales, exposición a alérgenos, ejercicio y contaminantes ambientales. El adolescente muchas veces tiene problemas para reconocer los síntomas, así como la gravedad de éstos, lo que implica con frecuencia un subdiagnóstico y una sobreestimación del control de la enfermedad. Habitualmente el adolescente asmático inicia los síntomas desde la infancia temprana, fenotipo de asma persistente, o después de los ocho años, asma de comienzo tardío. Estos dos fenotipos se caracterizan por inflamación eosinofílica, alta sensibilización a aeroalérgenos que aumenta con la edad y disminución de la función pulmonar en el tiempo⁴¹. Para el diagnóstico también es importante registrar los antecedentes personales de dermatitis atópica, alergia alimentaria, rinitis alérgica, sibilancias recurrentes del preescolar y en los padres la presencia de asma bronquial y/o rinitis alérgica^{42,43}. Frecuentemente los síntomas se intensifican en la noche y al despertar y su alivio con tratamiento broncodilatador es muy sugerente de la enfermedad. Es importante evaluar la frecuencia y

duración de los síntomas, la presencia de éstos en períodos intercríticos y su interferencia con las actividades de la vida diaria y la calidad de vida⁴²⁻⁴⁴. La anamnesis debe completarse con una aproximación de la severidad de la enfermedad, para lo cual se deben consignar los antecedentes de hospitalizaciones por asma en los últimos 12 meses, necesidad de consultas en servicio de urgencia y uso de corticoides sistémicos⁴²⁻⁴⁴. El examen físico en pacientes asintomáticos es habitualmente normal. Durante una crisis de asma se pueden encontrar signos de hiperinsuflación pulmonar con aumento del diámetro anteroposterior del tórax e hipersonoridad a la percusión; a la auscultación pulmonar puede haber disminución del murmullo pulmonar, espiración prolongada y sibilancias espiratorias difusas⁴²⁻⁴⁴. En los adolescentes hay ciertos elementos dentro de la historia clínica y del examen físico que diferencian la forma de presentación y la gravedad de la enfermedad, tales como:

a) *Tabaquismo*

En nuestro país la prevalencia de tabaquismo en adolescentes es alta²². Los sujetos con asma que fuman presentan síntomas más graves. Así mismo, la exposición pasiva al humo de los cigarrillos se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer crisis y síntomas asmáticos. Esto es válido para todos los productos que contienen nicotina como tabaco y cigarrillos electrónicos²².

b) *Ansiedad y depresión*

El adolescente con asma presenta una mayor incidencia de ansiedad y depresión lo que se ha asociado con mayor gravedad, peor control de la enfermedad, aumento de visitas a urgencia y reducción de la calidad de vida⁴⁵.

c) *Estrés psicossocial*

Este es otro aspecto importante de la salud mental de jóvenes que viven con asma, su presencia en cualquier nivel (individual, familiar o comunitario) y su duración (agudo o crónico), se asocia con peor control de la enfermedad^{45,46}.

d) *Factores hormonales*

En mujeres con asma los síntomas respiratorios cambian significativamente durante el ciclo menstrual⁴⁷.

e) *Obesidad*

Tal como se ha mencionado la obesidad es un factor de riesgo y de agravamiento del asma bronquial, haciendo más difícil de tratar. La disnea y el desacondicionamiento físico son frecuentes en sujetos obesos, lo que puede simular

asma bronquial⁴⁸. En el adolescente obeso o sedentario que tiene disnea durante el ejercicio es muy importante realizar pruebas funcionales para apoyar el diagnóstico de asma y descartar causas cardíacas e hipertensión pulmonar. Si todo es normal, se recomienda realizar una prueba cardiopulmonar o ergo espirometría que permiten identificar causas respiratorias, cardíacas o desacondicionamiento físico, que suele ser lo más frecuente.

f) Deporte de alto rendimiento

Existe un grupo de adolescentes deportistas de alto rendimiento que adquiere la enfermedad en forma secundaria a su actividad deportiva máxima, especialmente corredores de maratón, triatlón, natación y deportes de invierno. Esta forma de presentación se denomina asma inducida por ejercicio y afecta a un 12% de niños sanos entre 7-17 años y a un 36% de los niños con asma diagnosticado en la infancia⁴⁹.

g) Respiración disfuncional

Puede presentarse como síntomas de asma pudiendo llevar a un sobrediagnóstico de la enfermedad o como asma mal controlado pese a un adecuado tratamiento. Es especialmente frecuente en adolescentes de sexo femenino. Frente a la sospecha de esta condición se debe aplicar el cuestionario de Nijmegen, el cual puede orientar al diagnóstico⁵⁰. La respiración disfuncional puede estar presente en hasta 18% los adolescentes con asma⁵⁰.

2.1 Diagnóstico diferencial

En la Tabla 1 se describen los principales diagnósticos diferenciales de asma en el adolescente, destacando signos o síntomas claves más algún examen confirmatorio^{51,52}.

2.2 Exámenes de laboratorio

El diagnóstico de asma en la adolescencia siempre debe ser apoyado por pruebas de función pulmonar objetivas que evidencien: limitación obstructiva de la vía aérea periférica variable y/o presencia de hiperreactividad bronquial y/o la presencia de inflamación de las vías aéreas.

En la Figura 1 se presenta un algoritmo simplificado de las pruebas de función pulmonar a realizar para confirmar el diagnóstico de asma. Es importante señalar que este algoritmo es aplicable para pacientes que están sin tratamiento de mantenimiento. En caso contrario, se aconseja suspender la medicación en época de baja probabilidad de síntomas, como los meses de verano, para poder realizar entonces los exámenes sugeridos.

a) Espirometría

La espirometría basal con broncodilatador es la prueba diagnóstica objetiva de elección. Se considera limitación obstructiva del flujo aéreo a la presencia de un índice VEF₁/CVF menor al límite inferior de lo normal (LIN) o Z score < 1,64 con CVF normal mayor al LIN o Z score > 1,64 y VEF₁ normal o menor al LIN o Z score < 1,64. La respuesta broncodilatadora se mide 20 minutos posterior a la administración de 4 puffs de salbutamol (400 µg) y se considera positiva si el VEF₁ aumenta > 12% del valor basal y/o hay un aumento > 200 ml o de acuerdo con las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS) un aumento > 10% del VEF₁ teórico o predicho (Tabla 2). Una limitación ventilatoria obstructiva variable o una espirometría basal normal con cambio significativo post broncodilatador confirma el diagnóstico de asma. Hay que considerar que una espirometría basal normal sin cambio significativo posterior al broncodilatador no descarta el diagnóstico de asma. Si la sospecha clínica de asma es consistente debería confirmarse con exámenes de segunda línea que miden hiperreactividad bronquial, como la prueba de provocación bronquial con metacolina y la prueba de provocación bronquial con ejercicio^{42,52,53} (Figura 1).

Siempre es muy importante realizar espirometría en adolescentes con asma ya que los fenotipos de asma alérgico desde la infancia y de comienzo tardío se asocian a función pulmonar disminuida.

b) Pruebas que detectan inflamación en la vía aérea y sensibilización alérgica

La mayoría de los adolescentes tiene asma bronquial con fenotipo alérgico TH₂ por lo que es primordial poder identificar biomarcadores de inflamación eosinofílica como: fracción espirada de óxido nítrico (FeNO) elevada > 25 ppb, recuento total de eosinófilos en sangre elevado (> 150 células/µL) y/o > 3% de eosinófilos en esputo. De acuerdo con las recomendaciones de las guías ERS para el diagnóstico de asma un FeNO > 25 ppb apoya el diagnóstico de asma. Igualmente se deben realizar pruebas cutáneas de alergia para distintos alérgenos intra y extradomiciliarios lo que es muy útil para el manejo ambiental de gatillantes de crisis de asma y además junto a los biomarcadores de inflamación eosinofílica se utilizan para seleccionar la terapia biológica más adecuada para pacientes con asma grave resistente a tratamiento^{52,53}.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del asma en el adolescente

Patología similar a Asma	Signo o síntoma clave	Examen confirmatorio
Infección respiratoria por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i>	Fiebre baja, tos prolongada en accesos, crepitaciones y sibilancias.	PCR para detección molecular de muestras respiratorias
Obstrucción laríngea inducida por ejercicio	Disnea y estridor inspiratorio durante el ejercicio.	Espirometría con curva flujo volumen en ejercicio Endoscopia laríngea durante el ejercicio
Respiración disfuncional	Suspiros, mareos, parestesias.	Exámenes normales. Cuestionario Nijmegen alterado
Rinosinusitis aguda o crónica	Tos húmeda, descarga nasal anterior y posterior.	TC de cavidades perinasales Evaluación por nasolaringoscopia
Enfermedad pulmonar intersticial / Neumonitis por hipersensibilidad	Taquipnea, sibilancias, hipoxemia. Dedos en palillo de tambor.	Radiografía de tórax TC de tórax Test de difusión (DLCO)
Compresiones intrínsecas y extrínsecas de vía aérea	Síntomas persistentes que no responden a tratamiento. Estridor Sibilancias localizadas	Radiografía de tórax TC dinámico de tórax Fibrobroncoscopia
Fibrosis quística	Tos crónica productiva, sibilancias. Neumonía recurrente Falta de medro	Test del sudor Estudio genético
Bronquiectasias	Tos productiva Infecciones a repetición	TC de tórax
Enfermedad cardiológica e hipertensión pulmonar	Soplo cardíaco Falta de medro Infecciones a repetición Síncope y disnea	Ecocardiograma Angiografía Cateterismo cardíaco
Déficit alfa1 antitripsina	Disnea Historia familiar de enfisema	Estudio genético
Cuerpo extraño	Instalación brusca de los síntomas, síndrome de penetración, sibilancias localizadas, tos crónica.	Hiperinsuflación asimétrica en la radiografía de tórax. Visualización de la vía aérea: FBC y broncoscopia rígida.
Reflujo gastroesofágico	Tos seca, persistente Pirosis	pHmetría esofágica Endoscopia digestiva
Tos de hábito (tos psicógena)	Tos que desaparece al dormir.	Exámenes normales
Anafilaxis severa	Edema, urticaria, shock.	Exámenes específicos
Disquinesia ciliar primaria	Rinosinusitis crónica, tos crónica, otitis media, bronquiectasias.	Óxido nítrico nasal, videomicroscopia de alta velocidad, genética, microscopia electrónica.

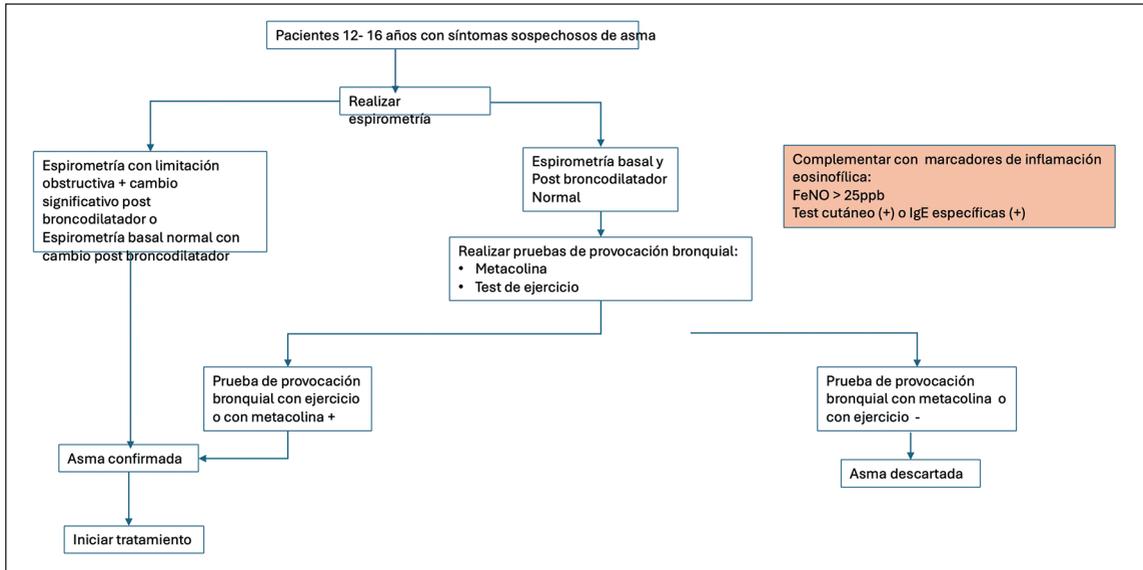


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de asma en el adolescente.

Tabla 2. Características espirométricas en el paciente asmático

Patrón obstructivo	$VEF_1/CVF < LIN$ o $Z \text{ score} < 1,64$ con: - $CVF \text{ normal} > LIN$ o $Z \text{ score} > 1,64$ - $VEF_1 \text{ normal} < LIN$ o $Z \text{ score} < 1,64$
Respuesta broncodilatadora (+)	- VEF_1 aumenta $> 12\%$ del valor basal y/o aumento $> 200 \text{ mL}$. - Aumento $> 10\%$ del VEF_1 en relación al predicho.

c) Medición de Flujo Espiratorio Máximo (FEM)

Su uso puede apoyar el diagnóstico de asma y es una herramienta de ayuda en el seguimiento de pacientes con poca percepción de síntomas, como es el caso de los adolescentes asmáticos. Se realiza con un flujómetro portátil fácilmente disponible en servicios de urgencia, consultas ambulatorias y en domicilio. Permite documentar la reversibilidad de la limitación del flujo aéreo espiratorio midiendo el FEM posterior al broncodilatador. Se considera una respuesta positiva un aumento de 20% del FEM pre broncodilatador. También es posible monitorizar la variabilidad diaria del FEM diurno y nocturno durante períodos largos de tiempo o después de realizar ejercicio. Se considera limitación variable al flujo espiratorio un cambio $> 13\%$ del FEM matinal y vespertino medido dos veces al día por dos semanas^{41,43}. Se calcula de la siguiente forma:

$$\frac{(FEM \text{ máximo día} - FEM \text{ mínimo del día}) \cdot 100}{(FEM \text{ máximo} + FEM \text{ mínimo}) / 2}$$

d) Broncoespasmo y obstrucción laríngea inducidos por ejercicio

El ejercicio es un gatillante frecuente de crisis en el adolescente asmático, sin embargo, hay que distinguir un subgrupo de adolescentes deportistas de alto rendimiento en los que el broncoespasmo inducido por ejercicio se inicia en esta etapa de la vida y tiene una fisiopatología diferente del asma bronquial alérgico TH₂. Por otra parte, en un 5 a 10% de todos los adolescentes, especialmente en deportistas y mujeres, se presenta un cuadro denominado obstrucción laríngea inducida por ejercicio (OLIE) asociado a un cierre glótico transitorio y que puede inducir a un diagnóstico equivocado de asma. Este cuadro se caracteriza por la presencia de estridor y dificultad respiratoria en el momento en que el paciente desarrolla un ejercicio de intensidad máxima y se alivia rápidamente al suspenderlo. En cambio, en el broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) los síntomas de dificultad respiratoria se presentan posterior al término del ejercicio y se pueden asociar a la presencia de sibilancias, tos y opre-

sión torácica, los cuales se alivian con el uso de β_2 agonistas de acción corta⁵³. En el diagnóstico de BIE es de utilidad realizar una prueba de provocación bronquial con ejercicio. Si se produce una caída del VEF₁ basal > 10% post ejercicio el diagnóstico se confirma. Si esta prueba resulta normal y el paciente tiene alta sospecha o es una atleta de alto rendimiento se puede solicitar una prueba de provocación bronquial con manitol, la que se considera positiva si hay una caída > 15% del VEF₁ basal o una prueba de hiperventilación voluntaria eucápnica, si presenta una caída > 10% del VEF₁ basal. En los pacientes en que se sospeche una OLIE se puede solicitar una prueba de provocación bronquial con ejercicio y curva flujo volumen inspiratoria y espiratoria, lo que permite diferenciar entre una limitación obstructiva variable intratorácica, propia del asma y una limitación obstructiva variable extratorácica, característica de la OLIE. El estándar de oro para el diagnóstico de esta patología es la laringoscopia continua durante una prueba de ejercicio^{47,49,54,55}.

3. Tratamiento

3.1 Corticoides inhalados

El principal fenotipo de asma en el adolescente es el alérgico eosinofílico, por tanto, responde muy bien al uso de corticoides inhalados⁵⁶. Estos medicamentos actúan simultáneamente en distintos niveles de la cascada inflamatoria: reducen el número eosinófilos, linfocitos, mastocitos, macrófagos y células dendríticas presentes en la mucosa respiratoria y todas las citoquinas proinflamatorias producidas por estas células. A nivel de las células epiteliales reducen la producción de citoquinas, disminuyen la extravasación de líquido desde el endotelio, aumentan la expresión de receptores β_2 adrenérgicos en el músculo liso bronquial y reducen la producción de mucus por parte de las glándulas submucosas⁵⁷. Esta acción multinivel da cuenta de la gran eficacia clínica de estos medicamentos ya que se ha demostrado que su uso logra controlar los síntomas de asma, disminuir la frecuencia de las crisis y de las hospitalizaciones, mejorar la calidad de vida y la función pulmonar y disminuir la hiperreactividad bronquial⁵⁸. Además, los corticoides inhalados son la única terapia que reduce la mortalidad por asma bronquial⁵⁹. Por todos estos motivos los corticoides inhalados son considerados el estándar de oro para el manejo del asma. Sin embargo, el principal problema al que nos vemos enfrentados en el grupo adolescente es la gran falta de adherencia al tratamiento de mantención, lo que es un pro-

blema mucho mayor de lo que vemos en el grupo escolar⁶⁰. En este escenario, cuando el paciente experimenta síntomas de asma recurre al tratamiento que siente que lo alivia rápidamente que es el uso de β_2 agonistas de acción corta (SABA, salbutamol). Esto conduce a que los pacientes sobre utilicen los SABA, lo que es deletéreo por varios motivos. El uso excesivo de SABA produce una disminución de la expresión de receptores β_2 adrenérgicos en el músculo liso bronquial lo que disminuye la respuesta broncodilatadora y causa un rebote de la hiperreactividad bronquial y por otro lado aumenta la respuesta alérgica y la inflamación eosinofílica^{61,62}. También se ha demostrado que el uso de 3 o más *canisters* de SABA por año se asocia a un aumento significativo de las consultas a servicio de urgencia y que el uso de 2 o más al mes se asocia a un aumento lineal de la mortalidad^{63,64}. Estos serios efectos adversos se deben a la falta concomitante del uso de corticoides inhalados de mantención, que son los medicamentos que van a tratar la inflamación bronquial de base, causante de todos los síntomas de asma. Este problema suele verse en pacientes con asma leve o en aquellos con muy mala adherencia al tratamiento de mantención con corticoides inhalados. Por todos estos motivos a partir del año 2019 la *Global Initiative for Asthma* (GINA) ya no recomienda el uso de SABA como monoterapia para rescate en pacientes con asma leve⁶⁵. En la actualidad esta guía recomienda el uso de corticoides inhalados en todo paciente con asma ya sea de mantención o en el caso del asma leve a demanda, de manera de reducir el riesgo de crisis severas⁴⁴. Para pacientes adolescentes mayores de 12 años GINA recomienda como primera elección el uso de la mezcla Budesonida/Formoterol (B/F) independiente del grado de severidad de la enfermedad⁴⁴. El uso de un solo dispositivo para mantención y rescate tiene varias ventajas: facilita el uso de la medicación, disminuye los errores que el paciente puede cometer, se adapta mejor a los requerimientos del paciente y a la variabilidad de la enfermedad y todo esto contribuye a mejorar la adherencia. Para pacientes con asma leve en Step 1 y 2 se aconseja el uso de la mezcla B/F a demanda, según necesidad, lo que se denomina terapia AIR del inglés *antiinflammatory reliever*, o rescate antiinflamatorio en español. Para pacientes con asma moderado a severo en Step 3, 4 y 5 se recomienda el uso de esta misma mezcla de mantención y rescate, lo que se denomina terapia (S)MART del inglés *single maintenance and reliever therapy*. La evidencia científica acerca de la eficacia del uso de B/F como rescate antiinflamatorio en pacientes mayores de 12 años con

asma leve es robusta. En dos estudios pivotaes Sygma 1 y Sygma 2 con 3.836 y 4.176 pacientes respectivamente se demuestra que el uso de B/F de rescate logra una reducción de las crisis severas en un 64% en comparación con el uso de SABA. La reducción en el número de crisis severas con el uso de B/F de rescate no fue diferente de aquellos pacientes que utilizaron corticoides inhalados de mantención más SABA de rescate, pero la gran ventaja fue una reducción significativa en la exposición a corticoides inhalados en un 75 a 83% en comparación con los pacientes que utilizaron corticoides inhalados en forma diaria^{66,67}. Es muy importante destacar que el único β_2 agonista de acción prolongada (LABA) que puede utilizarse para rescate es el Formoterol ya que tiene un rápido inicio de acción, similar al de salbutamol. Otro punto importante que considerar es que el uso de la mezcla B/F como rescate significa que el paciente la debe utilizar cuando haya una pérdida del control, es decir frente a la presencia de algunos síntomas ocasionales, pero no cuando esté cursando con una crisis propiamente tal, en cuyo caso el manejo es el habitual, con salbutamol y corticoides sistémicos. En la actualidad y hasta el momento de la elaboración de este documento no existe evidencia para recomendar el uso de la mezcla B/F en crisis de asma. En caso de que el paciente no pueda acceder a la mezcla B/F la recomendación variará de acuerdo con la severidad del paciente⁴⁴. Para pacientes con asma leve en *Step 1* se recomienda el uso de un corticoide inhalado (CI) toda vez que el paciente requiera de un β_2 agonista de acción corta (SABA), ya sea aplicados por separado o la mezcla de ambos en un solo dispositivo. En Chile la única mezcla de corticoide inhalado y SABA es Beclometasona/Salbutamol 50/100 μg . Para pacientes leves en *Step 2* se aconseja el uso de un corticoide inhalado permanente en dosis bajas y para rescate el uso de SABA. Para pacientes con asma moderado en *Step 3* se recomienda el uso permanente de la mezcla Fluticasona/Salmeterol (F/S) en dosis bajas y para asma severo en *Step 4* y *5* F/S en dosis moderadas a altas. El rescate para en *Step 3*, *4* y *5* se hará con SABA o con la mezcla corticoide inhalado/SABA⁴⁴. Esta última recomendación la introduce GINA el año 2023 en base a los resultados del estudio MANDALA, donde se demuestra que el riesgo de crisis severas es significativamente menor cuando se utiliza la mezcla corticoide inhalado/SABA de rescate en comparación con SABA solo. Esto en pacientes mayores de 12 años con asma moderado a severo no controlado y que reciben tratamiento de mantención con dosis medias a altas de corticoides

inhalados o dosis bajas a altas de corticoides inhalados/LABA⁶⁸. Para pacientes con asma severo en *Step 5* se recomienda agregar un anticolinérgico de acción prolongada (LAMA) y alguna terapia biológica de acuerdo con el fenotipo que presente el paciente (Omalizumab, Mepolizumab, Dupilumab, Benralizumab, Tezepelumab) (Figuras 2 y 3).

La fenotipificación incluye: la medición de la función pulmonar (VEF_1), niveles de IgE total, test cutáneo para inhalantes o IgE específicas para distintos alérgenos, eosinófilos en sangre y fracción de óxido nítrico en aire espirado (FeNO). Las terapias biológicas están dirigidas a un seleccionado grupo de pacientes con asma severo resistente a tratamiento, que corresponde a un 3 a 5% del total de pacientes. Antes de decidir indicar alguna terapia biológica se debe⁶⁹:

- A) Descartar otros diagnósticos que puedan confundirse con asma.
- B) Tratar todas las comorbilidades que puedan incidir negativamente en el control de la enfermedad.
- C) Asegurarse que las bases del tratamiento se están cumpliendo: buena adherencia al tratamiento de mantención (principal causa de falta de control de la enfermedad), adecuada técnica inhalada y ausencia de exposición a factores ambientales.

3.2 Terapias biológicas

Las terapias biológicas representan el avance más significativo en los últimos años en lo que a tratamiento de asma grave se refiere. Estas terapias están dirigidas contra dianas específicas las cuales pueden ser bloqueadas o contrarestandas también de manera específica, lo que permite realizar tratamientos personalizados, a la medida de cada paciente dependiendo de su fenotipo. Esto ha sido posible gracias a los avances en el conocimiento de la fisiopatología del asma bronquial. Los biológicos son moléculas que se unen y bloquean a un determinante específico ya sea una citoquina o un receptor y son altamente selectivos⁷⁰. GINA incorpora estas terapias a partir del año 2014 para el manejo solo de pacientes con asma severo. Su forma de administración se ha simplificado en el último tiempo y su uso es seguro, con efectos adversos escasos y que en general son leves^{71,72}. Las terapias biológicas en la actualidad están dirigidas a pacientes con fenotipo Th2 alto, que es el más frecuente en adolescentes. Este se caracteriza por sensibilización a aeroalérgenos, eosinofilia periférica, IgE total elevada y/o fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) aumentado⁷². Los tratamientos biológicos

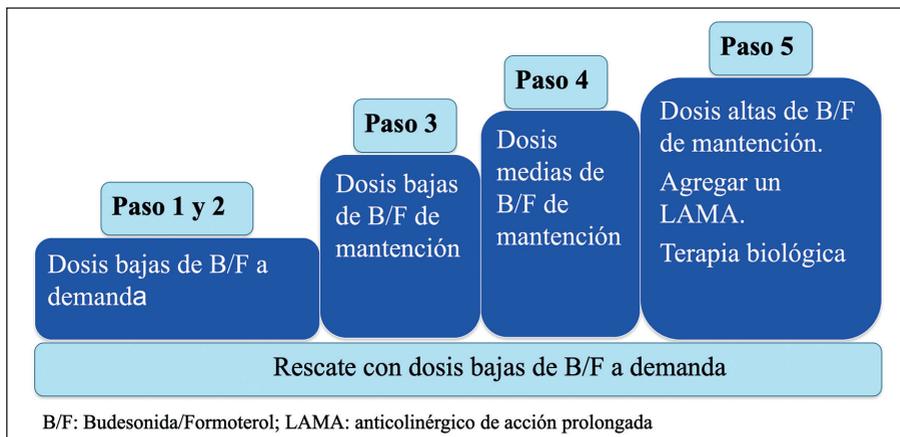


Figura 2. Tratamiento de elección para adolescentes asmáticos mayores de 12 años.

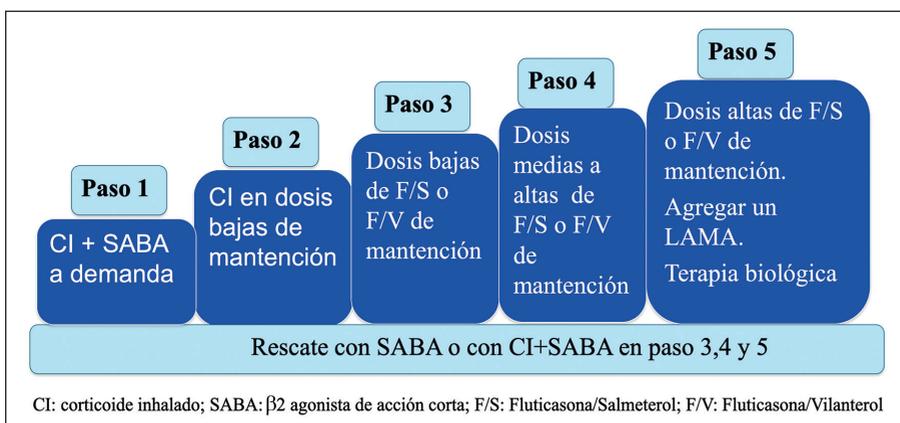


Figura 3. Tratamiento alternativo para adolescentes asmáticos mayores de 12 años.

actualmente aprobados y en uso en Chile son: Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab y Dupilumab (Tabla 3).

a) Terapia anti IgE: Omalizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE. Se une al segmento 3 de la IgE libre circulante, bloqueando su unión al receptor de alta afinidad presente en la superficie de mastocitos, eosinófilos y células dendríticas. Como resultado se produce una reducción en la liberación de mediadores proinflamatorios principalmente por parte de los mastocitos lo que lleva a una reducción de la inflamación de la mucosa respiratoria. Adicionalmente se produce una menor expresión de receptores para IgE en la superficie de las células dendríticas lo que lleva a una disminución de la sensibilización alérgica⁷³. Por otro lado, Omalizumab bloquea el efecto inhibitorio de la IgE sobre la producción de interferón, un potente antiviral, por parte de las células dendríticas. Este efecto es importante considerando que la mayoría de

las crisis de asma son causadas por infecciones virales⁷⁴. Omalizumab fue aprobado por la FDA el año 2003 para pacientes con asma severo de tipo alérgico a partir de los seis años. Para su uso el paciente debe estar sensibilizado, es decir debe tener un test cutáneo positivo o IgE específicas positivas, más niveles de IgE total entre 30 y 1.300 UI/ml. El cálculo de la dosis del medicamento es en base a un nomograma que incluye el peso del paciente y los niveles de IgE total basal y su administración es subcutánea cada 2 a 4 semanas^{71,72,75-77}. En una revisión que incluyó siete estudios randomizados con 2.511 pacientes que recibieron Omalizumab comparado con 1.797 que recibieron placebo se pudo establecer que este biológico reducía en forma significativa las consultas a servicio de urgencia y las hospitalizaciones, con una reducción de la tasa anual de crisis en un 38,3%⁷⁸. Un metaanálisis publicado recientemente y que incluyó a 586 pacientes demostró que el uso de esta medicación produce una mejoría significativa de la función pulmonar

Tabla 3. Resumen de los biológicos aprobados para niños y adolescentes asmáticos

Características	Omalizumab	Mepolizumab	Dupilumab	Benralizumab	Tezepelumab
Mecanismo de acción	Anti-IgE	Anti-IL-5	Anti-IL-4Ra	Anti-IL-5Ra	Anti-TSLP
Acción terapéutica	Se une a IgE libre, inhibe la unión a FcεRI en mastocitos, basófilos, células dendríticas plasmocitoides; FcεRII en células dendríticas y eosinófilos	Se une a la IL-5 circulante/libre, inhibiendo la interacción con su receptor	Se une al receptor IL-4Ra, bloqueando los efectos de IL-4 e IL-13	Se une al receptor IL-5Ra presente en eosinófilos, lo que resulta en una rápida depleción de estas células	Se une a TSLP circulante inhibiendo la interacción con su receptor
Indicaciones	Asma alérgica moderada a severa, urticaria crónica idiopática	Asma severa con fenotipo eosinofílico, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, granulomatosis eosinofílica con poliangéitis y síndrome hipereosinofílico	Asma moderada a severa con fenotipo eosinofílico, dermatitis atópica moderada a severa, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, esofagitis eosinofílica	Asma severa con fenotipo eosinofílico	Asma severa independiente del fenotipo que tenga el paciente
Edad de indicación en asma	≥ 6 años	≥ 6 años	≥ 6 años	≥ 6 años FDA, Chile ≥ 18	≥ 12 años
Dosis y frecuencia	Dosis se calcula en relación a nivel de IgE total y peso. Administración cada 2-4 semanas.	6-11 años: 40 mg cada 4 semanas. ≥ 12 años: 100 mg cada 4 semanas.	6-11 años ≤ 30 kg: 300 mg cada 4 semanas. 6-11 años > 30 kg: 200 mg cada 2 semanas. ≥ 12 años: Dosis de carga de 400-600 mg luego 200 mg o 300 mg cada 2 semanas.	30 mg cada 4 semanas.	210 mg cada 4 semanas.
Vía de Administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Administración en casa	Si	Si	Si	Si	Si
Dispositivo de administración	Jeringa prellenada o vial con polvo liofilizado de una sola administración	Jeringa prellenada o autoinyector	Jeringa prellenada o autoinyector	Jeringa prellenada o autoinyector	Jeringa prellenada o autoinyector
Rango de IgE requerido para su administración	30-1.300 kU/L	NA	NA	NA	NA
Recuento absoluto de eosinófilos para su administración	NA	≥ 150/μL	≥ 150 μL FeNO ≥ 25 ppb	≥ 150- 300/μL	NA

NA: no aplica. Todos estos agentes biológicos se administran por vía subcutánea y pueden ser inyectados en el domicilio. TSLP: linfopoyetina estromal tímica. FcεRI: receptor de alta afinidad para IgE.

medida por VEF₁ en aquellos pacientes que la utilizaron⁷⁹. Por otro lado, en un estudio observacional de la vida real que incluyó a 104 niños tratados con Omalizumab y que fueron seguidos por un año se demostró una mejoría significativa tanto del control del asma, como de las crisis y de las dosis de corticoides inhalados⁸⁰. Todo esto conlleva una mejoría de la calidad de vida en los pacientes que utilizan este medicamento⁸¹. En la literatura no hay estudios específicos de biomarcadores que predigan una buena respuesta a Omalizumab pero un análisis post hoc de algunos estudios demuestra que los pacientes que presentan niveles de FeNO ≥ 20 ppb al inicio del tratamiento o eosinófilos sobre 300 cels/ μ L tendrían una mejor respuesta a la terapia⁸². La administración de Omalizumab es segura, los efectos adversos son leves e infrecuentes (cefalea, dolor y eritema en el sitio de punción). Se ha reportado anafilaxia en el 0,4% de los pacientes por lo que se recomienda administrar las primeras dosis en un centro de salud o si el paciente lo utiliza en domicilio se recomienda que este disponga de una Epipen (inyección de adrenalina)⁸³.

b) Terapias anti IL-5: Mepolizumab, Benralizumab

b.1 Mepolizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado anti interleuquina 5 (IL5). Se une a la subunidad alfa del receptor de IL-5 bloqueando su acción sobre los eosinófilos. Esto genera una potente respuesta antiinflamatoria disminuyendo la maduración y reclutamiento de los eosinófilos en la médula ósea, reduciendo el daño tisular, la apoptosis celular y la inflamación crónica de la vía aérea. Fue aprobado por la FDA el 2015 para pacientes mayores de seis años, con asma severo eosinofílico. Esto implica un recuento de eosinófilos mayor a 150 células/ μ L en el último año o mayor 300 células/ μ L en exámenes previos. Su administración es subcutánea cada 4 semanas. La dosis es de 40 mg en niños de 6 a 12 años o peso < 40 kg y 100 mg en > de 12 años o peso > 40 kg. En el estudio MENSA que incluyó 576 pacientes de 12 a 82 años con asma eosinofílico (Eos 150 cells/ μ L) se demostró que las crisis se redujeron en un 53% en los pacientes que utilizaron Mepolizumab. Las crisis severas que requirieron de consultas en servicio de urgencia u hospitalizaciones se redujeron en un 61% en los pacientes que usaron esta medicación. Además, se demostró una mejoría en el control del asma, con aumento leve pero significativo del VEF₁ (98 mL) y reducción del uso de corticoides orales⁸⁴. Posteriormente, el año 2022

se publica el estudio MUPPITS-2, que incluyó a 290 niños de 6 a 17 años con asma eosinofílico (eos 150 / μ L) propensos a tener crisis. Se observó que los niños tratados con Mepolizumab tuvieron una reducción de 27% en la tasa de crisis severas. No hubo diferencias significativas en grupo tratado y grupo placebo en los resultados secundarios como función pulmonar o en el índice de severidad de asma (CASI)⁸⁵. El biomarcador para el uso de Mepolizumab son los eosinófilos en sangre y se ha visto que la magnitud de la reducción de las crisis en adolescentes es mayor mientras mayor es el recuento basal de eosinófilos. Los efectos adversos son leves y disminuyen con el tiempo de tratamiento. Los más frecuentes son: reacción cutánea en el sitio de punción, cefalea, dolor abdominal y faringitis. Reacciones anafilácticas no han sido reportadas^{84,86,87}.

b.2 Benralizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor de IL-5 presente sobre eosinófilos y basófilos (IL-5R) lo que provoca una apoptosis por citotoxicidad dependiente de anticuerpos, disminuyendo la inflamación eosinofílica de la mucosa respiratoria. Fue aprobado por la FDA el 2017 para uso en pacientes con asma severo eosinofílico (eosinófilos > 150-300 uL) mayores de 12 años, pero desde este año 2024 en base a los resultados del estudio TATE se aprueba para uso en niños a partir de los seis años⁸⁸. En Chile y en Europa está autorizado desde los 18 años. Se administra por vía subcutánea. La dosis para pacientes > de 12 años es de 30 mg cada 4 semanas las primeras 3 dosis y luego 30 mg cada 8 semanas. Esta dosificación representa una ventaja comparativa con los otros biológicos ya que Benralizumab es el único que puede administrarse cada dos meses. El estudio Sirocco incluyó a 1.205 pacientes de 12 a 75 años con asma severo no controlado a pesar del uso de corticoides inhalados en dosis altas mas LABA a los que se les administró Benralizumab por 48 semanas y se los comparó con un grupo control. Se pudo establecer que el grupo que recibió Benralizumab tuvo una reducción significativa de las crisis de asma severas a las 48 semanas de tratamiento. Este efecto fue mayor en aquellos pacientes que tenían eosinófilos > a 300 cel/ μ L, en quienes esta reducción fue de 45 a 51%⁸⁹. En estos pacientes se demuestra además una mejoría significativa del VEF₁ al término del estudio que osciló entre 105 y 159 mL. El otro estudio pivotal con Benralizumab es el estudio CALIMA, que incluyó a 1.306 pacientes de 12 a 75 años a los que se los randomizó a recibir junto

con su tratamiento de base Benralizumab versus placebo por 56 semanas. Al término del estudio junto con una reducción significativa de la tasa anual de crisis de asma en los pacientes que recibieron la medicación también se observó una mejoría significativa del VEF₁ que varió de 116 a 125 mL⁹⁰. Benralizumab además demostró una mejoría de la calidad de vida y una reducción en el uso de corticoides orales en comparación con placebo⁹¹. El biomarcador para predecir una respuesta favorable a Benralizumab es el porcentaje de eosinófilos en sangre, siendo la magnitud de la reducción de las crisis mayor mientras mayor es el recuento de eosinófilos basal. Los efectos adversos fueron reportados en número similar en los pacientes que recibieron Benralizumab y placebo, principalmente nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior⁸⁹.

c) Dupilumab

Anticuerpo monoclonal recombinante que actúa sobre la subunidad alfa del receptor de interleuquina 4 (IL-4Ra), subunidad también presente en el receptor de interleuquina 13 (IL-13). De esta manera inhibe la señalización de la cascada inflamatoria provocada por ambas citoquinas. La interleuquina 4 (IL-4) tiene un rol importante en la diferenciación de linfocitos CD4 a Th2 y también provoca el cambio a isotipo IgE en los linfocitos B. Por su parte, la interleuquina 13 aumenta los niveles de la enzima inducible de óxido nítrico (iNOS) en las células epiteliales, produciendo aumento del FeNO, hipersecreción mucosa con hiperplasia de las células caliciformes, producción de colágeno y contracción del músculo liso bronquial⁷⁶. Ambas citoquinas tienen además un rol importante en el reclutamiento de eosinófilos desde la sangre a la mucosa respiratoria por dos mecanismos: aumentando la expresión de las moléculas de adhesión de las células endoteliales e induciendo la producción de quemoquinas y eotaxina en las células epiteliales. Dupilumab inhibe la migración de eosinófilos al tejido pulmonar mediante el bloqueo de ambos mecanismos sin afectar la producción y liberación de eosinófilos en la médula ósea. Fue aprobado por la FDA para pacientes con asma severo desde los seis años de edad y que tengan recuento de eosinófilos mayor a 150 cels/ μ l o niveles de FeNO \geq 25 ppb. Se administra en forma subcutánea y la dosis dependerá de la edad y el peso. En niños de 6 a 11 años con peso $>$ 15 y $<$ 30 kg son 300 mg cada 4 semanas. En pacientes de 6 a 11 años con peso 30 kg 200 mg cada 2 semanas y en adolescentes $>$ 12 años se administra primero una dosis de carga de 400 a 600 mg y luego 200 o

300 mg cada 2 semanas. En el estudio Quest que incluyó a 1.902 pacientes mayores de 12 años se demostró que el uso de Dupilumab se asociaba a una reducción de las crisis severas de asma de entre un 46 a 48% en comparación con placebo y un aumento del VEF₁ entre 130 y 140 mL⁹². El estudio VOYAGE incluyó a 408 niños de 6 a 11 años con asma severo los cuales fueron randomizados a recibir Dupilumab o placebo por 52 semanas. En los pacientes que recibieron Dupilumab hubo una reducción significativa de las crisis de asma severas, una mejoría también significativa de la función pulmonar medida por VEF₁ y del control del asma⁹³. Al inicio del tratamiento puede observarse un aumento del recuento de eosinófilos en sangre que decrece alrededor de la semana 24, llegando a valores menores a los del inicio. Para el uso de Dupilumab se requiere eosinófilos en sangre 150 cels/ μ l y FeNO 20 ppb en niños de 6 a 11 años y 25 ppb en niños $>$ 12 años. Sus efectos adversos más comunes son cefalea y eritema en el sitio de inyección. También se ha descrito de manera infrecuente, infecciones de vía aérea alta y parasitosis.

d) Tezepelumab

Anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que es una citoquina epitelial o alarmina que se secreta en respuesta a distintos estímulos ambientales como la exposición a aeroalergenos, virus, bacterias y contaminantes ambientales. TSLP es una citoquina que está río arriba en la cascada inflamatoria del asma bronquial y que característicamente es capaz de activar a su receptor (TSLPR) presente en células inmunológicas tanto de la vía Th2 como no Th2. Aprobado por la FDA el 2021 para pacientes con asma severo mayores de 12 años independiente del fenotipo (alérgico/no alérgico). La dosis es de 210 mg cada 4 semanas subcutáneo. El estudio NAVIGATOR incluyó a 1.061 pacientes de 12 a 80 años con asma severo no controlado, los cuales fueron randomizados para recibir Tezepelumab 210 mg o placebo subcutáneo cada 4 semanas por 52 semanas. En este estudio se pudo establecer que el grupo que recibió Tezepelumab lograba una reducción de 56% en las crisis de asma severas. Tezepelumab logró una reducción de la tasa anual de crisis de asma independiente del fenotipo que tuviera el paciente, sin embargo su efecto fue mayor al aumentar el recuento de eosinófilos y los niveles de FeNO⁹⁴. Tezepelumab también demuestra una mejoría significativa del VEF₁ basal a la semana 52 junto con un mejor control del asma y de la calidad de vida⁹⁴. Es importante

señalar que de los 1.061 pacientes que participaron en este estudio solo 82 eran adolescentes. Este biológico no requiere de un biomarcador específico para ser utilizado. Los efectos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y cefalea.

3.3 ¿Cómo elegir el biológico más adecuado?

Primero que nada es importante señalar que la mayoría de los biológicos disponibles en la actualidad son para controlar la inflamación tipo Th2. La elección del fármaco dependerá de las características del paciente, es decir de su fenotipo: presencia de sensibilización a aeroalergenos, niveles de eosinófilos en sangre, niveles de IgE total y FeNO. Muchos de estos biomarcadores pueden estar elevados en un mismo paciente al mismo tiempo, pudiendo cumplir así criterios para más de un biológico, por lo que la correcta elección puede ser difícil⁷⁵. Otras variables a tener en cuenta son la presencia de comorbilidades alérgicas, frecuencia de administración, preferencias del paciente, costos y experiencia del médico tratante. En la actualidad no existen estudios que comparen directamente un biológico con otro, por tanto no tenemos evidencia de si existe uno mejor que otro. En la Tabla 3 se resumen las características de los biológicos aprobados para adolescentes⁷². El monitoreo de los pacientes que reciben terapias biológicas debe ser individualizado y sistemático. Se recomienda un período de 4 a 6 meses para evaluar eficacia y seguridad. No existe un criterio único y bien definido de buena respuesta, pero una reducción en el número de crisis, disminución de los síntomas intercríticos y mejoría de la calidad de vida son criterios importantes para hablar de éxito del tratamiento^{72,75}. La reducción en las consultas a servicio de urgencia, mejoría de la función pulmonar y satisfacción del paciente, también son parámetros importantes a considerar⁷². Si no se observa mejoría en un plazo de seis meses se debe considerar el cambio a otro biológico, revisando antes la adherencia al tratamiento de mantención con corticoides inhalados, la técnica inhalatoria, manejo adecuado de comorbilidades, factores ambientales y desarrollo de anticuerpos neutralizantes al biológico administrado. En la actualidad no se recomienda adicionar un segundo agente biológico, por el alto costo y la falta de evidencia científica⁹⁵.

4. Educacion en asma

La educación en asma comienza con los cuidadores en la infancia, sin embargo a partir de los 8

o 9 años debe estar dirigida al niño, a fin de favorecer su autonomía y conseguir el máximo grado de autocuidado en su transición a la adolescencia. La educación del adolescente con asma y de su familia es un pilar fundamental en el tratamiento al igual que lo es la terapia farmacológica. Su objetivo es contribuir a mejorar la calidad de vida, reduciendo el riesgo de crisis y los costos en salud^{43,44}. La educación debe iniciarse en el momento del diagnóstico y se debe desarrollar en forma sistemática hasta conseguir el automanejo. Las actividades educativas en asma son fundamentales para mejorar la adherencia al tratamiento y lograr el control de la enfermedad^{43,44,96,97}. Educar en asma es aplicar una secuencia de conocimientos, habilidades y modificación de conductas para ofrecer a los adolescentes y a sus familias las herramientas necesarias para controlar el asma. Para ello se debe identificar las necesidades educativas y definir las competencias que debe adquirir el paciente.

4.1 Puntos clave de la educación en asma

a) *Conocimiento del asma*

La educación debe comenzar con información sobre aspectos básicos de la enfermedad, en que consiste, cuáles son los síntomas y sobre todo acerca del concepto de cronicidad de la enfermedad, aspecto fundamental para que el paciente y los padres comprendan la racionalidad del tratamiento permanente con corticoides inhalados. En los adolescentes es de suma importancia educar acerca de la conveniencia de mantener una adecuada adherencia al tratamiento de mantención ya que se ha visto que las tasas de adherencia en este grupo son significativamente más bajas que en los escolares⁹⁸. También se debe dar información de cómo prevenir las crisis evitando la exposición a los distintos desencadenantes como alérgenos a los cuales el paciente esté sensibilizado, infecciones virales, contaminantes ambientales intra y extradomiciliarios, tabaco y vapeo^{43,44}. Se debe educar también acerca del tratamiento farmacológico explicando los objetivos del tratamiento del asma, las diferencias entre tratamiento controlador y aliviador y muy importantemente se debe enseñar la adecuada técnica inhalatoria con el dispositivo que use el paciente⁴²⁻⁴⁴. En adolescentes lo ideal es el uso de dispositivos en polvo seco ya que permiten un mejor depósito de la medicación y evita el uso de aerocámara. La psicoeducación en asma es otro elemento clave y debe ser guiada por el equipo médico tratante. Está destinada a mejorar la comprensión de la enfermedad, corrigiendo las creencias erróneas, permite realizar

cambios en el estilo de vida, entrenar y reforzar el autocontrol. Se debe vigilar la aceptación y adaptación a la enfermedad evaluando la evolución de la calidad de vida y realizando una oportuna derivación a salud mental de ser necesario, para identificar situaciones estresantes psicosociales en los pacientes y enseñar las habilidades necesarias para el manejo del estrés y la ansiedad⁴³.

b) Programa de automonitoreo

Se debe enseñar sobre autocontrol, el cual tiene por objetivo la identificación precoz de una posible reagudización de la enfermedad para así reducir las visitas a los servicios de urgencias y hospitalizaciones^{43,44}. El automonitoreo puede realizarse haciendo mediciones del flujo espiratorio máximo con flujómetro de Wright o con cuestionario de síntomas como ACT o ACQ.

c) Control médico periódico

Es fundamental que el paciente con asma acuda a control con su médico tratante en forma regular y no solo cuando esté con síntomas. Estas visitas permiten evaluar el control de la enfermedad, la calidad de vida, identificar posibles problemas emocionales, de conducta o psicológicos, estimular la práctica de deporte y hábitos de vida saludable en relación con el asma y modificación de estilos de vida, sobre todo en este grupo etario. El control médico periódico permite además ajustar la terapia si es necesario y reforzar contenidos educativos⁴⁴.

d) Plan de acción

Todo paciente asmático debe contar con un plan de acción escrito individualizado, de manera que el paciente sepa como actuar frente al inicio de una crisis y sepa reconocer los síntomas de alarma y cuando solicitar ayuda médica.

5. Actividad física y deporte en adolescentes asmáticos

En general la actividad física regular es un importante factor de protección para la prevención y el tratamiento de enfermedades no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes de tipo 2 y varios tipos de cáncer. También es beneficiosa para la salud mental, puede ayudar a mantener un peso saludable y contribuye al bienestar general⁹⁹. En el asma diversos estudios han demostrado que el ejercicio favorece el control de la enfermedad, mejora la capacidad funcional y la calidad de vida, se asocia a menor uso de medicación de rescate y a disminución de

las hospitalizaciones¹⁰⁰⁻¹⁰⁶. Estos beneficios están mediados por cambios fisiológicos, metabólicos e inmunológicos¹⁰⁷. En el caso específico de los asmáticos obesos, el ejercicio contribuye a disminuir los mediadores inflamatorios de la vía aérea. La menor tolerancia al ejercicio reportada en niños y adolescentes asmáticos tiene su origen en diversas causas: terapia controladora insuficiente, desacondicionamiento físico y a que los síntomas muchas veces se presentan durante el ejercicio. De igual manera, se han descrito las siguientes barreras para la realización de deporte y actividad física en los adolescentes asmáticos^{107,108}:

- Temor a presentar síntomas que sean motivo de burlas frente a sus pares.
- Miedo a tener una crisis.
- Aprensión de los padres o cuidadores.
- Poco conocimiento de educadores sobre asma y ejercicio.
- Deficiente comunicación con padres y cuidadores, desconocimiento de la enfermedad y beneficios de la actividad física.
- Falta de prescripción adecuada del ejercicio por parte de los profesionales de la salud.

Mejorar la tolerancia al ejercicio va a depender de un tratamiento controlador adecuado y de una buena relación médico paciente que permita identificar los intereses del adolescente y conocer su entorno socio cultural, para poder así realizar recomendaciones en torno a la actividad física y deportiva. La recomendación de la OMS para niños y adolescentes es la realización de 60 minutos de actividad física aeróbica moderada al día, además de incorporar actividades aeróbicas de intensidad vigorosa y actividades que refuercen músculos al menos tres días a la semana⁹⁸. Hay que limitar el tiempo que dedican a actividades sedentarias, especialmente el tiempo de ocio que pasan delante de una pantalla. El tratamiento del asma tiene muchos aspectos y tan importante como prescribir medicamentos es indicar el ejercicio. Las recomendaciones de actividad física, como entrenamiento y deporte, deben ser guiados por un profesional de la salud. Diferentes protocolos de ejercicio físico terapéutico adaptados a los pacientes jóvenes que padecen asma bronquial se basan en ejercicios aeróbicos, mejorar la movilidad articular y aumentar la resistencia muscular. El asma inducida por el ejercicio (AIE) suele producirse en los primeros 5 a 10 minutos de actividad física y es más probable que ocurra después de actividades de ritmo regular en aire frío y seco. Por lo tanto, se han propuesto algunos consejos generales y prácticos destinados a reducir el impacto del AIE en individuos jóvenes^{44,109}:

- Uso regular de la terapia de mantención y disponer de la terapia de rescate durante el ejercicio.
- Elegir actividades que no requieran exposición a aire frío y seco.
- Preferir actividades con ráfagas cortas de ejercicio como tenis, basquetbol, voleibol o baile en lugar de ejercicios que impliquen un ritmo de larga duración como carreras de distancia o ciclismo.
- Favorecer la respiración nasal. Cubrir nariz y boca, lo que contribuye a temperar las vías respiratorias, cuando se hace ejercicio con aire frío.
- No realizar ejercicios al aire libre cuando la calidad de este no sea la adecuada. Tener en consideración los días de alerta, preemergencia o emergencia ambiental.
- Evitar hacer ejercicio cerca de vías de alto tránsito.
- Priorizar el ejercicio a primera hora de la mañana, cuando el material particulado en suspensión es menor.
- Antes de la actividad física, comenzar con 10 a 15 min de calentamiento con el fin de evitar la broncoconstricción.
- No exigir la realización de pruebas de resistencia en clases de educación física como test de Cooper o Navette.

En suma, la actividad física y el deporte en adolescentes asmáticos controlados, brinda múltiples beneficios, por lo que deben incentivarse. El entrenamiento y la actividad física regular son seguros y deben ser parte del tratamiento de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. GÜEMES-HIDALGO M, CEÑAL MJ, HIDALGO MI. Desarrollo durante la adolescencia. Aspectos físicos, psicológicos y sociales. *Pediatr Integral* 2017;21:233-44.
2. VAZQUEZ-ORTIZ M, ANGIER E, BLUMCHEN K, COMBERIATI P, DUCA B, DUNNGALVIN A, et al. Understanding the challenges faced by adolescents and young adults with allergic conditions: A systematic review. *Allergy* 2020;75:1850-80.
3. REHMAN N, MORAIS-ALMEIDA M, WU AC. Asthma across childhood: Improving adherence to asthma management from early childhood to adolescence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1802-7.
4. AGU KM, EZE JN, MUONEKE UV, UWAE-ZUOKE SN. Prevalence and determinants of psychosocial disorders in children and adolescents with asthma in Enugu, Nigeria: a comparative cross-sectional study. *J Asthma* 2023;60:920-30.
5. DE BENEDICTIS D, BUSH A. The challenge of asthma in adolescence. *Pediatric Pulmonology* 2007;42:683-92.
6. FITZGERALD DA, GILLIS J. Asthma deaths in children in New South Wales 2004-2013: Could we have done more? *J Paediatr Child Health* 2015;51:1127-33.
7. MANSUR AH, PRASAD N. Management of difficult-to-treat asthma in adolescence and young adults. *Breathe (Sheff)* 2023;19:220025.
8. DE SIMONI A, HORNE R, FLEMING L, BUSH A, GRIFFITHS C. What do adolescents with asthma really think about adherence to inhalers? Insights from a qualitative analysis of a UK online forum. *BMJ Open* 2017;7:e015245.
9. RHEE H, BELYEA M, CIURZYNSKI S. Barriers to asthma self-management in adolescents: Relationships to psychosocial factors. *Pediatric Pulmonology* 2009;44:183-91.
10. BUSTON K, WOOD S. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. *Fam Pract* 2000;17(2):134-8.
11. MALLOL J, AGUIRRE V, MALLOL-SIMMONDS M, MATAMALA-BEZMALINOVIC A, CALDERÓN-RODRÍGUEZ L, OSSES-VERGARA F. Changes in the prevalence of asthma and related risk factors in adolescents: Three surveys between 1994 and 2015. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47:313-21.
12. HERRERA AM, CAVADA G, MAÑALICH J. Hospitalizaciones por asma infantil en Chile: 2001-2014. *Rev Chil Pediatr* 2017;88(5):602-7.
13. TAGER IB. The effects of second hand and direct exposure to tobacco smoke on asthma and lung function in adolescence. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:29-37.
14. BITSKO MJ, EVERHART RS, RUBIN BK. The adolescent with asthma. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:146-53.
15. SENDA. Décimo cuarto estudio nacional de drogas en población escolar en Chile, 2019 8° básico a 4° medio. <https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2022/01/Estudio-PG2020.pdf> (accesado en mayo 2024).
16. THACHER JD, GRUZIEVA O, PERSHAGEN G, NEUMAN Á, WICKMAN M, KULL I, et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics* 2014;134:428-34.
17. CHAUDHURI R, LIVINGSTON E, MCMAHON AD, THOMSON L, BORLAND W, THOMSON NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
18. DING G, JI R, BAO Y. Risk and protective factors for the development of childhood asthma. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:133-9.
19. YOO S, KIM HB, LEE SY, KIM BS, KIM JH, YU

- J, et al. Effect of active smoking on asthma symptoms, pulmonary function, and BHR in adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:954-61.
20. ROSEWICH M, SCHULZE J, EICKMEIER O, ADLER S, ROSE MA, SCHUBERT R, et al. Early impact of smoking on lung function, health, and well-being in adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:692-9.
 21. VAN DE VEN MO, ENGELS RC, KERSTJENS HA, VAN DEN EIJNDEN RJ. Bidirectionality in the relationship between asthma and smoking in adolescents: a population-based cohort study. *J Adolesc Health* 2007; 41:444-54.
 22. HERRERA AM, CORVALÁN MP. Tabaquismo en el adolescente. *Neumol Pediatr* 2018;13:67-9.
 23. AFOLABI F, RAO DR. E-cigarettes and asthma in adolescents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2023;23:137-43.
 24. BHATT JM, RAMPHUL M, BUSH A. An update on controversies in e-cigarettes. *Paediatr Respir Rev* 2020;36:75-86.
 25. KAPLAN AG. Cannabis and lung health: Does the bad outweigh the good? *Pulm Ther* 2021; 7:395-408.
 26. MALLOL J, AGUIRRE V, AGUILAR P, CALVO M, AMARALES L, ARELLANO P, et al. Cambios en la prevalencia de asma en escolares chilenos entre 1994 y 2002. *Rev Méd Chile* 2007;135:580-6.
 27. www.junaeb.cl. Ministerio de Educación, Chile.
 28. STRATAKIS N, GARCIA E, CHANDRAN A, HSU T, ALSHAWABKEH A, ARIS IM, et al. The role of childhood asthma in obesity development: A nationwide US multicohort study. *Epidemiology* 2022;33(1):131-40.
 29. MALDEN S, GILLESPIE J, HUGHES A, GIBSON AM, FAROOQ A, MARTIN A, et al. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat footedness: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021;22:e13129.
 30. SANSONE F, ATTANASI M, DI PILLO S, CHIARELLI F. Asthma and obesity in children. *Biomedicines* 2020;8:231.
 31. FORNO E, YOUNG OM, KUMAR R, SIMHAN H, CELEDÓN JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics* 2014;134(2):e535-46.
 32. REYES-ANGEL J, KAVIANY P, RASTOGI D, FORNO E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:713-24.
 33. FORNO E, ZHANG P, NOURAIE M, COURCOULAS A, MITCHELL JE, WOLFE BM, et al. The impact of bariatric surgery on asthma control differs among obese individuals with reported prior or current asthma, with or without metabolic syndrome. *PLoS One* 2019;14:e0214730.
 34. DOOLEY AA, PILLAI DK. Pediatric obesity-related asthma: Disease burden and effects on pulmonary physiology. *Paediatr Respir Rev* 2021;37:15-17.
 35. FORNO E, HAN YY, MULLEN J, CELEDÓN JC. Overweight, obesity, and lung function in children and adults-A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:570-581.e10.
 36. FORNO E, WEINER DJ, MULLEN J, SAWICKI G, KURLAND G, HAN YY, et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:314-23.
 37. HUANG L, WANG ST, KUO HP, DELCLAUX C, JENSEN ME, WOOD LG, et al. Effects of obesity on pulmonary function considering the transition from obstructive to restrictive pattern from childhood to young adulthood. *Obes Rev* 2021;22:e13327.
 38. RASTOGI D, FRASER S, OH J, HUBER AM, SCHULMAN Y, BHAGTANI RH, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:149-60.
 39. FORNO E, HAN YY, MUZUMDAR RH, CELEDÓN JC. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:304-11.e8.
 40. ZHU Z, GUO Y, SHI H, LIU CL, PANGANIBAN RA, CHUNG W, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:537-49.
 41. ÖDLING M, WANG G, ANDERSSON N, HALLBERG J, JANSON C, BERGSTRÖM A, et al. Characterization of asthma trajectories from infancy to young adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2368-2376.e3.
 42. HERRERA AM, ABARA S, ÁLVAREZ C, ASTUDILLO C, CORRALES R, CHALA E, et al. Consenso chileno SOCHINEP-SER para el diagnóstico y tratamiento del asma en el escolar. *Rev Chil Enferm Respir* 2020;36:176-201.
 43. GEMA 4.4. Guía española para el manejo del asma. https://www.semg.es/images/documentos/GEMA_4_4.pdf (accesado en mayo 2024).
 44. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2024. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Main-Report-WMS-1.pdf> (accesado en mayo 2024).
 45. LEONARD S, TURI E, POWELL J, USSEGLIO J, KOLMODIN K, BRUZZESE JM. Associations of asthma self-management and mental health in adolescents: A scoping review. *Respir Med* 2022;200:106897.
 46. LANDEO-GUTIERREZ J, CELEDÓN JC. Chronic stress and asthma in adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:393-8.
 47. BITSKO MJ, EVERHART RS, RUBIN BK. The adolescent with asthma. *Paediatric Respiratory Reviews* 2014;15:146-53.

48. SHIM YM, BURNETTE A, LUCAS S, HERRING RC, WELTMAN J, PATRIE JT, et al. Physical deconditioning as a cause of breathlessness among obese adolescents with a diagnosis of asthma. *PLoS One* 2013;8(4):e61022.
49. DEL GIACCO S, COUTO M, FIRINU D, GARCIA-LARSEN V. Management of intermittent and persistent asthma in adolescent and high school athletes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:2166-81.
50. VAHLKVIST S, JÜRGENSEN L, HELL TD, PETERSEN TH, KOFOED PE. Dysfunctional breathing and its impact on asthma control in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34:e13909.
51. LECERF K, PRINCE BT. Paediatric asthma - all that wheezes is not necessarily asthma - current diagnostic and management strategies. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28:258-65.
52. GAILLARD EA, KUEHNI CE, TURNER S, GOUTAKI M, HOLDEN KA, DE JONG CCM, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J* 2021;58:2004173.
53. STANOJEVIC S, KAMINSKY DA, MILLER MR, THOMPSON B, ALIVERTI A, BARJAKTAREVIC I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499.
54. LOW K, RUANE L, UDDIN N, FINLAY P, LAU KK, HAMZA K, et al. Abnormal vocal cord movement in patients with and without airway obstruction and asthma symptoms. *Clin Exp Allergy* 2017;47(2):200-7.
55. HULL JH, GODBOUT K, BOULET LP. Exercise-associated dyspnea and stridor: Thinking beyond asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2202-8.
56. WENZEL S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
57. BARNES PJ. Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:514-40.
58. BARNES PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:531-8.
59. SUISSA S, ERNST P, BENAYOUN S, BALTZAN M, CAI B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
60. KAPLAN A, PRICE D. Treatment adherence in adolescents with asthma. *J Asthma Allergy* 2020;13:39-49.
61. HANCOX RJ, COWAN JO, FLANNERY EM, HERBISON GP, MCLACHLAN CR, TAYLOR DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med* 2000;94:767-71.
62. ALDRIDGE RE, HANCOX RJ, TAYLOR DR, COWAN JO, WINN MC, FRAMPTON CM, et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1459-64.
63. STANFORD RH, SHAH MB, D'SOUZA AO, DHAMANE AD, SCHATZ M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:403-7.
64. SUISSA S, ERNST P, BOIVIN JF, HORWITZ RI, HABBICK B, COCKROFT D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
65. REDDEL HK, FITZGERALD JM, BATEMAN ED, BACHARIER LB, BECKER A, BRUSSELLE G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53:1901046.
66. O'BYRNE PM, FITZGERALD JM, BATEMAN ED, PETER J, BARNES PJ, ZHONG N. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876.
67. BATEMAN ED, REDDEL HK, O'BYRNE PM, BARNES PJ, ZHONG N, KEEN C, et al. As-needed Budesonide-Formoterol versus maintenance Budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
68. HERRERA AM, ABARA S, ALVAREZ C; ASTUDILLO C, CORRALES R, CHALA E, et al. Consenso chileno SOCHINEP-SER para el manejo del asma en el niño. *Rev Chil Enferm Respir* 2016; 32: 100-112
69. PAPI A, CHIPPS BE, BEASLEY R, PANETTIERI RA, ISRAEL E, COOPER M, et al. Albuterol-Budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma. *N Engl J Med* 2022; 386:2071-83.
70. BOYMAN O, KAEGI C, AKDIS M, BAVBEK S, BOSSIOS A, CHATZIPETROU A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015;70:727-54.
71. HOLGUIN F, CARDET JC, CHUNG KF, DIVER S, FERREIRAS, FITZPATRICK A. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55:1900588.
72. BRUSSELLE GG, KOPPELMAN GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 2022;386:157-71.
73. PELAIA G, GALLELLI L, RENDA T, ROMEO P, BUSCETI MT, GREMBIALE RD, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011;4:49-59.
74. JACKSON DJ, GERN JE, ROBERT F, LEMANSKE RF. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception. *JACI* 2016;137:659-65.
75. BACHARIER LB, JACKSON DJ. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:581-9.
76. DIAZ-GARCIA, C, CORCUERA-ELOSEGUI P,

- KORTA-MURUA J, VALVERDE-MOLINA J, SANCHEZ-SOLIS M. Severe asthma and biological therapies: Now and the future. *J Clin Med* 2023;12:5846.
77. HERRERA AM, HERNÁNDEZ J, PERILLÁN JA, LEZANA V, ÁLVAREZ C, MARINOVIC MA, et al. Tratamiento del asma severo con Omalizumab: experiencia pediátrica en Chile y revisión de la literature. *Rev Chil Enferm Respir* 2016;32:160-8.
 78. HUMBERT M, BUSSE W, HANANIA NA, LOWE PJ, CANVIN J, ERPENBECK VJ, et al. Omalizumab in asthma: An update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525-36.
 79. LIAO J, TANG J, JIANG Y, WANG Y, DING J, HE Y. Effects of omalizumab on lung function in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2024;18:17534666231221771.
 80. DESCHILDRE A, MARGUET C, SALLERON J, PIN I, RITTIÉ JL, DERELLE J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224-33.
 81. HUMBERT M, BEASLEY R, AYRES J, SLAVIN R, HÉBERT J, BOUSQUET J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
 82. SZEFLER SJ, CASALE TB, HASELKORN T, YOO B, ORTIZ B, KATTAN M, et al. Treatment benefit with Omalizumab in children by indicators of asthma severity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2673-2680.e3.
 83. CORREN J, CASALE TB, LANIER B, BUHL R, HOLGATE S, JIMENEZ P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39:788-97.
 84. ORTEGA H, LIU M, PAVORD I, BRUSSELLE G, FITZGERALD M, CHETTA A, et al. For the MENSA investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
 85. JACKSON DJ, BACHARIER LB, GERGEN PJ, GAGALIS L, CALATRONI A, WELLFORD S, et al. US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet* 2022;400:502-11.
 86. MOORE W, KORNMANN O, HUMBERT M, POIRIER C, BEL E, KANEKO N, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022;59:2100396.
 87. PAVORD I, BEL E, BOURDIN A, CHAN R, HAN J, KEENE O, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy* 2022; 77:778-97.
 88. WEDNER HJ, FUJISAWA T, GUILBERT TW, IKEDA M, MEHTA V, TAM JS, et al. Benralizumab in children with severe eosinophilic asthma: Pharmacokinetics and long-term safety (TATE study). *Pediatr Allergy Immunol* 2024;35:e14092.
 89. BLEECKER ER, FITZGERALD JM, CHANEZ P, PAPI A, WEINSTEIN SF, BARKER P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
 90. FITZGERALD JM, BLEECKER ER, NAIR P, KORN S, OHTA K, LOMMATZSCH M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
 91. BLEECKER ER, WECHSLER ME, FITZGERALD JM, MENZIES-GOW A, WU Y, HIRSCH I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018;52:1800936.
 92. CASTRO M, CORREN J, PAVORD ID, MASPERO J, WENZEL S, RABE KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
 93. BACHARIER LB, MASPERO JF, KATELARI CH, FIOCCHI AG, GAGNON R, DE MIR I, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med* 2021; 385:2230-40.
 94. MENZIES-GOW A, CORREN J, BOURDIN A, CHUPP G, ISRAEL E, WECHSLER ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-9.
 95. PAPAIOANNOU AI, FOUKA E, PAPAKOSTA D, PAPIRIS S, LOUKIDES S. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. *Clin Exp Allergy* 2021;51:221-7.
 96. BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/> (accesado en junio 2024).
 97. HERRERA AM, LEÓN A, UBILLA C, PÉREZ MA, LOZANO J. Utilidad de la educación en asma bronquial infantil: experiencia piloto. *Rev Chil Enferm Respir* 2014;30:197-202.
 98. MCQUAID EL, KOPEL SJ, KLEIN RB, FRITZ GK. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *J Ped Psychol* 2003;28:323-33.
 99. BULL FC, AL-ANSARI SS, BIDDLE S, BORO-DULIN K, BUMAN MP, CARDON G, et al. World

- Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451-62.
100. LOCHTE L, NIELSEN KG, PETERSEN PE, PLATTS-MILLS TA. Childhood asthma and physical activity: a systematic review with meta-analysis and graphic appraisal tool for epidemiology assessment. *BMC Pediatr* 2016;16:50.
101. EIJKEMANS M, MOMMERS M, REMMERS T, DRAAISMA JMT, PRINS MH, THIJS C. Physical activity and asthma development in childhood: Prospective birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:76-82.
102. WEST SL, BANKS L, SCHNEIDERMAN JE, CATERINI JE, STEPHENS S, WHITE G, et al. Physical activity for children with chronic disease; a narrative review and practical applications. *BMC Pediatr* 2019;19:12.
103. WILLIAMS B, HOSKINS G, POW J, NEVILLE R, MUKHOPADHYAY S, COYLE J. Low exercise among children with asthma: a culture of over protection? A qualitative study of experiences and beliefs. *Br J Gen Pract* 2010;60:e319-e326.
104. WELSH L, KEMP JG, ROBERTS RG. Effects of physical conditioning on children and adolescents with asthma. *Sports Med* 2005;35:127-41.
105. SCHIWE D, VENDRUSCULO FM, VINÍCIUS M, FAGUNDES MV. Los efectos del entrenamiento físico en niños asmáticos. *Neumol Pediatr* 2019;14:210-15.
106. NYENHUIS SM, DIXON AE, MA J. Impact of lifestyle interventions targeting healthy diet, physical activity, and weight loss on asthma in adults: What is the evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:751-63.
107. NYENHUIS SM, KAHWASH B, COOKE A, GREGORY KL, GREIWE J, NANDA A. Recommendations for physical activity in asthma: A work group report of the AAAAI sports, exercise, and fitness committee. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:433-43.
108. DANTAS FM, CORREIA MA JR, SILVA AR, PEIXOTO DM, SARINHO ES, RIZZO JA. Mothers impose physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014;14:287.
109. NUÑEZ M, MACKENNEY J. Asma y ejercicio: Revisión bibliográfica. *Rev Chil Enf Resp* 2015, 31: 27-36.

Correspondencia a:
Dra. Ana María Herrera Gana
Clínica Santa María
Santiago, Chile
Email: amherreragana@gmail.com