

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”  
CENTRO REGIONAL DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**“Determinación de la temperatura de la fracción exhalada  
de aliento como biomarcador de inflamación en  
enfermedad alérgica respiratoria en niños”.**

**Por**

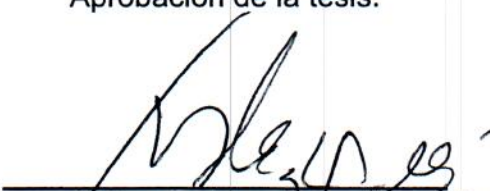
**Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González**


**Como requisito para obtener el Grado de  
SUBESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**


**Febrero 2019**


**“Determinación de la temperatura de la fracción exhalada de  
aliento como biomarcador de inflamación en enfermedad  
alérgica respiratoria en niños”.**

Aprobación de la tesis:

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. med. Sandra Nora González Díaz**  
Jefe Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. med. Sandra Nora González Díaz**  
Director de tesis

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Alejandra Macías Weinmann**  
Co-Director de tesis

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. med. Gabriela Galindo Rodríguez**  
Coordinador de Enseñanza de Posgrado

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

**“Determinación de la temperatura de la fracción exhalada de aliento como biomarcador de inflamación en enfermedad alérgica respiratoria en niños”.**

**Dra. med. Sandra Nora González Díaz**

Jefe de Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica  
Profesor del CRAIC y Director de tesis

**Dr. med. Todor A. Popov**

Clinica de Alergia y Asma, Sofía Bulgaria  
Profesor Internacional del CRAIC y Co-Director Externo de tesis

**Dra. Alejandra Macías Weinmann**

Profesor del CRAIC y Co-Director de tesis

**Dr. Alfredo Arias Cruz**

Profesor del CRAIC y Coordinador de Investigación

**Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González**

Residente Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica

**COLABORACIONES ESPECIALES**

**Dr. med. Manuel Enrique De la O Cavazos**

Jefe del Departamento de Pediatría

**“Determinación de la temperatura de la fracción exhalada de aliento como biomarcador de inflamación en enfermedad alérgica respiratoria en niños”.**

Aprobación de la tesis:

---

**Dra. med. Sandra Nora González Díaz**  
Jefe Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica

---

**Dra. med. Sandra Nora González Díaz**  
Director de tesis

---

**Dra. Alejandra Macías Weinmann**  
Co-Director de tesis

---

**Dra. med. Gabriela Galindo Rodríguez**  
Coordinador de Enseñanza de Posgrado

---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

**“Determinación de la temperatura de la fracción exhalada de aliento como biomarcador de inflamación en enfermedad alérgica respiratoria en niños”.**

**Dra. med. Sandra Nora González Díaz**

Jefe de Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica  
Profesor del CRAIC y Director de tesis

**Dr. med. Todor A. Popov**

Clínica de Alergia y Asma, Sofía Bulgaria  
Profesor Internacional del CRAIC y Co-Director Externo de tesis

**Dra. Alejandra Macías Weinmann**

Profesor del CRAIC y Co-Director de tesis

**Dr. Alfredo Arias Cruz**

Profesor del CRAIC y Coordinador de Investigación

**Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González**

Residente Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica

**COLABORACIONES ESPECIALES**

**Dr. med. Manuel Enrique De la O Cavazos**

Jefe del Departamento de Pediatría

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la vida y a Dios, la oportunidad de haber tenido esta experiencia única de formar parte de tan querido hospital, Mi Hospital Universitario, una de las mejores experiencias y oportunidades que he tenido en mi vida.

Nunca será suficiente el agradecerle a mis padres Rodolfo y Rosa Carmen la formación académica, moral y espiritual que me han brindado. Por haber velado por mis intereses y gustos, por haberme enseñado que lo mas importante en la vida es siempre La familia y ser una persona formada con valores. Por haber sido y ser siempre mi piedra angular, mi apoyo y mi fortaleza.

Gracias a mi esposo, compañero de vida y mejor amigo José Iván, quien me enseñó que los logros pueden ser tan grandes como mi mente lo quiera, que no existe obstáculo que no podamos alcanzar con perseverancia, trabajo y dedicación. Por enseñarme a que el amor existe en la distancia, pero en la cercanía del corazón; por recorrer este camino juntos de la mano y dirigidos hacia la misma dirección.

Agradezco a mi Jefe de Servicio, la Dra. med. Sandra Nora González Díaz que desde el primer día me extendió la mano para ser parte de su equipo de trabajo, por enseñarme a ser mejor cada día, a superarme profesional y personalmente. Gracias por otorgarme el mayor privilegio de ser Jefa de Residentes del Servicio, estoy eternamente agradecida por haberme dado la oportunidad de ser Subespecialista en Alergia e Inmunología.

Además, le quiero dar un agradecimiento especial a el Dr. med. Todor A. Popov por ser parte indispensable en la realización de éste trabajo de investigación, espero que nuestros caminos nos lleven a tener la oportunidad de continuar trabajando juntos en muchos más proyectos.

Gracias a mis maestros, con quienes juntos hemos recorrido este camino, y son autores intelectuales de mi conocimiento y formación como médico. A cada uno de ustedes, los guardo en mi corazón por siempre.

Quiero agradecer también a mis compañeros residentes, de quienes he aprendido el valor de una amistad sincera y pura en los momentos más adversos; de quienes he recibido su apoyo a lo largo de este camino.

Por último, pero no menos importante, agradezco a mis pacientes y sus familias, con quienes hemos experimentado juntos como llevar su enfermedad, y de los que he recibido su amor y gratitud.

## TABLA DE CONTENIDO

### CAPÍTULO I

I. INTRODUCCIÓN.....	15
----------------------	----

### CAPÍTULO II

II. ANTECEDENTES.....	19
-----------------------	----

### CAPÍTULO III

III. JUSTIFICACIÓN.....	20
-------------------------	----

### CAPÍTULO IV

IV. HIPÓTESIS.....	21
--------------------	----

### CAPÍTULO V

V. OBJETIVOS.....	22
V.I. Objetivo general.....	22
V.II. Objetivos específicos.....	22

### CAPÍTULO VI

VI. METODOLOGÍA .....	23
VI.I. Grupo casos.....	23
VI.II. Grupo controles.....	23
VI.III. Análisis estadístico.....	27
VI.IV. Población.....	27
VI.V. Diseño.....	27
VI.VI. Periodo de estudio.....	27
VI.VII. Lugar de referencia y reclutamiento.....	28
VI.VIII. Criterios de inclusión de grupo casos.....	28
VI.IX. Criterios de inclusión de grupo controles.....	28
VI.X. Criterios de exclusión de grupo casos.....	28
VI.XI. Criterios de exclusión de grupo controles.....	29
VI.XII. Tamaño de muestra.....	29

CAPÍTULO VII	
VII. Aspectos éticos.....	30
VII.I Consideraciones éticas.....	30
VII.II. Financiamiento.....	30
CAPÍTULO VIII	
VIII. RESULTADOS.....	31
CAPÍTULO IX	
IX. DISCUSIÓN.....	42
CAPÍTULO X	
X. CONCLUSIONES.....	45
CAPÍTULO XI	
XI. ANEXOS.....	46
XI.I. Cuestionario de síntomas de Asma ISAAC.....	46
XI.II. Cuestionario de síntomas de Rinitis Alérgica ISAAC.....	47
CAPÍTULO XII	
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
CAPÍTULO XIII	
XIII. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	51

## ÍNDICE DE FIGURAS Y ANEXOS

FIGURA 1	
Aplicación de Pruebas cutáneas en pacientes grupo control.....	25
FIGURA 2	
Testigo positivo y negativo.....	25
FIGURA 3	
Sistema operativo de medición de FrEBT.....	26
ANEXO 1	
Cuestionario de síntomas de Asma ISAAC.....	46
ANEXO 2	
Cuestionario de síntomas de Rinitis Alérgica ISAAC.....	47

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1.	
Género de la población pediátrica. ....	31
GRÁFICA 2.	
Niños con Asma vs sin Asma.....	33
GRÁFICA 3.	
Control del asma en población pediátrica.....	33
GRÁFICA 4.	
Dosis de corticoesteroide inhalado en pacientes asmáticos.....	34
GRÁFICA 5.	
Tratamiento para el Asma. ....	34
GRÁFICA 6.	
Frecuencia de rinitis alérgica en la población pediátrica.....	35
GRÁFICA 7.	
Exposición al tabaco en la población pediátrica.....	35

GRÁFICA 8.	
FrEBT en niños con enfermedad respiratoria alérgica vs. sanos.....	37
GRÁFICA 9.	
FrEBT en niños con Asma vs. sin Asma. ....	38
GRÁFICA 10.	
FrEBT en niños con Rinitis alérgica vs. Sanos.....	39
GRÁFICA 11.	
FrEBT en niños con Asma c/s RA vs. RA s/Asma.....	40
GRÁFICA 12.	
FrEBT entre género masculino vs femenino.....	41

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.	
Frecuencia de edad, peso y talla.....	31
TABLA 2.	
Frecuencias de signos vitales. ....	32
TABLA 3.	
Variables ambientales. ....	33
TABLA 4.	
Frecuencias en Espirometría de niños asmáticos. ....	36
TABLA 5.	
Medición de FrEBT en la población pediátrica. ....	36
TABLA 6.	
Niños con enfermedad respiratoria alérgica vs. sanos.....	37
TABLA 7.	
Niños con Asma vs. No asmáticos.....	38

TABLA 8.  
FrEBT en niños con Rinitis alérgica vs. Sanos. ....39

TABLA 9.  
Niños con Asma c/s Rinitis vs. Rinitis sin asma.....40

TABLA 10.  
Comparación entre niños por género. ....41

## LISTA DE ABREVIATURAS

**IgE:** Inmunoglobulina E

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**EBT:** Temperatura Exhalada de Aliento

**FrEBT:** Fracción de la temperatura exhalada de aliento

**CRAIC:** Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica

**GINA:** Global Initiative for Asthma (Iniciativa Global para el Asma)

**ARIA:** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (Rinitis alérgica y su impacto en el Asma)

**ISAAC:** International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Estudio Internacional en Asma y Alergias en la Infancia)

**T1 máx.:** Temperatura central de las vías aéreas

**T3 máx.:** Temperatura periférica de las vías aéreas

**Rel T1/T3:** Relación entre la temperatura central y periférica de las vías aéreas

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales)

**UANL:** Universidad Autónoma de Nuevo León

**ICS:** Corticoesteroide inhalado

**LABA:** Agonistas B2 adrenérgicos de acción larga

**LAMA:** Antagonistas de los receptores muscarínicos de acción larga

**SABA:** Agonistas B2 adrenérgicos de acción corta

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**Lpm:** latidos por minuto

**Rpm:** respiraciones por minuto

**DE:** Desviación estándar

**IMECA:** Índice Metropolitano de Calidad del Aire

**CVF:** Capacidad Vital Forzada

**VEF1:** Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

**VEF1/CVF:** Relación del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo y la Capacidad Vital Forzada

**FEF 25-75%:** Flujo Espiratorio Forzado 25-75%

**RA:** Rinitis alérgica

## CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

La atopia se define como una característica personal o familiar en la que el individuo afectado es propenso a tener reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE.<sup>1</sup>

Las enfermedades atópicas como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica y el asma han aumentado en décadas recientes y actualmente afectan a 20% de la población en los países desarrollados.<sup>2</sup> Debido a que la prevalencia de la alergia ha aumentado, se debe de considerar como un problema importante de salud.<sup>3</sup>

La rinitis es un trastorno heterogéneo común en niños y adultos que se define como inflamación de la mucosa nasal. Se caracteriza por la presencia de uno o más síntomas nasales que incluye estornudos, prurito, descarga y congestión.<sup>4</sup> La forma más común de rinitis no infecciosa es la rinitis alérgica, asociada con una respuesta mediada por IgE contra alérgenos. La rinitis alérgica es una enfermedad con marcada prevalencia que afecta aproximadamente a 20% de la población adulta de Estados Unidos y hasta 40% de los niños.<sup>5</sup>

El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos que varían con el tiempo y la intensidad, junto con limitación variable del flujo aéreo espiratorio.<sup>6</sup> Tiene una prevalencia mundial de 1-18% en la que coexisten tanto factores predisponentes, que incrementan el riesgo de padecer asma, como factores desencadenantes, que activan el asma.<sup>7</sup> Se describe una mortalidad mundial de 2 por cada 100,000 habitantes entre los 5 a 34 años, siendo México el 8º lugar en el mundo de incidencia de este padecimiento, con una mortalidad de 14.5 por cada 100,000 casos de asma.<sup>8</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cientos de millones de

personas en el mundo sufren de rinitis y se estima que 300 millones tienen asma. Una alta proporción de este aumento se está produciendo en sujetos jóvenes, por lo que, cuando estos lleguen a la edad adulta, se espera que aumente aún más la carga de las enfermedades alérgicas. Se estima que los problemas alérgicos seguirán en aumento conforme la contaminación atmosférica y la temperatura ambiente aumente.<sup>9</sup>

La inflamación de las vías respiratorias es considerada la característica más importante en las enfermedades respiratorias crónicas, patología que causa un importante agobio en los pacientes.<sup>9</sup>

La inflamación es una respuesta protectora localizada provocada por lesión o destrucción de tejidos. Histológicamente, implica una serie compleja de eventos, incluyendo dilatación de arteriolas, capilares y vénulas, con mayor permeabilidad y flujo sanguíneo, lo que conlleva un aumento de la temperatura local.<sup>10</sup>

Los cambios inflamatorios en la vía respiratoria también son inherentes a otros trastornos respiratorios agudos y crónicos, como las infecciones virales de las vías respiratorias y la enfermedad pulmonar obstructiva.<sup>10</sup>

La naturaleza inflamatoria del asma ha sido probada por cientos de estudios que emplean métodos invasivos (broncoscopia con biopsias y lavado broncoalveolar) y no invasivos (examen de esputo, componentes volátiles y fase líquida del aire exhalado).<sup>11</sup> A pesar de esta sólida base teórica, el diagnóstico y manejo del asma en la práctica rutinaria se basa en la evaluación de los síntomas y las mediciones de la función pulmonar: la espirometría con respuesta a broncodilatadores, el pico de flujo espiratorio. Ninguno de los métodos enumerados permite una evaluación cotidiana factible del nivel de inflamación de las vías respiratorias en la atención primaria.<sup>10</sup>

Debido a la localización anatómica de los pulmones y de las vías respiratorias se han buscado métodos no invasivos que puedan medir la temperatura de las vías

respiratorias para poder relacionarla con el grado de inflamación, en especial en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias como el asma.<sup>12</sup>

Los cambios en la temperatura exhalada de aliento (EBT) se correlacionan con los cambios en el flujo sanguíneo bronquial. En consecuencia, se ha propuesto que la fracción de la temperatura exhalada de aliento (FrEBT) y el flujo sanguíneo bronquial pueden reflejar la inflamación y pueden actuar como marcadores de la inflamación de las vías respiratorias y la remodelación vascular en estos pacientes.<sup>13</sup> La medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento se ha sugerido en los últimos años como un método no invasivo con el cual se pueden evaluar y/o monitorear diferentes procesos patológicos en el sistema respiratorio.<sup>14</sup>

En el 2002, Paredi et al, y Piacentini et al midieron la temperatura de la respiración exhalada de asmáticos usando sensores de temperatura de reacción rápida junto con mediciones de óxido nítrico de respiración exhalada. Su enfoque para medir la temperatura de la respiración exhalada fue bastante sofisticado y difícil de estandarizar.<sup>10, 15, 16</sup>

Popov et al diseñaron en Bulgaria un termómetro preciso, simple y fiable para medir la temperatura del aliento exhalado (EBT), para estudiar la relación significativa entre el aumento de la temperatura en la fracción exhalada de aliento y los pacientes que padecían de asma.<sup>10</sup>

Vermeulen et al realizaron un estudio en población pediátrica en Italia en donde evidenciaron la reproducibilidad de realizar la medición de EBT en estos pacientes asmáticos y niños sanos.<sup>17</sup>

Barreto y colaboradores hicieron también un estudio similar, ya que afirmaban que la evaluación no invasiva de la inflamación de las vías respiratorias es particularmente útil en niños.<sup>18</sup> Los resultados de este estudio fueron que las mediciones de la temperatura de la fracción exhalada del aliento (FrEBT) eran

fáciles de realizar y reproducibles en niños con edad media de 10.4 años.<sup>18</sup>

Hamill et al estudiaron la FrEBT en pacientes asmáticos en tratamiento de entre 5-16 años, evidenciando que no había una relación con el control del asma y la temperatura de fracción exhalada de aliento.<sup>19</sup> Por otro lado Peroni y colaboradores en Italia reportaron la medición de FrEBT como una herramienta potencial para el monitoreo del asma.<sup>20</sup>

## **CAPÍTULO II**

### **ANTECEDENTES**

Las enfermedades respiratorias alérgicas en los últimos años han incrementado su incidencia a nivel mundial. Se requieren mediciones más eficaces y accesibles para medir la inflamación en los procesos respiratorios alérgicos.

La medición de la temperatura de fracción exhalada de aliento es un método diagnóstico no invasivo de medición de la temperatura de la vía respiratoria, tanto central como periférica, para la correlación con la inflamación de la vía aérea.

El termómetro especializado desarrollado por Popov et al en el año 2007 en Sofía, Bulgaria para la medición de la temperatura de fracción exhalada de aliento fue obtenido en septiembre del 2016, en la inauguración del Laboratorio Molecular del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica (CRAIC), del Hospital Universitario, y se utiliza como estudio de rutina en pacientes con alergia respiratoria, el cual servirá de ayuda para el conocimiento de nuevas áreas de investigación en éste campo.

### **CAPÍTULO III**

### **JUSTIFICACIÓN**

La rinitis alérgica y el asma son enfermedades alérgicas que impactan en la población pediátrica para su calidad de vida. En la actualidad no existen datos registrados en la población pediátrica mexicana ni latinoamericana sobre la temperatura de la fracción exhalada de aliento. Por lo que se considera de gran importancia como evidencia clínica para mejorar el control, la función pulmonar y calidad de vida en pacientes con alergia respiratoria, para tener herramientas no invasivas para el diagnóstico y seguimiento de dichas patologías, las cuales podrían ayudarnos para el diseño de mejor programa de atención integral para los pacientes.

## CAPÍTULO IV

### HIPÓTESIS

#### **Hipótesis de la investigación:**

El aumento de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (FrEBT) se relaciona con un proceso inflamatorio activo de las vías respiratorias, así como un bajo control de la enfermedad alérgica respiratoria.

#### **Hipótesis nula:**

El aumento de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (FrEBT) no se relaciona con un proceso inflamatorio activo de las vías respiratorias, ni con un bajo control de la enfermedad alérgica respiratoria.

## **CAPÍTULO V**

### **OBJETIVOS**

#### **V.I. Objetivo General**

- Evaluar la temperatura de la fracción exhalada de aliento (FrEBT) en niños con rinitis alérgica y/o asma.

#### **V.II. Objetivos Específicos**

- Comparar la temperatura de la fracción exhalada de aliento (FrEBT) entre niños con asma controlada y asma no controlada
- Comparar la temperatura de la fracción exhalada de aliento (FrEBT) entre la población pediátrica masculina y femenina

## **CAPÍTULO VI METODOLOGÍA**

### **VI. I. Grupo Casos:**

Se evaluará la base de datos de pacientes de ambos sexos de 5 a 17 años de edad cuyo diagnóstico de asma y/o rinitis alérgica haya sido diagnosticado por personal médico del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica de acuerdo a las guías de la GINA y ARIA, que se les haya realizado la medición de temperatura de fracción exhalada de aliento entre diciembre del 2017 a diciembre del 2018. Este procedimiento se realiza en la evaluación habitual de los pacientes con rinitis alérgica y/o asma atendidos en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario.

### **VI. II. Grupo Controles:**

Se evaluarán sujetos de ambos sexos de 5 a 17 años de edad sin asma ni rinitis alérgica los cuales serán referidos de la Consulta de niño sano del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario, con previo convenio autorizado por ambos Servicios, entre diciembre del 2017 a diciembre del 2018.

Se solicitará el consentimiento informado verbal de los padres y/o tutores de los pacientes, así como el asentimiento verbal por parte del menor de edad (paciente), el cuál en caso de otorgarlo se les realizaran la siguiente valoración alérgica médica:

Se les aplicarán los cuestionarios validados ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), con los cuales se corrobora la ausencia de síntomas de dichas patologías. (Ver Anexo 1, Anexo 2).

Se confirmará la ausencia de sensibilización a alérgenos mediante la aplicación de pruebas cutáneas por punción en la cara interna del brazo derecho con dispositivo con Duotip® con 24 mezclas de extractos alérgicos elaborados en por el proveedor mexicano Allerquim (Ver Figura 1)

- Mezcla de pastos (*Bromus*spp, *Cynodondactylon*, *Lolium perene*, *Phleum pratense*, *Sorghumhalepense*)
- Mezcla de malezas (*Amaranthuspalmeri*, *Artemisa ludoviciana*, *Atriplexcanascens*, *Chenopodium*, *Salsolakali*)
- Mezcla de árboles (*Fraxinus americana*, *Juniperussabinoide*, *Ligustrumvulgare*, *Populus alba*, *Prosopisspp*)
- Mezcla de hongos ( *Alternariaalternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Helminthosporiumsativum*, *Hormodendrumcladosporioides*, *Rhizopusnigricans*)
- Mezcla de Ácaros (*Dermatophagoidespteroniysunus*, *Dermatophagoidesfarinae*)
- Mezcla de Cucarachas (*Periplaneta americana*, *Blatella germanica*)
- Testigo positivo (fosfato de histamina 10mg/ml)
- Testigo negativo (solución glicerinada)



**Figura 1. Aplicación de pruebas cutáneas en pacientes del grupo control.**

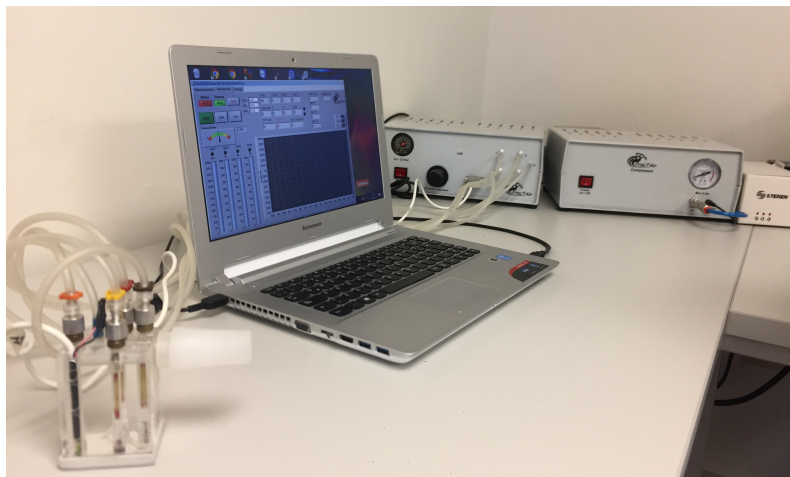
Se considera una prueba negativa una roncha con un diámetro menor de 3 mm en cualquiera de los extractos alérgicos, en comparación con el control de positivo de histamina, a los 15 minutos de la aplicación de la prueba (Ver figura 2)



**Figura 2. Testigo positivo y negativo.**

Al corroborar la ausencia de asma y rinitis alérgica con los cuestionarios y con el resultado negativo de las pruebas cutáneas a alérgenos, se realizará la

medición de la fracción exhalada de aliento. (Ver Figura 3), la cual mide la temperatura central de las vías aéreas (T1max.), temperatura periférica (T3max.) y la relación entre ambas (Rel T1/T3).



**Figura 3. Sistema operativo de medición del FrEBT**

Se evaluarán las variables fisiológicas de los sujetos (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura corporal), así como las variables ambientales (temperatura ambiental, temperatura de laboratorio y humedad).

En caso de que los pacientes del grupo control presenten la valoración médica positiva para enfermedad respiratoria alérgica (asma y/o rinitis alérgica), entonces se evaluará si cumplen los criterios de inclusión para pertenecer al grupo de “Casos”; en caso de no cumplir los criterios para éste grupo se les dará orientación médica para continuar el seguimiento de atención para su patología alérgica en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario o en otra institución médica con la misma especialidad.

### **VI. III. Análisis estadístico**

- Se utilizará el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, por sus siglas en inglés) Versión 24.0, para obtener las frecuencias absolutas y relativas de las diferentes variables para los datos descriptivos.
- Se utilizará la prueba T de student para muestras independientes de dos variables.
- Se utilizará la U de Mann-Whitney, en los grupos menores de 30 y sin normalidad se realizará la prueba no paramétrica para 2 muestras independientes
- La prueba ANOVA para comparar las medias de tres o mas grupos en variables numéricas.
- La correlación r de Pearson para la asociación entre dos variables métrica

### **VI. IV. Población**

Pacientes femeninos y masculinos entre 5 a 17 años.

### **VI. V. Diseño**

Estudio de casos y controles. Transversal, comparativo y descriptivo, de carácter poblacional.

### **VI. VI. Período de estudio**

Diciembre 2017 – Diciembre 2018

## **VI. VII. Lugar de referencia y reclutamiento**

Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL, Monterrey, México.

## **VI. VIII. Criterios de inclusión de grupo casos**

- Niños de 5 a 17 años de edad
- Mujeres/hombres
- Diagnóstico de rinitis alérgica y/o asma con historia clínica y pruebas cutáneas (por prick, punción y/o intradérmicas) positiva para aeroalérgenos específicos
- Acuden a la consulta del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica
- Firma de consentimiento por parte del padre/madre o tutor
- Firma de asentimiento por parte del menor

## **VI. IX. Criterios de inclusión de grupo controles**

- Niños de 5 a 17 años de edad
- Mujeres/hombres
- Sin rinitis alérgica ni asma con ausencia de sensibilización (evaluación clínica y pruebas cutáneas para aeroalérgenos negativas).
- Firma del consentimiento por parte del padre o tutor
- Firma de asentimiento por parte del menor

## **VI. X. Criterios de exclusión de grupo casos**

- Datos incompletos en la búsqueda de registros de pacientes del Centro

#### **VI. XI. Criterios de exclusión de grupo controles**

- Pacientes con cardiopatía grave o inestable ( insuficiencia cardiaca, arritmias no controladas, infarto al miocardio reciente).
- Pacientes con enfermedades neuromusculares (distrofia muscular).
- Alteración con dificultad de entendimiento del procedimiento:
- Contraindicaciones para realizar FrEBT:  
Absolutas: neumotórax, desprendimiento de retina o insuficiencia cardiaca.  
Relativas: parálisis facial, problemas bucales, deterioro físico o cognitivo, falta de comprensión a las maniobras a realizar.

#### **VI. XII. Tamaño de la muestra**

Estudio de carácter poblacional.

## **CAPÍTULO VII**

### **ASPECTOS ÉTICOS**

#### **VII.I. Consideraciones éticas**

El presente estudio se realizó en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León en colaboración con el Departamento de Pediatría.

Cumple con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, las consideraciones éticas que se enuncian se derivan del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos (SSA 1987). Según el artículo 17, la investigación se realiza con riesgo menor al mínimo para los participantes, ya que las pruebas cutáneas se consideran un procedimiento de rutina en la evaluación del paciente alérgico.

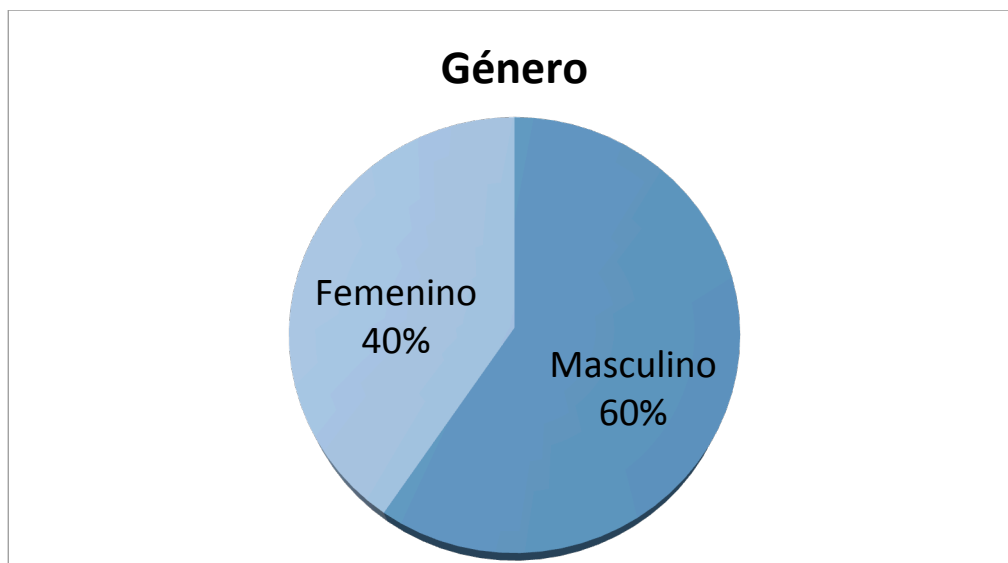
El protocolo se registró y autorizó por el Comité de Ética en Investigación de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González, de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con la clave AL18-00002.

#### **VII.II. Financiamiento**

No existen conflictos de intereses, los gastos del material e instrumentos necesarios por el estudio serán solventados por el investigador principal.

## CAPÍTULO VIII RESULTADOS

Se obtuvieron los resultados de 84 pacientes de edad pediátrica entre 5 a 17 años de edad de los cuales el 59.5% de género masculino y 40.5% femenino. (Gráfica1)



**Gráfica 1. Género de la población pediátrica.**

La edad media de los pacientes 10.2 años (DE 3.38), media de peso 40.5 kg (DE 16.31) y media de talla 142.9 cm (DE 18.26) (ver Tabla 1)

	Edad	Peso	Talla
<b>Media</b>	10.262	40.5583	142.905
<b>Desviación estándar</b>	3.3836	16.31140	18.2695
<b>Mínimo</b>	5.0	15.50	108.0
<b>Máximo</b>	17.0	79.00	181.0

**Tabla 1. Frecuencia de edad, peso y talla.**

Para las variables de signos vitales se obtuvo una media en la frecuencia cardiaca de 81.5 lpm (DE 10.41), frecuencia respiratoria 16.8 rpm (DE 1.84) y temperatura ótica 36.4 °C (DE 0.19). (Ver Tabla 2)

	<b>Frecuencia cardiaca</b>	<b>Frecuencia respiratoria</b>	<b>Temperatura ótica</b>
<b>Media</b>	81.512	16.893	36.4262
<b>Desviación estándar</b>	10.4172	1.8499	.19665
<b>Mínimo</b>	65.0	12.0	35.70
<b>Máximo</b>	118.0	24.0	37.00

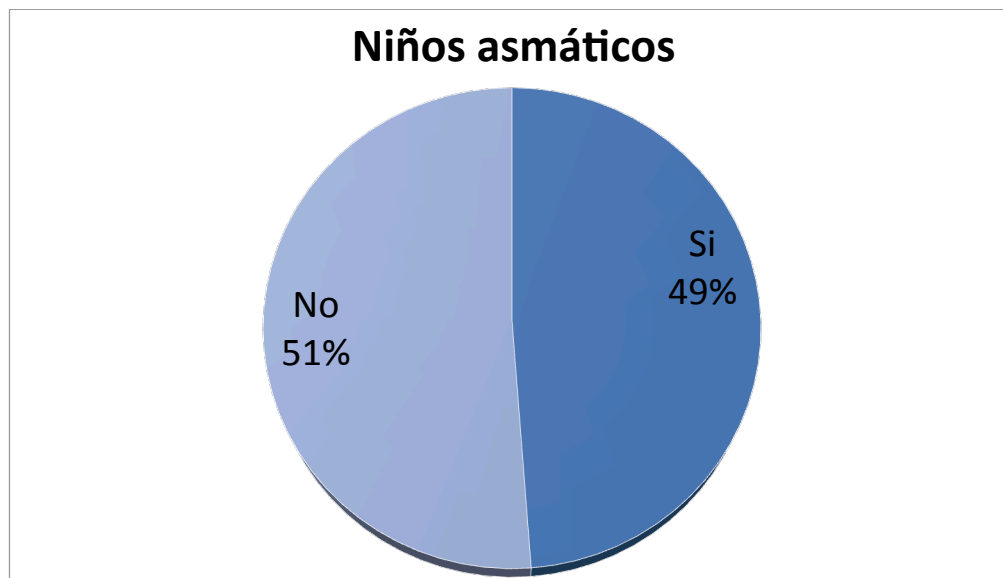
**Tabla 2. Frecuencias de signos vitales.**

Para las variables ambientales se encontró una temperatura de laboratorio de 23.7 °C (DE 1.40), humedad del laboratorio 41.2% (DE 11.13), temperatura ambiental 27.2 °C (DE 3.36), presión barométrica 1017.3 (DE 2.53), humedad ambiental 56.7% (DE 14.62), e Índice IMECA 48.4 (DE 17.01). (Tabla 3)

	<b>Temp. laboratorio</b>	<b>Humedad laboratorio</b>	<b>Temp. ambiental</b>	<b>Presión barométrica</b>	<b>Humedad ambiental</b>	<b>IMECA</b>
<b>Media</b>	23.7566	41.2085	27.2286	1017.3549	56.798	48.405
<b>DE</b>	1.40861	11.13999	3.36443	2.53711	14.6203	17.0096
<b>Mínimo</b>	21.10	24.10	16.00	1013.00	10.0	5.0
<b>Máximo</b>	29.50	74.00	34.00	1026.80	93.0	109.0

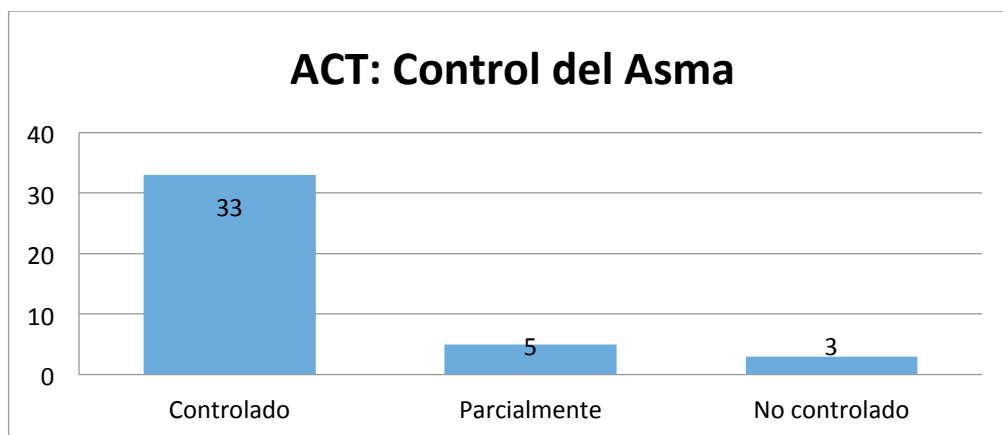
**Tabla 3. Variables ambientales.**

Del total de la población estudiada, el 51.2% (43 niños) de la población estudiada no padecía asma (Gráfica 2)



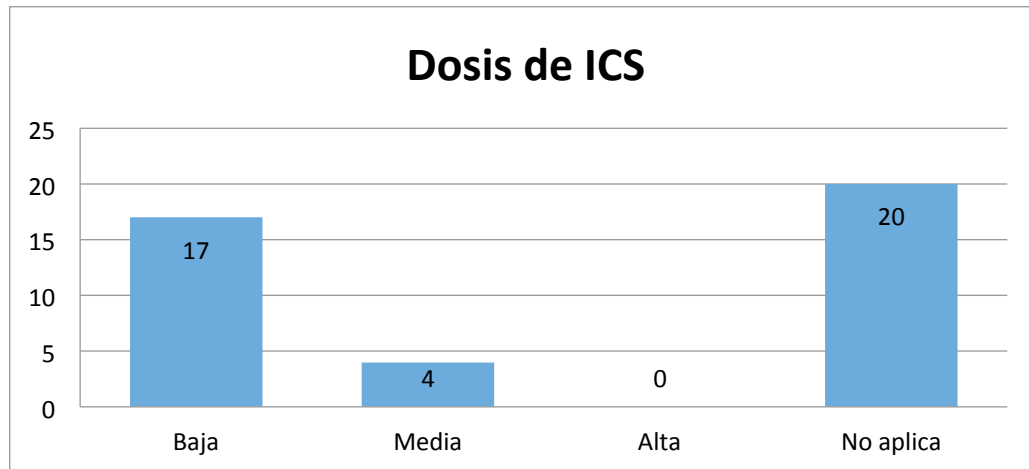
**Gráfica 2. Niños con Asma vs sin Asma**

Cuarenta y un pacientes con Asma, de los cuales 80.5% presentaba asma controlada, 12.2% asma parcialmente controlada y 7.3% asma no controlada (Gráfica 3).



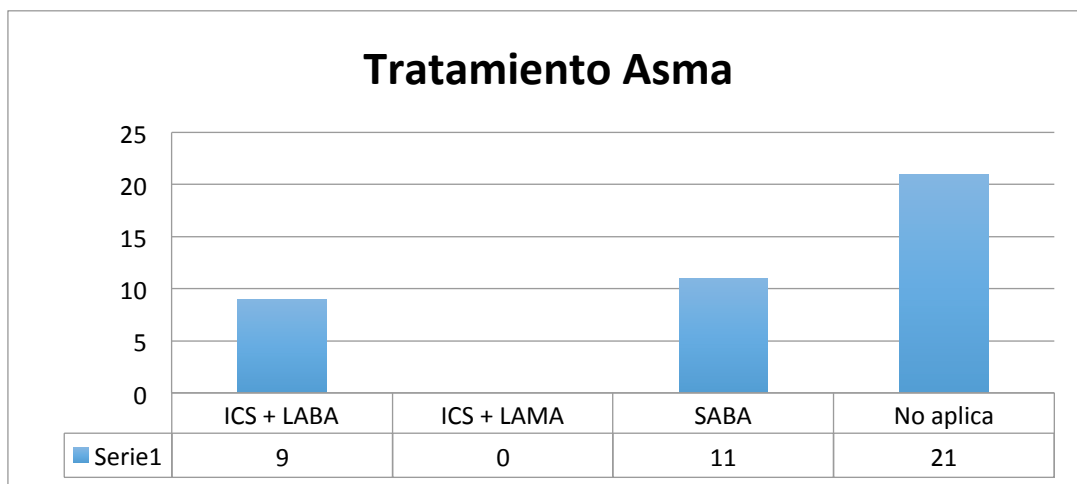
**Gráfica 3. Control del asma en población pediátrica.**

Del grupo de niños asmáticos el 41.5% en tratamiento con corticoesteroide inhalado (ICS) dosis baja, 9.7% ICS dosis media y 48.8% no utilizaban inhalador oral por control adecuado de su patología (Gráfica 4).



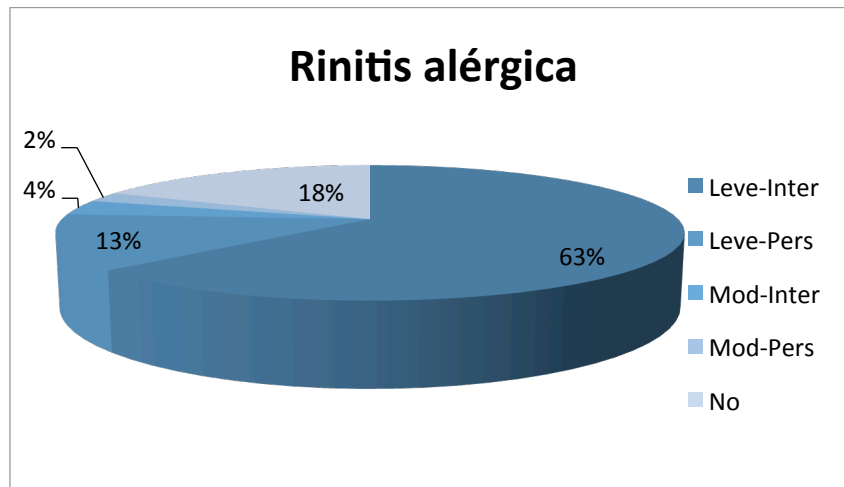
**Gráfica 4. Dosis de corticoesteroide inhalado en pacientes asmáticos.**

El 22% utilizaba inhalador combinado ICS + LABA, 0% inhalador ICS + LAMA, 26.8% SABA en caso necesario, mientras que 51.2% no utilizaba inhalador dosis medida. (Gráfica 5)



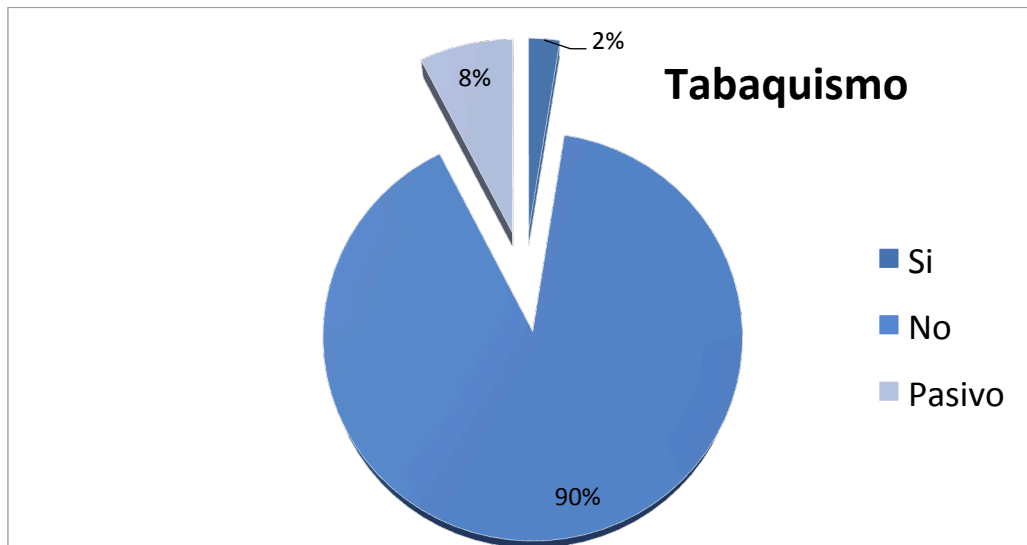
**Gráfica 5. Tratamiento para el Asma**

De la población en general pediátrica: 63.1% presentaban rinitis alérgica leve intermitente, 13.1% leve persistente, 3.6% moderada intermitente, 2.4% moderada persistente, y 17.8% sin rinitis alérgica. (Gráfica 6)



**Gráfica 6. Frecuencia de rinitis alérgica en la población pediátrica.**

Comorbilidades asociadas: sinusitis 9.5%, dermatitis atópica 16.7%, urticaria 9.5% y otras patologías 9.5%. No se encontraron pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), aunque el 2.5% eran fumadores activos y 7.5% fumadores pasivos. (Gráfica 7)



**Gráfica 7. Exposición al tabaco en la población pediátrica.**

Se evaluó en los niños asmáticos la función pulmonar por medio de la realización de la Espirometría en donde se encontró una Capacidad Vital Forzada (CVF) de 97.98 lts (DE 33.49), Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) 96.19 lts/seg (DE 27.97), una relación del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo y la Capacidad Vital Forzada (VEF1/CVF) de 96.01 (DE 10.88) y un Flujo Espiratorio Forzado (FEF 25-75%) de 103.47 (DE 62.54). (ver Tabla 4)

	<b>CVF</b>	<b>VEF1</b>	<b>VEF1/CVF</b>	<b>FEF 25-75%</b>
<b>Media</b>	97.9840	96.1944	96.0182	103.4758
<b>DE</b>	33.49677	27.97727	10.88065	62.54852
<b>Mínimo</b>	56.80	54.00	73.00	34.00
<b>Máximo</b>	229.00	204.00	115.00	364.00

**Tabla 4. Frecuencias en Espirometría de niños asmáticos.**

La medición de las temperaturas de la fracción exhalada de aliento en la población en general: T1 máx. 27.67 °C (DE 4.25), T3 máx. 28.79 °C (DE 4.34) y la Relación T1/T3 de 5.30 (DE 6.06). (ver Tabla 5)

	<b>T1 máx.</b>	<b>T3 máx.</b>	<b>Rel. T1/T3</b>
<b>Media</b>	27.6739	28.7949	5.3024
<b>Desviación estándar</b>	4.25700	4.34671	6.06905
<b>Mínimo</b>	23.30	22.66	-7.58
<b>Máximo</b>	40.94	41.54	31.16

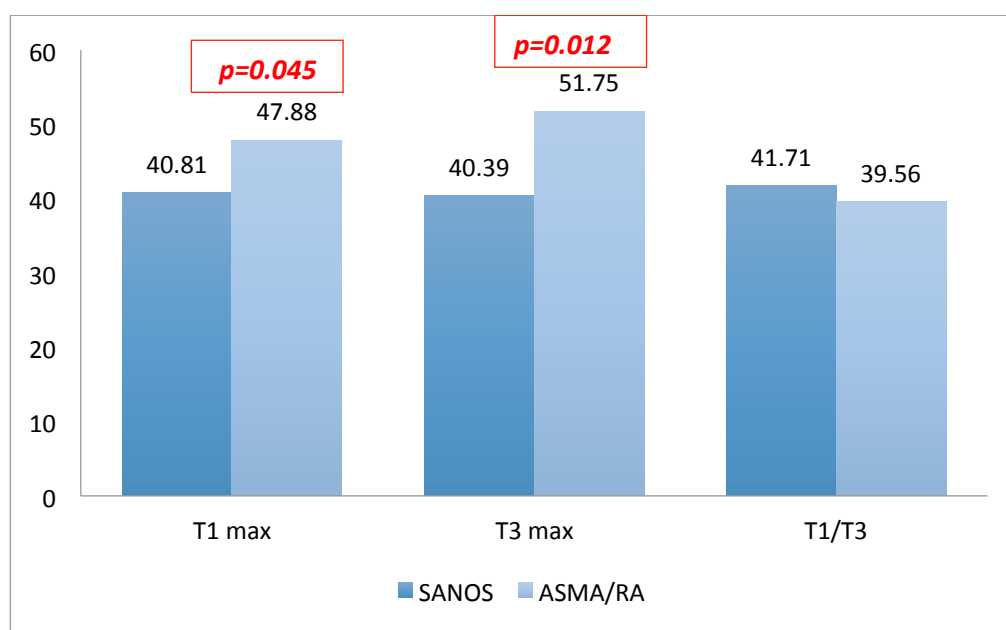
**Tabla 5. Medición de FrEBT en la población pediátrica.**

Se comparó a los niños con Enfermedad Alérgica Respiratoria (Asma y/o Rinitis alérgica) vs. controles sanos mediante la Prueba de Mann-Whitney, encontrando una temperatura mayor en los pacientes casos: T1 máx. 47.88 °C vs 40.81 °C, T3 máx 51.75 °C vs 40.39 °C, pero no en la relación T1/T3 39.56 vs 41.71. (ver Tabla 6).

	Enfermedad alérgica	Sanos	P Estadística
T1 máx.	47.88	40.81	<b>0.045</b>
T3 máx.	51.75	40.39	<b>0.012</b>
Rel. T1/T3	39.56	41.71	0.114

**Tabla 6. Niños con enfermedad respiratoria alérgica vs. sanos**

Estos resultados fueron estadísticamente significativos en la medición de temperatura de la vía respiratoria central (T1 máx.) y vía respiratoria periférica (T3 máx.) la cual fue mayor en los pacientes con Asma y/o Rinitis alérgica (Gráfica 8).



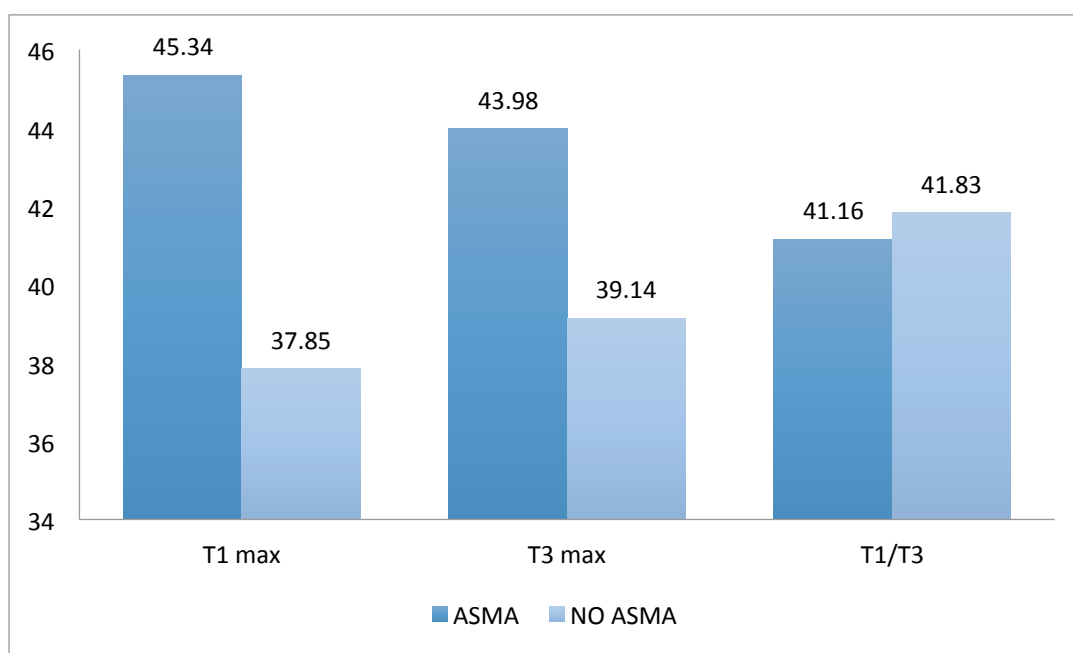
**Gráfica 8. FrEBT en niños con enfermedad respiratoria alérgica vs. sanos**

Posteriormente se comparó los niños con Asma vs. niños sin asma, reportando una temperatura T1 máx. 45.34 °C vs 7.85 °C, T3 máx. 43.98 °C vs. 39.14 °C, y una relación T1/T3 41.16 vs 41.82; es decir, los niños asmáticos tenían mayor temperatura a nivel de las vías aéreas respiratorias en comparación a los que no padecían asma. (ver Tabla 7).

	Asma	No asma	P Estadística
T1 máx.	45.34	37.85	0.154
T3 máx.	43.98	39.14	0.358
Rel. T1/T3	41.16	41.82	0.900

**Tabla 7. Niños con Asma vs. No asmáticos**

Se evidenció una mayor temperatura T1 máx. y T3 máx. en la medición FrEBT en los niños asmáticos en comparación con los no asmáticos. (Gráfica 9)



**Gráfica 9. FrEBT en niños con Asma vs. sin Asma.**

Mediante la prueba de Kruskal-Wallis se comparó la FrEBT en niños con Rinitis alérgica en comparación a los niños sanos, encontrando (ver Tabla 8):

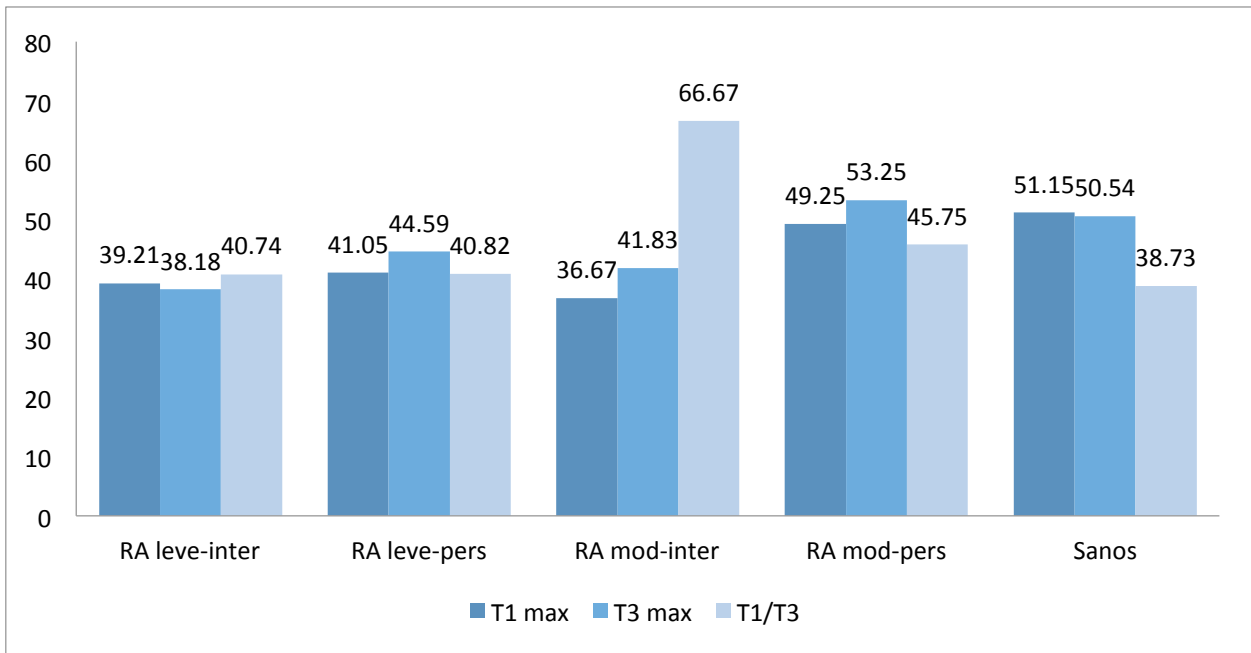
- T1 máx. RA leve intermitente 39.21 °C, RA leve persistente 41.05 °C, RA moderada intermitente 36.67 °C, RA moderada persistente 49.25 °C, Sin RA 51.15 °C.

- T3 máx. RA leve intermitente 38.18 °C, RA leve persistente 44.59 °C, RA moderada intermitente 41.83 °C, RA moderada persistente 53.25 °C, Sin RA 50.54 °C.
- Rel. T1/T3: RA leve intermitente 40.74, RA leve persistente 40.82, RA moderada intermitente 66.67, RA moderada persistente 45.75, Sin RA 38.73

	RA leve intermitente	RA leve persistente	RA moderada intermitente	RA moderada persistente	No RA	<i>P</i> <i>Estadística</i>
<b>T1 máx.</b>	39.21	41.05	36.67	49.25	51.15	0.563
<b>T3 máx.</b>	38.18	44.59	41.83	53.25	50.54	0.466
<b>Rel. T1/T3</b>	40.74	40.82	66.67	45.75	38.73	0.455

**Tabla 8. FrEBT en niños con Rinitis alérgica vs. Sanos.**

La medición FrEBT en niños con Rinitis alérgica en sus variantes de presentación: leve intermitente, leve persistente, moderada intermitente y moderada persistente, en comparación con niños sanos, no hubo diferencia estadística (Gráfica 10).



**Gráfica 10. FrEBT en niños con Rinitis alérgica vs. Sanos**

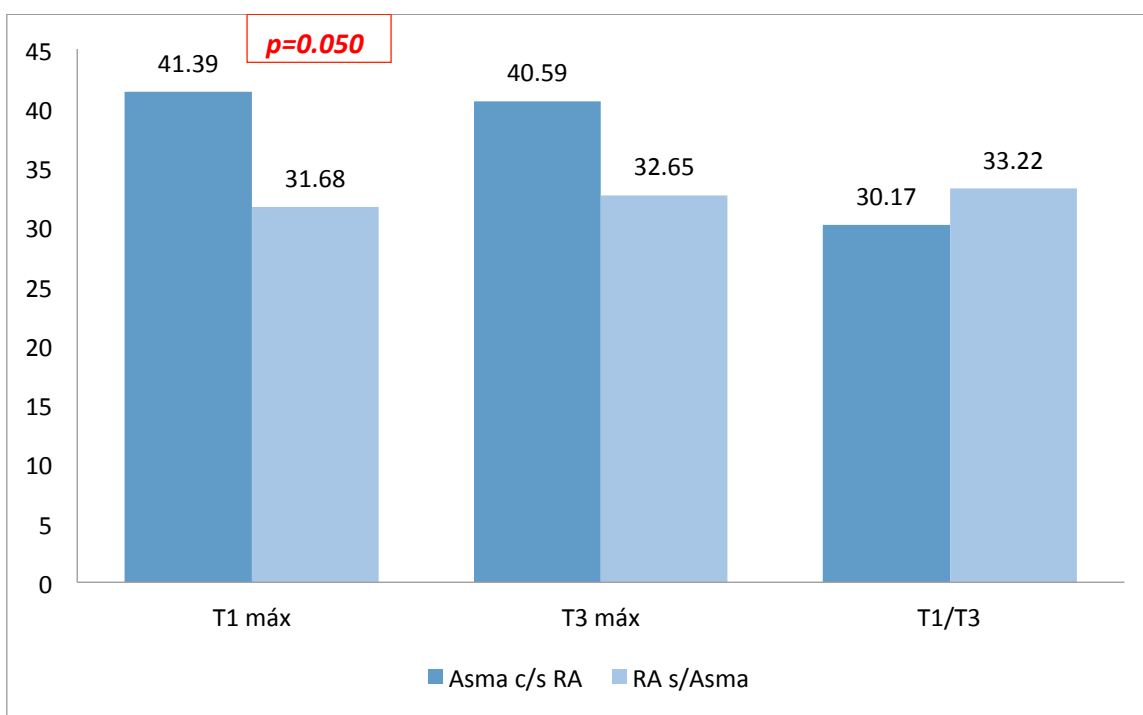
Mediante la prueba de Mann-Whitney se comparó a los niños Asmáticos con y sin Rinitis alérgica vs. niños con Rinitis alérgica sin Asma (ver Tabla 9):

- T1 máx: 41.39 °C vs 31.68 °C
- T3 máx. 40.59 °C vs 32.65 °C
- Rel. T1/T3: 30.17 vs 33.22

	Asma c/s Rinitis	Rinitis sin Asma	<i>P estadística</i>
<b>T1 máx.</b>	41.39	31.68	<b>0.050</b>
<b>T3 máx.</b>	40.59	32.65	0.112
<b>Rel. T1/T3</b>	30.17	33.22	0.509

**Tabla 9. Niños con Asma c/s Rinitis vs. Rinitis sin asma.**

Al compara los niños con Asma con o sin Rinitis alérgica vs. Rinitis sin Asma, se encontró un aumento en la Temperatura de vías aéreas centrales (T1 máx.) en los pacientes del primer grupo con una diferencia significativa  $p=0.050$  (Gráfica 11)



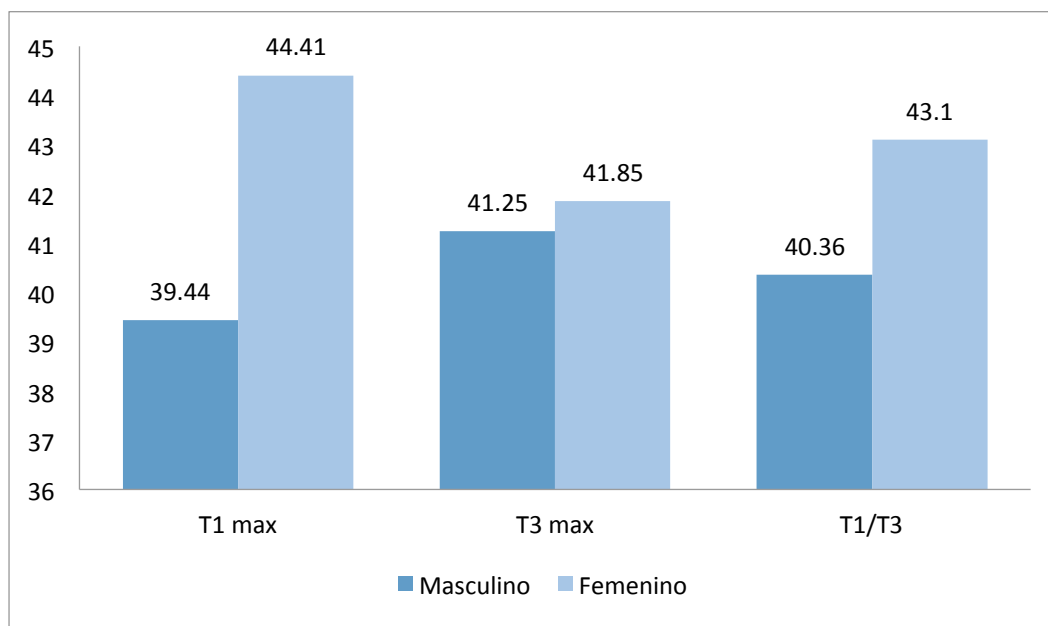
**Gráfica 11. FrEBT en niños con Asma c/s RA vs. RA s/Asma**

Finalmente se comparó la FrEBT por género, encontrando T1 máx. en masculinos 39.44 °C vs 44.41 °C en femeninos, T3 máx. 41.25 °C vs 41.85 °C, y Rel T1/T3 40.36 vs 43.10. (ver Tabla 10). Se encontró un mayor aumento en la temperatura de las vías respiratorias del género femenino en comparación del masculino.

	Masculino	Femeninos	<i>P estadística</i>
<b>T1 máx.</b>	39.44	44.41	0.351
<b>T3 máx.</b>	41.25	41.85	0.910
<b>Rel. T1/T3</b>	40.36	43.10	0.608

**Tabla 10. Comparación entre niños por género.**

Finalmente se comparó la FrEBT en los niños por género, encontrando una mayor temperatura T1 máx., T3 máx. y Relación T1/T3 en la población femenina en comparación a la masculina (Gráfica 12).



**Gráfica 12. FrEBT entre género masculino vs femenino**

## CAPÍTULO IX

### DISCUSIÓN

La literatura a nivel mundial hace referencia acerca de la medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento (FrEBT) en la población pediátrica de países europeos, ya que a la fecha no hay estudios realizados en la población de Latinoamérica.

Hamill et. al. en el 2016 realizaron la medición de FrEBT en la población de niños irlandeses entre 5 a 16 años de edad (media 10 años) con comorbilidades asociadas como rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergia alimentaria.

En nuestra investigación se estudió la población de niños 84 niños entre 5 a 17 años de edad con una edad media de 10.2 años de edad (rango 5-17), peso 40.55 kg (rango 15.5 – 79) y talla 142.9 cm (rango 108 – 181) en donde no hubo diferencia estadística en los grupos en las variables fisiológicas: frecuencia cardiaca media 81.5 lpm (rango 65 – 118), frecuencia respiratoria 16.89 rpm (rango 12 – 24) y temperatura ótica 36.4 °C (rango 35.7 – 37); así como en las variables ambientales: temperatura de laboratorio 23.7 °C (rango 21.1 – 29.5), temperatura ambiental 27 °C (rango 16 – 34) humedad de laboratorio 41.2% (24.1 – 74), humedad ambiental 56.7% (rango 10 – 93%), presión barométrica 1017.3 (rango 1013 – 1026.8) e índice IMECA 48.4 (rango 5 – 109).

Logie et al, en Australia estudiaron a 60 niños sanos para evaluar si la FrEBT estaba influenciada por la temperatura del laboratorio, y encontraron que un aumento en la temperatura EBT a mayor temperatura ambiental ( $p < 0.001$ ), pero en nuestro estudio no se encontró tal relación.

Los grupos de niños asmático y no asmáticos fueron equivalentes (51% vs 49%), de los cuales el 80.5% presentaban asma controlado y utilizaban ICS de baja dosis (Fluticasona y Budesonida) o tratamiento SABA (Salbutamol) de rescate para su padecimiento en el 90.3%.

De los niños con Rinitis alérgica el 63.1% presentaba control de su patología, en un 63.1%. Las comorbilidades asociadas mas frecuentes fueron sinusitis 9.5%, dermatitis atópica 16.7% y urticaria 9.5%. El 2.5 % tabaquismo activo y 7.5% tabaquismo pasivo.

A la población con asma se les realizó medición de función pulmonar, reportando una media CVF 97.9 lts, VEF1 96.1 lts/seg, VEF1/CVF 96.01, FEF 25-75% 103.4.

En la población en general se midió la FrEBT, encontrando una media de T1 máx. 27.67 °C (rango 23.30 – 40.94), T3 máx. 28.79 °C (rango 22.66 – 41.54) y relación T1/T3 5.30 (rango -7.58 – 31.16).

Hamill et. al. compararon los niños asmáticos controlados en comparación con niños con asma no controlada o parcialmente controlada, encontrando una mayor temperatura EBT en el segundo grupo (33.52 °C vs. 33.79 °C)  $p=0.9$  Posteriormente compararon la medición de los parámetros de la espirometría de niños con asma controlada, parcialmente controlada y no controlada sin encontrar diferencias significativas: VEF1 92, 89, 87 lts/seg ( $p=0.4$ ), CVF 90, 93, 90 lts ( $p=0.6$ ) y VEF1/CVF 0.87, 0.84, 0.82 ( $p=0.1$ )

En nuestro estudio encontramos una mayor temperatura en los pacientes asmáticos en comparación al grupo control: T1 max 45.34 °C vs 37.85 °C ( $p=0.154$ ) y T3 máx. 43.98 °C vs 39.14 °C ( $p=0.358$ ).

Popov et. al. en Bulgaria evaluaron la EBT en niños sanos en comparación a niños con enfermedad respiratoria alérgica, encontrando una mayor temperatura en el grupo de casos ( $p < 0.001$ )

En nuestra población se compararon los pacientes sanos vs. enfermedad respiratoria alérgica (asma y rinitis) encontrando un aumento en la FrEBT en el grupo casos en la temperatura central T1 máx. (40.81 °C vs 47.88 °C) con

$p=0.045$  y en la temperatura periférica T3 máx. (40.39 °C vs 51.75 °C) con  $p=0.012$ .

En la literatura no hay evidencia de la comparación de la FrEBT en pacientes con Rinitis alérgica en comparación con grupo control. Nosotros no encontramos una diferencia significativa entre estos grupos. Además se analizó la temperatura de la fracción exhalada de aliento en pacientes con Asma vs. Rinitis alérgica, encontrando aumento de T1 máx. 41.39 °C vs 31.68 °C ( $p=0.050$ )

Crespo et al. en España estudiaron 69 pacientes asmáticos adultos y compararon la temperatura de la vía aérea por género, reportando una mayor temperatura en el grupo masculino 34.38 °C vs. 34.07 °C ( $p=0.038$ ).

En éste estudio encontramos una mayor temperatura en el género femenino: T1 máx. 44.41 °C vs 39.44 °C ( $p=0.351$ ) y T3 máx. 41.85 °C vs 41.25 °C ( $p=0.910$ ).

## **CAPÍTULO X**

### **CONCLUSIONES**

La inflamación es el sustrato fisiopatológico en el Asma y Rinitis alérgica, conllevando a la migración de citosinas proinflamatorias, dilatación de los vasos sanguíneos y aumento de la temperatura local. Por esta razón la medición de la temperatura de la vía respiratoria central y periférica puede ser utilizado como un biomarcador de la enfermedad.

Se encontró un aumento del FrEBT en los niños con Asma con/sin Rinitis alérgica en comparación a los controles sanos, así como también en la población de género femenino.

Al comparar niños con Asma vs. Rinitis también se evidenció una mayor temperatura en los pacientes del primer grupo en comparación del segundo.

No hubo diferencia significativa en la medición del FrEBT entre niños con Rinitis alérgica vs. sanos.

Con estos resultados se puede concluir que la medición del EBT es una herramienta útil en los pacientes con inflamación de la mucosa respiratoria de las vías aéreas inferiores, y que la población femenina llega a tener una persistencia de inflamación en comparación con el género masculino.

La medición de la temperatura de la fracción exhalada de aliento es una prueba útil y reproducible en la población pediátrica, brindando un método diagnóstico oportuno en las enfermedades respiratorias.

## CAPÍTULO XI

### ANEXOS

#### ANEXO XI. I. Cuestionario de síntomas de asma ISAAC

1. ¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho, en el pasado? / ¿Alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?	Sí	No		
2. ¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? / ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?	Sí	No		
3. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo en los últimos 12 meses? / ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos 12 meses?	Ninguno	1 a 3	4 a 12	Más de 12
4. ¿Cuántas veces se ha despertado su hijo por la noche a causa de los silbidos o pitos, en los últimos 12 meses? / ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos, en los últimos 12 meses?	Nunca se ha despertado con pitos / nunca me he despertado con pitos	Menos de una noche por semana	Una o más noches por semana	
5. Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada 2 palabras seguidas su hijo haya tenido que parar para respirar, en los últimos 12 meses? / Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada 2 palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar, en los últimos 12 meses?	Sí	No		
6. ¿Ha tenido su hijo alguna vez, asma? / ¿Alguna vez has tenido asma?	Sí	No		
7. ¿Ha notado en el pecho de su hijo pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses? / ¿Has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses?	Sí	No		
8. ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos 12 meses? / ¿Has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos 12 meses?	Sí	No		

## ANEXO XI. II. Cuestionario de síntomas de rinitis alérgica ISAAC

Todas las preguntas se refieren a problemas que ocurren a su hijo/a cuando no está resfriado o con “gripe”

1. ¿Ha tenido su hijo/a, alguna vez estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe? Sí  No
2. ¿Ha tenido su hijo/a, problemas de estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe en los últimos 12 meses? Sí  No
3. ¿Ha tenido su hijo/a, estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos en los últimos 12 meses? Sí  No
4. ¿En cuáles de los últimos 12 meses ha tenido su hijo/a, en su nariz estos problemas? (Por favor, marque con una “X” lo que corresponda en cada mes):  

Enero	<input type="checkbox"/>	Abril	<input type="checkbox"/>	Julio	<input type="checkbox"/>	Octubre	<input type="checkbox"/>
Febrero	<input type="checkbox"/>	Mayo	<input type="checkbox"/>	Agosto	<input type="checkbox"/>	Noviembre	<input type="checkbox"/>
Marzo	<input type="checkbox"/>	Junio	<input type="checkbox"/>	Septiembre	<input type="checkbox"/>	Diciembre	<input type="checkbox"/>
5. ¿Cuántas veces los problemas de la nariz le han impedido a su hijo/a hacer sus actividades diarias en los últimos 12 meses?  
Nunca  Pocas veces  Bastantes veces  Muchas veces
6. ¿Ha tenido su hijo/a, alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno o rinitis? Sí  No

## CAPÍTULO XII

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medline. No Title. <http://c.merriam-webster.com/medlineplus/asthma>. Accessed January 9, 2017.
2. Dirección General de Epidemiología, Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones 2012 (SEED): Secretaría de Salud.
3. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):67-73.
4. Larenas-Linnemann, Désirée et al. ARIA México 2014 Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE. *Revista Alergia México* 2014;61(Supl.1):S3-116.
5. Holgate ST, Lockey RF, Pawankar R, Canonica GW. Libro Blanco sobre Alergia de la WAO 2011- Resumen Ejecutivo Ruby Pawankar Giorgio Walter Canonica. *World Allergy Organ Journal*,. 2012.
6. FitzGerald, M., Bateman, E., Boulet, L. P., Cruz, A., Inoue, H., Haahtela, T., Levy, M. L.,...Reddel, H. (2016) *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA Global Initiative For Asthma, p. 11-33
7. Larenas-Linnemann, Désirée et al. Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. *Revista Alergia México* 2017 Supl 1:11-s-128.
8. A. O. Eifan and S. R. Durham, *Clinical & Experimental Allergy*, 2016 (46) 1139–1151.

9. By O, Goldberg M, Doughty D, Lawrence K. *At Er la L At Er L*. 2007;(June).
10. Popov, Todor, Dunev, Stefan, Kralimarkova, Tanya, KraevaSteliana, DuBuske, Lawrence. Evaluation of a simple, potentially individual device for exhaled temperature measurement. *Respiratory Medicine* (2007) 2044-2055
11. American Thoracic Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912–30.
12. Popov T. Relationship Between Exhaled Breath Temperature and Ear Temperature in Otherwise Healthy Persons during Febrile Infectious Illness. *2016 AAAAI Annu Meet*. 2016;137(2):AB202.
13. Popov TA. Human exhaled breath analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2011;106(6):451-456. doi:10.1016/j.anai.2011.02.016.
14. Razeghi E, Heydarian P, Amerian M, Pourmand G. Original Article. *Transplantation*. 2010;21(6):1038-1043. doi:10.2337/db06-1182.J.-W.Y.
15. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):181-184.
16. Piacentini GL, Bodini A, Zerman L, et al. Relationship between exhaled air temperature and exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(1):108-111.

17. Vermeulen S, Barreto M, La penna F, et al. Exhaled breath temperature in children: reproducibility and influencing factors. *J Asthma*. 2014;51(7):743-50.
18. Barreto M, Piacentini G, Chiossi L, Ruggeri F, Caiazzo I, Campisano M, Martella S, Villa M.P. Tidal-Breathing measurement of exhaled breath temperature (EBT) in schoolchildren. *Pediatric Pulmonology* 49: 1196-1204 (2014).
19. Hamill L, Ferris K, Kapane K, McConaghy L, Douglas I, McGovern V, Shields M. Exhaled breath temperature measurement and asthma control in children prescribed inhaled corticosteroids: a cross sectional study. *Pediatric Pulmonology* 51:13-21 (2016).
20. Peroni D, Chinellato I, Piazza M, Zardini F, Bodini A, Olivieri F, Boner A, Piacentini G. Exhaled breath temperature and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatric Pulmonology* 47:240-244 (2012).

## CAPÍTULO XIII

### RESUMEN AUTOBIBLIOGRÁFICO

Mi nombre es Rosalaura Virginia Villarreal González, nací el 12 de septiembre del 1988 en Monterrey, Nuevo León. Soy originaria de una ciudad muy pequeña llamada San Buenaventura, en el estado de Coahuila.

Soy la segunda hija del matrimonio de mi padres: Rodolfo Villarreal Vega y Rosa Carmen González Garza. Somos 3 hermanas: Marycarmen mi hermana mayor, y Adela, la mas pequeña.

Desde edad temprana fuimos educadas a la antigua: la familia, los valores y la educación siempre han sido lo mas importante.

Estuve en un Colegio Maternal desde la edad de 1 año y medio, posteriormente a los 3 años ingrese al Jardín de Niños “Colegio Montessori” en Monclova, Coahuila, en donde se impartía una educación individualizada y privada, en donde a corta edad aprendí a los 4-5 años a leer y escribir.

Mis padres siempre pensaron que debíamos de tener una educación integral, por lo que desde los 2 años de edad me inscribieron a Clases particulares de Gimnasia artística, Ballet, Baile Folklórico.

A la edad de 5 años inicié mis estudios de Primaria en el “Colegio Guadalupe Victoria”; un colegio religioso de Madres Marianas Guadalupanas, en donde cursé además mi Secundaria y Preparatoria.

Participé en múltiples concursos de Oratoria y Poesía a nivel Local y Regional. Pertencí a la Escolta todos los años de mi infancia hasta preparatoria, además de año con año ser parte del Cuadro Honorifico y estar en los primeros 3 lugares de mi generación.

Al terminar primaria y preparatoria recibí el mayor reconocimiento posible: “La medalla Plancarte” la cual se otorgaba al alumno que cumplía con el perfil mas alto tanto académico, pero además deportivo y de espíritu de servicio.

A los 6 años de edad mis padres además iniciaron mi educación privada en el Instituto de Piano de “Herlinda Treviño” durante 6 años. Posteriormente a partir de los 11 años inicie clases de Baile Flamenco.

Acudí a múltiples competencias regionales, estatales, nacionales e internacionales de gimnasia olímpica y posteriormente fui Seleccionada como Deportista de Alto rendimiento representado a mi Estado.

A los 13 años decidimos mi hermana menor Adela y yo iniciar una Academia de Ballet y Gimnasia, en la cual otorgábamos Cursos intensivos de Verano, para recabar fondos para nuestros gastos personales. Puedo decir que ha sido una de las mejores experiencias de mi vida el haber trabajado con niñas desde 2 años hasta 18 años de edad. Ésta academia perduro durante 10 años, ya que me concedía el dinero necesario para pagar además mis gastos de estudios Universitarios hasta mis 23 años de edad.

A los 17 años al terminar mi estudio de Bachillerato se me otorgó una Beca de Excelencia para iniciar mis estudios en la Universidad de Monterrey, en donde inicié mis estudios como Médico Cirujano y Partero, en donde trabajé como Becaria de Anatomía y Embriología. En el 2012 me gradué de dicha Universidad con Excelencia.

Realicé mi Internado de Pregrado en el Hospital de Alta Especialidad Christus Muguerza en Monterrey, y posteriormente mi Servicio Social en una Centro de

Salud Mental en el municipio de Santa Catarina, en donde tuve la oportunidad de trabajar con adolescentes con problemas psiquiátricos y de drogadicción.

Posteriormente aplique para la Especialidad de Pediatría en el Hospital Universitario “José Eleuterio González” en donde fui nombrada en mi R1 como “Residente del Año”, en mi R2 como “Coordinadora de Médicos Internos de Pregrado del Departamento de Pediatría” y en el R3 como “Jefa de Residentes de Pediatría” para posteriormente otorgarme el mayor reconocimiento a quien darse pudiera como “Estudiante Distinguida de Posgrado en Pediatría”.

En Marzo del 2017 fui aceptada para iniciar la Subespecialidad de Alergias e Inmunología Clínica en el Centro Regional del Hospital Universitario en donde he tenido la oportunidad de tener múltiples presentaciones de Trabajos de Investigación en sedes Nacionales e Internacionales, en donde he obtenido reconocimientos de 1er. y 2do. lugar en los mismos. Posteriormente en mi último año de la Subespecialidad, se me otorgó el nombramiento de “Jefe de Residentes de Alergia e Inmunología Clínica” y en Octubre de 2018 nuevamente obtuve el reconocimiento de “Estudiante Distinguida de Posgrado en mi Subespecialidad”

Recientemente mi vida dio un cambio rotundo, y debo de decir que es una de las mejores experiencias de mi vida, ya que el 20 de octubre del 2018 me casé con mi mejor amigo y a la persona que admiro tanto: José Iván.

A pesar de que hemos estado separados en distancia, en un noviazgo de 2 años y medio, ya que el está realizando la Subespecialidad en la Ciudad de México, siendo también nombrado Jefe de Residentes en Infectología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría, hemos podido sacar adelante nuestra relación a pesar de la distancia, gracias a la comunicación, respeto y admiración que nos tenemos, culminando en Matrimonio.

Actualmente continúo trabajando con diferentes proyectos de investigación y publicaciones en Alergia e Inmunología, y he tenido la oportunidad de trabajar de la mano gente increíble que admiro y quiero tanto.

Disfruto cada día que inicia y termina, cada momento vivido y lo que está por ocurrir, cada persona nueva que conozco y cada persona que se queda y marca un pedazo de mi corazón. Espero con ansias el que mi esposo regrese para iniciar proyectos juntos, y las oportunidades que están por comenzar, recorriendo éste camino llamado Vida.