

Hospital Pediátrico Universitario "Pedro Borrás Astorga"
Facultad de Ciencias Médicas "Comandante Manuel Fajardo"
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

REALIDADES Y RETOS EN LA CLÍNICA Y EL MANEJO DEL ASMA
EN EL NIÑO PEQUEÑO

TRABAJO EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO
DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

Autor: Dr. Irma Rosa López Pérez *

Asesor: Dra. Angela Rosa Gutiérrez Rojas**

* Especialista de II grado en Neumología. Especialista I grado en Pediatría.

** Profesor Auxiliar. Especialista de II grado en Bioestadística. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Ciudad de La Habana
2009

AGRADECIMIENTOS

Por supuesto que este trabajo no constituye un esfuerzo aislado.

Desde su concepción a partir de la observación, el estudio y la práctica, este empeño es resultado de múltiples influencias inspiradoras.

Al Profesor Dr. Manuel Rojo Concepción, porque su enérgica, integradora y persistente vitalidad profesoral, motivó fuertemente mi vocación por la especialidad de Neumología Pediátrica. Mi gratitud infinita por su orientación en las horas que dedicó a perfeccionar gran parte de este trabajo. Mi agradecimiento a su esposa Elena García, por su afecto y por la siempre natural fineza de su hospitalidad.

Deseo expresar especial agradecimiento al personal médico de los Servicios de Alergología y Respiratorio de los Hospitales Pediátricos de Ciudad de La Habana, porque de forma gentil accedieron a llenar el cuestionario sobre aspectos que se relacionan en el manejo de los primeros episodios de obstrucción bronquial.

A los Profesores Dra. Angela Rosa Gutiérrez y Lic. Luis Carlos Silva por su valiosa comprensión en el asesoramiento estadístico. A los Profesores Dra. Lidia Rodríguez y Dr. Luis Heredero, por el asesoramiento que me brindaron en la interpretación técnica de los artículos relacionados con la Herencia en el Asma.

A los Profesores Pierre Scheinmann y Jacques de Blic por facilitar mi residencia en su servicio, lo cual me permitió recibir sus valiosas enseñanzas durante mi formación en la especialidad de Neumología Pediátrica. Al personal médico y paramédico del Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital Necker en París, Francia.

Mi significación más especial a las personas que en el plano personal o profesional comprendieron la esencia de mis intentos, y han sido imprescindibles en la realización y presentación de este trabajo.

Al sostén y la fuerza que siempre que me ha proporcionado mi familia.

A la memoria de mis abuelos Zilia y Laureano

A mi familia

A los niños asmáticos de edad preescolar

SÍNTESIS

Conocer las circunstancias que subyacen en la evolución natural del asma es imprescindible para percibir la significación clínico pronóstica que se confiere a la temprana caracterización y al manejo precoz y eficaz desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial; no contamos con un capital de información coherente con los conocimientos que revolucionan los aspectos que se relacionan en la historia natural del asma, lo cual impide a nuestros médicos percibir esa significación pronóstica. Este estudio, estructurado en cuatro capítulos contribuye a comprender las realidades y retos en la clínica y el manejo del asma en el niño pequeño. El trabajo expone el ejercicio de consenso clínico-terapéutico del Servicio de Neumología del Hospital Necker donde tuvo lugar el estudio descriptivo en dos períodos invernales. En este ejercicio se constató la utilidad clínico-terapéutica de las definiciones de bronquiolitis aguda del lactante y del asma del niño de dos años, así como la importancia del ejercicio médico de discusión que sostiene los fundamentos de cada una de las recomendaciones terapéuticas. El trabajo muestra el estudio descriptivo en el que se aplicó un cuestionario dirigido a identificar el estado de información sobre aspectos que sostienen el manejo precoz y eficaz desde los primeros episodios de sibilancias, en especialistas que brindan asistencia en los Servicios de Alergia y Neumología en los Hospitales Pediátricos de Ciudad de La Habana; los resultados confirman el problema científico que se plantea. Por último se diseñó una estrategia de intervención para modificar el nivel de información de los especialistas. Con la intervención se logra diferenciar el nivel de conocimiento y actitud de aspectos medidos en el cuestionario médico. El trabajo identifica la necesidad de perfeccionar acciones clínico-terapéuticas en el asma del niño pequeño y recomienda la confección de un Programa de Salud para la Atención al niño con Asma de Edad Preescolar.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	1
CONTROL SEMÁNTICO	2
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	13
CAPÍTULO I. ESTADO ACTUAL DE LA INFORMACIÓN	15
OBJETIVOS.....	16
1. Herencia en asma.	17
2. Breve referencia a la unidad epitelio-mesénquima del sistema respiratorio bajo.	22
3. Síntesis del desarrollo del sistema respiratorio bajo.	23
4. Mención de los procesos de agresión-reparación.....	28
5. Polarización funcional de las subpoblaciones linfocitarias Th ₁ -Th ₂	31
6. Razones por las que se producen sibilancias en niños menores de 2 años.	36
6.1 Particularidades anatómicas y fisiológicas.....	37
6.2 Susceptibilidades individuales y factores de riesgo.....	39
6.3 Infección viral en sí misma.	46
7. Historia natural de los episodios de sibilancias y del asma.....	55
8. Evolución de los conceptos (fenotipos) de asma de edad preescolar.....	65
CAPÍTULO II. EJERCICIO DE CONSENSO CLÍNICO TERAPÉUTICO ANTE PRIMEROS Y SEVEROS EPISODIOS DE OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL.	82
OBJETIVO.....	83

MATERIAL Y MÉTODO	83
RESULTADOS	87
DISCUSIÓN.....	91
CONCLUSIONES.....	113
CAPÍTULO III. ESTADO DE INFORMACIÓN SOBRE ASPECTOS QUE SE RELACIONAN EN EL MANEJO PRECOZ Y EFICAZ, DESDE PRIMEROS EPISODIOS DE SIBILANCIAS.....	114
OBJETIVO	115
MATERIAL Y MÉTODO	115
RESULTADOS	119
DISCUSIÓN.....	123
CONCLUSIONES.....	131
CAPÍTULO IV. INTERVENCIÓN PARA MODIFICAR EL NIVEL DE INFORMACIÓN SOBRE ASPECTOS QUE SOSTIENEN EL MANEJO PRECOZ Y EFICAZ, DESDE PRIMEROS EPISODIOS DE SIBILANCIAS.	132
OBJETIVO.....	133
MATERIAL Y MÉTODO	133
RESULTADOS	135
DISCUSIÓN.....	136
CONCLUSIONES.....	140

CONCLUSIONES DEL TRABAJO.....	141
RECOMENDACIONES	142
BIBLIOGRAFÍA	143
ANEXOS CAPÍTULO I.....	169
ANEXOS CAPÍTULO II	196
ANEXOS CAPÍTULO III.....	236
ANEXOS CAPÍTULO IV	266

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

cAMP	AMP cíclico
aVRS	anticuerpos anti-VRS
bFGF	factor de crecimiento fibroblástico
CPA	célula presentadora de antígeno
CRF	capacidad residual funcional
Crs	<i>compliance</i> del sistema respiratorio
CTL	linfocito T citotóxico
ECP	proteína catiónica del eosinófilo
EGF	factor de crecimiento epidérmico
FPF	factor fibroblástico del neumocito
Foot processes	expansiones citoplasmáticas de las células epiteliales tipo II
GATA-6	factor de transcripción en dedos de guante
GRP	péptido liberador de gastrina
HNF-3 β	<i>winged helix hepatocyte</i> - nuclear factor
HRB	hiperreactividad bronquial
Nkx2.1 ó TTF-1	factor de transcripción del tiroides -1
ICAM-1	molécula de adhesión intercelular 1
IFN- γ	interferón gamma
IGF I, II	factor de crecimiento análogo a la insulina I y II
IL	interleucina
LTB4, LTC4	leucotrieno B4 y C4
MEC	matriz extracelular
MPO	mieloperoxidasa
PAF	factor activador de plaquetas
PDGF A, B	factor de crecimiento derivado de las plaquetas A y B
PGE2, PGF2	protaglandina E2 y F2
Rrs	resistencia total del sistema respiratorio
TCR	receptor de la célula T
TGF- α , TGF- β	factor de transformación del crecimiento α y β
Tho	célula T colaboradora virgen
Th1, Th2	célula T colaboradora tipo, 1 y 2
TNF- α	factor de necrosis tumoral α
TxA2	tromboxano A2
UTEM	unidad trófica epitelio-mesénquima del sistema respiratorio bajo
VEF1	volumen espiratorio forzado en el primer segundo
VGT	volumen de gas torácico
V _{máx} CRF	curvas parciales máximo de <u>flujo</u> - volumen hasta CRF
VR/CPT	volumen residual / capacidad pulmonar total

CONTROL SEMÁNTICO

Niño pequeño. Término que comprende al niño entre 0 y cinco años de vida (años previos al comienzo de la vida escolar).

Asma del niño de dos años. Concepto propuesto por *Tabachnick y Levison, Toronto 1981*: « considerar como asma todo episodio disneico con sibilancias que se produce al menos 3 veces antes de la edad de dos años, cualquiera que sea la edad de comienzo, la existencia o no de antecedentes familiares de atopia, la causa aparentemente desencadenante y la frecuencia de los episodios de sibilancias ».

Asma de edad preescolar o asma del niño pequeño. Término que partiendo del concepto de asma del niño de dos años, identifica a niños que presentan episodios recurrentes de obstrucción bronquial durante los años de vida preescolar. Comprende a una población heterogénea de fenotipos clínicos de sibilancias.

*“It is much more important to know
what kind of patient has a disease than
to know what kind of disease a patient has”.*

Caleb Parry, siglo XVIII.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Fundamentos, novedad y actualidad del tema. Conocer el estado actual de información sobre las circunstancias que subyacen en la evolución natural desde los primeros episodios de sibilancias y del asma, es actitud imprescindible para percibir la significación clínico pronóstica que se confiere a la temprana caracterización y al manejo precoz y eficaz desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial.

Esta temática es siempre de actualidad. Entre los años 1990 - 2000 se revolucionan los conceptos que subyacen a la heterogénea caracterización de los fenotipos clínicos que conforman la historia natural del asma. Consecutivamente a partir de esta revolución de conceptos, aparecen en la literatura hacia finales de los noventa, y primera década del 2000, consensos de grupo, nacionales e internacionales, referentes al tema del manejo de las sibilancias en los primeros años de vida.

El ascenso vertical del volumen de literatura médica en estos años, es testigo de la consagración de grupos médicos y científicos por perfeccionar el estado actual de la información sobre los eventos en que aparecen o recurren las sibilancias en los primeros años de vida. En los estudios se advierte, que uno de los principales desafíos que el avance sistemático del desarrollo científico - técnico propone a la práctica médica, es comprender de forma integral el surgimiento del asma en su calidad de enfermedad compleja desde un punto de partida: el asma de edad preescolar. En la actualidad esta condición representa un reto para el conocimiento médico. Los expertos reconocen que el asma en el niño pequeño, constituye un complejo problema diagnóstico, terapéutico y pronóstico.

Hipótesis de trabajo.

1. La literatura médica nacional no recoge publicaciones que revisen las circunstancias que se relacionan en el surgimiento del asma, ni existen trabajos que presenten la observación del manejo

de primeros y severos episodios de sibilancias, ni que muestren las discrepancias terapéuticas entre los diferentes grupos pediátricos.

2. No contamos con un capital de información cohesionado dirigido a preservar el capital respiratorio desde el surgimiento del asma, lo cual impide a nuestros médicos percibir la significación clínico pronóstica que se confiere a la temprana caracterización y al manejo precoz y eficaz desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial.

3. Nuestra práctica médica no es consistente o coherente con los conocimientos existentes que revolucionan los aspectos que subyacen al surgimiento y a la historia natural de las sibilancias y del asma.

4. Si se confirman estas afirmaciones consideramos que el trayecto del presente estudio estructurado en cuatro capítulos contribuirá a comprender de forma integral las realidades y retos en la clínica y el manejo del asma en el niño pequeño.

Se plantearon tareas teóricas para describir la vulnerabilidad del terreno en desarrollo en el que tienen lugar las primeras interacciones genoma-medioambiente. En el **primer capítulo**: estado actual de la información, se hace referencia a la unidad trófica epitelio-mesénquima, puesto que es el contexto en el que factores de riesgo, desencadenantes y pronósticos, conforman paulatinamente la historia natural de los episodios de sibilancias y del asma.^{1,2} Se describen los procesos que se desarrollan en este espacio estructural y funcional (el crecimiento y el desarrollo pulmonar pre y posnatal, los procesos de agresión epitelial, y los mecanismos de reacción inflamatoria y de reparación-remodelación tisular).^{3,4} Se refieren la genética del asma; las particularidades anatomofisiológicas de las vías aéreas en los primeros años (de las cuales son consecuencia las particularidades de la vía inhalatoria); aspectos inmunológicos; epidemiológicos, clínicos y terapéuticos relacionados en el surgimiento del asma. La utilidad científica y práctica de estas referencias se demuestra en los capítulos del estudio y facilitan en ellas la comprensión de los

propósitos del trabajo. Estos aspectos sirvieron de fundamento a recomendaciones terapéuticas; fueron medidos al determinar el nivel de información de alergólogos y pediatras; también, fueron debatidos en la intervención o cuarto capítulo.

En el **segundo capítulo** se expone el ejercicio de consenso clínico-terapéutico, ante primeros y severos episodios de sibilancias del Servicio de Neumología donde tuvo lugar el estudio descriptivo en dos períodos invernales. Este ejercicio, en el cual participamos, se fundamentó en la recepción y discusión de la información disponible con la finalidad de confirmar o modificar la aplicación del pensamiento científico, en esa revolución de conceptos encontrados en la literatura. En la actualidad, la información científica referente a la evolución pronóstica del asma reafirma la vigencia de este consenso, de ahí el interés de presentarlo.

La utilidad del consenso puede apreciarse en la caracterización clínica de pacientes hospitalizados en epidemias invernales, desde primeros y severos episodios de obstrucción bronquio-bronquiolar. Para describir el manejo de los pacientes se utilizaron las definiciones clínicas de bronquiolitis aguda del lactante⁵ y de asma del niño de dos años,⁶ pues ellas orientan el manejo diagnóstico - terapéutico desde estas primeras expresiones clínicas. Esta caracterización retoma el interés práctico del concepto de asma del niño de dos años en el diagnóstico de asma en los primeros años de vida y en la intervención temprana.

Esta parte del estudio abarca dos períodos de observación hospitalaria, de noviembre a marzo, pues es la etapa en la que tienen lugar epidemias de bronquiolitis aguda del lactante VRS (virus respiratorio sincicial) y no VRS.^{7,8,9} En el estudio se incluyeron pacientes con bronquiolitis aguda del lactante (presentación habitual o más frecuente, del primer episodio de sibilancias), no en el sentido puntual de tratar una epidemia, sino porque se reconoce que tempranos y severos episodios de obstrucción bronquial, desencadenados por la infección viral, son fuerte factor de riesgo para desarrollar asma en la niñez y sus efectos pueden persistir hasta la edad adulta. Se reconoce que la

identificación de estos pacientes, representa el comienzo de una intervención de nivel pronóstico.¹⁰

Estudios virológicos efectuados durante las epidemias, evidencian al VRS como el factor etiológico que las liderea, sobre todo, en niños menores de dos años.^{11,12} La contribución del VRS en los orígenes del asma, ha sido casi exclusivamente la más estudiada. La bronquiolitis aguda del lactante VRS es una afección de fuerte potencial inflamatorio, este hecho, genera importantes perturbaciones broncopulmonares que pueden producir secuelas respiratorias clínicas y funcionales.^{13,14} Por esta razón, se revisan trabajos relacionados con las consecuencias de esta infección en la evolución clínica y en las funciones respiratoria e inmunológica posbronquiolitis aguda del lactante.

La participación etiológica simple o múltiple de otros virus en las epidemias ha sido probada.¹⁵ Recientemente, se reconoce que la prevalencia del rinovirus ha sido subestimada por la ausencia de métodos diagnósticos suficientemente sensibles. Estudios virológicos señalan al rinovirus como el segundo factor etiológico de bronquiolitis aguda en lactantes. Trabajos señalan que también se relaciona con la recurrencia de sibilancias en niños mayores de dos años.^{16,17}

La proporción de niños menores de dos o tres años, susceptibles de presentar al menos un episodio de sibilancias es elevada hasta 30-40 %¹⁸ y sobrepasa la prevalencia de asma en el niño: 5-10 % (algunos reportes alcanzan el 20 %).^{19,20}

Los principales estudios prospectivos longitudinales que observan en niños el comportamiento de los episodios de sibilancias, evalúan la asociación de factores de riesgo-pronóstico en la recidiva, persistencia y declinación de la función pulmonar desde los primeros episodios. Estos estudios muestran la evolución de los conceptos de asma de edad preescolar desde 1976 hasta el 2008.

En estos trabajos debe comprenderse que al final de cada período que se evalúa o corte transversal, la heterogénea caracterización que se brinda, tiene al mismo tiempo carácter retrospectivo. Estos

conceptos caracterizan fenotipos clínicos que divergen desde los primeros años y describen la historia natural de las sibilancias y del asma. La evolución confirma que la edad es uno de los determinantes más fuertes del fenotipo de asma, y que el asma de edad preescolar involucra elementos de fisiopatología, determinantes de la expresión fenotípica y pronóstica del asma en edades ulteriores de la vida.^{1,19,21}

Teniendo en cuenta la marcha prospectiva que describe la práctica médica, en la que los pacientes que presentarán sibilancias transitorias, los no atópicos y los atópicos que comienzan a expresarse después de los 18 meses de vida, o de forma paulatina, sólo pueden ser discriminados de forma retrospectiva y no cuando tratamos, la mayoría de los neumólogos pediatras en ejercicio de consenso, reconocen y retoman la importancia práctica del concepto de “asma del niño de dos años” propuesta en Toronto por *Tabachnik y Levison* en 1981.⁶

La naturaleza eminentemente clínica de esta definición, realza su significación práctica. De una parte, exige la necesaria búsqueda de alternativas diagnósticas (diagnóstico clínico de exclusión) como causas de trastornos obstructivos diferentes de asma (o concomitantes), las cuales deben ser replanteadas cada vez en el seguimiento de los pacientes en estos primeros años, y también, exige el reconocimiento del contexto atópico.

En la práctica, la caracterización de los niños con episodios de sibilancias en los primeros años, en función de su evolución posterior, continúa siendo difícil.²² La atopia es el factor predictivo que más fuertemente se involucra en el desarrollo de asma persistente a cualquier edad. Sin embargo, aunque el 85 % de los asmáticos de edad pediátrica son atópicos, la aplicación de índices predictivos de asma atópica, también resulta difícil.²³ De otra parte, estudios epidemiológicos señalan que existe incremento de la prevalencia del asma no atópica en países subdesarrollados.²⁴

El concepto de asma del niño de dos años, favorece desde edad temprana, la evaluación de la severidad y evita el retardo en el tratamiento del asma. Al mismo tiempo, evita los excesos de

diagnóstico y tratamiento en pacientes que presentarán sibilancias de forma transitoria. Es un concepto estratégico, pues constituye un punto de decisión que organiza la práctica, y permite en el ejercicio médico, desplazar a etapas tempranas de la vida, los principios del seguimiento a largo plazo del asma.

De otra parte, la utilidad práctica del estudio que se expone en el segundo capítulo, se puede apreciar en el ejercicio médico de consenso que sostiene los fundamentos de cada una de las recomendaciones terapéuticas. Estos fundamentos llevan implícito la revolución de aspectos encontrados en la literatura, se confeccionaron a partir de referencias de trabajo del Servicio de Neumología del Hospital Necker, y tienen en cuenta las contradicciones existentes en varios aspectos del manejo hospitalario de los primeros episodios de sibilancias entre los diferentes grupos pediátricos (los resultados del cuestionario avalan la utilidad práctica que nos aporta este ejercicio de integración y consenso).

En el **tercer capítulo** se diseñó un estudio descriptivo en el cual se aplicó un cuestionario dirigido a especialistas que brindan asistencia médica en los Servicios de Alergia y Neumología en los Hospitales Pediátricos de Ciudad de La Habana. El cuestionario tuvo lugar porque se consideró de utilidad, previo a la presentación del estudio, identificar el estado de información sobre determinados aspectos del conocimiento, la actitud y la práctica que se relacionan en el manejo de los primeros episodios de obstrucción bronquial. Se considera que los resultados facilitarán comunicar de forma objetiva la necesidad de homogeneizar e incorporar a nuestro ejercicio médico determinados aspectos que permitan perfeccionar el manejo desde los primeros episodios de sibilancias.

En el **cuarto capítulo** se diseñó una estrategia de intervención para modificar en alergólogos y pediatras el nivel de información sobre aspectos que sostienen el interés clínico pronóstico de la

intervención temprana y eficaz desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial; parte de estos aspectos fueron medidos en el cuestionario médico.

Se visitaron todos los Hospitales Pediátricos de Ciudad de La Habana. En estos centros se distribuyeron folletos con el estado actual de la información previo al intercambio verbal sobre aspectos del conocimiento, la actitud y la práctica médica que se relacionan en el surgimiento del asma.

En el intercambio se refieren los eventos que subyacen en el comportamiento de vías aéreas desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial (la inflamación bronquial y la remodelación tisular); la historia natural de los fenotipos de sibilancias en el niño pequeño y del asma; la evolución conceptual del asma de edad preescolar y la utilidad práctica del concepto de asma del niño de dos años. Se refiere la utilidad de la broncoscopia clínica en el diagnóstico de exclusión ante episodios recurrentes de sibilancias. En el encuentro, se debaten aspectos que sostienen cada recomendación terapéutica (sintomática o farmacológica) ante primeras y severas expresiones de obstrucción bronquial en estos primeros años. Las particularidades de la vía inhalatoria, la kinesiterapia respiratoria y los sistemas de inhalación adaptados al niño pequeño, también se incluyeron en el intercambio. Los fundamentos de la terapia inhalatoria (con broncodilatadores o corticosteroides inhalados) estuvieron particularmente dirigidos a lograr criterios uniformes en cuanto a indicaciones, posología y tolerancia de los corticoides inhalados. Se revisó además, el asma difícil de tratar.

Los procesos específicos entre la inflamación y la declinación de la función pulmonar que desde los primeros años pueden subyacer en vías aéreas, no están totalmente definidos. Estudios recientes confirman y argumentan que dadas las particularidades del asma de edad preescolar, esta puede tener consecuencias en la expresión fenotípica y pronóstica del asma en edades posteriores de la vida. El diagnóstico y el tratamiento precoz y eficaz, desde las primeras expresiones de

obstrucción bronquial, dirigido a disminuir la inflamación en vías aéreas, y a mejorar la calidad de vida del niño, es hasta la actualidad, la única forma de « intentar » influir favorablemente la evolución natural del asma y de « minimizar » la morbilidad y el riesgo de trastornos obstructivos a edades ulteriores.^{19,21,25-31}

El trabajo propone fundamentar una mirada diferente hacia los primeros años de vida. Creemos que estos fines se corresponden plenamente con la actual prioridad del país por perfeccionar sus servicios de asistencia médica primaria y hospitalaria, y con la prevalencia del asma en Cuba.³²

OBJETIVOS

OBJETIVOS

General

- Evaluar la realidad e identificar los retos en clínica y el manejo del asma en el niño pequeño.

Específicos

- Describir las circunstancias en las que surgen o recurren las sibilancias en los primeros años de vida.
- Describir la evolución conceptual del asma de edad preescolar, y referir la utilidad práctica del concepto de asma del niño de dos años.
- Describir los criterios de hospitalización y el manejo de episodios severos de sibilancias en niños menores de tres años, acorde a recomendaciones terapéuticas.
- Identificar el estado de información de alergólogos y pediatras, sobre algunos aspectos del conocimiento, la actitud y la práctica que se relacionan en el manejo precoz y eficaz, desde los primeros episodios de sibilancias.
- Diseñar y evaluar una estrategia de intervención en alergólogos y pediatras, sobre aspectos que se relacionan con el manejo precoz y eficaz, desde los primeros episodios de sibilancias.

CAPÍTULO I. ESTADO ACTUAL DE LA INFORMACIÓN

CAPÍTULO I. ESTADO ACTUAL DE LA INFORMACIÓN.

Si el estudio representara el surgimiento del asma como un gran *iceberg*, este capítulo se comportaría como la parte oculta del mismo. En él se integra la vulnerabilidad que caracteriza al sistema respiratorio en los primeros años de la vida. Sin esta información no es posible percibir la significación clínico pronóstica que se confiere a la temprana caracterización y al manejo precoz y eficaz desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial.

OBJETIVOS

- Describir las circunstancias en las que surgen o recurren las sibilancias en los primeros años de vida.
- Describir la evolución conceptual del asma de edad preescolar, y referir la utilidad práctica del concepto de asma del niño de dos años.

Para comprender de forma integral el surgimiento del asma desde edad preescolar, se realizaron tareas teóricas para describir aspectos (genéticos, del crecimiento y desarrollo pulmonar, anatomofisiológicos, fisiopatológicos, inmunológicos, epidemiológicos y clínicos) que pertenecen a la revolución de conceptos que subyacen a la heterogénea caracterización de los fenotipos clínicos que conforman la historia natural y pronóstica del asma.

Estos aspectos sirvieron de fundamento en el ejercicio de consenso clínico terapéutico; fueron medidos al determinar el nivel de información de alergólogos y pediatras; y también, fueron debatidos en la intervención o cuarto capítulo.

Los aspectos bibliográficos que sostienen los propósitos del trabajo, provienen de la base de datos PubMed del National Center for Biotechnology Information (NCBI), disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> y de las siguientes bibliotecas médicas: Biblioteca Médica Nacional, La Habana, Cuba; Biblioteca Inter-Universitaria de Medicina (BIUM) París, Francia; Biblioteca Médica de la Facultad René Descartes, París, Francia; Biblioteca de la Facultad de

Ciencias Médicas de la Universidad de Chile; y Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Chile. La literatura abarca hasta fin del 2008.

1. Herencia en asma.³³

El asma es un conjunto de alteraciones caracterizadas por episodios de obstrucción de la vía aérea, que pueden modificarse con tratamiento y menos frecuente de forma espontánea. El mayor rasgo que caracteriza al asma, es la hiperreactividad de vías aéreas ante una amplia variedad de estímulos exógenos y endógenos. Existen factores que confieren a las vías aéreas la susceptibilidad de expresar estos rasgos clínicos, entre ellos tenemos: los fenómenos de inflamación mucosa, que involucran células inflamatorias activadas procedentes de la circulación y células residentes (mastocitos, eosinófilos, y linfocitos T); la polarización de la respuesta inmune; y la activación o reactivación de la unidad trófica epitelio mesenquimatoso que puede generar la respuesta alterada de células estructurales en la vía aérea (células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales, células de músculo liso). A estos procesos se asocia la exacerbación de la actividad de los mecanismos neurales.^{34,35}

1.1 Genética en el asma.

Los estudios muestran que el asma es una enfermedad compleja, la cual es fruto de una herencia poligénica multifactorial, en la cual no es posible inferir el genotipo a partir del fenotipo, puesto que la expresión de este último, está determinada por la interacción de múltiples genes, en diferentes *loci*. En esta interacción poligénica, cada gen ejerce su efecto en la expresión de un carácter o rasgo cuantitativo. La expresión fenotípica es función de la predisposición de los genotipos y de su interacción con el medio ambiente.^{23,36-39}

El estudio de esta herencia es difícil, resulta un gran desafío identificar la susceptibilidad para desarrollar asma, puesto que no existe definición fenotípica uniforme en esta enfermedad compleja. La expresión clínica de la enfermedad es muy heterogénea, lo cual hace complejos los

estudios de asociación. Existen fenotipos asociados a la enfermedad como son la hiperreactividad bronquial (específica o no específica); la atopia (incremento de los niveles de IgE totales y específicos en suero, pruebas cutáneas positivas a los trofoalergenos); y la eosinofilia (en sangre periférica, en secreción nasal y bronquial). La expresión de la enfermedad se hace aún más heterogénea si consideramos aspectos como: la severidad, la evolución natural (edad de comienzo, presentación, posibilidades de remisión, de recomienzo), o la respuesta al tratamiento.³⁷

Constituye un desafío investigar las bases de la susceptibilidad genética en asma y atopia, puesto que son múltiples los factores genéticos y medioambientales los que interactúan para modular su heterogénea expresión clínica. No obstante, estudios del genoma en familias de seis poblaciones diferentes, han permitido identificar regiones del genoma humano que contienen genes de la susceptibilidad para desarrollar asma o fenotipos relacionados al asma.^{23,36,40} Anexo I.1 (anexos del Capítulo I).

1.2 Estudio de genes candidatos.

Las regiones cromosómicas mencionadas, albergan genes candidatos de ser genes susceptibles para asma o fenotipos relacionados. El estudio de polimorfismos en genes que subyacen en estas regiones del genoma, permiten asociar la contribución de genes específicos en los mecanismos de la enfermedad. Aunque la contribución molecular precisa de cada gen candidato no se conoce del todo, se sabe que su acción genética primaria está involucrada en las alteraciones bioquímicas y fisiológicas de la enfermedad genética compleja.^{23,36,40-45}

Los genes candidatos para el asma y la alergia, son fieles exponentes de la apasionante relación entre la variabilidad genética y la heterogénea expresión clínica que se aprecia en la historia natural de la enfermedad e incluso en la respuesta terapéutica.

Al apreciar la función de los genes candidatos para asma y alergia, podemos inferir que su contribución en la fisiopatología de la enfermedad es compleja: se relacionan con la polarización

de la respuesta inmune y con los procesos de coestimulación celular relacionados con la regulación isotópica de la síntesis de IgE; se asocian con la expresión de mediadores de la inflamación y de receptores para factores de crecimiento y fibrogénicos que intervienen en las respuestas de las células del mesénquima; también, son fuente de expresión de receptores relacionados con la respuesta terapéutica. Actualmente se estiman en centenares los genes candidatos involucrados en el desarrollo del asma y la alergia.³⁹ Anexo I.2.

Como mencionamos anteriormente, la expresión local de genes en la vía aérea, regula y orquesta las respuestas de reacción inflamatoria, inmunológica, y de reparación-remodelación tisular; esta participación genética, se expresa clínicamente en la historia natural del asma, en la severidad de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.^{23,34-36,46}

1.3 Polimorfismo genético.

Los polimorfismos son expresión de la variabilidad genética. Desde el punto de vista molecular son variaciones en la secuencia del ácido desoxi-ribonucleico o ADN (*DNA*), de un *locus*. En el *locus* polimórfico, existen como mínimo dos alelos, y las variaciones en la secuencia del ADN está presente en la población con una frecuencia mayor del 1%.⁴⁷

Cerca del 90 % de las variaciones del genoma humano, involucran un solo nucleótido o base (*single nucleotide polymorphisms, SNPs, "snips"*). Debido a la redundancia del código genético, algunas de estas variaciones en la secuencia del ADN, pueden tener poco o ningún efecto en la secuencia de aminoácidos de la proteína. De otra parte, los cambios en las regiones codificantes del gen, pueden o no, tener consecuencias funcionales en el producto génico.⁴⁷

Múltiples polimorfismos funcionalmente activos han sido descritos en genes candidatos, estos se relacionan con la variabilidad individual en la fisiopatología y en la respuesta al tratamiento para el asma y la alergia, por ejemplo: polimorfismos que incrementan la secreción de IL4 y polimorfismos en regiones codificantes del gen para IL-13 (algunos de estos fuertemente

asociados con el aumento de los niveles de IgE en suero); polimorfismos en regiones codificantes del gen para receptores como: IL4R, IL2R, FcεRI β, TGF-β RI, II, y del β₂ adrenoreceptor, figura 1 (anexo I.3), así como, polimorfismos en la región promotora de LTC₄ sintetasa y LO, entre otros.^{23,35-37,42-45}

Estudios significan, cada vez con más consistencia, la participación de este tipo de variación genómica (*SNPs*) como factor de riesgo que puede influenciar, a través de interacciones genético-medioambientales, el surgimiento del asma y de otras enfermedades complejas.⁴⁷

1.4 Referencia a las interacciones genético-medioambientales en los orígenes de la entidad desde los primeros años.

Se reconoce que el asma es resultado de la interacción de factores genéticos y medioambientales.^{34-36,48} Los estudios acerca del comportamiento de la respuesta inmune en etapas tempranas de la vida, y sobre todo, los trabajos que relacionan los efectos del medioambiente en el desarrollo de la polarización de la respuesta inmune, contribuyen a identificar importantes determinantes en los mecanismos inmunológicos que subyacen en asma y alergia.

Particular interés se confiere a los eventos que influyen la inmunodesviación en la maduración posnatal del sistema inmune, entre ellos tenemos: la exposición a microbios medioambientales y de la flora gastrointestinal, la dieta, la exposición a alérgenos, la permanencia o cuidados en colectividades en la niñez temprana o la existencia de hermanos mayores en el hogar, el tabaquismo pasivo, y la variabilidad genética, entre otros.⁴⁸⁻⁵²

Estudios sobre el comportamiento de la secreción de IFN-γ, han demostrado que el desarrollo de la capacidad de producción de IFN-γ temprano en la vida, se asocia a la exposición a microbios medioambientales, la cual es capaz de influenciar la maduración del sistema inmune hacia un predominio en la respuesta Th₁. Aunque los mecanismos relacionados con la polarización de la

respuesta inmune aún no están totalmente interpretados, se plantea que las infecciones bacterianas en la niñez, pueden proteger contra el desarrollo de la alergia a través de productos microbianos como son: los lipopolisacáridos de la pared bacteriana y los oligonucleótidos derivados del ADN bacteriano, los que propician señales de activación para la maduración de los linfocitos Th₁.^{45,48,50} *von Mutius* y colaboradores, investigan en 1314 niños, la asociación entre infecciones tempranas en la niñez y el subsecuente desarrollo de asma, el estudio constata que las infecciones virales repetidas en los primeros tres años, pueden reducir el riesgo de asma a la edad escolar de 7 años. Los autores plantean que estas infecciones pudieran estimular la orientación del sistema inmune hacia el fenotipo Th₁.⁴⁹

El trabajo prospectivo de *Hoffjan* estudia los efectos de la interacción de 72 polimorfismos en 45 *loci* candidatos involucrados en la respuesta inmune y la exposición en cuidados colectivos en el primer año de vida.⁵¹ El objetivo del estudio fue identificar genes específicos que pueden influenciar el perfil de respuesta de citoquinas Th₁ (IFN- γ), Th₂ (IL-5, IL-13), T_{reg} (IL-10) y el desarrollo de fenotipos atópicos. Los autores constatan que polimorfismos en tres *loci*: NOS, Fc ϵ RI β , y IL-4R, mostraron asociaciones con fenotipos inmunológicos o atópicos; sin embargo, a diferencia de otros estudios realizados en muestras de niños no seleccionados,⁵³ este trabajo de *Hoffjan* en 208 niños evaluados de alto riesgo de desarrollar asma o alergia, constata que los cuidados colectivos en el primer año de vida no muestran efecto protector contra fenotipos atópicos ni asma, que pudieran ser explicados por el mayor número de infecciones virales entre niños que reciben cuidados colectivos.⁵¹

Se afirma que el medioambiente ejerce su influencia a nivel del DNA a lo largo de la vida. La doble hélice interactúa con el medioambiente (estilo de vida) directa o indirectamente para predisponer o protegernos de desarrollar la enfermedad; se plantea que la temprana exposición a factores medioambientales pudiera afectar la regulación de genes críticos por mecanismos donde

la mutación no sería el único modo de alterar la función del gen, y esto determinaría la respuesta a factores medioambientales y el consecutivo riesgo de desarrollar enfermedad. Esto debe ser comprendido antes que los múltiples determinantes de susceptibilidad genéticos y medioambientales, subyacentes a enfermedades humanas puedan ser completamente reconocidos.^{54,55} Este pronunciamiento, debe ser interpretado desde la misma emergencia del asma, en su calidad de enfermedad compleja.

2. Breve referencia a la unidad epitelio-mesénquima del sistema respiratorio bajo.

Es la unidad en la que interactúan genoma y medioambiente. Las investigaciones confieren creciente interés a estas estructuras, por su posible contribución en la formación del fenotipo de asma desde edades tempranas.

2.1 Unidad epitelio-mesenquimatosa.

La unidad epitelio-mesénquima, también llamada unidad trófica epitelio-mesenquimatosa es el contexto estructural y funcional en el que tienen lugar el crecimiento y el desarrollo pulmonar, los procesos de agresión ó daño epitelial, los mecanismos de reacción inflamatoria y de reparación-remodelación tisular, y también, la producción local de citoquinas, de factores de crecimiento y de factores fibrogénicos.^{3,4,23,56} Esta unidad es el espacio en el que suceden las primeras interacciones genoma - medioambiente y el medio en el que surgen y recidivan los primeros episodios de sibilancias.

2.2 Estructura normal.

Esencialmente la unidad está formada por el epitelio respiratorio, la membrana basal y la matriz extracelular; la integridad del epitelio constituye la primera línea de defensa. La membrana basal, capa especializada de matriz extracelular entre el epitelio y el estroma, está constituida por la lámina reticular (depósito plexiforme de inmunoglobulinas, de colágenas I y III, fibronectina) y la membrana basal propiamente dicha (colágena IV, laminina, proteoglicanos). La matriz intersticial

o extracelular en las zonas de transición y respiratoria es más dinámica para adaptarse a los cambios de volumen alveolar que acompañan a la inspiración y espiración; la constituyen, embebidas en un gel polisacárido hidratado rico en ácido hialurónico: moléculas de fibronectina, laminina, y también, se sitúan en ella células de músculo liso, miofibroblastos, fibroblastos, las células que conforman la estructura de glándulas, vasos, nervios y algunas células del sistema inmune. La síntesis y degradación de sus componentes es esencial para mantener su homeostasis.⁵⁶ La estrecha relación espacial de estas estructuras forma una unidad funcional capaz de responder a estímulos exógenos y endógenos. Señales de comunicación y activación bidireccionales son propagadas y amplificadas a través de la vía aérea, básicamente, por medio de mediadores solubles, interacción célula-célula y canales de comunicación entre el epitelio y la submucosa, hacia la capa de miofibroblastos subepiteliales; estas señales, inducen la expresión de genes, que promueven la producción basal de citoquinas, las funciones de comunicación intercelular y la migración de células inflamatorias e inmunes hacia el epitelio. Los mecanismos interactivos en esta unidad, pre - post daño epitelial, tienen lugar a través de la expresión local de genes en la vía aérea, los cuales regulan y orquestan las respuestas de reacción inflamatoria, inmunológica y de reparación-remodelación tisular.^{36,56}

3. Síntesis del desarrollo del sistema respiratorio bajo.

La morfología del aparato respiratorio tiene origen mesodérmico y endodérmico: de la capa mesodérmica se originan los cartílagos, los músculos, los tejidos conjuntivo y elástico, y los *septum* alveolares; de la capa endodérmica, las estructuras epiteliales.

3.1 Factores que intervienen en el desarrollo morfológico y funcional de esta parte del sistema.

Existen factores que influyen en el desarrollo morfológico y funcional del sistema respiratorio bajo, son imprescindibles: la interacción epitelio-mesénquima, los movimientos respiratorios fetales, el volumen y la presión del líquido pulmonar fetal, estos factores deben interrelacionarse

en un espacio torácico íntegro (caja torácica, diafragma, estructuras vasculonerviosas) en ausencia de compresión extrínseca y con circulación normal de líquido amniótico.^{3,57,58} Anexo I.4.

Los mecanismos de control de la organogénesis, del crecimiento y de la maduración celular pulmonar, que recién comienzan a ser dilucidados, surgen de las interacciones entre el epitelio y el mesénquima, estos procesos controlan la proliferación y la diferenciación celular. Recientes estudios de biología molecular basados en el análisis fenotípico de determinados modelos funcionales (transgénicos o con inhibición selectiva de genes), permiten analizar la función específica de determinados productos génicos; estos trabajos, aportan valiosa información acerca del crecimiento y desarrollo pulmonares.³

La formación del pulmón resulta de la interacción entre la invaginación de la parte anterior del intestino primitivo o esbozo epitelial laringotraqueal (endodermo) y el mesénquima que lo rodea (mesodermo). Las interacciones entre estas estructuras son facilitadas por la proximidad de las células epiteliales y del mesénquima, las cuales están separadas por la membrana basal (forma especializada de la MEC) que contiene receptores y moléculas de adhesión para los componentes de la MEC (elastina, colágenas, tenascina, lamininas, fibromodulina, fibronectina, proteoglicanos, factores de crecimiento). La síntesis de estos componentes es estimulada por fuerzas mecánicas *in vivo*: ej. movimientos respiratorios fetales.⁵⁹

Los componentes de la MEC, particularmente los factores de crecimiento, sus receptores y las interacciones células - matriz, influyen la identidad del esbozo pulmonar (GATA-6, HNF-3 β , Nkx2.1); la ramificación bronquial (bFGF, FGF-10, TGF- β , TGF- α , EGF, ácido retinoico, fibronectina-integrinas); la vascularización pulmonar (VEGF, PDGF); la diferenciación próximo distal del epitelio pulmonar (MMP-TIMP, FGF18); la maduración de células neumocitos II (*foot processes* - fibroblastos, glucocorticosteroides, FNF, IGF); la síntesis del surfactante (EGF, FGF-7); y la alveolización (PDGF-A, FGF, FGFR3, FGFR4, ácido retinoico,

glucocorticoides, fibroblastos, fibronectina-integrina, elastina, TGF- β 1, colágena, EGF). Estos factores y componentes de la matriz extracelular, han sido localizados por métodos inmunohistoquímicos a nivel de la membrana basal alveolar y vascular.^{3,4}

3.2 Desarrollo pulmonar.

El desarrollo pulmonar tiene lugar en sucesivas etapas cronológicas de desarrollo, en las que se suceden fenómenos de formación, diferenciación y maduración de las estructuras. Anexo I.5.

En la diferenciación del revestimiento y de las vías aéreas se definen cinco estadios de desarrollo: el embrionario (1-7 semanas), en el se diferencian las principales estructuras: bronquios, arterias y venas pulmonares. El resto de los estadios: el pseudoglandular (6-16 semanas), el canalicular (17-24 semanas), el sacular terminal (25-37 semanas), se superponen en el curso del período fetal y conducen al desarrollo continuo y progresivo del futuro aparato respiratorio. En el estadio alveolar (0-2 años), tienen lugar fenómenos de alveolización y de remodelación vascular; según algunos autores la fecha de aparición de los primeros alveolos varía desde la 28^{va} a la 37^{ma} semana, por lo cual es poco dissociable del estadio precedente. Aunque las estimaciones difieren, el número de alveolos al nacimiento, es 50 a 66 % inferior a la cifra de alveolos en el pulmón del adulto: $53 \cdot 10^6$ a $150 \cdot 10^6$ vs 300 a $600 \cdot 10^6$. En etapa posnatal continúa el desarrollo de alveolos, del árbol bronquial y de los vasos pulmonares.⁶⁰

A partir de los trabajos de *Zeltnner* y *Burri*, sabemos que la multiplicación alveolar posnatal se efectúa esencialmente hasta los 18 meses de edad.⁶¹ La maduración de la zona de intercambio alveolo-capilar continúa hasta los 2-3 años de edad. Durante el período de multiplicación alveolar, los tabiques interalveolares conservan su estructura de doble capilar, la maduración de los capilares en los tabiques (transformación de doble capilar en un solo capilar de tipo adulto, por fenómeno de fusión), comienza poco después del comienzo de la formación alveolar y continúa hasta un poco después del fin de la multiplicación alveolar.⁵⁸ En las

regiones subpleurales, tanto en la infancia como en la adultez, persisten tabiques con doble capilar. La extensión de la red de capilares para aumentar superficie de intercambio alveolo-capilar se hará por la inserción de crestas de tejido intersticial en el seno de la red capilar, produciendo su división, según los trabajos de Hislop.⁶⁰ La adquisición progresiva de elastina permite un aumento en la talla de los alveolos. El aumento de la superficie alveolar es lineal hasta los 19 años cuando el pulmón adquiere su talla adulta.⁶²

3.3 Desarrollo de vías aéreas.

Trabajos de Hislop en pulmones hasta 8 meses después del nacimiento, comparándolos con pulmones adultos, describen el perfil de crecimiento del árbol bronquial y de los constituyentes de su pared (cartílagos, células mucosas, músculo liso), estas estructuras de las vías aéreas deben ser tomadas en consideración, dado que la constitución de la pared bronquial, sobre todo en el niño menor de dos años, difiere de la del adulto y puede condicionar la particular fragilidad funcional del sistema respiratorio en plena maduración.

La división del árbol bronquial hasta los bronquios terminales, finaliza hacia la 17^{ma} semana de gestación. El cartílago de vías aéreas conductoras, disminuye desde el hilio hacia la periferia, existe un crecimiento progresivo de la masa cartilaginosa hasta los 8 meses. Entre los 8 meses y la edad adulta, existe aumento relativo de cartílago en los bronquios principales.⁶⁰

El músculo liso aparece entre la 7^{ma} y 8^{va} semana de gestación y aumenta proporcionalmente al calibre de los bronquios desde el hilio hacia la periferia hasta la edad de 8 meses. El porcentaje de músculo liso a nivel de vías aéreas proximales es idéntico en el lactante en comparación con el adulto, sin embargo, en el lactante este porcentaje es menor a nivel de las vías aéreas distales. Estudios comparativos de recién nacidos prematuros y a término, han mostrado que de hecho, el nacimiento es un factor de crecimiento rápido del músculo liso, después existen variaciones

individuales. El músculo liso bronquial posee al nacimiento una estructura madura, puede contraerse y está inervado por nervios que contienen neuropéptidos.⁶³

El mucus está presente a partir de la 13^{ra} semana de gestación, existe un aumento de glándulas submucosas de la pared bronquial en el lactante en relación con el adulto, lo que sugiere que la hipersecreción de mucus es fisiológica en el lactante, y por consiguiente, constituye un factor de riesgo de obstrucción bronquial a esta edad. El escalador mucociliar está maduro desde la 16^{ta} semana de gestación.⁶⁴

3.4 Desarrollo de las arterias.

El desarrollo de las arterias preacinarias va aparejado a la división bronquial extracinar y el de las arterias intracinares es paralelo al crecimiento alveolar posnatal. La musculatura lisa de estas arterias varía con la edad: en el momento de nacer está presente hasta las arterias próximas de los bronquiolos terminales y se generaliza a toda la red arterial intracinar en la edad adulta. Las venas tienen un crecimiento comparado al de las arterias, se desarrollan en el *acinus* después del nacimiento. El desarrollo del tejido elástico en la pared vascular hacia una configuración de tipo adulto se observa a los 6 meses y se completa hacia el final del segundo año.⁶⁵

Dado que el desarrollo de alveolos, del árbol bronquial y de los vasos pulmonares, es ante y posnatal, la unidad trófica epitelio-mesenquimatosa está activada en el período fetal y posnatal, y constituye un reservorio de factores de crecimiento. Es en este microambiente tisular, inmerso en los procesos de desarrollo pulmonar, en el que tienen lugar desde la etapa prenatal y sobre todo en los primeros años, las primeras interacciones genoma-medioambiente; expresión de estas serán los procesos fisiopatológicos que subyacen a los primeros episodios de sibilancias, los cuales serán de central importancia en la expresión clínica de la enfermedad.

4. Mención de los procesos de agresión-reparación.

Los mecanismos moleculares que subyacen a la agresión epitelial (reacción inflamatoria, reparación y remodelación tisular), recién comienzan a ser elucidados y son objeto de enormes esfuerzos científicos dada la fuerza de las evidencias que los relacionan con los cambios estructurales que pueden ocurrir en la vía aérea, sobre todo, si la agresión de la misma, es severa o persistente.⁵⁶

4.1 Agresión-reparación

Como se conoce, al producirse una agresión tisular aguda se afecta la función protectora del epitelio y se expresan sus capacidades como fuente generadora de enzimas y mediadores: citoquinas pro-inflamatorias, citoquinas con actividad de hematopoyetinas, quimioquinas, citoquinas con acción en la respuesta inmune no específica y específica, producción de radicales de oxígeno, expresión de iNOS, de endotelina, etc. Estos productos intervendrán en el inicio, desarrollo y amplificación de las diferentes fases de la reacción inflamatoria aguda (fase vascular, celular, fase de detersión ó limpieza y fase de restauración ó cicatrización), en la que también participarán células del mesénquima y del sistema inmune.

Con la descamación celular se afecta la función protectora del epitelio: aumenta su permeabilidad a las macromoléculas, la penetración de alergenos y de microorganismos, de otra parte, disminuye la síntesis del factor relajante derivado del epitelio, la concentración de enzimas epiteliales antioxidantes y de endopeptidasas neutras, y además, quedan expuestas terminaciones nerviosas sensitivas activadas.

Tanto las células inflamatorias como las células estructurales, contribuyen con sus productos a estimular los procesos de reparación y cicatrización que son fisiológicos y consecutivos a cualquier daño tisular.^{23,25,56,66}

4.2 Eventos susceptibles de ser relacionados con cambios estructurales de la vía aérea.

Estudios muestran que el momento o contexto del desarrollo en que la agresión tienen lugar, la severidad y la prolongación del daño epitelial o su persistencia, pudieran modificar el desenlace de la reacción inflamatoria e inducir una alteración en la respuesta del tejido para resolver el normal proceso de restauración tisular. Los trabajos plantean que se genera un microambiente tisular que sostiene la inflamación y la remodelación tisular.

4.2.1 Fenotipos de estrés.

Estudios moleculares asociados a daño epitelial severo, o sostenido, muestran cambios fenotípicos en las células estructurales, los cuales denominan fenotipo reparador, secretor o fenotipo de estrés, donde las células al mismo tiempo que incrementan o modifican su función, son blanco de los mecanismos que perpetúan la inflamación y la remodelación. Las células epiteliales exhiben ligandos: CD44, integrinas, superfamilias de las inmunoglobulinas (ICAM-1), EGFR y expresan factores de transcripción. La expresión y función de estos ligandos hace expresar a los autores que estos procesos son la reedición de los procesos que intervienen en el crecimiento y el desarrollo pulmonar, lo cual agrava aún más los efectos deletéreos del microambiente tisular para la vía aérea. También, otras células estructurales: endoteliales, fibroblastos, músculo liso y nervios muestran cambios fenotípicos.^{26,56,67,68}

4.2.2 Plasticidad fenotípica de miofibroblastos y músculo liso.

Estudios con procedimientos inmunohistoquímicos y con microscopía electrónica, han demostrado la plasticidad fenotípica de miofibroblastos y músculo liso, los cuales posterior a la estimulación alérgica o agresión del epitelio, se aproximan en respuesta a la quimioatracción ejercida por los miofibroblastos de la submucosa. Plantean que el miofibroblasto tiene un fenotipo intermedio entre el músculo liso y el fibroblasto, y que debido a su plasticidad fenotípica, pueden exhibir un fenotipo contráctil, contribuyendo a aumentar la masa de músculo liso. Al mismo tiempo trabajos

también afirman que el músculo liso puede a su vez adquirir características morfológicas y funcionales del miofibroblasto, incluyendo la expresión de colágena. La colagena I y IV, la fibronectina y la laminina favorecerían la conversión del miofibroblasto hacia el fenotipo contráctil. De otra parte, el TGF- β disminuye la apoptosis del miofibroblasto y estimula la transformación del fibroblasto en fenotipo miofibroblasto secretor, productor de colágena, factores de crecimiento y mediadores de la inflamación.^{26,67,69}

4.2.3 Interacción células inflamatorias-células estructurales.

Los cambios fenotípicos también son inherentes a células inflamatorias, las que a través de sus productos actuando de forma sostenida, también dejan su impronta en los procesos de reparación y remodelación. La inflamación persistente, favorece la activación de la MEC y altera el equilibrio síntesis-degradación de sus componentes. Las interacciones entre células inflamatorias (mastocitos, eosinófilos, polinucleares neutrófilos, monocito - macrófagos -células dendríticas, linfocitos), células estructurales y mecanismos neurales de la vía aérea, tienen lugar a través de sus productos (triptasa, histamina, endotelina, TNF- α , IL-4, IL-13, MMP, VEGF, PDGF, FGF, EGF, TGF- β , IGF, NGF, colágenas I-III-V), los cuales amplifican y mantienen la expresión local de genes con efectos deletéreos para la vía aérea.^{23,25,36,56,66,68,69}

4.2.4 Depósito de colágena en la membrana basal.

La deposición de colágena en la membrana basal altera la comunicación entre el epitelio y la MEC. El grado de engrosamiento de la membrana y de depósito de colágena se correlaciona con la sobre expresión epitelial de EGFR, y con el aumento de concentración de TGF- β en la MEC, donde este último mantiene la expresión del fenotipo reparador epitelial. Esto afecta el grado de activación y la homeostasis de los componentes de la MEC, la cual incrementa su volumen y la expresión basal de citoquinas, así como la concentración de factores de crecimiento y de células inflamatorias e inmunes en la MEC.⁵⁶ De otra parte, se incrementa en la submucosa el número de

miofibroblastos, y con ellos, la producción intersticial de colágena I, III,V, que se pueden encontrar también, en capas profundas de la submucosa. Estos eventos también hacen recordar procesos de crecimiento y desarrollo pulmonar.⁷⁰ Según estudios de biopsias bronquiales efectuadas en niños de 1 a 11 años, alteraciones estructurales como engrosamiento de la lámina reticular de la membrana basal, pueden ser reconocidas en mucosa hasta 4 años antes de que el asma sea clínicamente expresada.⁷¹

4.2.5 Influencias mecánicas y su posible relación con la estructura y función de vías aéreas.

Las influencias mecánicas también parecen ser importantes en la regulación del fenotipo miofibroblástico, se sugiere además que el estiramiento del músculo liso, induce la expresión de proteínas y acelera la miogénesis del músculo liso; de esta forma, la continua expansión y contracción de las vías aéreas puede potencialmente influenciar el fenotipo del fibroblasto, lo cual sería de gran interés en relación a la hiperreactividad bronquial y al asma. En el desarrollo pulmonar, los movimientos fetales, también inducen la síntesis de los componentes de la MEC.⁵⁹ Estudios recientes señalan a la persistencia de hiperreactividad bronquial en la infancia como factor de riesgo de remodelación tisular a la edad adulta.⁷²

5. Polarización funcional de las subpoblaciones linfocitarias Th₁-Th₂.

Cuando se refiere el contexto de máxima vulnerabilidad en que a edad temprana la agresión al sistema respiratorio tiene lugar, se piensa principalmente en tres aspectos: las circunstancias de activación de la unidad trófica epitelio-mesénquima (involucrada en el desarrollo pulmonar); las particularidades anatómicas y fisiológicas del sistema; y el contexto ontogénico del sistema inmune, no específico y específico.

Se describen los eventos relacionados con la polarización de las subpoblaciones linfocitarias Th₁-Th₂, dado el interés de las mismas en la respuesta a infecciones virales y por su asociación controversial con el desarrollo y expresión de diferentes fenotipos de asma.

5.1 Ontogenia de la polarización Th₁-Th₂.

Aunque los hechos que explican la polarización de la respuesta inmune fetal no están totalmente comprendidos, se piensa que durante la vida prenatal, la polarización Th₂ ocurre probablemente debido al medio materno, donde la producción de PGE₂ por células de la decidua, disminuirían la liberación de IL-2, la producción de IFN- γ , y la expresión de RIL-2. Otros estudios también reportan que la producción de progesterona en la interfase materno-fetal, favorece el desarrollo de células T hacia células productoras de IL-4.^{73,74} Estos hechos, generarían una desviación de Th₁ a Th₂ en la interfase materno-fetal, y reduciría así la reactividad del sistema inmune materno contra el tejido fetal. De esta forma, el embarazo puede favorecer una débil respuesta inmune primaria de Th₂ a alérgenos transplacentarios que constituyen la primera influencia medioambiental en el desarrollo del sistema inmune.

La función inmune innata descansa en receptores que identifican patrones moleculares expresados por microorganismos (*pattern recognition receptor PRRs*). A esta categoría de receptores pertenecen los receptores *CD₁₄* y *TLR*.⁷⁵

Después del nacimiento existen cambios en el patrón de exposición los cuales influyen en la respuesta inmune. Posterior a los procesos de selección tímica, los procesos de educación del sistema inmune continúan en la periferia, especialmente en el primer año de vida. La maduración posnatal del sistema inmune es dirigida por estímulos microbianos no presentes en el microambiente fetal, a partir de repetidas interacciones con los receptores *CD₁₄* y *TLR*. Estos receptores estimulan la maduración del sistema de células presentadoras de antígeno (*APCs*).^{75,76} En consecuencia, cambia el repertorio TCR y se produce un cambio progresivo del balance de células T efectoras de Th₂ a Th₁.⁷⁴ Estas señales pueden ser el mecanismo a través del cual la exposición a microbios protege contra la sensibilización atópica como plantea la teoría de la higiene.^{77,78}

Trabajos comunican que polimorfismos en región promotora del gen de *CD14*, determinan los niveles de *sCD14*. En dependencia de la variante de *SNPs*, los niveles de *sCD14* pueden correlacionarse con respuesta en favor de IFN- γ , o favorable a IL-4. Este polimorfismo puede modular la polarización de la respuesta inmune, los niveles de IgE, y la sensibilización alérgica.^{76,79}

En estos períodos críticos de desarrollo, la función inmune adaptativa se caracteriza por presentar células Th₁ con funciones efectoras deficientes, lo cual conduce a ineficiente generación de células de memoria posterior a infección natural o inmunización.⁷⁵

Se afirma que los factores que determinan la maduración de *APC* en la infancia temprana, pueden decidir la maduración de la repuesta Th₁ y proteger contra la sensibilización alérgica precoz.^{75,76}

La polarización Th₂, la inmadurez del *APCs* (bajos niveles de IL-12), y células Th₁ con funciones efectoras deficientes (niveles de IFN- γ bajos), caracterizan al sistema inmune en etapa fetal e infancia temprana. Los expertos afirman que en ausencia de potente y eficiente estímulo en favor de la polarización Th₁, los antígenos primariamente presentados por *APCs* en esta fase inmadura pueden asociarse a clones de respuesta de células de memoria Th_{2-like}. La persistencia de estos clones, pueden predisponer a similar respuesta posterior al reencuentro con estos antígenos.^{75,78}

El elevado riesgo de sensibilización en este momento del desarrollo, se incrementa por factores no alérgicos como el tabaquismo materno, polución atmosférica (exterior y domiciliaria), infecciones virales, etc.^{74,80}

Aunque los mecanismos implicados en la maduración de la respuesta inmune no están totalmente conocidos, se reconoce que la diversidad y la susceptibilidad genética en genes involucrados en las vías inmunoregulatoras de la función inmune innata, adaptativa y su interacción con múltiples factores medioambientales, determinan la diversidad de fenotipos biológicos y clínicos que

podrían incrementar el riesgo para ulterior desarrollo de asma en el niño.^{48-52,75,77-79,81-85} Figura 2 (Anexo I.6).

5.2 Subpoblaciones linfocitarias Th₁ -Th₂ y asma.

La hipótesis Th₂, fue primeramente sugerida por *Coffman y Mosmann* en 1989, ha sido propuesta y aceptada para la alergia y el asma por la mayoría de los autores; se refiere a dos subclases de células T colaboradoras (*helper*): Th₁ y Th₂, que difieren en su producción de citoquinas y son recíprocamente inhibitorias.⁸⁶

Se ha planteado que el asma se caracteriza por el predominio de las subpoblaciones linfocitarias Th₂ que producen preferencialmente las interleucinas 4, 5, 10, 13 (estas desempeñan un papel importante en la regulación isotípica de la síntesis de IgE), sobre las subpoblaciones linfocitarias Th₁ que a su vez son productoras de interferón gamma IFN- γ e IL-2 preferentemente.⁷⁴

Inicialmente los trabajos plantearon que los atópicos consolidan su memoria inmunológica de Th₂ por déficit en el proceso de desviación inmunitaria y que niveles genéticamente determinados de IFN- γ , pueden tener una importante influencia en la orientación del sistema inmune, porque bajos niveles de IFN- γ pueden establecer un medio favorable hacia Th₂.

Rinas demostró la existencia de una reducida producción de IFN- γ por células mononucleares de sangre del cordón de niños con historia familiar de atopia.⁸⁷

Tang examinó en 35 recién nacidos la secreción de IFN- γ en sangre del cordón y estudió en ellos prospectivamente durante un año, la evolución y el desarrollo de enfermedad atópica, y arribó a la conclusión de que los reducidos niveles de IFN- γ al nacimiento se relacionan más estrechamente con el desarrollo posterior de esta afección, lo cual indica que el defecto en su secreción es un componente primario del estado atópico más que un defecto del proceso de la enfermedad.⁸⁸

Martínez encontró que la producción por células mononucleares de citoquinas Th₁: IFN- γ e IL-2, en niños de 9 meses de edad, estuvo inversamente relacionada a la reactividad de hipersensibilidad

inmediata en pruebas cutáneas a los 6 años.⁸⁹ Este autor expone que las infecciones virales (no específicamente el VRS) o bacterianas precoces, serían factores paradójicamente protectores del terreno atópico a través de la estimulación de las subpoblaciones Th₁, mientras que los alérgenos estimulan las subpoblaciones Th₂. De esta forma, en un lactante que tenga un terreno predispuesto, la intervención precoz de estos factores podría influenciar de forma definitiva sobre el equilibrio Th₁-Th₂. Las infecciones virales precoces, favorecidas por una mayor exposición a estas, tendrían un efecto protector al favorecer el predominio del fenotipo Th₁, mientras que el contacto alérgico intenso y precoz haría inclinar la balanza hacia las subpoblaciones Th₂.⁹⁰ Otros trabajos plantean que el asma, es fruto de complejas interacciones genético-medioambientales, que regulan la maduración de la respuesta inmune precoz, donde la susceptibilidad para expresar el asma, parece estar genéticamente determinada, precede la sensibilización alérgica y se establece en el curso del desarrollo fetal y durante los 3 a 5 primeros años de vida.⁷⁶ Exponen que el asma depende de la herencia de genes susceptibles, que en vías aéreas, pueden ó no interactuar con la predisposición atópica, ó viceversa; y mantienen que la herencia de atopia puede ocurrir en ausencia de asma.^{56,91}

En vía aérea, al contexto de factores que favorecen en la ontogenia la polarización hacia las subpoblaciones linfocitarias Th₂, se añade la presencia de las células dendríticas, específicamente las intraepiteliales, las cuales forman parte del tejido linfoide asociado a bronquios (TLAB, *BALT*). Se plantea que éstas células presentadoras de antígeno, activan preferentemente las subpoblaciones Th₂, estas observaciones hacen emerger e insertarse en el contexto de las investigaciones, la noción del modelo Th₂ independientemente de la condición atópica.^{69,91,92}

El grupo de trabajo de *Tucson* expone sobre la posibilidad de que en asmáticos, los mecanismos de regulación de los niveles de IgE, pudieran ser diferentes a los que tienen lugar en los no

asmáticos, y a su vez, estos mecanismos no estarían relacionados necesaria y directamente con los niveles de las citoquinas Th₂.²²

Posteriormente trabajos plantearon que la polarización atópica se debía a reducida inmunoregulación de las células T reguladoras.⁷⁷ Sin embargo, nuevamente los expertos retoman que los atópicos consolidan su memoria inmunológica de Th₂ por déficit en el proceso de desviación inmunitaria, asociado esencialmente a la inmadurez del APCs.⁷⁸

Modelos experimentales transgénicos defienden que las IL-4 e IL-13, tienen también acciones sobre las células estructurales de la unidad epitelio-mesénquima en vía aérea; observan que activan y estimulan en células epiteliales y fibroblastos, la liberación de mediadores de la inflamación y factores fibrogénicos.^{56,69}

Estudios terapéuticos cuestionan que el asma sea la expresión, al menos de forma absoluta, de una subyacente polarización en la respuesta inmune hacia el fenotipo Th₂. Anexo I.7. Más recientemente, autores reportan presencia de perfil de citoquinas Th₁ en el lavado broncoalveolar de pacientes pediátricos con asma difícil de tratar.⁹³

6. Razones por las que se producen sibilancias en niños menores de 2 años.

La relación entre las particularidades del crecimiento del aparato respiratorio y las sibilancias en los primeros años de la vida son discutidas, sin embargo, existen argumentos para comprender mejor el riesgo de obstrucción bronquial en el prematuro y en el niño menor de 2 años.

Se estima que la proporción de niños menores de 2 años susceptibles de presentar al menos un episodio de sibilancias o de *wheezing* es elevada hasta 30-40 %¹⁸ y sobrepasa con mucho la prevalencia de asma en el niño (5-10 %).²⁰

Existen, por consiguiente, condiciones fisiológicas o fisiopatológicas propias del niño pequeño, independientes del asma, que favorecen la ocurrencia de sibilancias en los dos o tres primeros

años de la vida: particularidades anatómicas y fisiológicas; susceptibilidades individuales y factores de riesgo e infección viral en sí misma.

6.1 Particularidades anatómicas y fisiológicas.

A las peculiaridades ya mencionadas en el acápite de desarrollo pulmonar, se adicionan características anatómicas que también explican el comportamiento fisiológico del aparato respiratorio en el curso de los procesos de maduración progresiva de la esfera broncopulmonar. Estas particularidades condicionan la vulnerabilidad ventilatoria del niño pequeño frente a una agresión respiratoria.

La sibilancia indica una obstrucción parcial de la vía aérea, habitualmente espiratoria, y puede ser producida por uno o varios sitios de estrechamiento de estas vías. El sonido está ligado a la compresión dinámica de las vías aéreas debido al aumento de presiones pleurales generadas durante la espiración, por intentar sobrepasar el aumento de las resistencias. El estrechamiento significativo de vías aéreas que provoca las sibilancias puede ser causado por broncoespasmo, secreciones, inflamación con edema o por compresión extrínseca de vías aéreas.⁹⁴

El pulmón del menor de 2 años, comparado con el del niño de mayor edad o el del adulto, presenta diferencias que permiten explicar la facilidad con que se pueden producir la sibilancias.

6.1.1 Aumento de las resistencias periféricas.

En el adulto, menos del 20 % de las resistencias de las vías aéreas se pueden atribuir a los bronquios de menos de 2 mm de diámetro. En el niño de menos de 5 años y aún más en el menor de 2 años, las pequeñas vías aéreas representan una parte mucho más importante en la resistencia de las vías aéreas de 40-50 %, lo cual sugiere una estrechez desproporcionada de esos pequeños bronquios razón por la cual una afección de los bronquios periféricos en el menor de 2 años, producirá un aumento de resistencias mucho más sensible que en el adulto.⁹⁴

6.1.2 Cierre precoz de vías aéreas.

La *compliance* de la caja torácica es muy elevada en el niño menor de 2 años y sobrepasa la *compliance* pulmonar. De esta característica resultan presiones transpulmonares relativamente bajas y una tendencia incrementada de las pequeñas vías aéreas a cerrarse, incluso a ventilación a volumen corriente.⁹⁵ Este cierre precoz de vías aéreas es por supuesto deletéreo a los intercambios gaseosos y al equilibrio ventilación-perfusión. Asociada al pequeño diámetro de vías aéreas, el cierre precoz hace al pequeño aún más susceptible de presentar una obstrucción bronquial.

6.1.3 *Compliance* específica elevada de vías aéreas centrales.

La *compliance* de la tráquea y de los bronquios principales es elevada al nacimiento, después ella disminuye progresivamente con la edad. Esta propiedad aumenta la susceptibilidad de las vías aéreas principales a una compresión dinámica.⁹⁶

6.1.4 Particularidades de la dinámica laríngea.

En el curso de los 6 a 12 primeros meses la capacidad residual funcional se mantiene elevada por encima del volumen de relajación como consecuencia de una serie de mecanismos entre los cuales el control del flujo espiratorio por la laringe desempeña un papel significativo. Esta particularidad ventilatoria es muy importante fisiológicamente para mejorar la *compliance* pulmonar. El reflejo de cierre laríngeo puede estar aumentado en condiciones patológicas para mantener una apertura de las vías aéreas periféricas y facilitar la oxigenación; tal aumento de las resistencias laríngeas puede ser fuente de sibilancias o de *wheezing*.⁹⁶ El término *wheezing*, se utiliza en literatura no anglosajona para significar las sibilancias que son audibles, sin la ayuda de un estetoscopio.

6.1.5 Otros factores.

En el lactante, la configuración circular de la caja torácica en el plano transversal y el ángulo de inserción casi horizontal del diafragma a las costillas, aumenta el trabajo del músculo y disminuye la eficacia de su contracción.⁹⁷

En el recién nacido y en el lactante, la ventilación colateral es deficiente porque a nivel acinar, las comunicaciones interalveolares o poros de *Kohn*, y los canales de *Lambert*, vías bronquiolo-alveolares y bronquiolo-bronquiolares, están poco o nada desarrolladas, lo que explica la posibilidad frecuente de fenómenos atelectásicos.⁹⁸

Estas características anteriores no explican por sí solas la frecuencia de sibilancias en el menor de 2 años, por lo cual es necesario identificar los pacientes de riesgo y los factores desencadenantes.

6.2 Susceptibilidades individuales y factores de riesgo.

Numerosos estudios analizan el valor pronóstico de los factores de riesgo asociados a la historia natural de los episodios de sibilancias: el volumen pulmonar, la hiperreactividad bronquial, el terreno atópico, los alérgenos, el tabaquismo, las infecciones virales y otros, pueden influir en el comportamiento de los episodios de sibilancias en los primeros años y la persistencia de asma.

6.2.1 Volumen pulmonar.

Muchos estudios insisten en la importancia de los volúmenes pulmonares en la frecuencia de las sibilancias y del asma.^{18,99,100} En el estudio de *Tucson*, *Martínez* sugiere que la estrechez excesiva de vías aéreas antes del primer episodio disneico es un factor de riesgo de recidivas de sibilancias en el curso de los primeros años.¹⁸ La CRF y el $V_{\text{máx}}\text{CRF}$ estuvieron significativamente más bajos en 124 recién nacidos a término que padecieron una bronquiolitis antes del año, con recurrencia de sibilancias.

Young estudió una población de 253 lactantes sanos para caracterizar a 17 niños que tuvieron bronquiolitis aguda durante los primeros 2 años de vida. Él encontró que los 10 pacientes que desarrollaron una bronquiolitis en el primer año de vida, tuvieron disminución de la CRF a la edad de 5 semanas, antes de su primer episodio respiratorio. En el caso de los que desarrollaron episodios de sibilancias después de su segundo año, no presentaron alteración de su función

respiratoria en los primeros meses de vida y tuvieron una incidencia aumentada de pruebas cutáneas alergológicas positivas e historia familiar de asma.¹⁰⁰

Más recientemente *Morgan* comunicó que aquellos niños de la cohorte de Tucson que tuvieron al nacer flujos pulmonares más bajos “sibilantes transitorios”, permanecen con función pulmonar significativamente más baja a los 16 años de vida en relación a los controles.²¹

Después de una década de seguimiento, *Håland* reporta en su cohorte de estudio de 616 niños, una prevalencia de historia de asma del 20.2 % y de asma presente de 11.1 %. El autor constata que valores reducidos de función pulmonar (medidos pocos días después del nacimiento) son factores de riesgo significativos para desarrollar asma en los primeros 10 años de vida.¹⁰¹

6.2.2 Hiperreactividad bronquial.

Al revisar la responsabilidad de la HRB en la historia natural de las manifestaciones de obstrucción bronquial, encontramos dos grupos de trabajos. Primero, trabajos que analizan el valor de este fenómeno desde su condición como hecho primario, los cuales nos resultan de mayor interés para este acápite. Otros, evalúan los efectos de asociación de esta condición a otras expresiones fenotípicas de asma, y lógicamente valoran este hecho en la enfermedad ya establecida. Como variante de estos, están los estudios genéticos, los que inevitablemente tienen en cuenta manifestaciones fenotípicas asociadas al asma.

Sabemos que las estructuras anatómicas que condicionan la contracción de las vías aéreas principales están presentes y funcionan desde el período fetal.^{63,102}

Los mecanismos de la HRB en el niño menor de 2 años no están claramente establecidos. Estudios efectuados en lactantes indemnes de toda afección respiratoria o seguidos por primeros episodios de sibilancias han mostrado la frecuencia de una hiperreactividad bronquial no específica, de una parte, no correlacionada con la atopia y por otra parte, no predictiva de asma ulterior.

Muchos de los niños normales menores de 2 años tienen una hiperreactividad bronquial que puede evolucionar inversamente proporcional a la edad, en la infancia.¹⁰³ Esta pérdida de reactividad pudiera representar una etapa normal del desarrollo y de la maduración bronquial. De este modo se pudiera pensar que la investigación de la HRB, permitiría definir una población de lactantes con riesgo de presentar sibilancias por la persistencia evolutiva de esta.¹⁰³ Sin embargo, la interpretación de los estudios se hace difícil por la presencia de HRB también en pacientes asintomáticos particularmente en el primer semestre de vida. Es desconocido el tiempo de persistencia de esta hiperreactividad.¹⁰⁴

Estudios sobre la búsqueda de HRB durante los primeros meses de la vida han mostrado que esta no se encuentra correlacionada ni con los volúmenes ni con los flujos pulmonares, ni con las IgE en sangre del cordón, lo cual sugiere que la reactividad bronquial podría ser transmitida independientemente de la atopia.¹⁰⁵

Para *Morgan y Martínez*, el papel de la función respiratoria de base es importante y puede ser independiente de la reactividad bronquial.¹⁰⁶ Autores demostraron que la hiperreactividad temprana de las vías aéreas estaba asociada con sibilancias durante los primeros 6 años de vida y con una disminución del VEF₁ en la edad escolar, sugieren además que los factores que contribuyen a la HRB temprana en la vida pueden ser diferentes de los que contribuyen a la hiperreactividad bronquial hacia el final de la infancia.¹⁰⁷

Otros trabajos realizaron en 129 niños con episodios de sibilancias, un estudio prospectivo de la historia natural de la HRB durante 4 años, afirman que la respuesta bronquial a la prueba de HRB refleja el comportamiento bronquial inmediato, pero no permite predecir un asma verdadera antes de la edad de 5 a 6 años.¹⁰⁸

Autores estudiaron la reactividad bronquial como marcador para detectar fenotipos de episodios de sibilancias en la infancia, y encontraron una relación positiva entre hiperreactividad

bronquial y sibilancias persistentes a cualquier edad, relacionada a su vez con marcadores de atopia.^{109,110}

Van Herwerden estudió 123 pares de hermanos asmáticos y puso en evidencia una relación genética entre la hiperreactividad bronquial y el gen que codifica para la subunidad β del receptor de alta afinidad para las IgE (Fc ϵ RI), situado en el cromosoma 11q13. Encontraron asociación significativa entre marcadores de polimorfismo en el gen Fc ϵ RI β - asma, y gen Fc ϵ RI β - HRB, sin atopia. Concluyen que este gen está asociado a asma, predominantemente a través de la HRB, sin condición atópica.¹¹¹

También *Postma* y colaboradores en poblaciones de asmáticos, encontraron tasas séricas de IgE correlacionadas con la HRB y sugieren que ambos rasgos son transmitidos de forma relacionada, por genes ligados situados en el cromosoma 5q31-q33.¹¹² Si se refieren los productos génicos de los *loci* situados en este cromosoma e implicados en la fisiopatología del asma (IL-3,4,5,9,13, GM-CSF, LTC₄ sintetasa, aFGF, β adrenoreceptor, GRL), se pudiera inferir que la manifestación de HRB pudiera ser expresión de la inflamación, con la participación en ella de altos niveles de IgE, y de la remodelación subyacentes en vías aéreas.

Más recientemente vuelve a plantearse el origen genético de la HRB, con el descubrimiento del gen ADAM 33, situado en el cromosoma 20p13, el cual se expresa en células de músculo liso, en miofibroblastos y fibroblastos (células del mesénquima). Se plantea que está más relacionado con la función alterada de la vía aérea que con la inflamación en sí. Posteriores estudios serán necesarios para esclarecer la influencia de este gen en la formación de determinados fenotipos de asma.⁶⁹

6.2.3 Terreno atópico.

La atopia es uno de los factores de riesgo que más fuertemente incrementa en el niño la posibilidad de desarrollar asma atópica.

En los resultados del estudio prospectivo de *Martínez* sobre una población no seleccionada de 826 recién nacidos, 277 han tenido al menos un episodio de sibilancias antes de los tres años. Entre ellos, 40 % tuvieron asma a la edad de 6 años. Sus tasas de IgE totales a los 9 meses y la frecuencia de asma en la madre estaban significativamente más elevadas.¹⁸

Según resultados de trabajos, la dosificación de IgE en sangre del cordón no es predictiva de asma ulterior.¹¹³⁻¹¹⁵ Se ha estudiado la relación entre IgE de sangre del cordón y el desarrollo de episodios de sibilancias y de eczema en el primer año de vida: existe relación lineal sólo entre las IgE del cordón y el eczema, no con los episodios de sibilancias recidivantes.¹¹³

En otra investigación, encuentran que la relación entre niveles de IgE en sangre del cordón e infecciones del tracto respiratorio inferior cambia después de los dos años, los altos niveles de IgE estuvieron asociados con un riesgo significativamente mayor de infección respiratoria baja durante el tercer año de vida,¹¹⁶ todo lo cual hace sugerir que muchos de los episodios de sibilancias en los primeros dos años no son manifestaciones tempranas de predisposición alérgica; sin embargo, en trabajo posterior de *Martínez*, ya referido anteriormente, las tasas de IgE séricas totales a la edad de 9 meses tienen un valor predictivo reconocido.¹⁸

Estudios afirman que el comienzo temprano de la sensibilización atópica, con persistencia de la misma, asociada a historia familiar de asma o atopia (sobre todo asma materna), es el patrón de sensibilización que típicamente se relaciona con la presencia de asma a los 7 años de vida.¹¹⁷

En el curso de la sensibilización atópica, la sensibilización a alimentos suele preceder a la sensibilización a alérgenos inhalados. Estudios revelan presencia de anticuerpos IgE específicos a alérgenos alimentarios en un 10 % de niños al año de edad.¹¹⁸ Esta sensibilización representa un factor de riesgo para ulterior sensibilización a alérgenos inhalantes, que a su vez constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma.^{117,119} Sin embargo, trabajos epidemiológicos y estudios de series de casos con intervención, evalúan la asociación de la exposición a alérgenos con el

desarrollo de atopia y asma en niños. Estos estudios constatan que la reducida prevalencia de sensibilización a determinados alérgenos, no se relacionó con la reducción del nivel de alérgenos alimentarios o inhalantes; tampoco, el aumento del nivel de exposición a alérgenos inhalantes, tuvo positivo efecto en el desarrollo de asma.^{120,121} A partir de estos hallazgos, los expertos señalan que la sensibilización atópica pudiera representar un paso intermedio en el desarrollo del asma y no necesariamente un factor de riesgo que conduzca a asma. Estudios coinciden con esta afirmación, pero señalan: « a menos que exista asma materna que gobierne ambas condiciones: los patrones de sensibilización y el riesgo de desarrollar asma ».¹¹⁷

Los fenotipos atópicos son expresión de interacciones genético-medioambientales. Aunque se estima que 85 % de los asmáticos en edad pediátrica son atópicos, se reconoce que el asma se desarrolla en sólo un tercio de los niños atópicos.¹¹⁷

La competencia funcional del sistema inmune es determinante crucial de la susceptibilidad para la sensibilización alérgica.⁷⁵ Se plantea que si determinadas influencias hereditarias o perinatales prevalecen, la atopia y la expresión de asma pudieran correr en paralelo, en vez de describir una marcha atópica progresiva. La variabilidad genética en genes involucrados en la maduración de la respuesta inmune y la interacción con factores medioambientales, influyen el balance entre susceptibilidad o resistencia a enfermedad alérgica y asma.^{81,117}

6.2.4 Alérgenos.

El papel de los alérgenos como factores precipitantes de episodios de sibilancias a edades tempranas, es menor que el de las infecciones virales. Existe una correlación significativa entre la intensidad de la exposición a los ácaros durante el primer año de vida, sensibilización y precocidad de aparición de sibilancias.¹²²

La combinación de exposición precoz a alérgenos perennes en el hogar, y la sensibilización alérgica son factores de riesgo significativos para desarrollar asma alérgica con disminución de la

función pulmonar.²⁴ Sin embargo, en la intervención de Woodcock que realiza fuerte control del medio ambiente (durante el embarazo y temprano en la vida) en niños de alto riesgo, los autores reportan los efectos de esta intervención en los síntomas, en los niveles de sensibilización y en la función pulmonar a los tres años de vida. A diferencia del grupo control, el grupo que recibe la intervención, exhibió mayor prevalencia de sensibilización y mejores valores de función pulmonar. La mayor prevalencia de sensibilización, con bajo nivel de alérgenos, no tuvo efecto adverso ni en los síntomas ni en la función pulmonar a los tres años.⁸⁴ Estas observaciones pueden resaltar el interés del control medioambiental con fines pronósticos.

6.2.5 Tabaco.

El tabaquismo pasivo aumenta de forma significativa el riesgo de manifestaciones respiratorias disneizantes y de asma.¹⁸

Los mecanismos de acción son múltiples: inflamación de vías aéreas que favorecen las virosis respiratorias, sensibilización alérgica e HRB no específica. Por otra parte, el tabaquismo materno durante el embarazo afecta el desarrollo pulmonar fetal y se asocia con una disminución de los flujos pulmonares y con una HRB al nacimiento.¹²³

6.2.6 Otros factores de riesgo.

Por razones inmunológicas, la lactancia materna disminuye el riesgo de padecer bronquiolitis aguda del lactante, sobre todo, de padecer formas clínicas severas, y por consiguiente disminuye el riesgo de hospitalización.¹²⁴ En reciente estudio retrospectivo descriptivo, *Valcárcel* identifica en 34 niños, factores de riesgo asociados a sibilancias recurrentes una década posterior a la hospitalización por primer episodio de bronquiolitis aguda VRS. El autor comunica la prevalencia de sibilancias persistentes en 22 de los pacientes (64.7 %). En el 60 % de estos niños, el destete precoz constituyó el antecedente personal más frecuente.¹²⁵

El bajo peso al nacer (pretérmino o bajo peso para la edad gestacional), presenta mayor vulnerabilidad anatomofisiológica e inmunológica (específica y no específica) para hacer frente a la infección por VRS.¹²⁴ El paciente con bajo peso al nacer, representa un riesgo de padecer formas severas y de desarrollar secuelas clínico funcionales posterior a episodios agudos.¹⁴

6.3 Infección viral en sí misma.

En el niño pequeño predominan los virus como factor precipitante de sibilancias, las particularidades anatomo-fisiológicas e inmunológicas de esta edad, los hace más vulnerables a la agresión viral respiratoria. Los primeros episodios de sibilancias se caracterizan habitualmente como bronquiolitis aguda del lactante. Se discute si padecer bronquiolitis aguda severa, contribuye directamente a causar asma o identifica a niños susceptibles con riesgo de padecer infecciones severas y sibilancias ulteriormente, tanto a partir de una función pulmonar anormal preexistente o de una predisposición atópica.^{126,127}

6.3.1 Bronquiolitis aguda del lactante. Aspectos fisiopatológicos y clínicos.

Por décadas, la contribución del VRS en los orígenes del asma, ha sido casi exclusivamente la más estudiada. Recientemente, dado el interés epidemiológico y pronóstico que representan, los mecanismos fisiopatológicos de las infecciones por VRS y RV son los más estudiados, tanto en períodos de epidemias, como en la recurrencia de sibilancias (secuelas clínicas y funcionales), posbronquiolitis aguda.

El VRS infecta selectivamente células cilíndricas ciliadas del epitelio respiratorio, su replicación primaria tiene lugar en la rinofaringe, y se propaga por contiguidad hacia senos y oído medio. Posteriormente de 1 a 3 días desciende y se multiplica en el epitelio bronquiolar ocasionando necrosis y descamación celular importante, sobre todo de células ciliadas. Las zonas de necrosis subsecuente a la replicación de los virus neumotropos, puede ulcerar la membrana basal y alcanzar la submucosa bronquiolar. Como consecuencia de la infección viral, se produce edema submucoso

e infiltrado peribronquiolar de células linfocitarias, plasmocitarias y macrofágicas, la participación de neutrófilos ha sido igualmente demostrada. Existe una modificación en el aclaramiento mucociliar, dadas las perturbaciones en las propiedades electrofisiológicas de la membrana plasmática de las células epiteliales, con disminución de los movimientos de iones Na^+ y Cl^- , todos estos hechos originan una obstrucción mecánica de la luz bronquial en vías aéreas pequeñas, agravada por la hipersecreción mucosa refleja.¹⁴ Figura 3 (anexo I.8).

La edad, la importancia de los signos de lucha y de la polipnea, así como, la tolerancia de estos síntomas por los sistemas digestivo y respiratorio, determinan las formas graves de la enfermedad y conforman los criterios de hospitalización. La evolución es favorable en la mayoría de los casos y la remisión de los síntomas tiene lugar en ocho a diez días. Las manifestaciones clínicas y radiológicas son expresión de la importancia y distribución de las lesiones, la obstrucción mecánica: endoluminal y mural es responsable de los fenómenos de distensión o atelectasia.

Entre las anomalías funcionales respiratorias que tienen lugar en la fase aguda de la enfermedad, se encuentran: aumento de las resistencias pulmonares y del trabajo ventilatorio, disminución de la *compliance* dinámica, incremento del trabajo muscular y desigualdades en la ventilación perfusión. El régimen ventilatorio habitual se caracteriza por: frecuencia respiratoria elevada, volumen corriente bajo y tiempo inspiratorio acortado.¹²⁸

La bronquiolitis aguda por VRS es una afección de fuerte potencial inflamatorio, genera importantes perturbaciones broncopulmonares y es lógico que secuelas respiratorias clínicas y funcionales puedan desarrollarse; en este sentido, numerosos argumentos inmunológicos y funcionales respiratorios establecen relación entre VRS, alergia y asma.¹⁴

Los conocimientos relacionados con la inmunopatogénesis del VRS, permiten debatir algunos de los mecanismos inmunológicos y virológicos que pudieran explicar la relación entre bronquiolitis aguda por VRS y el desarrollo ulterior de enfermedad respiratoria. Algunas

bronquiolitis agudas por VRS son asociadas con verdadera asma tipo Th₂; mientras que otras se infiere que son asociadas con temprana injuria y pobre desarrollo pulmonar debido a remodelación a nivel de la vía aérea en respuesta a lesiones epiteliales por daño viral o inmune severo y por sensibilización a antígenos.^{108,129}

Por décadas se pensó que los efectos del RV estaban limitados al tracto respiratorio superior; sin embargo, en la actualidad se reconoce que el RV puede infectar vías aéreas inferiores.¹³⁰ El virus infecta y se replica en las células epiteliales, se afirma que sus efectos patogénicos, se relacionan principalmente con la liberación de mediadores inflamatorios, más que con daño tisular directo del virus en la vía aérea. En comparación con el VRS, el RV suele ser menos invasivo para la arquitectura de la vía aérea.¹²⁶

Estudios en cohortes de alto riesgo, han demostrado asociación entre severidad de sibilancias relacionadas con el VRS en el primer año de vida y polimorfismos en genes involucrados en la regulación de la respuesta inmune (TGFβ₁, IL-10, CCR 5 (*chemokine receptor 5*), IL-4R, IL-13, IL- 4).¹²⁶

6.3.2 Virus y epitelio bronquial.

Los virus son capaces de inducir alteraciones del epitelio bronquial con perturbaciones funcionales. A partir de la necrosis del epitelio y por la liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria, la agresión viral sería capaz de producir o de revelar HRB no específica por diferentes mecanismos: alteración de la mucosa epitelial (con aumento de la permeabilidad y aumento de la sensibilidad a sustancias inhaladas); exposición de los receptores a la irritación; reducción de la sensibilidad de los receptores β del músculo liso bronquial; pérdida del posible poder relajante del epitelio; exacerbación de la acción de los neuropéptidos; aumento de la expresión de ICAM-1; y liberación de mediadores proinflamatorios (leucotrienos, prostaglandinas,

tromboxano, otros factores quimiotácticos) por los leucocitos, macrófagos o células epiteliales en presencia de complejos VRS - aVRS.¹⁴

La bronquiolitis por RV se presenta con frecuencia en niños de más edad (comparados con las bronquiolitis por VRS) y atópicos.⁸⁰ En el curso de la infección por RV, la obstrucción de la vía aérea suele ser más severa en asmáticos que en no asmáticos. En atópicos la respuesta antiviral y antiinflamatoria del epitelio está comprometida, esto los hace más susceptibles a infecciones por RV.¹³¹

En reciente estudio *in vitro*, en células epiteliales bronquiales de sujetos asmáticos atópicos y sanos no atópicos, infectados por RV, *Wark* y colaboradores evalúan la respuesta inmune innata en estas células. Demostraron que existe una deficiencia marcada de inducción de IFN- β , una falla de la apoptosis y un aumento en la replicación viral en los tejidos de los asmáticos atópicos.¹³²

En este mismo sentido, *Contoli* y colaboradores reportan que los asmáticos presentan una deficiente inducción de IFN- λ por el RV, en células del epitelio bronquial y macrófagos alveolares, comparada con controles sanos. Esta deficiencia se correlaciona con una mayor severidad de la exacerbación asmática inducida por el RV y una mayor carga viral.¹³³

6.3.3 Virus, citoquinas y mediadores de la respuesta inflamatoria.

Se reconoce que la inflamación de vías aéreas es evidente desde edades tempranas en el curso de bronquiolitis aguda y en niños con sibilancias recurrentes quienes desarrollan asma posteriormente.¹³⁴ Anexo I.9

Grupos de trabajo han estudiado la respuesta inmunológica a la infección por VRS al inicio del episodio agudo y en la convalecencia, a través de la cuantificación de mediadores y marcadores de la inflamación liberados por células residentes o reclutadas hacia la vía aérea y su relación con la severidad de la enfermedad o persistencia de los síntomas. Los trabajos confirman la presencia de inflamación subyacente en vías aéreas, incluso en períodos libres de síntomas en niños con

antecedentes de episodios de sibilancias recurrentes.^{134,135} Recientemente, estudios comunican que en niños menores de tres años predomina en vías aéreas un patrón inflamatorio no eosinofílico, asociado a infecciones virales.¹³⁶

6.3.4 Virus-IgE.

Los clásicos trabajos de *Welliver* estudiaron las perturbaciones inmunológicas en el curso de infecciones por virus respiratorio sincicial. Los lactantes que presentaron un cuadro de bronquiolitis fueron comparados con lactantes que tuvieron una infección por VRS sin sibilancias. Al final de esta serie de trabajos, los autores concluyen que la reacción mediada por IgE, no es el único mecanismo responsable de sibilancias en la evolución natural de los episodios de sibilancias desde edades tempranas. Anexo I.9

Recientemente *Juntti* y colaboradores, publicaron que 6 a 10 años después de la hospitalización por una infección del VRS en la infancia, dichos niños tenían una mayor prevalencia de asma, pero no de sensibilización alérgica.¹³⁷

6.3.5 Virus y linfocitos T.

La polarización Th₂ caracteriza al sistema inmune en la infancia temprana. La función inmune adaptativa se caracteriza por presentar células Th₁ con funciones efectoras deficientes e ineficiente generación de células de memoria posterior a infección natural.

Muchos trabajos estudian la relación: infección VRS - respuesta inmune y su asociación con la edad, con la maduración del sistema inmunitario, con la exacerbación de la patogénesis o severidad de la enfermedad y sus posibles secuelas.

Clásicamente las infecciones virales promueven la respuesta inmune celular Th₁ con secreción de IFN- γ e IL-2 que estimulan las defensas antivirales. Para el VRS, esta respuesta puede ser peculiar.

Openshaw evoca la posibilidad de que una subunidad del VRS, la glicoproteína G de superficie, sea capaz de estimular las subpoblaciones de Th₂ y de influenciar el equilibrio Th₁-Th₂ a favor de las subpoblaciones Th₂ productoras de IL-4 necesaria para la producción de IgE. Este autor también sugiere que la predisposición genética del huésped puede determinar los efectos de la infección, un individuo no atópico, puede sufrir una infección VRS inicial, pero podría más probablemente retornar a un estado pulmonar normal y no progresar hacia una enfermedad crónica.^{129,138-140}

Autores reconocen que en infecciones severas VRS, existe depresión funcional de CD4, predominantemente sobre Th₁, e inclinación a favor de Th₂ creando condiciones favorables a la respuesta IgE contra otros alérgenos inhalados o ingeridos. Plantean que este hecho, pudiera generar una disminución de las defensas antivirales y una reacción inflamatoria broncopulmonar más severa que en el no atópico.^{141,142}

Bont y colaboradores han estudiado la interacción VRS - células presentadoras de antígeno y su influencia en el patrón de diferenciación de las células T colaboradoras en 30 niños con bronquiolitis aguda por VRS que requirieron ventilación mecánica. Sus hallazgos sugieren que una menor respuesta en la producción de IL-12 por los monocitos durante el inicio de la infección clínica por VRS, podría estar relacionada con una expresión severa de la enfermedad.¹⁴³

Autores estudian la respuesta citotóxica mediada por células específicas contra el VRS - linfocito TCD8 citotóxico *CTL* vs VRS - en un grupo de niños, seguidos durante tres estaciones de VRS consecutivas, sin necesidad de hospitalización; y encuentran que la respuesta incrementa con la edad en el tercer año de seguimiento.¹⁴⁴

En estudio prospectivo se analizó *in vivo* la respuesta inmune Th₁-Th₂ frente a primera infección por VRS. Los autores demostraron que la bronquiolitis aguda VRS, se asocia a un imbalance Th₁-

Th₂, en favor del predominio de la respuesta Th₂, ésta asociada a la eliminación deficiente del virus.¹⁴⁵

Últimamente, estudios realizados en modelos funcionales evidencian que existe posterior a la infección aguda: latencia del genoma viral ARN y persistencia del ARNm del VRS en tejido pulmonar y en macrófagos humanos. Los trabajos sugieren que por medio de mecanismos inmunoevasivos, la transcripción de los genes de este paramixovirus, continúa posterior a la infección inicial. Esto pudiera estar relacionado con el subsecuente desarrollo de enfermedad respiratoria.¹⁴⁶

Recientemente se ha comunicado la persistencia de hasta 8 años de niveles séricos más elevados de IFN- γ en niños que tuvieron una infección precoz por VRS comparada con los controles.¹⁴⁷ En este estudio ninguno de los niños con antecedentes de infección moderada VRS, niveles elevados de IFN- γ y asma a edad escolar presentaron sensibilización alérgica. Expertos plantean que este hecho establece la hipótesis sobre la existencia de otro mecanismo en la patogenia del asma no atópica.¹⁴⁸

Los estudios sugieren que el VRS al igual que muchos otros virus, parece ser capaz de manipular el sistema inmune del huésped, y que los efectos de la infección pueden estar determinados por el contexto en que transcurre el primer encuentro huésped-VRS.^{129,138-145,149}

La respuesta inmune al RV ha sido menos estudiada. Se plantea que puede involucrar respuestas Th₁ y Th₂. La respuesta Th₁, no efectiva en sujetos asmáticos con predisposición atópica, pudiera disminuir la eliminación del virus y contribuir al desarrollo de asma promoviendo respuesta Th₂.¹³¹

A pesar de que las infecciones respiratorias virales son el factor que con más frecuencia se asocia con la expresión del asma (independientemente del fenotipo, edad y fase de la historia natural asmática en la cual la infección ocurre) y de la fuerte asociación temporal que existe entre las

infecciones y las crisis asmáticas, el papel de los virus en la patogénesis del asma no está aún bien dilucidado.¹⁴⁸

De Marco y colaboradores, proponen que las infecciones respiratorias severas tempranas en la vida, pueden incrementar el riesgo de asma a lo largo de la vida, en individuos genéticamente susceptibles o no, y en sensibilizados o no.¹⁰

Castro-Rodríguez, y otros expertos, coinciden en afirmar que los efectos de la infección viral pudieran estar relacionados con alteraciones de la estructura y función (tamaño, regulación del tono, remodelación) de vías aéreas; con alteraciones de la respuesta inmunitaria del huésped a la infección, y con determinantes genéticos en la respuesta a infecciones virales.^{80,126,148,150}

6.3.6 Evolución de la función pulmonar posbronquiolitis aguda.

Con el propósito de apreciar en perspectiva la historia natural del asma, resulta indispensable conocer el comportamiento o expresión clínica de la función pulmonar, posterior al primer episodio de sibilancias.

De forma paralela o posterior al episodio de bronquiolitis, el asma en los primeros años, puede mostrar diferentes manifestaciones clínicas, estas son:

- sibilancias persistentes: donde posterior al episodio de bronquiolitis, los niños exhiben durante varias semanas estas manifestaciones de obstrucción bronquiolar, la intensidad de estas manifestaciones varía en dependencia de infecciones ORL y de la actividad del niño. Estos síntomas aumentan con los esfuerzos, la excitación y la alimentación, y disminuyen durante el reposo y el sueño. A pesar de los signos de polipnea y tiraje, estos niños conservan un apetito, una actividad física y desarrollo pondero-estatural normal, los niños con estas características han sido llamados en la literatura anglosajona: *happy wheezers*;
- episodios de disnea moderada con sibilancias, o con una tos espasmódica y sibilancias al final de la crisis de tos, estos episodios ocurren fuera de contexto de infección viral,

particularmente se presentan en la noche, durante los cambios de tiempo, al reír, a la excitación, durante el juego etc;

- pueden además manifestarse en forma de crisis severas.^{14,151}

Padecer una primera bronquiolitis constituye un factor de riesgo para que se produzcan otros episodios a corto plazo, pues secuelas de anomalías en la función pulmonar pueden persistir por varias semanas, ellas condicionan la morbilidad posbronquiolitis y están relacionadas con la severidad de la fase aguda de la enfermedad.^{13,152}

Los primeros estudios de función pulmonar posbronquiolitis aguda, muestran que 10 años después de una infección aguda, el 78 % de los niños tienen una disminución de la PaO₂, mientras que el 41% presenta un aumento de la relación VR/CPT, signo de distensión parenquimatosa.¹⁵³

Es probable que otras infecciones virales sean necesarias para agravar o mantener esta hiperreactividad. Sin embargo, autores plantean que no existe perturbación funcional (o es mínima) en los lactantes que han tenido una bronquiolitis no severa, sin necesidad de hospitalización.¹⁵⁴ Este es el caso de la mayoría de los lactantes que la padecen.

De otra parte, es probable que el pronóstico de los pacientes menores de tres años con comienzo precoz de sibilancias, sea favorable siempre que una alergia IgE dependiente no se haya desarrollado. Estudios han demostrado que la sensibilización alérgica produce cambios moleculares en la célula muscular lisa, que afectan la función contráctil y a su vez induce la expresión del fenotipo celular proliferativo-sintético, capaz de producir citoquinas pro-inflamatorias, quimiotaxinas y factores de crecimiento (*proliferative synthetic phenotype*). Algunos de estos mediadores tienen acción autocrina que favorece la proliferación de la célula y la expresión de sus receptores, por lo cual, al influir sobre ambas funciones celulares, la sensibilización alérgica puede contribuir directamente en la persistencia de la disfunción e inflamación de la vía aérea.¹⁵⁵

Otros trabajos han propuesto que la disfunción respiratoria posterior a la bronquiolitis aguda por VRS también puede ser resultado de cambios en el control neural de las vías aéreas. Los autores sugieren que estas importantes interacciones neuroinmunes persisten después que el VRS ha sido eliminado del pulmón y que mecanismos moleculares subyacentes pueden volverse independientes de la presencia y replicación del virus y predisponen a la persistencia de la inflamación e hiperreactividad de vías aéreas.¹⁵⁶

7. Historia natural de los episodios de sibilancias y del asma.

Los estudios longitudinales que observan la historia natural de las sibilancias y del asma desde el nacimiento o la niñez, permiten no sólo conocer su prevalencia, sino comprender los efectos de la temprana exposición, en la incidencia, remisión, recomienzo o verdadera progresión del asma hasta la edad adulta.^{10,127}

Dado que muchos de estos estudios se superponen al evaluar la evolución de la enfermedad, para mejor comprender la utilidad práctica de la información que brindan, estos trabajos clínico-epidemiológicos se pueden agrupar teniendo en cuenta el propósito que predomina en sus observaciones. Figura 4 (anexo I.10).

7.1 Estudios que evalúan frecuencia y pronóstico de sibilancias en niños de edad preescolar.

Los propósitos de estos estudios van dirigidos a precisar, en niños seguidos desde el nacimiento o posterior a episodio de sibilancias (sobre todo, posbronquiolitis aguda VRS), la asociación o el valor predictivo de factores de riesgo y pronóstico (edad de comienzo de las sibilancias, severidad del episodio, terreno atópico personal o familiar, tabaquismo familiar, etc), en el deterioro de la función pulmonar, en la recidiva y persistencia de sibilancias en edades ulteriores de la vida. Algunos de estos estudios se resumen en el anexo I.11.^{18,108,110,157-169}

La comparación entre los trabajos, se hace difícil por la no uniformidad en los criterios de inclusión, la duración del seguimiento y los criterios de evaluación de los episodios de sibilancias.

No obstante, existe similitud en los resultados de estos estudios, porque los frecuentes episodios de sibilancias observados en los primeros años de vida, desaparecen en la mayoría de los pacientes antes de la edad escolar.

Sporik y colaboradores siguieron una población de pacientes de padres atópicos y encontraron que el 31.3 % de los niños presentaron, al menos, un episodio de sibilancias antes de la edad de 2 años, de estos, el 76 % estaba asintomático a los 11 años y el 61 % no tenía hiperreactividad bronquial, existiera o no terreno atópico. Según sus resultados, los episodios de sibilancias antes de la edad de 2 años, no son factores predictivos de asma atópica 10 u 11 años después.¹⁵⁸ Estos resultados se corresponden con los hallados por *Dodge*, en los cuales las sibilancias que comienzan o persisten después de los 3 ó 4 años, incrementan significativamente el riesgo eventual de asma.¹⁶⁸

En el estudio de *Murray* y colaboradores, 73 niños admitidos en el hospital por bronquiolitis aguda, fueron reexaminados 5.5 años después; el grupo de pacientes posbronquiolitis aguda tuvo incremento significativo en síntomas respiratorios incluyendo sibilancias (42.5%), comparado con 15% de los 73 controles. Los autores reevalúan la población de pacientes 10 años después de la infección aguda y aunque la incidencia de episodios de sibilancias disminuye (34%), encuentran un predominio de síntomas respiratorios y anomalías en la función pulmonar compatibles con incrementada prevalencia de asma persistiendo de 9 a 10 años después de episodios bien documentados de bronquiolitis aguda.^{159,160}

El trabajo de *Sigurs* y colaboradores es el único estudio que monitorea simultáneamente un grupo de niños que padeció bronquiolitis aguda por VRS con necesidad de hospitalización y un grupo de niños controles prospectivos.

Entre el grupo objeto de estudio (47 niños con bronquiolitis aguda severa por VRS en el primer año de vida - 43 menores de 6 meses -) y el grupo control (93 niños), no existieron diferencias en cuanto a frecuencia de dermatitis atópica e historia familiar de asma y atopia. Dos reportes

notifican la evolución de los niños a los 3 y 7.5 años de padecer la infección aguda por VRS; del grupo de niños que padeció la infección por VRS el 23% tuvo asma (definida por tres ó más episodios verificados por un médico) y el 14.9% asma atópica (dosificación de IgE totales y pruebas cutáneas positivas), a los 3 y 7.5 años respectivamente, contra 1% del grupo control en ambos casos. El asma fue más frecuente en niños con ambas condiciones: bronquiolitis aguda por VRS e historia familiar de asma. Con estos resultados los autores sugieren que la expresión severa de esta enfermedad con necesidad de hospitalización, pudiera influenciar los mecanismos involucrados en el desarrollo del asma y de la alergia.^{165,166}

También, con el objetivo de apreciar los efectos a largo plazo de bronquiolitis aguda por VRS y su relación con la inducción de asma posterior, *Kneyber* analizó trabajos publicados durante dos décadas. Cuatro estudios reunieron sus criterios de selección (edad posnatal menor de 12 meses en el momento del primer episodio, todos los niños fueron hospitalizados, el diagnóstico de VRS fue virológicamente confirmado en todos los casos y la utilización de grupo control). Encontró que hasta 5 años de seguimiento posbronquiolitis, el 40% de los niños reportaron sibilancias comparado con el 11% del grupo control; entre 5 y 10 años, el 22% del grupo posbronquiolitis reportó sibilancias frente al 10% del grupo control. No existen diferencias en cuanto a historia personal de atopia, y familiar de atopia y asma entre los dos grupos. Concluye este autor que la prevalencia de sibilancias posterior a una bronquiolitis aguda disminuye al incrementar la edad, después de los 5 años, no encontraron diferencias entre los grupos.¹⁷⁰

Rhodes y colaboradores estudiaron prospectivamente una población de pacientes con riesgo de atopia desde el nacimiento hasta la edad de 22 años. Los autores plantean que los niños menores de 2 años con historia de episodios de sibilancias, no tuvieron más probabilidades de tener sibilancias en la adolescencia que aquellos que nunca presentaron sibilancias en años preescolares.

Por otra parte, aquellos que comenzaron a presentar sibilancias entre 2 y 5 años tuvieron más probabilidad de tener persistencia de los síntomas.¹¹⁰

En reporte más reciente, *Sigurs* demostró fuerte asociación entre bronquiolitis severa VRS en el primer año de vida, mayor prevalencia de asma (20 pacientes de 46 - 43% -) y una mayor sensibilización alérgica a los 13 años de vida. Estos pacientes también tuvieron niveles de función pulmonar disminuidos en relación al grupo control al llegar a la adolescencia.¹⁶⁷

7.1.1 Referencia al estudio de Tucson.

El estudio prospectivo longitudinal de *Tucson*, Arizona, estudia una cohorte de 1246 niños a partir de 1980. Sus reportes: *Martínez* 1995,¹⁸ *Stein* 1997,¹⁰⁹ *Taussig* 2003,²² y *Morgan* 2005,²¹ hacen significativa contribución a la historia natural de las sibilancias y del asma. El trabajo está metodológicamente diseñado para minimizar o evitar las dificultades de estudios iniciados con anterioridad, como señalan sus propios autores. Los primeros índices predictivos de asma, también son fruto del trabajo de este grupo (ver en este capítulo, acápite 9).

En el primer reporte, *Martínez* y colaboradores en 1995, exponen los datos disponibles de 826 niños, seguidos desde recién nacidos hasta los primeros seis años de vida; comprobaron que el 33.5 % de los niños, presentaron al menos un episodio de sibilancias antes de la edad de 3 años; y el 59 % fueron asintomáticos a la edad de 6 años. Figura 5 (anexo I.12).¹⁸

En primeros resultados, sólo en el 40 % de los niños es que los episodios de sibilancias precoces, antes de la edad de 3 años, parecen relacionados con una predisposición a asma clásica (antecedentes atópicos familiares, IgE séricas elevadas). Estos autores encontraron relación significativa entre el riesgo de sibilancias persistentes y el nivel de IgE en suero a los 9 meses de edad, lo cual sugiere que durante el primer año de vida en niños con sibilancias persistentes algunas formas de sensibilización mediada por IgE, pueden ocurrir, contribuyen a la producción de episodios de sibilancias temprana y pueden predisponer una evolución hacia el asma.

Podemos apreciar que niños con historia de episodios de sibilancias persistentes, tuvieron reducción significativa de la función pulmonar ($V_{\text{máx}} \text{ CRF}$) a la edad de 6 años. Este deterioro en la función de la vía aérea es consistente con alteraciones de la función pulmonar reportada en niños mayores con asma, los datos hasta este reporte, no permiten dilucidar los mecanismos de déficit en la función pulmonar; los resultados sugieren que en este grupo de niños, el deterioro no es causado por anomalías iniciales en la función respiratoria sino más bien puede reflejar « los efectos crónicos de lesiones no específicas en la vía aérea ».¹⁸

En relación a esta posibilidad, otros autores también señalan que es posible que en los niños con episodios de sibilancias persistentes y elevados niveles de IgE en suero se asocie inflamación crónica, HRB y anomalías en el desarrollo de vías aéreas.⁵⁶ Esta asociación puede ayudar a explicar por qué niños con comienzo tardío de sibilancias, niveles de IgE normal a los 9 meses y sólo ligeramente elevadas a los 6 años, tuvieron función pulmonar a los 6 años dentro de límites normales.

En el reporte de este grupo, en el 2003, los niños que tuvieron episodios de sibilancias en los primeros 2, 3 años de la vida (asociadas a función pulmonar disminuída previo a los episodios de infección respiratoria, tabaquismo durante el embarazo y madres jóvenes), no tuvieron entre los 6 y 11 años más probabilidades de tener sibilancias que los que no las presentaron durante los primeros años.²²

En correspondencia con las observaciones iniciales, el equipo de trabajo comunica que el grupo de pacientes que continúa con sibilancias persistentes después de los 3 años, estuvo constituido a los 6 años de vida por pacientes no atópicos (40 %) y por atópicos (60 %). El comportamiento clínico de los no atópicos, estuvo relacionado con infecciones comprobadas por VRS, cuya probabilidad de continuar con episodios de sibilancias, disminuye después de los 11 años; estos niños no tuvieron más posibilidades de ser atópicos que los que tuvieron infecciones respiratorias no VRS;

sin embargo, sí se distinguen de estos por tener a los 6 y 11 años, prueba de broncodilatación parcialmente reversible. El subgrupo de atópicos que tuvieron sibilancias desde antes de los primeros 3 años de vida, presentaron los más bajos niveles de función pulmonar y los mayores niveles de IgE a los 6 y 11 años de edad.²²

En el 2005, *Morgan* comunica hasta la adolescencia la evolución de los fenotipos de sibilancias que identifican al grupo de *Tucson*: « los que nunca sibilan », « los pacientes con sibilancias precoces transitorias », « los pacientes con sibilancias de comienzo tardío », y « los pacientes con sibilancias persistentes »²¹ (ver acápite 8 de este capítulo).

Los autores advierten que a los 2.4 meses de vida, la función pulmonar de los niños que nunca sibilan, la de los pacientes con sibilancias persistentes, y la de los pacientes de comienzo tardío, no fueron significativamente diferentes. Sin embargo, los persistentes tuvieron reducción significativa de la función pulmonar a la edad de 6 años. El subgrupo de atópicos con sibilancias persistentes, presentaron los más bajos niveles de función pulmonar a los 11 y 16 años de edad.

De otra parte, los pacientes con sibilancias precoces transitorias, mantuvieron flujos significativamente disminuídos que no se modificaron ni a los 6, ni a los 16 años de seguimiento. La función pulmonar de los que comienzan a tener episodios de sibilancias tardíos, no exhibe disminución significativa al final del seguimiento.

El interés de este reporte radica en que confirma que la mayor declinación de la función pulmonar tiene lugar entre los 3 y 5 años; al mismo tiempo que caracteriza desde el nacimiento hasta la adolescencia al grupo de pacientes con mayor pérdida de función pulmonar, asociada a factores de riesgo. El estudio también identifica fenotipos de pacientes que pudieran ser susceptibles de evolucionar hacia enfermedad pulmonar obstructiva crónica posteriormente.²¹

En poblaciones de niños seguidos desde los primeros años de vida: el comienzo de episodios severos, recurrentes de obstrucción bronquial y la sensibilización alérgica, en los primeros 3 años

de vida, pueden ser un importante factor de riesgo de severidad y de disminución de función pulmonar hacia la adolescencia. De otra parte, también el comienzo de sibilancias después de los 2 años de edad, asociadas a la existencia de antecedentes familiares de asma y personales de atopia (elevación de IgE séricas totales, presencia de pruebas cutáneas positivas hacia los 2, 3 años de vida) son hasta nuestros días, los mejores índices para predecir que el asma estará presente en la adolescencia.

7.2 Historia natural del asma persistente.

Los estudios longitudinales más largos, permiten abarcar de forma más completa las posibilidades evolutivas en la historia natural del asma (inicio, remisión, recomienzo, persistencia, severidad).^{18,19,21,22,28,72,150,169,171,172} Figura 6 (anexo I.13).

Sears evaluó la función pulmonar en niños desde los 9 años hasta la edad de 26 años; los resultados revelan que los niños asmáticos tuvieron los niveles más bajos de la relación VEF_1/CVF en cada evaluación, durante la niñez, la adolescencia y la vida adulta.²⁸ *Sears* confirma que esta disminución de la función pulmonar ya está presente a los 9 años y refiere que independientemente de la severidad de los síntomas no observa pérdida de la función pulmonar después de los 9 años. Otros estudios coinciden en afirmar que la disminución de la función pulmonar en el niño, no es consecuencia de la actividad de la enfermedad en años escolares, puesto que esta baja función ya está presente a los 6 años, y persiste al llegar a la edad adulta.^{171,172}

Las observaciones de *Covar* se insertan en el estudio de *CAMP* (*Childhood Asthma Management Program*), figura 6. Aunque *CAMP* no reporta en los grupos de estudio disminución significativa en el porcentaje de valor predicho para VEF_1 (pre - posbroncodilatador). *Covar* comunica que detectó escondidos en los “valores de las medias”, un subconjunto de pacientes que presentaban reducción en su función pulmonar en el transcurso del tiempo (con al menos 1 % de pérdida por año del porcentaje de valor predicho posbroncodilatador), concluyen que es posible que en estos

pacientes los procesos de remodelación tisular podrían ser más agresivos. Sin embargo, estos pacientes no tuvieron evidencia clínica de enfermedad más severa. Covar plantea la necesidad de minimizar factores de riesgo desde los períodos críticos del desarrollo.²⁹

En el mismo sentido, Rasmussen reporta que un subgrupo de pacientes del estudio de 9 a 26 años, presentan pérdida progresiva de la reversibilidad posterior a prueba de broncodilatación (marcador funcional de remodelación tisular). El autor comunica que los factores de riesgo que se asociaron con esta disminución progresiva fueron la HRB y el sexo masculino (asociado a comienzo temprano de asma).⁷²

Los mecanismos involucrados en la significación clínico pronóstica de la HRB en la historia natural del asma, aún no están totalmente esclarecidos (6.2.3). Los estudios que miden los resultados del tratamiento a largo plazo con corticosteroides inhalados y función pulmonar, en niños de edad escolar, también describen la evolución del asma persistente. Los trabajos demuestran que los corticosteroides tienden más a limitar que a revertir los procesos relacionados con la remodelación tisular, una vez que estos se han establecido.^{173,174}

El estudio de *Strachan* y colaboradores sigue durante 33 años una población de 18559 niños, con evaluaciones intermedias a los 7, 11, 16 y 23 años.¹⁶⁹ De los niños que tuvieron episodios de sibilancias entre 0 y 7 años, el 35% cesaron de tenerlos antes de los 6 años, sin recidiva posterior; el 25% tuvieron asma, hasta los 7-10 años, la que desapareció, sin recidiva ulterior; el 22% presentaron un asma persistente en la edad adulta, pero con intervalos libres en el curso de la infancia o adolescencia y sólo el 5% de estos pacientes tuvieron asma persistente hasta la edad adulta sin intervalo libre. Este último resultado, similar al reportado por *Phelan* y colaboradores, en su estudio prospectivo de 42 años en Melbourne.¹⁹ Se puede inferir también de los resultados del estudio de *Strachan*, que una vez presentadas las manifestaciones de sibilancias en los

primeros años, el riesgo de tener asma a los 33 años será más elevado si las manifestaciones son observadas tardíamente en la infancia.¹⁶⁹

de Marco, en trabajo de amplio rango multinacional (*ECRHS: European Community Respiratory Health Survey*), estudia la historia individual del asma de 18156 sujetos, desde la edad de 0 a 44 años.¹⁰ Este grupo de trabajo, brinda información sobre los determinantes de incidencia y remisión de asma, ellos reportan:

- La exposición a niños mayores temprano en la vida estuvo asociada con un riesgo reducido de desarrollar asma en cualquier momento de la vida, y con un incremento en la tasa de remisión del asma en la niñez.
- Las infecciones respiratorias tempranas y severas, fueron fuerte factor de riesgo para que el asma comience en cualquier momento de la vida del sujeto.
- La historia en los padres de asma y alergia, fue asociada con mayor riesgo de desarrollar asma a través de la vida, y con peor pronóstico del asma en la niñez y en la vida adulta.

El autor señala que la predisposición genética y la exposición a agentes infecciosos, son los determinantes más importantes y tempranos que influyen en el desarrollo de asma ulterior. Indica que la temprana exposición a factores infecciosos puede proteger contra asma o incrementar el riesgo de comienzo de la enfermedad en los genéticamente susceptibles y en los no genéticamente susceptibles. La dirección que tomen los efectos de infecciones tempranas dependerán de: factores del huésped, severidad de la infección, órgano involucrado, tipo de microorganismo, duración y tipo de exposición. Concluyen que la exposición a agentes infecciosos parece ser capaz de promover o suprimir procesos antiinflamatorios, no relacionados con la IgE, la cual puede parcialmente interferir con una adquirida predisposición para asma.¹⁵⁰

En los últimos años se promueve la realización de estudios nacionales y regionales, con el propósito de determinar la prevalencia de sibilancias en niños de 12 a 15 meses de edad y los factores de riesgo asociados al comportamiento de los diferentes patrones de sibilancias. La intención de estos esfuerzos es identificar a los fenotipos con riesgo de progresar hacia asma persistente, susceptibles de intervención temprana.¹⁷⁵

El estudio cohorte de *Muiño* en Brasil,¹⁷⁶ estudia desde el nacimiento hasta la adolescencia, la prevalencia de patrones de sibilancias (transitorios, persistentes, comienzo tardío) y su asociación con variables independientes: sexo, color, asma o tabaquismo durante el embarazo, lactancia materna, infecciones respiratorias/diarreas durante el primer año de vida, antecedentes familiares de asma/alergia, y de rinitis/eczema diagnosticadas por un médico. En su cohorte de 897 adolescentes, describe que los transitorios tuvieron una prevalencia de 43.9%, los persistentes de 6.4%, y los de comienzo tardío 3.3%, a los 12 años de seguimiento.

El fenotipo transitorio fue más frecuente en familias con bajos ingresos, niños con menor duración de lactancia materna, niños con historia de infecciones respiratorias durante el primer año de vida, y niños con antecedentes familiares de asma. El patrón persistente fue más prevalente en varones, en niños cuyas madres tuvieron asma en el embarazo, en niños con infecciones respiratorias durante el primer año de vida, y antecedentes familiares de asma. El tardío fue más frecuente asociado a antecedentes familiares de asma, rinitis y eczema diagnosticadas por un médico a los 10 y a los 12 años, y baja frecuencia de infecciones respiratorias en el primer año de vida. En los resultados se puede apreciar que la historia familiar de asma, habitualmente asociada a asma persistente, no distingue los fenotipos observados.¹⁷⁶

La prevalencia media de sibilancias (≥ 3 episodios de sibilancias) por año, en el niño pequeño, es mayor en América Latina (40.2%), en relación a Europa (34.1%). Esta región de América registra

formas clínicas más graves, con mayor necesidad de hospitalización.¹⁷⁷ Al mismo tiempo, se advierte incremento del asma no atópica en países subdesarrollados.²⁴

La historia natural de los episodios de sibilancias y del asma, abarca todas las posibilidades que pueden subyacer al comportamiento de la vía aérea. La historia del asma persistente, describe la evolución de los fenotipos de sibilancias desde temprana edad. La divergencia clínica de estos fenotipos, estimula a comprender la significación clínico-pronóstica de la intervención precoz.

8. Evolución de los conceptos (fenotipos) de asma de edad preescolar.¹⁷⁸

La descripción de los fenotipos clínicos de asma de edad preescolar, fundamenta la utilidad práctica de los conceptos de bronquiolitis aguda del lactante y de asma del niño de dos años.

Los conceptos de asma de edad preescolar surgen de las experiencias de diferentes grupos de trabajo y fraguan en el consenso y la necesidad de la práctica médica, en su empeño por inferir desde los primeros años de vida, las probabilidades evolutivas y pronósticas que tendrán las primeras manifestaciones clínicas de obstrucción bronquial. Los estudios muestran la evolución de los conceptos de asma de edad preescolar desde 1976 hasta el 2008. Figura 7 (anexo I.14).

Al revisar la evolución de estas definiciones o conceptos de asma de los primeros años de vida, se hacen presente las afirmaciones de *McIntosh* en los años setenta, en el sentido de que al reflexionar sobre el contexto en que nace la historia natural de los episodios de sibilancia y del asma, apreciamos que resulta difícil subdividir en rango de edades la etapa preescolar de la vida. Las investigaciones son fiel testimonio de que la peculiar vulnerabilidad que brindan todos estos años, pueden definir el pronóstico y la evolución natural del asma posteriormente.

En 1976, *McIntosh* escribió: « El término de bronquiolitis es habitualmente reservado al síndrome crisis de disnea silbante, cuando tiene lugar en el niño de menos de 12 meses. Más allá el síndrome es llamado bronquitis disneizante, bronquitis asmátiforme, o simplemente asma. La

enfermedad evoluciona de forma continua en las diferentes edades de la infancia y no existe edad precisa a la cual podamos marcar el paso de la bronquiolitis al asma ». ¹⁷⁹

La presentación más habitual de los episodios de sibilancia en el niño menor de dos años es la bronquiolitis aguda viral y en el contexto de los primeros episodios, resulta imposible diferenciar la bronquiolitis de la crisis de asma desencadenada por la infección viral, que comienza en vías aéreas superiores. ¹⁴

Principalmente hasta los años ochenta, fueron utilizadas múltiples denominaciones para caracterizar en la práctica clínica las manifestaciones de obstrucción bronquial intermitente en los primeros años, (aún algunas de estas denominaciones son utilizadas en la actualidad) entre las más empleadas encontramos:

« Bronquitis asmática »

« Bronquitis asmatiforme »

« Bronquitis disneizante con sibilancias »

« Bronquitis recidivantes disneizante con sibilancias »

« Bronquiolitis recidivantes »

« *Asthmatoid bronchitis* »

« Tos equivalente de asma »

« *Cough variant asthma* »

« *Wheezing bronchitis* »

« *Wheezing toddler* »

« *Happy wheezer* »

« *Bébé siffleur heureux* »

« *Syndrome VAW (Virus Associated Wheezing)* »

« *Syndrome WAVE (Wheezing Associated Viral Episode)* »

« Síndrome Obstructivo Bronquial Difuso »

« Síndrome Obstructivo Espiratorio Recidivante (SOER) »

« Síndrome asmático »

Para entonces, surge la preocupación creciente ante la posibilidad real de subdiagnosticar y por ende subtratar el asma desde edades tempranas, pues pacientes con episodios de sibilancias desde los primeros años, eran susceptibles de evolucionar hacia el asma. De esta necesidad práctica emergen los primeros términos propuestos por *Geubelle* y por *Tabachnick - Levison*, como definiciones más precisas de asma del niño en los primeros dos años de vida.

Para *Geubelle*, 1981: « el asma del niño de dos años, forma parte del síndrome obstructivo espiratorio, el cual él define por tres criterios clínicos: la disnea, sobre todo espiratoria; la respiración ruidosa y silbante que si es audible a distancia sin la ayuda de un estetoscopio él denomina *wheezing*; y la tos seca o productiva que puede preceder, acompañar o más raramente seguir a la disnea ». ¹⁸⁰

También en 1981, *Tabachnick y Levison*, proponen en *Toronto* una segunda definición de asma del niño de dos años: « considerar como asma todo episodio disneico con sibilancias que se produce al menos 3 veces antes de la edad de dos años, cualquiera que sea la edad de comienzo, la existencia o no de antecedentes familiares de atopia, la causa aparentemente desencadenante y la frecuencia de los episodios sibilantes ». ⁶

El estudio de *Tucson*: *Martínez* 1995, ¹⁸ *Stein* 1997, ¹⁰⁹ *Taussig* 2003, ²² *Morgan* 2005, ²¹ es el que más participación tiene en la evolución conceptual del asma de edades preescolares. En 1995, los autores describen los primeros fenotipos de sibilancias, acorde a la presencia o ausencia de sibilancias en los primeros tres años, y en el año previo al sexto año de vida. Describen: los niños que nunca sibilan (*never wheezer*); los pacientes que tuvieron al menos una enfermedad respiratoria baja asociada a sibilancias en los primeros tres años de vida, pero no reportaron más

sibilancias a los seis años de vida: pacientes con sibilancias precoces y transitorias (*transient early wheezing*); pacientes que no tuvieron enfermedad respiratoria baja asociada a sibilancias en los primeros tres años de vida, pero sí reportaron sibilancias a los seis años de vida: pacientes con sibilancias de comienzo tardío (*wheezing of late onset*); y aquellos pacientes que tuvieron al menos una enfermedad respiratoria baja asociada a sibilancias en los primeros tres años de vida, y reportaron sibilancias a los seis años de vida: pacientes con sibilancias persistentes (*persistent wheezing*).¹⁸

Stein en 1997, en estudio derivado del grupo de *Tucson*, identifica tres fenotipos de asma en el niño a la edad de tres años, edad en que tiene lugar la primera evaluación de su estudio: el *wheezing* precoz y transitorio, limitado a los tres primeros años de vida (no asociado a una hiperreactividad bronquial); el *wheezing* no atópico del niño preescolar (asociado a una variabilidad del flujo espiratorio pico, pero sin hiperreactividad bronquial); y el *wheezing* o el asma IgE dependiente con *wheezing* persistente, hiperreactividad a la metacolina, variaciones del flujo espiratorio pico y marcadores de atopia.¹⁰⁹

También en 1997, *Silverman* y *Wilson* en su intento, proponen que durante la infancia, no debe generalizarse el empleo del término asma para definir la heterogeneidad fenotípica que caracteriza a los episodios de sibilancia, pues estos presentan diferentes pronósticos evolutivos. Estos mismos autores, después de analizar los diferentes contextos clínicos y los factores favorecedores del asma en la infancia, concluyen que, por el momento no hay otra solución que continuar llamando al asma: asma. A raíz de estas consideraciones, autores exhortan a no subestimar o subnombrar al asma con denominaciones que pudieran retardar el diagnóstico y el tratamiento.

Silverman y *Wilson*, distinguen fenotipos de sibilancias desde las primeras edades de la vida: asma y tabaquismo pasivo, asma posbronquiolitis, asma con alergia IgE dependiente, asma por

anomalías en la estructura de vías aéreas asociadas a anomalías del desarrollo fetal ó a un remodelaje bronquial consecuencia de la inflamación de vías aéreas.^{181,182}

de Blic, al analizar los trabajos que estudian la historia natural de las sibilancias en los primeros años y relacionándola con diferentes factores de riesgo y pronóstico, coincide con el juicio de *Stein*, y plantea que es razonable admitir que los episodios de sibilancia en los primeros años, se producen en una población heterogénea de pacientes, que comprende pacientes de menos de 2 años sin terreno predispuesto y en los que las manifestaciones son transitorias, en parte relacionadas con la acción de las virosis sobre una estrechez excesiva de las vías aéreas o con tabaquismo materno; pacientes asmáticos que serán asmáticos clásicos a la edad mayor de 5 ó 6 años y una población frontera para la cual los factores medioambientales son susceptibles de desencadenar el paso hacia el asma. Expresa también que constituye un desafío futuro conocer mejor la fisiopatología de los episodios de sibilancias y la puesta en evidencia de factores predictivos, incluso genéticos, sobre todo, en este último subgrupo de pacientes.¹⁵¹ Estas observaciones de *de Blic en 1997*, se pueden trasponer perfectamente al reporte del grupo de *Tucson* del 2003.

En el 2001, autores establecen de consenso el concepto de bronquiolitis aguda del lactante: « primer episodio de sibilancias que tiene lugar en período epidémico VRS, en niños de más de un mes y menores de 2 años. La entidad debuta por una rinitis o una rinofaringitis febril o no, que precede de 2 a 3 días la aparición de tos seca, que puede ser quintosa, asociada a disnea obstructiva, polipnea, tiraje, sobredistensión torácica (clínico-radiológica), con estertores sibilantes o subcrepitantes a predominio espiratorio, dados por la obstrucción bronquiolar predominante; en las formas más graves, la auscultación puede ser silenciosa asociada a importante distensión torácica.»⁵ Algunos autores sólo consideran la entidad en los primeros 12

meses de vida.¹⁷⁹ Esta es la presentación habitual o más frecuente de los primeros episodios de sibilancias.

Taussig en el 2003, redescubre los fenotipos de pacientes con episodios de sibilancias que observan en la infancia. A partir de sus resultados, caracterizan tres fenotipos de pacientes: primer grupo, los que presentarán sibilancias de forma transitoria (*transient infant wheezers*); segundo grupo, los no atópicos con sibilancias (*nonatopic wheezers*); y un tercer grupo, los atópicos con sibilancias (*atopic wheezer*), este tercer grupo lo subdividen en los atópicos que tuvieron sibilancias desde los primeros 3 años de vida (*early atopic wheezers*) y los que comenzaron más tardíamente (*late atopic wheezers*).²² En el 2005, el grupo de *Tucson* reporta que las características de la función pulmonar de estos fenotipos clínicos, en edad temprana, determinan la expresión del asma y los niveles de función pulmonar que serán alcanzados durante la infancia y ulteriormente en la vida.²¹

Kurukulaaratchy estudia en los niños que conforman la cohorte de su estudio,¹⁸³ la relación entre fenotipos atópicos e historia de sibilancias en la primera década de vida. Posterior a realizar pruebas cutáneas a los 4 años y a los 10 años definen fenotipos atópicos: los no atópicos (*never atopic*); los atópicos tempranos (*early childhood atopic*); los atópicos tardíos (*delayed childhood atopic*); y los atópicos crónicos durante la infancia (*chronic childhood atopic*). Al relacionar estos fenotipos con la ocurrencia de sibilancias, encuentran que el fenotipo al que denominan atópicos crónicos, se ratifica de forma significativa como el que exhibe mayor morbilidad relacionada con su enfermedad. En este, las sibilancias tuvieron asociación con el sexo masculino, eczema precoz, historia familiar de eczema y temprana exposición al tabaco. En los no atópicos, las sibilancias se relacionaron con predisposición genética (asma materna), y factores medioambientales (tabaquismo en los padres, e infecciones del tracto respiratorio). En los atópicos tardíos, las sibilancias se relacionan con el asma materna, la historia familiar de urticaria, y la tenencia de

perros en el hogar. Los autores afirman que la relación entre sibilancias en la infancia y atopia permanece incierta.¹⁸⁴

Bacharier en el 2007 reporta las sibilancias intermitentes severas (*severe intermittent wheezing*). El autor refiere que esta nueva categoría de sibilancias no había sido reconocida con la clasificación de severidad de las guías prácticas que ellos emplean.¹⁸⁵ El fenotipo comprende a niños pequeños con sibilancias, sobre todo, asociadas a infecciones respiratorias agudas, cuya frecuencia de asma en el año precedente fue consistente con asma intermitente, con limitación de la actividad ≤ 2 veces al mes. Refieren que estos niños exhibían significativa morbilidad (síntomas nocturnos y diurnos que interfieren sus actividades normales, exacerbaciones severas, asociados a alta prevalencia de rasgos atópicos). En esta cohorte de 238 niños preescolares, identificaron un subgrupo con enfermedad más severa (el 60 %), alta incidencia de visita a urgencias, hospitalizaciones, e índice predictivo de asma « modificado por *Guilbert* » positivo.¹⁸⁵

El consenso del 2008 para el diagnóstico y tratamiento del asma en la infancia (cuyo primer autor es *Bacharier*), reconoce 4 patrones diferentes de sibilancias recurrentes en pacientes pediátricos: las sibilancias transitorias, las sibilancias no atópicas, el asma persistente, y la categoría ya referida: sibilancias intermitentes severas. Anexo I.15. Este consenso: *Practall* 2008, abarca la literatura médica hasta junio del 2007.²⁴

Posteriormente, *Henderson* en el 2008, en una cohorte de 6265 niños, identifica 6 fenotipos de sibilancias en los primeros 6 años 9 meses de vida. Figura 8 (anexo I.16).¹⁸⁶

Este trabajo define dos fenotipos no descritos previamente: la sibilancia precoz prolongada (*prolonged early wheeze*), y la sibilancia de comienzo intermedio (*intermediate onset wheeze*).

Se puede apreciar que la sibilancia precoz transitoria tuvo una prevalencia del 50-60 % hasta los 1.5 años, declinando a más baja prevalencia a partir de los 3.5 años; a diferencia de esta, la

sibilancia precoz prolongada tuvo su pico de prevalencia de 65 % a los 2.5 años, declinando hacia la prevalencia más baja a partir de los 5 años y 9 meses.

La sibilancia de comienzo intermedio tuvo baja prevalencia a los 18 meses y después asciende rápidamente y registra mayor prevalencia a partir de los 3.5 años. Figura 8.

El trabajo también describe la asociación de estos fenotipos con atopia, función pulmonar e hiperreactividad bronquial a los 7 a 9 años de edad. Figura 9 (anexo I.17).¹⁸⁶

Los fenotipos precoz transitorio y prolongado, no estuvieron asociados con atopia. Los de comienzo intermedio y tardío, exhibieron más fuerte asociación con atopia. Describen que la asociación con la atopia, fue intermedia para el persistente.¹⁸⁶

En relación a la asociación de los fenotipos con la función pulmonar e hiperreactividad bronquial, refieren que la mayor disminución de FEV₁ y FEF 25-75%, estuvo asociada con el precoz prolongado, el comienzo intermedio y el persistente. La mayor HRB, la exhibieron los fenotipos de comienzo intermedio y tardío. Figura 9.

En relación al estudio de *Tucson*, se aprecian diferencias evolutivas en estos fenotipos. En *Tucson*, el persistente e inicio tardío, tienen más fuerte asociación con la atopia; de otra parte, constatan que el persistente y el transitorio, tienen más fuerte asociación con la disminución de la función pulmonar a los 6 - 11 años.²²

El trabajo de *Henderson*, cambia este paradigma, permite conocer que el comienzo intermedio, estuvo más fuertemente asociado con atopia e HRB, y aunque este fenotipo pudiera incluirse en el persistente que define *Tucson*, en *Henderson* el persistente estuvo menos fuertemente asociado con atopia que el intermedio o comienzo tardío. El intermedio y el persistente comparten igual disminución de la función pulmonar.¹⁸⁶

También, a diferencia de la caracterización que consensa *Practall* 2008 del persistente, *Henderson* sugiere que las sibilancias persistentes pueden representar un fenotipo complejo consecuencia de

las interacciones genoma - medioambiente (alergenos, virus, etc), en circunstancias de extrema vulnerabilidad del sistema respiratorio (debe comprenderse que en esta vulnerabilidad están esencialmente comprendidos: el desarrollo pulmonar y la maduración de la respuesta inmune). Plantean que este fenotipo involucra diferentes componentes fisiopatológicos dados por cambios estructurales y funcionales modificados por procesos inflamatorios, y que variantes genéticas en la respuesta inmune pueden influenciar durante la infancia temprana, el riesgo de desarrollar sibilancias atópicas. Para estos autores, el fenotipo persistente representa una mezcla de comienzo precoz de las sibilancias, anomalías estructurales en vías aéreas, y sibilancias con atopia.¹⁸⁶

Los conceptos de asma de edad preescolar son fenotipos clínicos que describen la historia natural de las sibilancias y del asma. En los estudios debe comprenderse que al final de cada período que se evalúa o corte transversal, la heterogénea caracterización que se brinda del fenotipo tiene carácter retrospectivo.

Al apreciar en perspectiva el surgimiento del asma desde edad preescolar, se aprecia que los fenotipos clínicos comprenden una heterogénea población de niños con episodios de sibilancias que divergen desde los primeros años. En la marcha prospectiva que describe la práctica médica, los transitorios, los no atópicos y los atópicos que comienzan a expresarse después de los 18 meses de vida, o de forma paulatina, sólo pueden ser discriminados de forma retrospectiva y no cuando tratamos.

Los trabajos confirman que la edad es uno de los determinantes más fuertes del fenotipo de asma, y que el asma de edad preescolar involucra elementos de fisiopatología, determinantes de la expresión fenotípica y pronóstica del asma en edades posteriores de la vida.^{21,24}

Teniendo en cuenta estas certezas, y que los episodios de sibilancias (atópicas y no atópicas) registran la mayor incidencia y prevalencia en edades tempranas de la vida,²¹ la defensa del término Asma de Edad Preescolar en una población heterogénea de pacientes^{181,182} (partiendo del

concepto de asma del niño de dos años)⁶ tiene significación clínico pronóstica y debe ser actitud imprescindible en la temprana caracterización de los fenotipos clínicos de sibilancias.

Esta evolución de conceptos, reafirma la vigencia del ejercicio de consenso del segundo capítulo del estudio, el cual reconoce la utilidad práctica de los conceptos de bronquiolitis aguda del lactante y de asma del niño de dos años, en la organización, caracterización y terapéutica de los pacientes desde sus primeros episodios de sibilancias.

9. Utilidad práctica del concepto de asma del niño de dos años.

El asma desde su surgimiento es una condición heterogénea y progresiva, particularmente para los que expresan formas severas.¹²⁷

En la práctica, la caracterización prospectiva de los niños con episodios de sibilancias en los primeros años, en función de su evolución posterior, continúa siendo difícil. No existen marcadores biológicos absolutos, disponibles para predecir el pronóstico evolutivo de un niño en particular. Por razones éticas, la evaluación del fenotipo inflamatorio en vías aéreas en los primeros años es difícil.

La aplicación de índices predictivos de asma atópica, también resulta difícil. Los marcadores fenotípicos de atopia, pueden expresarse paulatinamente en el curso de los primeros años de vida; años en que el papel de los alérgenos como factores precipitantes de sibilancias es menor que el de las infecciones virales. De otra parte, los estudios advierten un subgrupo de niños sin atopia en el que las complejas interacciones genético medioambientales, pueden favorecer su evolución hacia el asma.

Los estudios sobre la evolución natural, pronóstica de las sibilancias y del asma, evidencian que más de dos tercios de los asmáticos desarrollan síntomas antes de la edad de tres años; que la mayor declinación de la función pulmonar tiene lugar entre 3 y 5 años; y que en esta etapa de la vida, comienza a fraguarse el fenotipo (severidad y persistencia) del asma.^{21,48}

Basados en estas evidencias es que los grupos pediátricos reconocen la utilidad práctica de las definiciones de bronquiolitis aguda del lactante⁵ y de asma del niño de dos años.⁶ Estas definiciones, no contradicen lo expuesto en el tomo III del libro de Pediatría de autores cubanos, referente a bronquiolitis aguda del lactante y a síndrome obstructivo bronquial difuso.^{124,187}

Estas definiciones, no son sinónimo de asma persistente, ni índices predictivos de asma atópica; ellas son definiciones clínicas que facilitan guiar de forma precoz la gestión diagnóstico-terapéutica desde los primeros episodios de obstrucción bronquio-bronquiolar.

El concepto de asma del niño de dos años establece una intervención con propósitos de nivel pronóstico. Es un concepto estratégico, pues constituye un punto de decisión que organiza la práctica, y permite en el ejercicio médico, desplazar a etapas tempranas de la vida los principios del seguimiento a largo plazo del asma. El manejo a largo plazo comienza con el diagnóstico, con la apreciación de factores que pueden influenciar el pronóstico de la enfermedad (caracterización de los determinantes fenotípicos), y con la evaluación de la severidad.^{24,27}

La naturaleza eminentemente clínica de la definición de asma del niño de dos años, exige la necesaria búsqueda de alternativas diagnósticas como causas de trastornos obstructivos diferentes de asma (lo cual lleva implícito la utilidad del pensamiento endoscópico y de la broncoscopia clínica, para reevaluar la posibilidad de causa orgánica responsable o favorecedora de las manifestaciones clínicas); de otro lado, el reconocimiento clínico (historia clínica) del contexto atópico. Este ejercicio evita los subdiagnósticos y el retardo en el tratamiento, tanto del asma como de otras entidades que deben ser descartadas o diagnosticadas; permite que la evolución natural del asma transcurra desde su surgimiento lo mejor tamizada posible.

En la práctica, el diagnóstico de asma del niño en los primeros dos años propone dos desafíos fundamentales: NO desconocer una causa orgánica responsable de la sintomatología a esta edad; y de otro lado, predecir la persistencia o el carácter transitorio de los episodios de sibilancias.

Debido a las peculiaridades de la fisiología pulmonar, sobre todo, en los primeros dos años de vida, toda afección que dificulte la evacuación normal de las secreciones, genera una inflamación bronco-bronquiolar que acentúa aún más el estrechamiento de la vía aérea y es también susceptible de inducir sibilancias.^{27,151,188-190} Anexo I.18.

Teniendo en cuenta que el asma es fruto de una herencia poligénica multifactorial, con variabilidad individual en su fisiopatología y expresión clínica heterogénea, la caracterización de los determinantes fenotípicos: evaluación de los factores de riesgo-pronóstico y el reconocimiento de los factores desencadenantes de los episodios de obstrucción bronquial (genética, severidad, evaluación del estado atópico, infecciones virales, ejercicio, tabaquismo, etc), se hace indispensable en el control del medioambiente y en la educación de familiares. Esta acción se dirige a identificar y minimizar determinantes medioambientales que pueden influenciar el pronóstico de la enfermedad, en estos períodos críticos del desarrollo.^{10,24,29}

La atopia es el factor predictivo que más fuertemente se involucra en el desarrollo de asma persistente a cualquier edad, se afirma que el diagnóstico de asma a edad preescolar es eminentemente un diagnóstico clínico de exclusión, asociado al reconocimiento y caracterización del contexto atópico.^{18,27,117,122,151,158,187,190-192} Anexo I.19.

En el paciente menor de 2 años con episodios de sibilancias recidivantes, las pruebas cutáneas son poco sensibles y no se justifica su prescripción sistemática. En ellos la hiporreactividad cutánea a los alérgenos es conocida, dificulta y hace controversial la interpretación de las pruebas. La ausencia de sensibilización IgE-dependiente, o sea, la respuesta negativa a las pruebas cutáneas en esta edad, no excluye ni el diagnóstico de asma ni la realización de exámenes alergológicos posteriores, pues la frecuencia de la alergia aumenta con la edad. En el asmático, el por ciento de sensibilizaciones IgE-dependientes es inferior a 20 % antes de la edad de 3 a 4 años.¹⁵⁸

Aunque no existe consenso establecido al respecto, los estudios resaltan particular interés en realizar por manos bien entrenadas, pruebas cutáneas precoces en niños que presenten: importante contexto familiar de atopia, manifestaciones clínicas personales de enfermedad atópica, exacerbaciones fuera de todo contexto de infección respiratoria viral, un medioambiente personal rico en alérgenos y síntomas evocadores de reacción alérgica, particularmente, alimentaria.¹⁹¹

9.1 Breve referencia a los índices predictivos de asma.

A partir del estudio de *Tucson*, *Castro-Rodríguez* y colaboradores, evalúan el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares, mediante el « índice predictivo de asma » o « Criterios de *Castro-Rodríguez* ». ¹⁹³

Este índice incluye que deben reportarse tres episodios de sibilancias en el año precedente a la evaluación, un criterio mayor (historia de asma en los padres o dermatitis atópica diagnosticada por un médico) y dos criterios menores (eosinofilia en sangre periférica, sibilancias lejos de infección respiratoria, rinitis alérgica). Los autores describen que más del 75 % de los niños con índice positivo antes de los 3 años, tuvieron síntomas consistentes con asma activa entre los 6 y 13 años. ¹⁹³

Posteriormente, *Guilbert* y colaboradores elaboran un índice predictivo de asma « modificado », para pacientes con alto riesgo de desarrollar o continuar con asma en edad escolar. Este índice « más refinado » (como lo nombran algunos autores), está conformado por cuatro episodios de sibilancias en el año precedente a la evaluación, un criterio mayor (historia de asma en los padres, dermatitis atópica diagnosticada por un médico, o evidencia de sensibilización a aeroalérgenos) y dos criterios menores (eosinofilia ≥ 4 % en sangre periférica, sibilancias lejos de infección respiratoria, evidencia de sensibilización a alimentos). ¹⁹⁴

Piipo Savolainen, establece según su estudio otro índice predictivo de asma atópica. ¹⁹⁵ El índice incluye en sus criterios mayores: diagnóstico médico de asma en alguno de los padres, diagnóstico

médico de dermatitis atópica en los primeros años de vida y/o alergia a alimentos, y tabaquismo familiar, sobre todo, materno. Entre los criterios menores: sensibilidad alérgica a neumoalergenos (pruebas cutáneas positivas o IgE específicas), sibilancias asociadas a virus distintos del VRS en los primeros tres años de la vida, y eosinofilia periférica $\geq 4\%$ en los primeros años de la vida. En este trabajo, 130 pacientes hospitalizados menores de dos años conforman la muestra del estudio, 54 fueron hospitalizados por bronquiolitis aguda: 22 pacientes VRS (edad media de 6 meses), y 32 pacientes no VRS, de estos se tomaron en consideración sólo 22, por estar fuera de la estación de epidemia VRS (edad media de 13 meses). Reportan tras 20 años de seguimiento, que en este último grupo, el asma fue más frecuente en la vida adulta. En este grupo de mayor edad, 10 pacientes ya presentaban al momento de ser hospitalizados, antecedentes de sibilancias, y tenían rasgos atópicos (historia familiar de asma, IgE total elevada en suero, y temprana sensibilización a aeroalergenos).¹⁹⁵ Debe señalarse que en estos años no era habitual en las epidemias hacer estudios dirigidos a detectar RV.

Estos autores refieren que sus índices predictivos de asma evalúan el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares. Debe percibirse que en realidad, estos índices predictivos de asma permiten definir el riesgo de pacientes atópicos con sibilancias recurrentes de desarrollar o continuar con asma. En este contexto, y teniendo en cuenta que el 85 % de los asmáticos en edad pediátrica son atópicos, resulta de gran utilidad el desarrollo de índices predictivos de asma en niños atópicos de menos de tres años.

Desde los primeros estudios prospectivos longitudinales, los autores señalan que la severidad de los primeros episodios de sibilancias puede favorecer la evolución hacia el asma ulteriormente. *Devulapalli* en su trabajo del 2008, elabora un índice predictivo de asma, basado en la severidad. Los autores demuestran que la severidad de los primeros episodios de sibilancias y el comportamiento persistente de estas manifestaciones clínicas en los primeros dos años de vida,

constituye un fuerte factor de riesgo, que puede predecir que el asma estará presente a los 10 años.¹⁵²

En este mismo sentido, *Henderson* en su estudio propone con vista a futuros estudios, el interés pronóstico de evaluar desde etapas tempranas de la vida, la asociación de fenotipos clínicos con marcadores de severidad.¹⁸⁶ El empleo simultáneo de índices predictivos de asma atópica y marcadores de severidad, abarcaría en la práctica mayor variabilidad fisiopatológica y clínico pronóstica desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial.

Estos hechos, también reafirman la utilidad del ejercicio de consenso clínico terapéutico del segundo capítulo del estudio. Este consenso organiza la práctica médica entorno a pacientes que exhiben primeros y severos episodios de obstrucción bronquial.

9.2 Apreciación de la severidad del asma en los primeros años.

El manejo del asma a largo plazo, también exige la evaluación de la severidad.²⁷

Autores advierten que resulta difícil evaluar la severidad del asma en lactantes y niños pequeños, puesto que existen guías prácticas que evalúan severidad y recomiendan el manejo de estas edades como pequeñas versiones de niños mayores o adultos; incluso estudios demuestran poca adherencia de los profesionales a estas guías.¹⁹⁶

La guía de la *GINA (Global Initiative for Asthma)* es la que más se utiliza en los ensayos clínicos para evaluar gravedad inicial, como criterio de inclusión de los pacientes, y analizar eficacia de intervenciones terapéuticas escalonadas.^{27,196} No obstante, basados en opinión o consenso de expertos, existen países que consideran más útil clasificar en episódica o persistente la severidad de las manifestaciones clínicas en el niño pequeño.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

La clasificación del asma de edad preescolar que se presenta, se utiliza en el Servicio de Neumología donde tuvo lugar el primer estudio, la misma se aplica a partir del reconocimiento del asma del niño de dos años.

En la práctica, esta clasificación se adapta a la expresión clínica episódica y estacional de las primeras manifestaciones clínicas, desencadenadas por la infección viral. Permite mejor discernimiento entre el asma episódica y persistente. Estos elementos combinan la apreciación precoz y más precisa del comportamiento persistente (principal indicador de severidad a esta edad), asociado a la emergencia paulatina del carácter multifactorial. La evaluación reposa esencialmente en la frecuencia de los síntomas y en la necesidad de medicamentos. Como a cualquier edad, esta evaluación exige ser lo menos subjetiva posible.

Asma intermitente (asma episódica poco frecuente):

- episodios o crisis poco frecuentes - 3 a 4 por año -,
- sobrevienen en período otoño-invernal, entre septiembre y abril,
- entre las crisis el asma no afecta la vida cotidiana, el niño de 2 años está asintomático.

Asma moderada (episódica frecuente):

- las crisis ocurren aproximadamente una vez al mes,
- durante los meses de otoño-invierno,
- síntomas entre las crisis: episodios poco frecuentes y breves de tos (nocturna o al final del día), tos relacionada con los esfuerzos, la excitación o los cambios de tiempo.

Asma severa (persistente):

- crisis frecuentes, más de una vez al mes o al menos una vez al mes,
- síntomas entre las crisis frecuentes (nocturnos, al juego o a la excitación, cambios de tiempo),
- puede haber sibilancias persistentes, y manifestaciones de tos seca diurna y nocturna,
- episodios de sibilancias con o sin disnea que ocurren incluso varias veces por semana fuera de las infecciones ORL, necesitando broncodilatadores,
- necesidad frecuente de broncodilatadores y corticosteroides orales.^{187,197}

Aunque no todos los niños con sibilancias a edad temprana, reúnan los criterios clínicos, alergológicos y funcionales del asma del niño de más edad, los resultados de trabajos clínico-epidemiológicos que registran la frecuencia y el pronóstico de las sibilancias en niños de edad preescolar; y los estudios que develan la inflamación presente en vías aéreas de pacientes con primeros o recidivantes episodios de sibilancias (incluso en períodos libres de síntomas), conducen a afirmar que los porcentajes de niños que mantienen manifestaciones asmáticas después de los episodios de sibilancias en los primeros años de vida, permanecen superiores a la prevalencia del asma, y esta cifra constituye un vínculo real entre episodios de sibilancias del paciente en los primeros años de vida y el asma del niño en edad escolar.^{1,135,187}

Los procesos específicos entre la inflamación y la declinación de la función pulmonar que subyacen en vías aéreas, y definen el pronóstico (persistencia, severidad) del asma, no están totalmente definidos.

Se reconoce que la protección del crecimiento pulmonar contra el efecto de la inflamación durante la infancia y niñez temprana, tiene el único potencial en la estrategia de la profilaxis del asma.⁷⁵

Hasta la actualidad, es la única contribución que podemos hacer para « intentar » influir favorablemente la evolución pronóstica de las sibilancias, del asma y « minimizar » la morbilidad y el riesgo de trastornos obstructivos a edades posteriores.^{25-27,70}

**CAPÍTULO II. EJERCICIO DE CONSENSO CLÍNICO TERAPÉUTICO ANTE
PRIMEROS Y SEVEROS EPISODIOS DE OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL.**

CAPÍTULO II. EJERCICIO DE CONSENSO CLÍNICO TERAPÉUTICO ANTE PRIMEROS Y SEVEROS EPISODIOS DE OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL.

En concordancia con la revolución de aspectos que se relacionan en el surgimiento del asma, con los problemas de logística que crean las epidemias de primeros episodios de sibilancias, unidos al interés que supone la intervención temprana, surgen en la literatura hacia finales de los noventa, y primera década del 2000, los consensos de grupo, nacionales e internacionales, referentes al tema del manejo de las sibilancias en los primeros años de vida.

Este capítulo presenta a través de un estudio descriptivo prospectivo, en dos momentos de observación, el ejercicio de consenso clínico terapéutico ante primeros y severos episodios de sibilancias, que tuvo lugar en el Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital Necker, en París. El ejercicio se fundamentó en la recepción y discusión de la información disponible con la finalidad de confirmar o modificar la aplicación del pensamiento científico, en esa revolución de conceptos encontrados en la literatura.

OBJETIVO

Describir los criterios de hospitalización y el manejo de episodios severos de sibilancias en niños menores de tres años, acorde a recomendaciones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODO

Universo.

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital Necker, en los inviernos de 1998-1999 y de 1999-2000, entre el 1^o de noviembre y el 15 de marzo, respectivamente. Los pacientes fueron hospitalizados por presentar episodios severos de obstrucción bronquio-bronquiolar.

Criterios de inclusión.

- Historia de infección de vías aéreas superiores (rinitis, rinofaringitis), seguida dos o tres días después de signos de obstrucción bronquio-bronquiolar con percepción de sibilancias, y también en algunos casos de subcrepitantes.
- Esta cronología de hechos, asociada a los criterios de hospitalización.
- Antecedentes de episodios de sibilancias: ninguno o dos como máximo.

Muestra.

Después de considerar los requisitos de inclusión, la muestra quedó constituida por 80 pacientes: 46 pacientes fueron ingresados en el invierno de 1998-1999 (grupo A), y 34 pacientes en el invierno de 1999-2000 (grupo B).

Técnica de recolección de datos y fuente de información.

La recolección de los datos se realizó a través de un cuestionario médico; la observación y el seguimiento de los pacientes, a partir de su inclusión en el estudio. Anexo II.1 (ver anexos del capítulo II).

Definiciones.

Para organizar la intervención diagnóstico terapéutica precoz y describir el manejo de pacientes con primeras y severas expresiones de obstrucción bronquial, se utilizaron de consenso las definiciones clínicas de bronquiolitis aguda del lactante (BAL)⁵ y de asma del niño de dos años (A2a).⁶ También se utilizó el término episodio recurrente de sibilancias (ERS), para identificar pacientes con antecedente de un episodio de sibilancias más el que motivó la hospitalización: dos episodios.

Operacionalización de las variables.

Según consenso del servicio donde se desarrolló el estudio, las variables estudiadas se categorizaron de la siguiente forma:

Edad: ≤ 3 meses, > 3 meses y ≤ 6 meses, > 6 meses.

Sexo, según condición biológica: masculino o femenino.

Antecedentes de atopia: antecedentes familiares de primer grado o personal.

Antecedentes de episodio de sibilancias: antecedentes de 0, 1, ó 2 episodios como máximo.

Criterios de hospitalización:

Signos de dificultad respiratoria: frecuencia respiratoria (FR) (FR $> 50/\text{min}$ < 1 año) y (FR $> 40/\text{min}$ ≥ 1 año hasta 2 años, con o sin utilización de los músculos accesorios o signos de lucha (tiraje intercostal, subcostal, supraesternal, aleteo nasal, disociación de los movimientos tóraco-abdominales “*balancement*”), tórax hiperinsuflado con hipersonoridad pulmonar a la percusión, con desaparición o no de la matidez cardiaca, episodios de apnea.

Taquicardia: mayor a 140 latidos por minuto.

Factores de riesgo favorecedores de desarrollar formas severas de la enfermedad: prematuridad, displasia broncopulmonar, laringomalasia, discinesia traqueobronquial, malformaciones congénitas o adquiridas cardiopulmonares, fibrosis quística, deficiencia inmunitaria, según criterios de ingreso.²⁰⁰⁻²⁰²

Saturación arterial de oxígeno (Sat art O₂), medida por vía transcutánea menor de 95%.

Signos radiológicos: características radiológicas que pudieran ser apreciadas en la radiografía anteroposterior o lateral. *Signos de hiperaereación bilateral* (distensión o sobredistensión torácica) en vista radiográfica anteroposterior: descenso de los hemidiafragmas, en la radiografía lateral (no de rutina): aplanamiento, descenso o concavidad de los diafragmas, con bolsón de aire retroesternal y aumento del diámetro anteroposterior; *engrosamiento peribronquial*; con o sin *radioopacidades parenquimatosas*.

Trastornos digestivos, los que pudieran comprometer la hidratación: dificultades en la alimentación, vómitos.

Estos signos clínico radiológicos, en caso de constatarse, fueron criterios de hospitalización.²⁰⁰⁻²⁰²

Otros factores de riesgo de desarrollar formas severas: condiciones socioeconómicas y medioambientales desfavorables.

Tiempo de duración de los síntomas: tiempo en días transcurrido desde el comienzo de los síntomas y la hospitalización.

Tratamientos sintomático y farmacológico: según tratamiento recibido en la hospitalización.

Técnicas y procedimientos.

Procedimientos para los exámenes de laboratorio.

Además del contexto clínico-epidemiológico, se anotaron los exámenes realizados. Los resultados de estudios en secreciones rinofaríngeas, fueron obtenidas por hisopado nasofaríngeo para diagnóstico virológico por técnicas de inmunofluorescencia ELISA, IFD para detectar la responsabilidad del agente causal: *tests* individual VRS, Influenza A, B, Parainfluenza 1,2,3, Adenovirus (sólo se hicieron estudios por inmunofluorescencia). Se realizaron otros exámenes como hemograma con diferencial, eritro, proteína C reactiva.

Procedimientos sobre recomendaciones terapéuticas.

El consenso estuvo presente en los dos momentos de observación del estudio descriptivo; sin embargo, entre los períodos invernales se discutieron y redactaron las recomendaciones terapéuticas para establecerlas como pautas del Servicio de Neumología, en el manejo hospitalario de la bronquiolitis aguda y de primeros episodios de sibilancias. Estas tienen el objetivo de precisar la prescripción de broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos (si necesarios). Para la confección de recomendaciones terapéuticas, se tuvieron en cuenta referencias de trabajo del propio servicio de neumología, y las principales contradicciones existentes entre los diferentes grupos pediátricos encontradas en la literatura. Posteriormente, se incorporaron otros argumentos de interés, puesto que refuerzan la vigencia de este ejercicio de consenso.

Análisis de la información y procesamiento estadístico.

En los dos períodos estudiados, a partir de las muestras observadas de 46 y 34 pacientes respectivamente, se hizo uso del análisis descriptivo de los datos de acuerdo con la variable a la que se deseó aplicar el procesamiento estadístico. Se empleó la prueba de hipótesis de comparación de proporciones, cuyo resultado respecto a la hipótesis considerada se expone mediante el nivel de significación prefijado en el cuerpo de la tabla.

En aquellas comparaciones donde la diferencia no resultó significativa, fue de interés para la investigación valorar el comportamiento porcentual global de la variable en estudio, y para ello se empleó el método inferencial de los intervalos de confianza (para porcentajes), con el objetivo de valorar los límites numéricos entre los que el porcentaje poblacional de interés pudiera encontrarse, habiéndose prefijado de antemano una confiabilidad del 95 %.

RESULTADOS

1. Criterios de hospitalización - características de la población de pacientes.

La muestra total fue de 80 pacientes, los cuales reunieron los criterios de hospitalización e inclusión en períodos invernales, entre el 1^{ero} de noviembre al 15 de marzo, en los inviernos de 1998-1999 (grupo A) y 1999-2000 (grupo B). Los criterios de hospitalización y otras características de la población de pacientes, se describen en las tablas 1- 4 (anexos II.2,II.3,II.4), figura 1 (anexo II.5).

La duración promedio entre el comienzo de los síntomas y la hospitalización fue de 3.37 días en el grupo A y de 3.40 en el grupo B.

1.1 Elementos clínicos - radiológicos de gravedad.

Edad, apnea, otros signos respiratorios, saturación arterial de oxígeno, trastornos digestivos, signos radiológicos.

De la muestra total, se encontraron como pacientes más frecuentes aquellos cuya edad a la hospitalización fue menor de tres meses de edad. En los grupos A y B, el porcentaje de lactantes

inferior a los tres meses de edad fue de 47.8% y de 67.7% respectivamente, hallándose un predominio de pacientes de más de 6 meses de edad en el grupo A, $p < 0.05$. Tabla 1 (anexo II.2), tabla 4 (anexo II.4), figura 1 (anexo II.5).

La apnea fue poco frecuente en el grupo de estudio.

Las comparaciones entre los grupos en estudio referidas a la saturación arterial de $O_2 < 92\%$, y a los principales signos radiológicos, no resultaron significativas; estos resultados permiten considerar que los grupos de pacientes se comportan de forma homogénea o semejante para estas variables. Los intervalos de confianza (IC) o límites numéricos entre los cuales se encuentran los porcentajes de estas variables, son reflejados en la tabla 2, anexo II.3. Se aprecia que el porcentaje de niños con Sat art $O_2 < 92\%$ puede encontrarse entre el 82.1% y hasta el 95.9%, con un nivel de confiabilidad del 95%. Tabla 2 (anexo II.3).

El análisis porcentual de los pacientes con Sat art $O_2 < 92\%$, al tomar en cuenta la FR, nos muestra que los pacientes con $FR > 50/\text{min}$, totalizaron el 87.5% y el 87.1% de los grupos A y B respectivamente. Tabla 3 (anexo II.3).

Considerados los valores porcentuales de forma global, los pacientes con $FR > 50/\text{min}$, representaron el 87.32% (62 de 71 pacientes con Sat art $O_2 < 92\%$), con un IC del 79.5% a 95.1%. De otra parte, los niños con Sat $O_2 < 92\%$ y $FR < 50/\text{min}$, asociados a otros signos de agotamiento representaron el 12.68% de los pacientes afectados, el IC para este por ciento poblacional fue de 4.9 % y 20.5 % con un nivel de confiabilidad del 95%. Tabla 3 (anexo II.3).

Los problemas digestivos fueron frecuentes en ambos grupos, 67.4% en el grupo A y 97% en el B, $p < 0.05$. El engrosamiento peribronquial (grupo A 80.4% y grupo B 67.6%) y la distensión torácica (grupo A 84.8% y grupo B 76.4%) fueron los signos radiológicos más frecuentes, tabla 1 (anexo II.2).

En ambos períodos invernales, el sexo masculino, siempre superior al 50 %, se comportó estadísticamente de modo semejante, a un nivel de significación de un 5 %, tabla 4 (anexo II.4). Luego, considerando la totalidad de los varones afectados respecto de la muestra total, estos representan un 60 %, con un IC para este porcentaje entre los límites de un 49.3 % a un 70.7%, con un nivel de confiabilidad del 95 %.

1.2 Antecedentes personales de comorbilidad.

Los factores de riesgo favorecedores de desarrollar formas severas del episodio de obstrucción bronquial fueron poco frecuentes en los dos grupos, al ingreso tabla 1 (anexo II.2) y durante la hospitalización tabla 4 (anexo II.4).

En ambos grupos la muestra estuvo mayormente constituida por pacientes con primer episodio de sibilancias o bronquiolitis aguda del lactante, 65.2% y 85.3% respectivamente. El 34.8% de los pacientes del grupo A y el 14.7% del grupo B tuvieron antecedentes de sibilancias. Se detectó también que el 52.1% de pacientes del grupo A y el 38.2% del grupo B tuvieron antecedentes personales o familiares de primer grado de atopia. Las comparaciones entre los grupos en estudio referentes a esta variable, no resultaron significativas, tabla 4 (anexo II.4).

2. Resultados de estudios virológicos.

La responsabilidad del VRS fue probada en el 87% y 88.2% de los grupos A y B respectivamente. La detección del virus parainfluenza 3, fue poco frecuente en ambos grupos, tabla 4.

3. Medidas generales, tratamiento sintomático.

La oxigenoterapia y el gavaje se administraron al 87% y 67.4% de pacientes del grupo A y al 91.2% y 97% del grupo B respectivamente, hallándose significativa la administración de gavaje entre los pacientes de ambos grupos, $p < 0.05$. Tabla 5 (anexo II.6).

La kinesiterapia respiratoria se aplicó a todos los pacientes.

4. Tratamiento farmacológico.

La prescripción de broncodilatadores, de antibióticos y de corticosteroides inhalados fue más frecuente en los pacientes del grupo A como se aprecia en la tabla 5, mostrándose diferencia significativa con valores de $p < 0.05$ en estos tratamientos.

4.1 Broncodilatadores.

El 43.4 % de los pacientes del grupo A y el 20.6% de los del grupo B fueron tratados con broncodilatador ($p < 0.05$), tabla 5 (anexo II.6). Los antecedentes de atopia, no parecieron modificar el concepto de tratar sintomáticamente el primer episodio de sibilancias. El manejo del 89.1% y del 97% de los pacientes del grupo A y B respectivamente, estuvo acorde a las recomendaciones. Tabla 6 (anexo II.7).

4.2 Corticosteroides sistémicos.

En los dos grupos, la utilización de los corticosteroides sistémicos (orales) asociados a un broncodilatador, no fue constante. Su prescripción estuvo conforme con las recomendaciones con mayor frecuencia para el grupo B (97%). Tabla 6 (anexo II.7).

4.3 Corticosteroides inhalados.

Su utilización fue más frecuente en el grupo A (41.3%) que en el B (8.8%), $p < 0.05$. Fueron indicados 48-72 horas anteriores al egreso, para comenzar el tratamiento de sostén. Tabla 5 (anexo II.6).

De los 80 pacientes observados en los dos períodos invernales, 21 pacientes tuvieron antecedentes de episodios de sibilancias: 11 ERS y 10 A2a. La indicación de esta terapéutica, estuvo 93.5 % y 94.11 % conforme a las recomendaciones para el grupo A y B respectivamente. Tabla 6 (anexo II.7).

Se apreció una tendencia, aunque no significativa, a indicar menos medicamentos en el primer episodio de sibilancias después de la difusión escrita de recomendaciones. Figura 2 (anexo II.8).

En relación con la edad, existió clara tendencia a administrar tratamiento farmacológico con broncodilatadores, corticosteroides sistémicos e inhalados a los pacientes de más edad, tabla 7 (anexo II.9).

4.4 Antibióticos.

En el grupo A, se diagnosticaron 12 otitis, 2 de ellas asociadas a imagen pulmonar de aspecto inflamatorio todas tratadas con antibióticos. En ambos grupos el tratamiento con antibiótico se comportó de forma similar para pacientes con ROPAI (17.4% y 17.6% respectivamente) tabla 8 (anexo II.10). La conformidad con las recomendaciones fue de 91.3% para el A y 91.2% para el grupo B, tabla 6 (anexo II.7).

El promedio de estadía hospitalaria fue de 6.45 días y de 6.6 días respectivamente para cada grupo. No se presentaron complicaciones durante el seguimiento de los pacientes.

5. Conformidad con las recomendaciones terapéuticas.

La conformidad con las recomendaciones terapéuticas en ambos períodos invernales, se consideró estable y buena. Más del 85% de los pacientes tratados con cada medicamento, se corresponden con las recomendaciones. Se confirmó la propuesta de estas recomendaciones terapéuticas, para el manejo hospitalario de los primeros y severos episodios de sibilancias, anexo II.11, (los anexos II.12, II.13, II.14, sostienen estas recomendaciones).

DISCUSIÓN

Mención a los períodos epidémicos del estudio.

Autores reconocen que los estudios epidemiológicos son aún insuficientes para describir de forma clara la epidemiología actual de la bronquiolitis aguda del lactante. En relación a las etapas en las que tuvo lugar el estudio, la red de vigilancia epidemiológica de la capital francesa, reportó que en el período invernal 1998-1999, existieron 16 966 consultas en urgencia, de las cuales, menos del 34 % fue hospitalizada (\approx 5768 pacientes). De otra parte, la epidemia de 1999-2000 se caracterizó

por un comienzo más tardío, un pico más marcado pero más breve con 17 623 casos vistos en urgencia, siendo superior a la del invierno precedente en un 3.9 % de consultas y más de 4.4 % de admisiones (≈ 6035).^{203,204}

Teniendo en cuenta estas cifras, podemos referir que el número promedio que uniformiza los 43 hospitales que conforman la red de asistencia pública en la capital, es de 134 y 140 pacientes respectivamente para cada invierno, obviamente, los otros valores relacionados con el número de admisiones hospitalarias, se distribuirán alrededor de 134 (o 140 según el caso) en relación con las capacidades de los servicios hospitalarios, con la situación geográfica del hospital, con factores medioambientales, etc. Los estudios expresan que es difícil discernir si los datos reportados fueron debidos a la epidemia como tal o si el aumento aparente está asociado al aumento de la frecuencia de consultas en los hospitales. No obstante, el personal médico y paramédico que ha seguido las epidemias invernales de VRS por más de 20 años, reconoce que las epidemias se han recrudecido de forma regular en los últimos 10 años y estas afectan cada vez más y con mayor severidad a los pacientes de menor edad.²⁰³

1. Criterios de hospitalización - características de la población.

El seguimiento de dos períodos invernales en el mismo servicio hospitalario de neumología pediátrica, muestra que los pacientes del grupo A y del grupo B, fueron hospitalizados en fase aguda de episodios severos de obstrucción bronquio-bronquiolar: bronquiolitis aguda del lactante, episodios recurrentes de sibilancias o asma del niño de dos años. Las características de los pacientes se corresponden con los criterios de hospitalización, y con los propósitos del consenso de organizar la intervención diagnóstico terapéutica precoz desde las primeras y severas expresiones de obstrucción bronquial.

Debe comprenderse que el consenso se realiza y se aplica en períodos de epidemias de primeros episodios de sibilancias, no en el sentido puntual de tratar una epidemia, sino porque se reconoce

que tempranos y severos episodios de obstrucción bronquial, desencadenados por la infección viral, son fuerte factor de riesgo para desarrollar asma en la niñez,¹⁶⁷ riesgo que puede persistir hasta la adultez.¹⁰

1.1 Elementos clínicos de gravedad.

1.1.1 Edad.

En los dos grupos predominaron los pacientes de menos de tres meses, con primer episodio de sibilancias. Esta edad es un criterio de hospitalización médico-legal y justifica la supervisión hospitalaria de los pacientes, la insuficiencia respiratoria es más severa en los más pequeños, y son más evidentes la posibilidad de irregularidades del ritmo respiratorio o apnea.^{14,100} En el primer invierno, predominó de forma significativa la hospitalización de pacientes mayores de seis meses.

En ambos períodos invernales, predominó el sexo masculino en los pacientes que conformaron la muestra, apreciamos en el intervalo de confianza para este parámetro, que el límite numérico, está casi por encima del 50 %, lo cual concuerda con la referencia de estudios epidemiológicos.²⁰⁴

1.1.2 La apnea.

La presencia de apnea fue poco frecuente en el estudio, las observadas fueron en pacientes de menos de dos meses, sin factores predisponentes. Autores señalan que este puede ser el primer signo de presentación de forma severa de bronquiolitis y exige la hospitalización de inmediato.²⁰⁵

Las formas con apnea inicial, se caracterizan por recurrencia de la misma en las 48 horas posteriores a la admisión.²⁰⁶

1.1.3 Otros signos respiratorios.

Los signos respiratorios constatados en la población de pacientes, reflejaron la severidad de los episodios. La literatura refiere que la utilización de los músculos accesorios o la intensidad de los signos de lucha, y los signos auscultatorios: sibilancias, subcrepitantes, son los que más se correlacionan, en pacientes no agotados, con el grado de obstrucción y con la gravedad clínica de

los pacientes, pues testimonian la necesidad de oxígeno.²⁰⁷ Estudios encuentran que la sobredistensión torácica y el tiraje subesternal son signos de gravedad significativa e hipoxia.²⁰⁸

1.1.3 Signos respiratorios y 1.1.4 Saturación arterial de oxígeno.

Considerados de forma global, el valor porcentual de pacientes con $\text{Sat O}_2 < 92\%$ y $\text{FR} > 50/\text{min}$, y los IC para este porcentaje de niños (ya referido), reflejaron la objetividad de la FR como parámetro para apreciar desde el punto de vista clínico la severidad de los episodios de obstrucción bronquial, en pacientes no agotados.

Al mismo tiempo, resulta útil recordar que niños con $\text{Sat O}_2 < 92\%$ y $\text{FR} < 50/\text{min}$ representaron el 12.68% de los pacientes afectados. Esta observación hace apreciar el interés de valorar de forma conjunta, la FR y la Sat art O_2 , para evaluar objetivamente, la severidad real de los pacientes, puesto que la FR puede descender, estar dentro de límites considerados como normales, ser signo de agotamiento, y estar asociada a disminución de la saturación arterial de oxígeno.

Los autores afirman que sólo la FR, la Sat art O_2 y la necesidad de oxigenoterapia (valorados de forma conjunta), son factores realmente objetivos en la evaluación de la gravedad de estos episodios.¹⁴

1.1.4 Saturación arterial de oxígeno.

Como señalamos, los grupos de pacientes se comportan de forma homogénea o semejante en relación a la saturación arterial de oxígeno, lo cual también revela la gravedad de la obstrucción bronquio-bronquiolar que motivó la hospitalización. Como se conoce, inferir o prever la desaturación sólo a partir de los signos clínicos es difícil (la cianosis se correlaciona fuertemente a la saturación arterial de oxígeno inferior a 90 %),²⁰⁸ por lo cual, la medición de la saturación arterial transcutánea de oxígeno es indispensable en la evaluación de la gravedad de los pacientes. Se recomienda que la misma debe medirse durante al menos 5 minutos: en reposo y al momento de la toma del biberón, al llegar los pacientes al cuerpo de guardia.^{205,209} Si la saturación arterial de

oxígeno en reposo (sueño) o al tomar el biberón, permanece superior a 97-98 %, la hospitalización no es indispensable.²¹⁰ La saturación arterial transcutánea por debajo de 90 - 92 % se considera un signo de gravedad.²¹¹

1.1.5 Trastornos digestivos.

Los frecuentes problemas digestivos en ambos grupos, y su predominio significativo en el grupo de pacientes de menor edad, con bronquiolitis aguda del lactante, mostró la difícil tolerancia de la dificultad respiratoria sobre el aparato digestivo, sobre todo, en los más pequeños. Estos trastornos: la dificultad o el rechazo a alimentarse, los vómitos, el incremento de la posibilidad de broncoaspiración, y de reflujo gastroesofágico (el cual puede ser revelado por la distensión pulmonar, abdominal), asociados a la polipnea y a los signos de lucha, potencializan los efectos fisiopatológicos de la infección viral. Todo ello, disminuye el aporte calórico y favorece el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas (se tiene en cuenta que el agua representa el 95 % de los líquidos bronquiales), las cuales alteran las propiedades reológicas del mucus bronquial (se afecta aún más la depuración mucociliar), incrementan el trabajo respiratorio y facilitan el agotamiento neuromuscular. Estos factores, favorecen el riesgo de obstrucción bronquio-bronquiolar severa y de atelectasia.²¹²

1.1.6 Signos radiológicos.

Los signos de distensión o sobredistensión torácica y el engrosamiento peribronquial, asociados o no a radioopacidades parenquimatosas de aspecto inflamatorio (testimonio de la alveolitis en el curso de la enfermedad viral), fueron los signos radiológicos observados con comportamiento homogéneo para ambos grupos. La observación de atelectasia fue poco frecuente, en un paciente coincidió con signos de deshidratación. Estos signos son consecuencia de la fisiopatología de la obstrucción en la fase aguda de la enfermedad.

La ausencia de criterios de gravedad en pacientes que asisten a los servicios de urgencia, y no son hospitalizados, no excluye la necesidad de una estrecha vigilancia por parte de los servicios de asistencia médica ambulatoria sobre estos niños. Estos pacientes, deben ser re-evaluados para detectar la aparición de signos de gravedad, mantener un buen estado de hidratación, y evitarles factores medioambientales adversos.

1.2 Antecedentes personales de comorbilidad.

1.2.1 Factores de riesgo favorecedores de desarrollar formas severas de la enfermedad.

Estos fueron poco frecuentes en los pacientes, algunos fueron precisados o diagnosticados en los períodos del estudio. Esencialmente, son condiciones que exacerban la vulnerabilidad de la mecánica toraco-pulmonar en estos primeros años y también, son susceptibles de incrementar la exposición al VRS. Estos terrenos condicionan el desarrollo de formas graves de episodios de sibilancias en períodos de epidemias, por lo que constituyen criterios de hospitalización.^{202,212} Las dos etapas de observación confirmaron la utilidad diagnóstica de la broncoscopia clínica ante primeros episodios de sibilancias, en el contexto del concepto de asma del niño de dos años. Se utilizó este proceder en la confirmación diagnóstica de laringomalasia y discinesia traqueobronquial.

1.2.2 Otros factores de riesgo de desarrollar formas severas: factores socioeconómicos y medioambientales.

Los factores de esta índole que coadyuvaron al ingreso no fueron frecuentes. Los mismos estuvieron presentes en pacientes hospitalizados tanto por bronquiolitis aguda como por episodios recurrentes de sibilancias. Los niños con estos inconvenientes en su medio socio-ambiental, pertenecían a familias de emigrados subsaharianos con condiciones económicas y de hacinamiento adversas.

La literatura plantea que los factores sociales y medioambientales, están dados por la capacidad familiar desde el punto de vista intelectual, material y financiero. Ellos pueden retardar la

apreciación de la gravedad y el tratamiento. Entre ellos tenemos: la capacidad intelectual de los padres, el acceso a empleos, la distancia y la accesibilidad al servicio hospitalario, el hacinamiento, el tabaquismo en el hogar. Estos factores conforman e influyen los criterios de hospitalización y de egreso.²¹²

No fue objeto del estudio valorar la influencia de la lactancia materna en la severidad de estas manifestaciones clínicas.

1.2.3 Antecedentes de episodios de sibilancias.

Para la mayoría de los pacientes se trata del primer episodio. Los antecedentes de sibilancias predominaron en el primer período invernal, sin que se pudiera precisar en estos casos, si las manifestaciones clínicas fueron producidas sólo por la reinfección VRS, ó si eran manifestaciones clínicas de asma reveladas por la infección viral, en el contexto del concepto de asma del niño de dos años.

1.2.4 Mención a la condición atópica.

Aunque esta condición pareció ser más manifiesta en el grupo A, las comparaciones entre ambos grupos en cuanto a antecedentes personales o familiares de primer grado de atopia no resultaron significativas. Esto permitió considerar que los grupos de pacientes se comportaron de forma homogénea, en relación a los antecedentes o expresión de la atopia; este último comportamiento se interpretó fue producto de la corta edad de los pacientes que conformaron la muestra, lo cual dificultó evaluar la expresión fenotípica de la atopia en ambos períodos de observación. Los trabajos muestran que la atopia por sí sola, no explica la sintomatología clínica observada en el curso de la infección viral.²¹³

La bronquiolitis aguda viral no es una manifestación de predisposición alérgica, aunque los episodios de sibilancias pueden persistir después de la infección aguda o recidivar en la infancia y estos últimos representar el efecto posbronquiolitis aguda o ser síntomas tempranos de asma; en

estos casos, la historia familiar de primer grado, o personal de atopia, puede sugerir que el episodio de sibilancias recurrente sea clasificado como asma, e influirá en las recomendaciones terapéuticas.^{14,213} La existencia simultánea de antecedentes de sibilancias y de atopia en el grupo A, representaron la mitad de los pacientes tratados con broncodilatador y corticosteroides inhalados (se aprecia más adelante).

2. Resultados de estudios virológicos.

Los resultados mostraron que el VRS fue el agente etiológico más frecuente en pacientes con primeros episodios de sibilancias. En niños con antecedentes de sibilancias, también se confirmó recidiva de infección por VRS, lo que confirma lo referido en la literatura.

Estudios virológicos efectuados en epidemias invernales de bronquiolitis aguda, han evidenciado al VRS como el factor etiológico que las liderea, sobre todo, en niños menores de dos años.^{11,12} A esta edad la primoinfección suele ser sintomática, y aunque se constata que 95 % de los niños portan anticuerpos aVRS, el establecimiento de una inmunidad eficaz y durable es lenta, por lo que cada año, los niños se reinfectan en las epidemias.²¹⁴ Las reinfecciones múltiples son indispensables para adquirir la protección inmunológica de niños e incluso de adultos.²⁰⁴

En 11 años de estudio, la distribución en la etiología infecciosa no bacteriana aislada en el niño menor de dos años en el curso de una bronquiolitis aguda, fue la siguiente: virus respiratorio sincicial 44.3 %, *Parainfluenzae* tipo 1 y 3: 26.1 %, *Adenovirus*: 13.3 %, *Rhinovirus*: 4.4 %, *Mycoplasma pneumoniae*: 3 %. La responsabilidad de los *Enterovirus*, *Parainfluenzae* tipo 2, *Myxovirus influenzae A* y *B* es menor.¹¹

Posteriormente, en períodos que abarcan desde el comienzo del otoño hasta la primavera, la participación etiológica simple o múltiple de virus en la bronquiolitis aguda ha sido probada.¹⁵ Se han descrito entre los agentes causales las *Chlamydias*, y más recientemente el *Metapneumovirus*

humano (aislado en el 2001)⁸, y el *Bocavirus humano* (aislado en el 2005). Es habitual que éstos últimos se presenten en coinfección con otros virus.^{9,215}

A través de cultivos celulares, estudios serológicos y técnicas de inmunofluorescencia en secreciones nasofaríngeas, se identifica la etiología viral. Estos métodos son inadecuados para la detección de los *Rhinovirus* (RV) y *Coronavirus*, para los cuales es necesario realizar la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).⁷

Recientemente, se reconoce que la prevalencia del RV ha sido subestimada por la ausencia de métodos diagnósticos suficientemente sensibles. Estudios virológicos señalan al RV como el segundo factor etiológico de bronquiolitis aguda en lactantes, e incluso se afirma que puede ser tan frecuente como el VRS.¹³⁰ Otros señalan al Metapneumovirus como segunda etiología más frecuente, después del VRS.⁸

La infección por RV (incluso de intensidad moderada), es la que más frecuentemente se relaciona con episodios de sibilancias recurrentes en niños mayores de dos años, probabilidad que se incrementa si el primer episodio de sibilancias desencadenado por este virus se presenta en el primer año de vida.¹⁶

Trabajos describen que se registra un segundo pico de importancia en la epidemia, hacia el comienzo de la primavera donde predominan además del VRS, el virus gripe A y el parainfluenza 3.²⁰³ Actualmente, se registran picos de infección por RV en los meses de otoño y primavera.¹⁷

En el estudio no se detectaron otros microorganismos (sólo se realizaron las técnicas de inmunofluorescencia mencionadas en secreciones nasofaríngeas).

Tratamiento de los primeros episodios de sibilancias.

Los fundamentos de cada una de las recomendaciones terapéuticas se confeccionaron a partir de referencias de trabajo del Servicio de Neumología del Hospital Necker; tienen en cuenta las contradicciones existentes en varios aspectos del manejo hospitalario de los primeros episodios de

sibilancias entre los diferentes grupos pediátricos; y llevan implícito la revolución de aspectos encontrados en la literatura. Anexos II.11 - II.14.

3. Medidas generales, tratamiento sintomático.

Las medidas de orden general son poco bordadas en la literatura, y son el resultado de la experiencia cotidiana de los diferentes grupos pediátricos.^{216,217} Estas medidas descansan en reconocer la vulnerabilidad anatomofisiológica del sistema respiratorio, exacerbada por la fisiopatología de la infección viral, anexo II.12.

El tratamiento de la bronquiolitis aguda del lactante es esencialmente sintomático, demostrar esta realidad fue objeto del consenso en los dos períodos de observación. Parece que posterior a la difusión escrita de las recomendaciones existió la tendencia a indicar menos medicamentos en el primer episodio de bronquiolitis aguda.

Estas medidas también fueron aplicadas, de ser necesarias, en todos los pacientes del estudio. El aislamiento de los enfermos y otras medidas habituales de prevención de infección nosocomial VRS, fueron aplicadas invariablemente en todos los casos. Anexo II.15.

3.1 Posición del niño en la cuna.

Los pacientes fueron colocados en proclive dorsal con 30 grados de inclinación de la cuna y ligera hiperextensión de la cabeza, posición que favorece la mecánica ventilatoria.²¹⁷ Se utilizaron tiras anchas de tela como medios de fijación entre el culero y la cuna, para evitar el deslizamiento del bebé.

3.2 Oxigenoterapia.

La misma se aplicó a través de tenedor o *prongs* nasal, a pacientes con Sat art O₂ < 92 %, con el objetivo de mantener la saturación por encima de 95 %. Trabajos señalan que su administración es obligatoria cuando la saturación arterial de oxígeno cae por debajo del 94 %.²¹¹ Otros autores recomiendan para niños previamente sanos, comenzar a administrar la oxigenoterapia cuando la

Sat art O₂ cae por debajo de 90 %.²¹⁵ Esta es la única terapéutica que corrige significativamente la hipoxemia en la bronquiolitis. Debe señalarse que la fiebre incrementa las necesidades de oxígeno, aunque los pacientes más jóvenes pueden estar apiréticos.

La medición de la saturación arterial transcutánea es el método más confiable para evaluar la severidad de los enfermos y las necesidades de oxígeno en las bronquiolitis y en los primeros episodios de sibilancias (la literatura confirma que los datos obtenidos por la oximetría de pulso en cuanto a desaturación e hipoxemia se correlacionan con los obtenidos en gasometría de sangre arterial). Esta técnica aporta elementos suplementarios al clínico, pues permite medir saturaciones bajas de oxígeno no reconocidas clínicamente. La correcta aplicación e interpretación de la oximetría de pulso, provee una forma continua, instantánea y no invasiva de medir los niveles de oxígeno arterial y de evaluar de forma objetiva el grado de severidad de los episodios de obstrucción bronquio-bronquiolar, tanto en los servicios de guardia médica como en las salas de hospitalización.²⁰⁹

3.3 Hidratación - Nutrición.

Los trastornos digestivos que se asocian a los episodios de sibilancias y sus adversas consecuencias, son las razones para mantener una adecuada hidratación y nutrición del paciente.

En el trabajo se tuvo en cuenta que en los episodios ligeros o moderados, los aportes hídricos corresponden a las necesidades de base del niño de dos a tres años de edad (teniendo en cuenta que la fiebre y la polipnea incrementan las pérdidas insensibles). Los aportes hídricos recomendados fueron de 100 a 110 ml/Kg/d para niños menores de 6 meses y de 80 ml/Kg/d para los mayores de 6 meses. La restricción hídrica debe tenerse en cuenta en los episodios más severos, donde exista una importante participación alveolar, con riesgo de secreción inapropiada de hormona antidiurética.²¹⁷ En la humidificación del aire inspirado, ya sea por una solución de agua destilada o suero fisiológico, la cantidad de agua susceptible de alcanzar los bronquios

distales es despreciable, en esta posibilidad están comprendidos, sobre todo, los pacientes disneicos que respiran esencialmente por la boca.

En los pacientes de ambos grupos, las dificultades en la alimentación y la distensión gástrica, condujeron a la alimentación enteral, con utilización de gavage discontinuo o continuo de forma significativa en el grupo B, donde predominaron los pacientes de menor edad con bronquiolitis aguda del lactante. Como referimos la obstrucción de vías aéreas asociada a los signos de lucha, incrementan el riesgo de trastornos de la deglución. Se fraccionaron las tomas de alimentos, para minimizar el riesgo de regurgitaciones, con espesamiento del líquido a ingerir.

3.4 Kinesiterapia respiratoria.

3.4.1 Desobstrucción vías aéreas superiores: nasal.

Se realizó desobstrucción nasofaríngea con administración de suero fisiológico, en cada orificio nasal (no al mismo tiempo) en decúbito dorsal y la cabeza ligeramente inclinada hacia un lado. Este proceder se realizó si necesario, previo a la alimentación, para facilitar la libertad de vías aéreas superiores, pues la respiración e esta edad es a predominio nasal.

3.4.2 Desobstrucción vías aéreas inferiores.

La kinesiterapia respiratoria se aplicó a todos los pacientes. El recurso a este proceder en el curso de los episodios de sibilancias en el niño menor, es ampliamente indicada y recomendada en la Europa francófona, reposa sobre la observación de la franca mejoría clínica que ella produce y sobre la opinión de expertos.²⁰⁰ Los anglosajones aprecian de forma diferente los resultados de este proceder a temprana edad, para ellos, su utilización práctica es objeto de controversias, e incluso la contraindican. Los expertos plantean que estas divergencias prácticas tienen su origen en la no utilización correcta de las técnicas convencionales en el niño menor, de ahí los efectos negativos reportados.²¹⁸ La kinesiterapia que se aplica en el niño menor de dos años, tiene en cuenta las particularidades de los bronquios y de la mecánica toraco-pulmonar a esta edad. La

desobstrucción de las vías aéreas inferiores utiliza técnicas pasivas que actúan exclusivamente sobre el tiempo espiratorio, generando una espiración lenta y dirigida. Son técnicas que asocian presiones manuales pasivas toracoabdominales: Espiración Lenta Prolongada, asociada al Aumento del Flujo Espiratorio lento, acompañada de vibraciones manuales (guiadas por la auscultación). Estas técnicas tienen el objetivo de evitar el colapso bronquial y el secuestro del aire; ellas están dirigidas a limpiar los bronquios distales y a mejorar la ventilación alveolar. A través de la expulsión de secreciones, estas técnicas favorecen la eliminación del material infeccioso y de mediadores inflamatorios, lo cual puede reducir la actividad proteolítica y oxidativa en vías aéreas y contribuir a prevenir el daño tisular. En general estos procedimientos son bien tolerados, particularmente por estos pacientes que respiran a alto costo energético, con paredes bronquiales inestables, e incluso hiperreactivas.²¹⁸⁻²²⁰

La tolerancia de las sesiones fue apreciada sobre la coloración cutánea, el ritmo de la respiración, la disnea, el tiraje, la fatiga en el curso de la sesión y la saturación arterial de oxígeno. En el estudio la kinesiterapia respiratoria fue bien tolerada por todos los pacientes.

4. Tratamiento farmacológico.

Teniendo en cuenta las recomendaciones para el manejo hospitalario de los primeros episodios de sibilancias, apreciamos que la administración de tratamiento farmacológico en los pacientes, se comportó de forma diferente; sin embargo, la diferente distribución porcentual que concierne a la indicación de broncodilatadores, de corticosteroides inhalados y de antibióticos, se corresponde con la variación significativa encontrada en la edad, los antecedentes de sibilancias y de otitis entre los pacientes de ambos grupos.

4.1 Tratamiento con broncodilatadores.

En ambos grupos de estudio predominaron los pacientes con bronquiolitis aguda no tratados; sin embargo, en otros pacientes, la edad y los antecedentes de sibilancias, influenciaron el tratamiento

con broncodilatador. En 5 pacientes del grupo A, la terapéutica broncodilatadora no estuvo acorde con las recomendaciones difundidas, ya sea por su utilización en pacientes de menos de 3 meses con bronquiolitis aguda, o por la no utilización en un paciente mayor de 6 meses de edad, con antecedentes de sibilancias y de atopia. Anexo II.11 y II.13.

Dos pacientes menores de tres meses, tratados en el curso del primer episodio de bronquiolitis aguda, tuvieron una respuesta paradójica a los broncodilatadores con hipoxemia, ambos presentaban inicialmente una saturación arterial de oxígeno < 90 %. En el grupo B, 1 paciente menor de 3 meses recibió un broncodilatador no acorde a las recomendaciones, en el curso de su primer episodio de sibilancias.

La prescripción de los mismos, fue más frecuente en el grupo A, donde predominaron pacientes mayores de 6 meses con historia de sibilancias; entre estos, los pacientes que fueron diagnosticados como asma del niño de dos años.

4.1.1 Tratamiento con broncodilatadores en los primeros episodios de sibilancias: bronquiolitis aguda del lactante y asma del niño de dos años.

La literatura médica es testimonio de debates en el seno de diferentes grupos pediátricos en lo que concierne a la eficacia de los broncodilatadores. Anexo II.16 y II.17.

De estos estudios referentes a la utilización de los broncodilatadores en la bronquiolitis aguda, se derivan resultados contradictorios en cuanto a la evidencia clínica y fisiológica de la eficacia de los broncodilatadores. Algunos trabajos muestran que existe riesgo de efecto paradójico al utilizarlos en el niño de menos de un año: broncoespasmo paradójico e hipoxemia por modificación de la relación ventilación-perfusión.²²¹⁻²²⁴ Ho encuentra efecto paradójico en pacientes de tres meses hospitalizados por bronquiolitis aguda por VRS al disminuir la saturación arterial de oxígeno, la cual ocurre de 5 a 10 minutos posnebulización, tiempo de máxima acción

del salbutamol.²²¹ Recientemente se añade la posibilidad del polimorfismo del receptor β_2 adrenérgico en la concepción de la variabilidad individual de la respuesta terapéutica.³⁵

Lo expuesto en la literatura en relación al tratamiento con broncodilatadores en los primeros episodios de sibilancias, dificulta el consenso en la conformación de recomendaciones relacionadas con esta indicación terapéutica. Anexos II.16 y II.17. Se puede apreciar en los trabajos que se exponen en el anexo II.17, que el valor clínico de esta intervención terapéutica, sobre todo en el paciente menor de 6 meses, es siempre objeto de intensos debates.²²⁵

La hipótesis sobre la presencia de β_2 receptores a nivel de las vías aéreas inferiores en los lactantes es bien admitida y existe evidencia de una protección broncodilatadora del salbutamol a la broncoconstricción inducida.^{226,227} De otra parte, el músculo liso bronquial posee al nacimiento una estructura madura, puede contraerse y está innervado; aunque para algunos autores, el porcentaje de músculo es menor hacia vías aéreas distales.

En la información médica disponible, se puede significar que en el vulnerable contexto anatómico y fisiológico del sistema respiratorio a temprana edad; en los cambios fisiopatológicos inducidos por la infección viral, los cuales se insertan en estas circunstancias; y en la naturaleza esencialmente mecánica de la obstrucción: endoluminal y mural, es que encontramos las razones de ausencia de beneficio clínico; incluso de efectos paradójicos al utilizar broncodilatadores en el menor de seis meses, sobre todo, con bronquiolitis aguda. En estos casos, la contribución de la contracción del músculo liso a la obstrucción bronquial y bronquiolar es inconstante y accesorio.

4.1.2 Tratamiento con broncodilatadores en los primeros episodios de sibilancias y atopia.

En este estudio, la existencia simultánea de antecedentes de sibilancias y de atopia en el grupo A, representa la mitad de los pacientes tratados, figura 3 (anexo II.18).

Los estudios muestran que la atopia por sí sola, no influencia la respuesta a los broncodilatadores.^(anexo17:7,11,20) Una historia familiar o personal de enfermedad atópica, puede

sugerir que el episodio de sibilancias recurrente sea clasificado como asma, pero no es útil para predecir la probabilidad de respuesta al broncodilatador en los primeros meses, en el curso de la bronquiolitis aguda.

La asociación de antecedentes de sibilancias y de atopia, señalan el contexto atópico del asma en el menor de dos años con grandes posibilidades de evolución hacia asma clásica, sobre todo si existe evidencia de sensibilización. Este grupo de pacientes suelen responder bien al empleo de broncodilatadores (Anexo II.13. Capítulo I: acápite 4.2.2 y 6.3.6).

4.2 Tratamiento con corticosteroides sistémicos

En el grupo A, 4 pacientes con bronquiolitis aguda recibieron corticosteroides orales, 1 presentaba displasia broncopulmonar, y 3 recibieron este tratamiento asociado a un broncodilatador. En el grupo B, 1 paciente de 6 meses con bronquiolitis aguda recibió corticosteroides por vía oral asociado a un broncodilatador debido a la severidad del episodio.

La utilización de ellos fue más frecuente en el grupo A que en el B; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el estudio, el empleo de esta terapéutica en pacientes con bronquiolitis aguda, fue poco frecuente y estuvo relacionada a la severidad de la enfermedad.

No todos los pacientes con antecedentes de sibilancias fueron tratados con corticosteroides sistémicos. De otra parte la utilización de corticosteroides orales asociados al tratamiento con broncodilatador o corticosteroide inhalado, no fue constante; estos hechos estuvieron en relación con la apreciación de la severidad de la obstrucción en el momento de su prescripción. Lógicamente por encima de las recomendaciones terapéuticas, prima el juicio médico.

4.2.1 Trabajos que evalúan el efecto de corticosteroides sistémicos en la bronquiolitis aguda del lactante.

En lactantes se han realizado estudios para demostrar la eficacia de los corticosteroides en la fase

aguda del « primer episodio de bronquiolitis », algunos de estos trabajos evalúan además el efecto prospectivo de este tratamiento en el seguimiento posbronquiolitis. Anexos II.19 y II.20.

Autores señalan que en el primer episodio de bronquiolitis aguda, esta terapéutica no es efectiva y por tanto no debe ser recomendada. Tampoco se constatan beneficios al reevaluar en los pacientes el efecto prospectivo de esta intervención con corticosteroides durante la fase aguda de la enfermedad en el seguimiento posbronquiolitis años después. Autores recomiendan que otros estudios serían necesarios para evaluar de forma homogénea el efecto de los corticosteroides en los pacientes más graves, con obstrucción bronquio-bronquiolar severa, donde se propone el empleo de esta modalidad terapéutica asociada a broncodilatadores.²²⁸

4.3 Corticosteroides inhalados.

En el estudio los corticosteroides inhalados fueron más indicados en el grupo A, su prescripción guarda relación con los antecedentes de episodios de sibilancias en los pacientes tratados; 21 pacientes tuvieron antecedentes de episodios de sibilancias; de este subgrupo, 18 pacientes (85.7 %), fueron tratados con broncodilatadores y corticosteroides inhalados. En 9 pacientes mayores de 6 meses, la utilización de los corticosteroides inhalados se debió a la severidad del episodio de sibilancias recurrentes, asociado a factores de riesgo. Esta terapéutica se indicó como tratamiento de sostén en los 10 pacientes con asma del niño de los primeros dos años. A partir de argumentos que soportaron la utilización de corticosteroides inhalados (anexo II.14). El corticosteroide que se indicó fue el dipropionato de beclometasona 500 µgr en aerosol dosificador, con cámara de inhalación babyhaler, provista de máscara facial. En los dos grupos, ellos fueron indicados de 48 a 72 horas previas al egreso, ya sea relevando a los corticosteroides orales o en asociación a los broncodilatadores (estos últimos con prescripción limitada posterior al egreso). Se seleccionó esta dosis de Dipropionato de Beclometasona, teniendo en cuenta su presentación, su biodisponibilidad y las características de la vía inhalatoria en estos primeros años.

El tratamiento se indicó por 12 semanas.^{229,230} En el momento del consenso, se contaba con pocos estudios clínicos controlados con intervención temprana de corticosteroides inhalados (uno de los estudios de referencia, tuvo lugar en este servicio de neumología).²³⁰

4.3.1 Referencia a trabajos que evalúan el efecto posbronquiolitis del tratamiento con corticosteroides inhalados.

Estudios en pacientes menores de un año con bronquiolitis aguda que han recibido este tratamiento, no muestran beneficios ni a corto ni a mediano plazo. Anexos II.19 y II.20.

Más recientemente, estudios referentes a respuesta terapéutica de pacientes con corticosteroides inhalados posbronquiolitis aguda, reportan que pacientes que fueron RV positivos, tienen mejor respuesta que los VRS positivos.²³¹ Se debe tener en cuenta lo referido a la edad y condición atópica ya comentada en relación a estos pacientes.

4.3.2 Intervención temprana con corticosteroides inhalados en el asma de los primeros tres años.

Varios trabajos son testimonio de la prescripción de corticosteroides inhalados en el asma de los primeros tres años.^{194,230,232-241} Anexo II.21

En estos estudios la intervención temprana con corticosteroides inhalados se refiere a la etapa de la vida en la cual se inicia la terapéutica, y el tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de asma y comienzo de la terapéutica. En el asma de los primeros tres años, el tratamiento de sostén reposa esencialmente en el control del medioambiente y en la corticoterapia inhalada, ambas encaminadas a controlar la inflamación en vías aéreas.

Once de los trabajos, evalúan los efectos de este tratamiento en el comportamiento del asma persistente. Los estudios evalúan: los síntomas respiratorios, el consumo de medicamentos, la tolerancia a esta terapéutica (velocidad de crecimiento, función pituitaria adrenal en los primeros tres años de vida). *Guilbert, Teper y Devulapalli* evalúan además la función pulmonar.^{194,239,240}

Todos los estudios constatan efectos favorables en cuanto a disminución de los síntomas y excelente tolerancia a los corticosteroides inhalados. Podemos apreciar que la buena tolerancia al

tratamiento con corticosteroides inhalados, se relaciona con la adecuada elección de dispositivos de inhalación adaptados a esta edad. Anexo II.21

Guilbert y colaboradores, tratan por 2 años, con propionato de fluticasona, a niños de 2 a 3 años de edad, con índice predictivo de asma « modificado » positivo. Los autores reportan que los corticosteroides inhalados, pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes (disminución de los síntomas y del consumo de medicamentos). De otra parte, no encuentran mejoría (aunque tampoco declinación) en la función pulmonar (resistencia). Para ellos el curso natural del asma no se modifica con dos años de tratamiento con corticosteroides inhalados, o estos tienen poco efecto en los procesos que determinan la progresión de la enfermedad en niños jóvenes a alto riesgo de continuar con asma a edad escolar.¹⁹⁴

Teper refiere que niños menores de dos años con sibilancias recurrentes, con $V_{m\acute{a}x}$ CRF disminuída y factores de riesgo para desarrollar asma, muestran (posterior a tratamiento de 6 meses con fluticasona) significativa mejoría de su función pulmonar, disminución de los síntomas y del consumo de medicamentos.²⁴⁰

La mayoría de estos estudios tienen lugar en pacientes con sibilancias persistentes, asociadas a factores de riesgo (contexto atópico) para desarrollar asma. Este es el grupo de pacientes en quienes los estudios identifican mayor declinación de la función pulmonar en estos años, disminución que persistirá hasta adultez. Anexo II.21.

En el momento del consenso, otros trabajos del servicio con empleo de corticosteroides inhalados en asma persistente, ya mostraban resultados favorables respecto a síntomas y tolerancia.²⁴²

También entonces, ya existían con fuerza los clásicos trabajos de Agertoft Pedersen sobre tolerancia, efectos del tratamiento a largo plazo con corticosteroides inhalados y función pulmonar en niños de edad escolar. Estos estudios sugerían que el tratamiento con corticosteroides inhalados debía comenzar desde etapas tempranas para evitar posibles cambios en la función pulmonar.³¹ La

severidad de los primeros episodios se tuvo en cuenta como elemento en favor de recomendar esta terapia por la relación entre severidad temprana y persistencia de los síntomas a edades posteriores de la vida. Actualmente, existen controversias no esclarecidas en relación al uso de corticosteroides en pacientes con sibilancias desencadenadas por virus y a su utilización según el patrón inflamatorio que predomine en vías aéreas.¹³⁶

Los estudios son testimonio de las múltiples controversias sobre el espacio de los corticosteroides inhalados en la prevención de los cambios estructurales en la vía aérea. Plantean que los corticosteroides tienen poco efecto en los procesos que determinan la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los estudios no cuestionan el beneficio de los corticosteroides inhalados sobre la morbilidad inmediata, ni su espacio de primera línea en el tratamiento de sostén. Se reconoce incuestionable el beneficio de los corticosteroides sobre la morbilidad inmediata del asma en el niño, esta terapéutica ayuda a frenar la cascada inflamatoria, a controlar la HRB, y tiende a « normalizar » la función pulmonar.^{174,243}

4.4 Utilización de antibióticos.

En el estudio existió una influencia significativa de la otitis en la prescripción de antibióticos. El tratamiento con antibióticos no estuvo acorde a las recomendaciones en 4 pacientes: uno con otitis aislada, y tres con ROPAI VRS sin marcadores de infección bacteriana. La propagación de la infección viral hacia oído medio y resto del epitelio respiratorio, es causa de otitis y perturbaciones funcionales en el curso de los episodios de sibilancias las cuales pueden predisponer a sobreinfecciones bacterianas; sin embargo, la prescripción de antibióticos no debe ser sistemática. Hay trabajos que muestran la posible existencia de una etiología únicamente viral de las otitis medias en el curso de las infecciones virales, más recientemente se ha demostrado en algunos casos, la eliminación espontánea de las bacterias sin tratamiento antibiótico.²⁴⁴⁻²⁴⁵ Estos hallazgos, han reducido notablemente la indicación de antibióticos en la otitis media aguda, en

particular en pacientes mayores de 6 meses de edad. Se recomienda tratar de forma sistemática a pacientes menores de 6 meses con signos de otitis media aguda. En niños superiores a esta edad, el tratamiento antibiótico debe correlacionarse con la certeza, con la severidad del diagnóstico y de forma empírica con la probabilidad de microorganismos patógenos más frecuentemente encontrados. Es importante incorporar o hacer comprender esta actitud a la familia. La indicación de antibiótico debe ser bajo criterio médico especializado.²⁴⁴⁻²⁴⁶

5. Conformidad a las recomendaciones.

En ambos períodos invernales, la conformidad a las recomendaciones del manejo de primeros y severos episodios de sibilancias, muestra que el porcentaje de adecuación a las mismas fue de más del 85% en los pacientes tratados con cada medicamento.

Referencia a los criterios de alta.

Los criterios de alta comenzaron a ser replanteados en los pacientes al no necesitarse la oxigenoterapia. Ellos se sustentaron en la favorable evolución de los síntomas respiratorios: no signos de lucha, no alteraciones del ritmo respiratorio; la persistencia de sibilancias a la espiración no constituyó necesariamente una contraindicación al egreso de niños en los que cesaron los signos de lucha y presentaron buena avidéz y calidad de la toma del biberón. Al alta se tuvieron en cuenta los factores medioambientales y familiares. Se programó seguimiento ambulatorio (consulta externa y hospital de día), para pacientes con afecciones respiratorias y tratamiento con corticosteroides inhalados, para seguimiento y monitoreo a largo plazo.

Vigencia del ejercicio de consenso clínico-terapéutico.

En la actualidad, la información científica referente al surgimiento e historia natural de las sibilancias y del asma, reafirma la vigencia de este ejercicio de consenso clínico terapéutico. De ahí el interés de presentarlo.

Desde entonces, en el servicio de neumología, el consenso permite organizar la intervención diagnóstica terapéutica precoz en pacientes hospitalizados por primeras y severas expresiones de obstrucción bronquial, desde la fase aguda de la enfermedad, en períodos de epidemias (momento óptimo para identificar y retener la mayor cantidad de pacientes).

La intervención parte de reconocer la utilidad de los conceptos de bronquiolitis aguda del lactante y del asma del niño de dos años en la caracterización clínica de los pacientes. Este último concepto constituye un punto de decisión que organiza la práctica, y permite en el ejercicio médico, desplazar a etapas tempranas de la vida los principios del seguimiento a largo plazo del asma (ya referidos).

Al mismo tiempo, el beneficio del consenso se puede apreciar en el ejercicio de discusión que sostiene los fundamentos de cada una de las recomendaciones terapéuticas. Los fundamentos tienen en cuenta las contradicciones existentes en varios aspectos del manejo hospitalario de los primeros episodios de sibilancias entre los diferentes grupos pediátricos.

Se reconoce que tempranos y severos episodios de obstrucción bronquial, desencadenados por la infección viral, son fuerte factor de riesgo para desarrollar asma en la niñez,^{13,152,167} riesgo que puede persistir hasta la adultez.¹⁰ El estado actual de información sobre aspectos que se relacionan en el surgimiento del asma, permite afirmar que la vigencia del consenso reside en que representa el comienzo de una intervención de nivel pronóstico.

CONCLUSIONES

En ambos períodos invernales pacientes con manifestaciones de obstrucción bronquial severa, fueron hospitalizados en fase aguda de su enfermedad. Los criterios de hospitalización que predominaron fueron: pacientes menores de 3 meses con bronquiolitis aguda, pacientes con signos de dificultad respiratoria asociados a saturación arterial de oxígeno inferior a 92 % y los trastornos digestivos.

Se constata la utilidad práctica de las definiciones de bronquiolitis aguda del lactante y del asma del niño de dos años en la caracterización clínica de pacientes hospitalizados desde primeros y severos episodios de obstrucción bronquio-bronquiolar y en el manejo de estos tempranos episodios de sibilancias.

La conformidad con las recomendaciones terapéuticas en ambos períodos invernales, se consideró estable y buena. Más del 85% de los pacientes tratados con cada medicamento, se corresponden con las recomendaciones.

Los médicos asumen el ejercicio de consenso para el manejo hospitalario de los primeros y severos episodios de sibilancias. En el servicio de neumología quedaron establecidas estas recomendaciones terapéuticas.

**CAPÍTULO III. ESTADO DE INFORMACIÓN SOBRE ASPECTOS QUE SE
RELACIONAN EN EL MANEJO PRECOZ Y EFICAZ, DESDE PRIMEROS EPISODIOS
DE SIBILANCIAS.**

CAPÍTULO III. ESTADO DE INFORMACIÓN SOBRE ASPECTOS QUE SE RELACIONAN EN EL MANEJO PRECOZ Y EFICAZ, DESDE PRIMEROS EPISODIOS DE SIBILANCIAS.

Se considera que los resultados de esta parte del estudio, nos facilitarán comunicar de forma objetiva, la necesidad de homogeneizar e incorporar a nuestro ejercicio médico determinados aspectos que permitirán comprender y perfeccionar el interés del manejo terapéutico precoz y eficaz, desde los primeros episodios de obstrucción bronquial.

OBJETIVO

- Identificar el estado de información de alergólogos y pediatras, sobre algunos aspectos del conocimiento, la actitud y la práctica que se relacionan en el manejo precoz y eficaz, desde los primeros episodios de sibilancias.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un estudio descriptivo en el cual se aplicó un cuestionario dirigido a especialistas que brindan asistencia médica en los Servicios de Alergia y de Neumología en los Hospitales Pediátricos de Ciudad de La Habana.

Universo.

La población posible de médicos a llenar el cuestionario (médicos en activo) fue de 64 especialistas entre pediatras y alergólogos.

Criterios de inclusión:

- Especialistas alergólogos o pediatras que brindan asistencia médica en los Servicios de Alergia y de Neumología en el nivel secundario de asistencia médica, que estuvieron presentes al momento de visitar estos servicios médicos y aceptaron participar en el estudio.
- Todos los especialistas tuvieron igual oportunidad de llenar el cuestionario, sin tener en cuenta categorías docentes o administrativas.

Muestra.

La población real de médicos que llenó el cuestionario fue de 53 especialistas, el 82.8 % de los especialistas posibles. Estos 53 médicos, constituyeron la muestra de esta parte del estudio. No se completó el total de médicos en activo posibles a participar por estar estos cumpliendo otras actividades asistenciales o docentes.

Técnica de recolección de datos y fuente de información.

Para este capítulo se confeccionó un cuestionario (anexo III.1) que se aplicó entre los meses de junio y julio del año 2007, en los Hospitales Pediátricos de Ciudad de La Habana. El cuestionario tuvo lugar porque se consideró de utilidad, previo a la presentación del estudio, y con el propósito de adecuar su comprensión a nuestra práctica médica, identificar en nuestros profesionales, el estado de información sobre algunos aspectos del conocimiento, la actitud y la práctica, que se relacionan en el manejo terapéutico de los primeros episodios de sibilancias.

Se realizó un análisis previo para la construcción del cuestionario. Este análisis estuvo basado en criterios de expertos, es por ello que la estructura del cuestionario está avalada y recorre los mismos pilares de información que motivaron, fundamentaron y confieren vigencia al ejercicio de consenso que tuvo lugar en el Servicio de Neumología del Hospital Necker. El cuestionario contiene los principales aspectos de la revolución de conceptos que subyacen a la historia natural del asma. De esta forma se le confiere validéz al instrumento. Validéz aparente: porque cada *items* parece razonable para la medición de las áreas exploradas (conocimiento, actitud y práctica). Validéz de contenido: porque la escala abarca todo el dominio o contenido del concepto subyacente.

Operacionalización de las variables.

La distribución intercalada de las preguntas en relación al área explorada fue la siguiente:

En el área del **conocimiento**, se miden *aspectos fisiopatológicos* que subyacen al comportamiento de las vías aéreas desde las primeras manifestaciones de obstrucción bronquial (preguntas 2, 3a-h, 7); los principales *estudios sobre el seguimiento prospectivo de las sibilancias* desde los primeros años (pregunta 4); y la *genética en el asma* (pregunta 5). También, se incluyen las *características fisiológicas de la vía inhalatoria* en los primeros años de vida (preguntas 3a-h, 10).

Esta área tuvo el valor de 41 puntos del total, categorizada según los rangos de respuesta de la siguiente manera:

0 - 13 puntaje Bajo

14 - 27 puntaje Moderado

28 - 41 puntaje Alto

El área de **actitudes**, está conformada por conceptos o definiciones que se consideran deben estar incorporados a la actitud médica en el manejo diagnóstico-terapéutico desde los primeros episodios de obstrucción bronquial. Estos son la *bronquiolitis aguda del lactante* (pregunta 11); definición de *Tabachnick y Levison o asma del niño de dos años* (pregunta 6); *clasificación del asma de edad preescolar* (pregunta 14); y *asma difícil de tratar* (pregunta 13).

Esta área tuvo el valor de 25 puntos del total, fue categorizada según los rangos de respuesta de la siguiente forma:

0 - 8 puntaje Bajo

9 - 16 puntaje Moderado

17 - 25 puntaje Alto

El área **práctica** está dirigida a aspectos directamente relacionados con la prescripción de: *broncodilatadores* (pregunta 3 i-l), de *corticosteroides inhalados* (pregunta 12); y a la posible *utilización de la fisioterapia respiratoria* para facilitar la evacuación de secreciones y mejorar la mecánica ventilatoria en el curso de los primeros episodios de sibilancias (pregunta 9).

Esta área tuvo el valor de 24 puntos del total, y teniendo en cuenta los diferentes rangos de respuesta se categorizó como sigue:

0 - 8 puntaje Bajo

9 - 16 puntaje Moderado

17 - 24 puntaje Alto

Para lograr uniformidad en las respuestas (por ítem, por puntaje total y del valor de cada área respecto del puntaje total) de alergólogos y pediatras, previo al análisis de la muestra se decidió eliminar del mismo la pregunta 8, por esta razón, la suma de todas las áreas, que conformó la variable “puntaje total”, tuvo un valor de 90 puntos. El resto de las preguntas sobre aspectos del conocimiento, la actitud y la práctica, se miden por igual en alergólogos y pediatras, pues están relacionadas con el manejo precoz y eficaz.

Análisis de la información y procesamiento estadístico.

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos en este capítulo, se confeccionó una base de datos en Excel, la cual fue procesada empleando el paquete estadístico SPSS-PC versión 11.5.

Para evaluar si existían diferencias entre alergólogos (1) y pediatras (2), en cuanto a las respuestas obtenidas del cuestionario, se empleó la prueba para muestras independientes de t-student, para evaluar las diferencias promedios entre los puntajes de cada ítem en particular, puntaje total, y para cada área: conocimiento, actitud y práctica. Se estimaron las medidas de resumen de tendencia central y dispersión: promedios y DS respectivamente, para las variables cuantitativas y se consideró que existían diferencias significativas si el valor de la probabilidad observada del test fue menor de 0.05.

No se corroboraron diferencias entre el grupo de médicos alergólogos y pediatras, por lo que se decidió continuar el análisis con una sola muestra, constituida por el total de los 53 médicos que participaron en el estudio.

Las áreas exploradas fueron descritas además de forma categórica según los rangos de puntajes de las respuestas obtenidas y analizadas a través de frecuencias absolutas y relativas.

Aspectos éticos.

La confección de este trabajo está aprobada por el Consejo Científico del Hospital. La aplicación del cuestionario fue aprobada por la máxima instancia del Departamento de Hospitales de la Dirección Provincial de Salud de Ciudad de La Habana. En cada servicio visitado se explicó el propósito del cuestionario y se coordinó la aplicación del mismo con el jefe de servicio. La participación de los especialistas en el estudio tuvo carácter anónimo, voluntario. Ningún especialista se negó a llenar el cuestionario.

RESULTADOS

Se identifica el estado de información sobre determinados aspectos, en zonas del conocimiento, la actitud y la práctica, que se relacionan con el manejo precoz y eficaz desde los primeros episodios de obstrucción bronquial. No se encontró diferencias entre alergólogos y pediatras, tabla 1 (anexo III.2) y tabla 3 (anexo III.4). Por esta razón, se procedió al análisis con la muestra única del total de profesionales, tablas 2 y 4 (anexos III.3 y III.5 respectivamente).

En la muestra de profesionales se puede apreciar que no hubo respuestas para las preguntas 6, 7 y 14. Se observa que los valores promedio de las respuestas del resto de los *item*, suelen estar por debajo de la mitad del valor de cada *item*. Tabla 2 (anexo III.3).

Se percibe que los valores promedio del “puntaje total” y los valores promedio en puntos, asignado a cada área explorada del conocimiento, la actitud y la práctica, están por debajo de la tercera parte del valor máximo asignado a cada aspecto respectivamente. Tabla 4 (anexo III.5).

La figura 1 (anexo III.6) que muestra los resultados obtenidos en promedio, del “puntaje total” y del valor de cada área, permite apreciar que existe poca variación con relación a los valores de la media.

Al describir la distribución porcentual de los profesionales, según rangos obtenidos por cada área explorada, se aprecia que los rangos de respuesta se sitúan en nivel bajo o moderado. En la representación no se refleja el rango alto porque ningún integrante de la muestra alcanza este rango de respuesta en las zonas de las áreas que se exploraron. Tabla 5 (anexo III.7), figura 2 (anexo III.8).

El área del **conocimiento** estuvo representada en las preguntas 2, 3 (a-h), 4, 5, 7 y 10.

En lo que respecta a aspectos fisiopatológicos que pueden determinar el comportamiento clínico y funcional de la obstrucción de vías aéreas: sólo dos especialistas hacen referencia a la remodelación tisular (pregunta 2); 40 integrantes de la muestra (75.5%) le conceden papel determinante a los factores medioambientales en la prevalencia de los episodios de sibilancias en los primeros años de vida (pregunta 3a); en relación a la polarización funcional de las subpoblaciones linfocitarias, más de la mitad de los médicos (58.5 %) consideran que son determinantes en la expresión fenotípica del asma, 17 médicos consideran que no, y 5 no definen su criterio (pregunta 3d). No se conoce qué es la unidad trófica epitelio-mesénquima del sistema respiratorio bajo, ni las funciones que en ella tienen lugar (pregunta 7). Para la mayoría de los especialistas, los broncodilatadores, habitualmente no son eficaces en la bronquiolitis aguda del lactante (pacientes previamente sanos) debido a inmadurez del músculo liso bronquial: 37 médicos (69.8%), y a la inmadurez de los receptores β_2 adrenérgicos: 41 médicos (77.4%) (preguntas 3 e,f). En la figura 3 (anexo III.9), (pregunta 4), se puede observar que 32 médicos, el 60.4%, refieren no conocer los principales estudios prospectivos que evalúan la historia natural de los episodios de sibilancias en poblaciones de niños seguidos desde los primeros años de la vida, y desconocen la utilidad que brindan estos estudios. Las respuestas afirmativas de este *item*, sólo mencionan el estudio prospectivo de Martínez 1995, sin mencionar de forma completa la utilidad que brinda este trabajo sobre el seguimiento a los pacientes en los primeros 6 años de su vida.

El 41.5% de los especialistas, considera que conocer la genética del asma, figura 4 (anexo III.10) (pregunta 5) modificaría su criterio sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. En este sentido, la utilidad práctica de incorporar este conocimiento lo relacionan sólo con el aspecto atópico; exponen argumentos con proyección futura; o lo argumentan con la utilidad de la terapia génica en el asma. De otra parte, el 26.4 % refieren que conocerla no modificaría su criterio en relación al diagnóstico o al tratamiento de la enfermedad puesto que estos son clínicos independientemente de la genética; o no se emiten criterios. Otros argumentos de respuestas, se pueden apreciar en la misma figura.

En cuanto a las características fisiológicas de la vía inhalatoria en los primeros años de vida: 11 médicos (20.8%), refieren que no conocen sus particularidades y 42 médicos (79.2%), afirman que sí las conocen. Figura 5 (anexo III.11) (pregunta 10). Sin embargo, entre estos últimos, las respuestas de 31 médicos no logran caracterizar de forma adecuada o precisa las particularidades de la vía inhalatoria a esta edad. La respuesta de 18 médicos no es adecuada, figura 6 (anexo III.12), y 13 médicos responden mencionando que a esta edad se necesita espaciador, no obstante, no logran fundamentar por qué.

El área de **actitud** estuvo representada en las preguntas 6, 11, 13 y 14.

No se conoce el concepto de *Tabachnick y Levison* o asma del niño de dos años (pregunta 6). La definición de bronquiolitis aguda del lactante que seleccionan 36 especialistas (67.9%), coincide con la definición de consenso emitida en el 2001 (pregunta 11). No se conoce ninguna clasificación de asma de edad preescolar, no se emiten respuestas. Suele utilizarse después de los tres - cuatro años de vida la clasificación de la *GINA* para edad escolar, sin los parámetros de función pulmonar (pregunta 14). El 64.2% de los médicos no conocen el concepto de asma difícil de tratar figura 7 (anexo III.13) (pregunta 13); al mismo tiempo, 19 médicos afirman conocerlo, sin embargo, no se emiten argumentos uniformes o completos sobre los elementos que la

caracterizan, figura 8 (anexo III.14), algunos criterios son emitidos por más de un médico. No se conoce el consenso *ATS - ERS* para definirla.

El área **práctica** estuvo representada en las preguntas 3 (i-l), 9, 12.

El 83% de los médicos afirman que indicarían tratamiento broncodilatador a cualquier edad, si existen antecedentes personales o familiares de primer grado de atopia. (pregunta 3j).

El 67.9% de los médicos, aceptan la aplicación de la fisioterapia respiratoria, en pacientes con primeros episodios de obstrucción bronquial y refieren las técnicas que utilizan en sus servicios.

Figura 9 (anexo III.15) (pregunta 9). De otra parte, 36 médicos refieren que no la indicarían.

Aunque la respuesta de la pregunta 8, se eliminó previo al análisis de la muestra, y sólo estuvo dirigida a pediatras, se aprecia que existe consenso en los criterios de hospitalización (entre estos criterios, 14 médicos hacen referencia al término hipoxemia). En pacientes hospitalizados por primeros episodios de sibilancias, 5 médicos mencionan que condicionarían la utilización de broncodilatadores β_2 adrenérgicos al suministro de oxígeno.

En relación con la prescripción de corticosteroides inhalados en edad preescolar, el 77.3% de los profesionales, refiere que sí ha hecho prescripción de los mismos como tratamiento de sostén, el resto de los médicos, no los ordena. Figura 10 (anexo III.16) (pregunta 12). Debemos señalar que 27 de los 41 médicos que los utilizan, no logran caracterizar las particularidades de la vía inhalatoria en edad preescolar; sin embargo, de estos 27, 16 médicos, previo a escribir sus argumentos, marcan afirmativamente que sí las conocen. En este mismo contexto, podemos apreciar, los diversos criterios que existen sobre la prescripción de corticosteroides inhalados en estos primeros años. En qué pacientes se indican ? (anexo III.17a); en qué dosis se indican ? (anexo III.17b); y qué técnicas se utilizan para su administración ? (anexo III.17c y anexo III.18).

Los argumentos de los médicos de no indicación de corticosteroides inhalados son: corresponde a alergólogos hacerlo, afectan el crecimiento y el desarrollo, o no emiten criterios.

DISCUSIÓN

En correspondencia con la heterogénea revolución de conceptos que subyacen en la historia natural del asma, el cuestionario mide en alergólogos y pediatras el estado de información sobre determinados aspectos del conocimiento, la actitud y la práctica, que competen por igual a ambas especialidades ante el surgimiento del asma.

En los resultados percibimos que los valores promedio de las respuestas, suelen estar por debajo de la mitad del valor de cada *item*. Esto hace que los valores promedio del “puntaje total” y los valores promedio de los puntos asignado a cada área explorada del conocimiento, la actitud y la práctica, estén por debajo de la tercera parte del valor máximo asignado a cada aspecto respectivamente.

La poca dispersión en los niveles de respuesta con relación a los valores de la media, justifica que la distribución porcentual de los profesionales según rangos obtenidos en las áreas exploradas, se sitúen en nivel bajo o moderado. Estos resultados justifican la estructura del trabajo en cuanto a la extensión del Capítulo I.

Las tendencias de respuestas en el área del **conocimiento**, sugieren que se deben incorporar la evolución del concepto, de la genética y de la fisiopatología del asma, con especial referencia a los procesos de remodelación tisular.

Las respuestas referentes a la genética en el asma, demuestran la utilidad del acápite Herencia en Asma. La genética en el asma no se restringe al contexto atópico, su heterogénea expresión clínica es fruto de la herencia poligénica y multifactorial. Esta afección por las características de su herencia, no es candidata a terapia génica. El gen que codifica para $Fc\epsilon RI\beta$ (11q13), aunque fue nombrado «gen de la atopia», estudios encuentran que está asociado a asma más a través de la HRB que de la atopia.¹¹¹ Las respuestas que aprecian la utilidad de conocer la genética en el asma sólo con proyección futura hacen tener presente a los expertos cuando afirman que los

mecanismos involucrados en el origen de las enfermedades complejas, deben ser comprendidos antes que los múltiples determinantes de susceptibilidad genéticos y medioambientales subyacentes puedan ser completamente reconocidos.^{54,55} Los orígenes del asma, interpretados desde las complejas interacciones que definen su herencia y su heterogénea expresión clínica, sostienen el concepto de que el diagnóstico y el tratamiento precoz y eficaz, desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial, dirigido a disminuir la inflamación en vías aéreas, y a mejorar la calidad de vida del niño, es hasta la actualidad, la única forma de « intentar » influir favorablemente la evolución natural del asma.

El acápite de Herencia en Asma que aparece en el primer capítulo, fue publicado como artículo de revisión en la Revista Cubana de Pediatría. Capítulo I.1³³

Es esencial conocer qué es la UTEM y las funciones que en ella tienen lugar, sin este concepto no podemos saber dónde interactúan los factores de riesgo, desencadenantes y pronósticos, que conforman la historia natural del asma, ni concebir la especial vulnerabilidad que brindan estos primeros años a los cambios estructurales de la vía aérea. Si carecemos de estos elementos, no podemos percibir en su totalidad, el significado real que tiene en el ejercicio médico la identificación de los determinantes fenotípicos y de los marcadores de severidad, en la caracterización temprana de los fenotipos de sibilancias. Capítulo I.2,3,4.

De otra parte, las características anatomofisiológicas del sistema respiratorio son las que determinan la prevalencia de los episodios de sibilancias en los primeros años de la vida. Capítulo I.6. Al mismo tiempo, las particularidades de la vía inhalatoria son consecuencia del comportamiento de la mecánica toraco-pulmonar y de vías aéreas en estos años. Conocer estas particularidades resulta imprescindible para tratar de forma eficaz desde el surgimiento del asma (ver discusión del área práctica).

En relación a los principales estudios prospectivos que evalúan la historia natural de los episodios de sibilancias y del asma, al momento de aplicar el cuestionario, sólo se conocía el de Martínez de 1995 y sólo un médico hace referencia a la utilidad que brinda este trabajo sobre el seguimiento al comportamiento de la función pulmonar en los primeros 6 años de vida. Sin conocer estos estudios, que miden todas las posibilidades evolutivas del asma, no es posible emprender objetivamente esfuerzos encaminados a disminuir el riesgo de prevalencia, y dentro de esa prevalencia el riesgo de severidad y persistencia del asma. Capítulo I.7

Los conceptos o definiciones que se miden en el área de **actitud**, deberían ser incorporados al ejercicio médico. La importancia práctica de la definición de bronquiolitis aguda del lactante y del concepto de asma del niño de dos años, se fundamenta en los fenotipos clínicos y funcionales que describen la evolución del asma de edad preescolar. Capítulo I.8,9. El acápite Evolución de los Conceptos de Asma de Edad Preescolar, también fue publicado como artículo de revisión en la Revista Cubana de Pediatría¹⁷⁸ y para este trabajo, fue posteriormente actualizado hasta 2008.

La definición de consenso de bronquiolitis aguda del lactante del 2001, no contradice lo expuesto por los autores cubanos en 2007,¹²⁴ esto argumenta que en las respuestas predomine la selección de la definición de consenso del 2001. Hoy pudiéramos discrepar de este consenso, en el sentido de modificar «...*que tiene lugar en período epidémico VRS...*», los estudios han comprobado que el primer episodio de sibilancias no se restringe a períodos invernales, pues se registran picos epidemiológicos de BAL en otoño y primavera. Los autores plantean que este período epidémico más abarcador debe tenerse en cuenta en el interrogatorio clínico. Refieren que conocer la estación en la que tuvo lugar el primer episodio de obstrucción bronquial, pudiera tener interés pronóstico para inferir el ulterior comportamiento clínico y funcional de vías aéreas.

La clasificación del asma de edad preescolar que se presenta en el primer capítulo, observa el comportamiento episódico de las manifestaciones clínicas a partir del concepto de asma del niño de dos años. Capítulo I.9.

Las clasificaciones episódicas del asma de edad preescolar se basan en opiniones de expertos, y son asumidas en las guías prácticas nacionales de algunos países. Estas clasificaciones se adaptan a las características del asma en los primeros años y permiten discernir mejor y de forma precoz entre el comportamiento episódico y persistente de las manifestaciones clínicas. Tienen en cuenta que el comportamiento persistente en estos primeros años, es sinónimo de severidad.

Resulta imprescindible observar la evolución del concepto de asma difícil de tratar e incorporarlo a los múltiples factores que sostienen la noción de tratar precoz y eficazmente en la evolución del asma. Esta condición debe pensarse preventivamente como una posibilidad real en la historia natural de esta enfermedad. La mayoría de las asmas difíciles debutan temprano en los primeros años, el déficit ventilatorio obstructivo se constituye en la infancia, edad a la cual, se define el curso de la estructura y función de las vías aéreas.^{19,21} Esta condición representa un grupo heterogéneo de situaciones caracterizadas por la persistencia de los síntomas y deterioro de la función pulmonar a pesar de un tratamiento supuestamente óptimo. El diagnóstico del asma difícil exige previamente reconocer las falsas asmas, el asma difícil por defecto del tratamiento, y el asma difícil por persistencia de un factor agravante. En manos especializadas precisa de una correcta evaluación de la respuesta a los corticosteroides, y al mismo tiempo, evaluar en lo posible la participación de la inflamación bronquial en su fisiopatología. El consenso *ATS - ERS* que la define, toma en cuenta la frecuencia de los síntomas «persistencia de síntomas o exacerbaciones mínimo tres veces por semana, aunque pueden ser paucisintomáticas», el tratamiento de fondo «a pesar de tratamiento con beclometasona ≥ 800 $\mu\text{crg/día}$ (d.e.), asociado a β_2 de larga acción» y el grado de obstrucción bronquial «persistencia de obstrucción $\text{VEF}_1 < 75\%$ del valor teórico a pesar

del tratamiento». Con el perfeccionamiento de la terapéutica en el asma, estas asmas han devenido excepcionales. Los expertos estiman que está presente en el 5 % de la población asmática pediátrica.⁹³

En el área **práctica**, existe consenso en los criterios de hospitalización. Sin embargo, las respuestas muestran que en la práctica no se dispone de oxímetro de pulso para evaluar objetivamente la severidad de los episodios y la respuesta al tratamiento con broncodilatadores β_2 adrenérgicos. De otra parte, también la respuesta a la pregunta 8 (esta no entró en el análisis), revela que se requiere incorporar la utilidad de la broncoscopia clínica al pensamiento clínico.

En ésta área, se miden aspectos que de una parte sostienen el significado de la intervención precoz, y al mismo tiempo, lleva implícito aspectos directamente relacionados con la prescripción eficaz del tratamiento sintomático y farmacológico. En este sentido, la kinesiterapia respiratoria, los β_2 adrenérgicos, y los corticosteroides inhalados, para ser utilizados de forma eficaz necesitan adaptarse a las particularidades anatomofisiológicas del sistema y a las características de la vía inhalatoria en estos años. Anexos II.12, II.13, II.14.

Existen médicos que creen en la utilidad de la fisioterapia respiratoria, sin embargo, las técnicas que utilizan (aisladas o en combinación) y explican, no se adaptan a las características de la mecánica toracopulmonar y bronquial de esta temprana edad (vulnerabilidad agravada por los efectos de la infección viral). No obstante, al aplicarlas se basan en la mejoría clínica que observan en los pacientes.

Las técnicas de drenaje postural no son útiles en los primeros años, en razón de la inestabilidad torácica y de una ausencia relativa de los efectos de la gravedad sobre los órganos torácicos, tampoco se adaptan a la fisiopatología de la obstrucción bronquial en el curso de la infección viral.²¹⁸

Las técnicas que se utilizan a partir del ejercicio de consenso ya expuesto, están basadas en la dinámica del funcionamiento del tórax (kinesiterapia respiratoria). Estas técnicas tienen como principio que la presión pleural es la presión motriz del sistema respiratorio, trabajan sobre el tiempo espiratorio, aplicando presiones manuales pasivas toracoabdominales, encaminadas a obtener un gradiente de presión pleuro-bucal. Estas variaciones de presión pleural y transpulmonar, generan una espiración lenta y dirigida, glotis abierta que tienen el propósito de expulsar un volumen de aire a partir de un flujo cualquiera que garantice una evacuación posible de secreciones fuera del aparato respiratorio. Estas técnicas tienen doble utilidad, mejoran la mecánica toraco-pulmonar y permiten la obtención de secreciones útiles para examen citobacteriológico.²¹⁸⁻²²⁰

La indicación de broncodilatadores β_2 adrenérgicos, entre otros argumentos, se sostiene en conocer que el músculo liso y el receptor β_2 , están presentes, maduros y funcionales en vías aéreas desde el nacimiento. Tiene en cuenta que en los primeros meses la distribución del músculo liso tiende a predominar en vías aéreas centrales; que el antecedente de atopia no es responsable de los efectos que provoca en vías aéreas la infección viral temprana; tiene presente además, los efectos de la sensibilización alérgica en la célula muscular lisa (Capítulo I: 4.2.2 y 6.3.6), y la variabilidad individual en la respuesta terapéutica al broncodilatador.^{35,221} Anexo II.13.

Las respuestas muestran que no existen criterios uniformes en relación con la indicación, posología y técnica de la terapia inhalatoria, en relación con los corticosteroides inhalados, en los primeros años.

[Tratamiento con corticosteroides inhalados en el asma en los primeros años de vida.](#)

La correcta elección y utilización de los dispositivos y técnicas de inhalación son esenciales para lograr eficacia y tolerancia terapéuticas con corticosteroides inhalados. Por esto resulta imprescindible conocer las particularidades de la vía inhalatoria y de los sistemas de inhalación,

necesariamente adaptados al comportamiento de la mecánica toraco-pulmonar y de vías aéreas en edad temprana.

Estos rasgos fisiológicos están más acentuados en los primeros tres años de la vida. La nebulización o el aerosol dosificador acoplado a una cámara de inhalación con máscara facial, son las modalidades de sistemas de inhalación, aplicables en los primeros años.^{27,247}

Existen características que son imprescindibles en la selección de la técnica inhalatoria en lo que respecta a la modalidad de aerosol dosificador acoplado a una cámara de inhalación con máscara facial.²⁴⁷

Se hace necesario diferenciar las cámaras de inhalación con válvulas de los tubos prolongadores o espaciadores propiamente dichos. Los tubos prolongadores, desfavorecen la deposición pulmonar y contribuyen a incrementar más aún el espacio muerto. Se recuerda que a esta edad la *compliance* del tórax es mayor que la *compliance* pulmonar, y el flujo inspiratorio es bajo, paulatinamente al madurar la *compliance* parietal mejora la eficacia de la mecánica tóraco pulmonar. El volumen corriente es también bajo, de 7 a 9 ml/kg. Por esta razón las cámaras de inhalación que se adaptan al modo y características ventilatorias de los primeros años son la *Babyhaler*, la *NESspacer*, la *PARibaby* (*Vortex*) y también la *Aerochamber*. Anexo III.19. Estas son cámaras con bajos volúmenes entre 140, 250 y 350 ml (adaptados al Vc bajo), sus válvulas son movilizables por bajos flujos (flujo inspiratorio bajo), el espacio muerto (espacio entre la válvula espiratoria y máscara) debe ser el más pequeño posible.^{248,249}

La respiración esencialmente nasal favorece que la nariz actúe como un filtro donde se absorben los corticosteroides inhalados, en consecuencia tiende a disminuir la relación terapéutica efecto clínico/efecto sistémico del fármaco. Entre el primer y segundo año comienza la migración caudal de la laringe, es por ello, que debe privilegiarse la respiración bucal desde que sea posible, sólo hacia los tres años de vida, y necesario eliminar la máscara facial después de esta edad. Es

necesario lograr hermeticidad correcta de la máscara perinasobucal, debe tenerse en cuenta que desde que se apoya la máscara sobre la cara el niño comienza a hiperventilar y esto desplaza el punto de reposo espiratorio a más bajo volumen. Debe colocarse la cabeza en ligera hiperextensión para facilitar la abertura de la laringe y la movilización de las válvulas en la cámara. Al mismo tiempo que debe evitarse la compresión nasal.²⁴⁹

En la posología del niño menor de tres años, debe tenerse en cuenta que la captación pulmonar total es débil, alrededor del 2 % de la dosis nominal, y su distribución es más marcada en vías aéreas proximales.^{250,251} En la actualidad, existen nuevas presentaciones de corticosteroides inhalados y los que más se utilizan en los primeros años de vida son la budesonida en nebulización y la fluticasona. Debe tenerse presente que las presentaciones de aerosol dosificador con hidrofluoroalcano, mejoran la deposición pulmonar a todas las edades.²⁷

Como se puede apreciar en las figuras 5 y 6 (anexos III.11 y III.12) las respuestas no caracterizan la vía inhalatoria. En consecuencia los dispositivos utilizados en nuestra práctica médica tampoco se adaptan a estas particularidades. Estos dispositivos hacen más función de tubo prolongador que de cámara de inhalación, entre otras desventajas. Anexo III.18. Este aspecto se amplió más en la intervención verbal que tuvo lugar en el IV capítulo.

[Tolerancia a los corticosteroides inhalados.](#)

La utilización precoz o prolongada, asociada a la posibilidad de un débil paso sistémico de las moléculas de corticosteroides ha hecho proponer que existen riesgos a mediano y a largo plazo concernientes al crecimiento y a la construcción ósea en el niño.

Los estudios que evalúan los efectos secundarios son difíciles de interpretar debido a la heterogénea metodología de los mismos en cuanto a: dosis, modo de liberación, duración del estudio, elección de parámetros a evaluar etc.²⁴² Los mejores estudios, evalúan los efectos secundarios de los corticosteroides inhalados a largo plazo, en pacientes de edad, severidad, y

duración del asma, con características homogéneas, en comparación con un grupo control. Estudios longitudinales que evalúan el crecimiento alcanzado a la edad adulta, y la mineralización ósea, en asmáticos y controles, son testimonio de la excelente tolerancia de los corticosteroides inhalados. Los mejores efectos y la excelente tolerancia a este proceder terapéutico, son fruto de la adaptación de la técnica inhalatoria a la edad del paciente, y de permanentes esfuerzos por encontrar la más pequeña dosis de corticosteroides inhalados suficiente y necesaria para controlar las manifestaciones clínicas y la función pulmonar en la enfermedad asmática: Dosis Mínima Eficaz.^{31,252,253,254} Estudios clínicos controlados muestran buena eficacia y tolerancia a los corticosteroides inhalados en la intervención temprana.

CONCLUSIONES

No contamos con un capital de información cohesionado dirigido a preservar el capital respiratorio desde el surgimiento del asma, lo cual impide a nuestros médicos percibir la significación clínico pronóstica que se confiere a la temprana caracterización y al manejo precoz y eficaz desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial.

Nuestra práctica médica no es consistente o coherente con los conocimientos existentes que revolucionan los aspectos que subyacen al surgimiento y a la historia natural de las sibilancias y del asma.

**CAPÍTULO IV. INTERVENCIÓN PARA MODIFICAR EL NIVEL DE INFORMACIÓN
SOBRE ASPECTOS QUE SOSTIENEN EL MANEJO PRECOZ Y EFICAZ, DESDE
PRIMEROS EPISODIOS DE SIBILANCIAS.**

CAPÍTULO IV. INTERVENCIÓN PARA MODIFICAR EL NIVEL DE INFORMACIÓN SOBRE ASPECTOS QUE SOSTIENEN EL MANEJO PRECOZ Y EFICAZ, DESDE PRIMEROS EPISODIOS DE SIBILANCIAS.

En respuesta a aspectos que objetivamente se exploran e identifican al aplicar el cuestionario, se diseñó para este capítulo una estrategia de intervención dirigida a debatir y cohesionar en alergólogos y pediatras una estructura de información que resalta el interés pronóstico de la intervención clínico-terapéutica precoz y eficaz desde las más tempranas expresiones de obstrucción bronquial.

OBJETIVO

- Diseñar y evaluar una estrategia de intervención en alergólogos y pediatras, sobre aspectos que se relacionan con el manejo precoz y eficaz, desde los primeros episodios de sibilancias.

MATERIAL Y MÉTODO

Universo.

La población posible de médicos a llenar el cuestionario para dar cumplimiento al objetivo propuesto en este capítulo fue el total de médicos que participaron en el capítulo III (n =53).

Criterios de inclusión.

Especialistas alergólogos y pediatras que llenaron el cuestionario para la tercera parte del estudio y brindan asistencia en los servicios de alergia y neumología donde fue posible llevar a término las dos partes de la intervención.

Muestra.

Por razones de factibilidad se decide intercambiar y volver a administrar el cuestionario a un porcentaje aceptable (55% - 65%) del total de médicos. La muestra quedó constituida por 33 médicos que representan el 62.3%. Debe comprenderse como razones de factibilidad: razones económicas - fueron necesarias de tres a cuatro visitas a los hospitales -, y razones para lograr

calidad en la intervención - sólo se procedió a completar la intervención en caso de existir adecuada distribución de los folletos entre los especialistas que habían participado en la tercera parte del estudio -.

Técnicas de recolección de datos y fuente de información.

Para obtener información sobre los aspectos a evaluar en este capítulo fue necesario utilizar el mismo cuestionario que se aplicó en el capítulo III. Anexo III.1

Técnicas y procedimientos.

Se visitaron todos los Hospitales Pediátricos de Ciudad de La Habana. Para la primera parte de la intervención fueron distribuidos en los servicios folletos con el estado actual de la información. En la segunda parte de la intervención tuvo lugar además un intercambio verbal sobre aspectos que resaltan el interés pronóstico de la intervención clínico-terapéutica temprana y eficaz; este diseño estuvo dirigido a modificar los resultados del cuestionario. En el intercambio se refieren los eventos que subyacen en el comportamiento de vías aéreas desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial (la inflamación bronquial y la remodelación tisular); la historia natural de los fenotipos de sibilancias desde el niño pequeño; y la utilidad práctica de la evolución de los conceptos de asma de edad preescolar. En el encuentro, se debaten aspectos que sostienen cada recomendación terapéutica (sintomática o farmacológica) ante expresiones de obstrucción bronquial en estos primeros años. Las particularidades de la vía inhalatoria, la kinesiterapia respiratoria y los sistemas de inhalación adaptados al lactante y al niño pequeño, se incluyeron en el intercambio. Los fundamentos de la terapia inhalatoria para estos años (broncodilatadores o corticosteroides inhalados), estuvieron particularmente dirigidos a lograr criterios uniformes en cuanto a indicaciones, posología y tolerancia de los corticosteroides inhalados. Se refiere la utilidad de la broncoscopía clínica en el diagnóstico de exclusión ante episodios recurrentes de

sibilancias. Se revisó además, el asma difícil de tratar. Fue necesario excluir del cuestionario los *items* correspondientes al área práctica preguntas 3 (i-1),9, 12.

Operacionalización de las variables.

Después de realizada la intervención se evalúan en esta parte del estudio los aspectos correspondientes a las áreas de **conocimiento** y **actitudes** estos fueron medidos de igual forma y magnitud que en el capítulo precedente.

El área del **conocimiento** tuvo un valor de 41 puntos y el área de **actitudes** un valor de 25 puntos. La suma de estas dos áreas que conforman la variable “puntaje total” tuvo un valor de 66 puntos.

Análisis de la información y procesamiento estadístico.

Los datos obtenidos de las respuestas del cuestionario después de la intervención fueron registrados en la misma base de datos donde se encontraba la información de la exploración precedente. Se estimaron las medidas de resumen de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas (promedio y desviación estandar) respectivamente antes y después de aplicada la intervención.

Para evaluar el cambio promedio de los puntajes de cada *items*, “puntaje total” y de las áreas de conocimiento y actitudes se empleó la prueba paramétrica para muestras pareadas de *t-students*. Se consideró que existió un cambio significativo del puntaje cuando la probabilidad asociada a la prueba fue menor de 0,05 ($p < 0,05$).

Las áreas de conocimiento y actitudes fueron analizadas además según las categorías (bajo, moderado y alto) en frecuencias absolutas en los dos momentos (antes y después) de la intervención.

RESULTADOS

Posterior a la intervención se aprecia que los valores promedio de los puntajes de cada *items*, “puntaje total” y de las áreas conocimiento y actitud, logran diferenciarse de forma significativa, y

alcanzan casi en su totalidad, el valor o puntaje máximo asignado a estos aspectos. Tablas 1,2 (anexos IV.1, IV.2). Figuras 1,2,3 (anexos IV.3, IV.4, IV.5). Por consiguiente, la distribución de los profesionales según los rangos establecidos para las categorías de puntaje alto, moderado y bajo, logra modificarse significativamente antes y después de la intervención. Puede apreciarse que en el área del conocimiento, los profesionales pasan de rangos bajo y moderado, previo a la intervención, a rango de puntaje alto posterior a esta. En el área de actitudes, los 33 profesionales pasan de rango de respuesta bajo (antes), a la categoría de puntaje alto después de la intervención. Tablas 3,4 (anexos IV.6, IV.7).

DISCUSIÓN

Objetivamente podemos afirmar que con la intervención se logra cohesionar y diferenciar el nivel de conocimiento y actitud de aspectos medidos en el cuestionario.

Estos resultados permiten inferir que si se logró diferenciar el nivel de información en aspectos del conocimiento y la actitud, también se pudieran alcanzar cambios de significación en la práctica médica. Sin embargo, aunque se intercambiaron aspectos directamente relacionados con la práctica (los cuales tienen su espacio en el ejercicio de consenso expuesto en el segundo capítulo del estudio), el cambio en ésta área no puede ser medido con esta metodología y requiere de acciones más complejas.

La vigencia del ejercicio de consenso clínico - terapéutico expuesto en el segundo capítulo, el nivel de información que se identificó en el tercer capítulo, y los resultados de la intervención en el cuarto capítulo del estudio, permitieron identificar los retos que tienen los especialistas ante el surgimiento del asma.

Utilidad del estudio y retos profesionales ante el surgimiento del asma.

La utilidad del consenso del segundo capítulo se debe apreciar a través de la inquietud del colectivo de profesionales donde tuvo lugar el estudio por reevaluar su práctica médica. La

creatividad de esta actividad radicó en la motivación por recepcionar y discutir el ascendente volumen de información disponible, para confirmar o modificar el ejercicio médico ante pacientes hospitalizados por primeras y severas expresiones de obstrucción bronquial. En concordancia con esta necesidad, los autores de este consenso incorporan las certezas que surgen de la actividad científica, no como meros aspectos teóricos, sino interpretándolas como evidencias escritas fruto de la investigación y la práctica.

Asumir igual actitud permitirá comprender que los argumentos clínico-terapéuticos que sostienen las recomendaciones de consenso y en particular algunas de estas recomendaciones, no constituyen aguas muertas para nuestra práctica médica.

La literatura médica nacional no recoge publicaciones que revisen las circunstancias que se integran y relacionan en el surgimiento del asma, ni existen trabajos que presenten la observación del manejo de primeros y severos episodios de sibilancias, ni que muestren las discrepancias terapéuticas entre los diferentes grupos pediátricos.

El tercer capítulo de este estudio, muestra objetivamente que no contamos con un capital de información cohesionado, dirigido a preservar el capital respiratorio desde el surgimiento del asma, lo cual impide a nuestros médicos percibir en su dimensión real la significación clínico pronóstica que tiene la vigencia de este consenso.

Primeramente, no conocer el concepto clínico de asma del niño de dos años, desarma la estructura y las intenciones de la intervención precoz, puesto que no permite organizar la práctica desde las primeras expresiones clínicas. Esto supone una dilatación en la identificación de los pacientes. En el mismo sentido, reconocer la importancia práctica de este concepto (capítulo I.9), lleva implícito la utilidad del pensamiento endoscópico y de la broncoscopía clínica, para reevaluar la posibilidad de causa orgánica responsable o favorecedora de las manifestaciones clínicas en el contexto diagnóstico del asma en los primeros años de la vida. También es necesario incorporar la utilidad

de este proceder a nuestro ejercicio médico; necesariamente, el consenso terapéutico descansa en la caracterización clínica de los pacientes.

Los argumentos (anexos II.12, II.13, II.14) que soportan las recomendaciones terapéuticas (anexo II.11), son testimonio del abarcador ejercicio de discusión que las construyó.

Los capítulos III y IV permiten observar que muchos de estos argumentos, se pudieran incorporar al pensamiento médico, siempre en el propósito de adaptar la conducta terapéutica a las particularidades de estos primeros años en beneficio pronóstico del enfermo (en fase aguda y a largo plazo).

La utilidad de este consenso para nuestro ejercicio médico puede estimarse en la caracterización precoz de los pacientes; en asumir las ventajas de promover la implementación de técnicas de kinesiterapia respiratoria adaptadas a la vulnerabilidad de la mecánica toracopulmonar y de vías aéreas a esta edad. También, puede apreciarse en el beneficio del gavage para asegurar el soporte nutricional; esta conducta, evita las falsas rutas en el curso de episodios severos de obstrucción bronquial y protege al pulmón de los efectos de la broncoaspiración. La kinesiterapia y el gavage, pueden reducir la inflamación en vías aéreas y contribuir a prevenir el daño tisular.

El capítulo III nos comunica que este consenso es útil para perfeccionar algunos aspectos que sostienen el uso de broncodilatadores (anexo II.13). Objetivamente se carece de los argumentos que en este ejercicio sostienen las recomendaciones de corticosteroides inhalados (anexo II.14), lo cual impide a nuestros médicos lograr criterios uniformes en cuanto a tolerancia, indicaciones, posología y adecuada adherencia a las reglas de prescripción para esta recomendación terapéutica en estos primeros años. En este mismo sentido, los argumentos que sostienen esta indicación, permitirán modificar el contenido del prospecto que se adjunta a la beclometasona que se expende en nuestras farmacias, lo cual sería de gran utilidad en la educación de padres y pacientes (anexo IV.8)

Desde sus orígenes, la estructura del estudio, se ha concebido como un intento más en el espacio de acciones por perfeccionar los servicios de asistencia médica primaria y hospitalaria.

En este sentido, se hacen presente los programas diseñados para el funcionamiento de la práctica médica en el sistema de salud, concernientes a.¹²⁴

Programas de Salud dirigidos a las Infecciones Respiratorias Agudas:

- Surgen en 1970, como parte del Programa de Reducción de la Mortalidad Infantil.
- Desde la década de 1980 → actualidad, se incorpora como subprograma al Programa Nacional de Atención Materno Infantil.
- 1989, se establece el Programa de Reducción del Bajo Peso al Nacer, subprograma del Programa de Reducción de la Mortalidad Infantil.
- 2000, El MINSAP redacta el Programa Integral de Atención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas (en su anexo 3: IRA bajas NO complicadas: Bronquiolitis agudas página 21).

Programa de Salud dirigido al Asma:

- 1970 Programa Nacional de Asma. Comisión Nacional de Asma.

En comunicación personal (verbal), se nos hace mención a un documento para el Manejo Integral del Asma Pediátrica, que está en espera de implementación.

Este trabajo identifica y propone un reto mayor: la confección de un **Programa de Atención al Niño con Asma de Edad Preescolar**. Este programa bien pudiera insertarse entre el Programa Integral de Atención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas: bronquiolitis aguda y el Programa Nacional de Asma (o Programa de Manejo Integral del Asma Pediátrica).

Lo esencial en esta estructura de acciones sería lograr un consenso entre los profesionales entorno al estado actual de información que se relaciona con el surgimiento y con la evolución pronóstica del asma. Este proyecto armaría de razones el ejercicio médico en el propósito de organizar y

lograr un manejo diagnóstico - terapéutico precoz y eficaz, desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial. Únicamente un programa de salud que se elabore en ejercicio multidisciplinario, multisectorial, obedeciendo reglas de construcción y de puesta en práctica, permitirá que la realidad científica que evalúa e integra este estudio trascienda y genere cambios significativos en nuestra práctica médica.

De forma global, los retos que identifica el estudio, se dirigen a perfeccionar acciones de salud para preservar en lo posible el capital respiratorio desde el surgimiento del asma, e intentar que los pacientes entren a la adolescencia y a la vida adulta con el mejor estado posible de su función pulmonar, teniendo en cuenta que la mayor declinación de la misma puede ocurrir en los primeros tres a cinco años de la vida, edades en las que se comienza a fraguar el fenotipo del asma y la alergia.

Pensar en estos términos, constituye un nivel de acción pronóstico. Este horizonte de acciones lo permite la historia de programas que rigen el funcionamiento de esta parte de la práctica médica en nuestro único, universal, gratuito y equitativo sistema de salud.

CONCLUSIONES

Con la intervención se logra diferenciar el nivel de conocimiento y actitud de aspectos medidos en el cuestionario médico. Los profesionales tienen el potencial para perfeccionar el manejo del niño con asma de edad preescolar, desde sus primeras manifestaciones clínicas.

CONCLUSIONES DEL TRABAJO

Se constata la utilidad práctica de las definiciones de bronquiolitis aguda del lactante y del asma del niño de dos años en la caracterización clínica de pacientes hospitalizados desde primeros y severos episodios de obstrucción bronquio-bronquiolar y en el manejo de los primeros episodios de sibilancias.

No contamos con un capital de información cohesionado dirigido a preservar el capital respiratorio desde el surgimiento del asma, lo cual impide a nuestros médicos percibir la significación clínico pronóstica que se confiere a la temprana caracterización y al manejo precoz y eficaz desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial.

Nuestra práctica médica no es consistente o coherente con los conocimientos existentes que revolucionan los aspectos que subyacen al surgimiento y a la historia natural de las sibilancias y del asma.

Con la intervención se logra diferenciar el nivel de conocimiento y actitud de aspectos medidos en el cuestionario médico. Los profesionales tienen el potencial para perfeccionar el manejo del niño con asma de edad preescolar, desde sus primeras manifestaciones clínicas.

El trabajo identifica y fundamenta la necesidad de perfeccionar acciones clínico-terapéuticas ante el surgimiento del asma.

RECOMENDACIONES

El trabajo fundamenta y propone la confección de un **Programa de Atención al Niño con Asma de Edad Preescolar**. Este programa bien pudiera insertarse entre el Programa Integral de Atención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas: bronquiolitis aguda y el Programa Nacional de Asma (o Programa de Manejo Integral del Asma Pediátrica).

Lo esencial en esta estructura de acciones sería lograr un consenso de opinión entre los profesionales entorno al estado actual de información que se relaciona con el surgimiento y con la evolución pronóstica del asma.

Este proyecto armaría de razones el ejercicio médico en el propósito de organizar y lograr un manejo diagnóstico - terapéutico precoz y eficaz, desde las primeras expresiones de obstrucción bronquial.

Únicamente un programa de salud que se elabore en ejercicio multidisciplinario, multisectorial, obedeciendo reglas de construcción y de puesta en práctica, permitirá que la realidad científica que evalúa e integra el estudio trascienda y genere cambios significativos en nuestra práctica médica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez FD. Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: S449-55.
2. Larsen GL. Differences between adult and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:153-7.
3. Cardoso WV. Molecular regulation of lung development. *Annu Rev Physiol* 2001;61:471-4.
4. Mino P, King RJ. Epithelial-mesenchymal interactions in lung development. *Annu Rev Physiol* 1994;96:13-45.
5. Bellon G. Bronchiolite aiguë du nourrisson. Définition. *Arch Pédiatr* 2001;8 suppl.1:25-30.
6. Tabachnik E, Levison H. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:339-47.
7. Freymuth F. Virologie. Conférence de consensus: Bronchiolites aiguës du nourrisson. *Arch Pédiatr* 2001;8 Suppl.1:S77-S80.
8. García García ML, Calvo Rey C, Martín del Valle F, López Huertas MR, Casas Flecha I, Díaz-Delgado R et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(3):213-8.
9. García García ML, Calvo Rey C, Pozo Sánchez F, Vázquez Álvarez MC, González Vergaz A, Pérez-Breña P et al. Infecciones por bocavirus humano en niños españoles: características clínicas y epidemiológicas de un virus respiratorio emergente. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(3): 212-9.
10. De Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C for the ECRHS Study Group. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:845-52.
11. Henderson FW, Clyde WA, Collier AM. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatrics practice. *J Pediatr* 1979;95:183-90.

12. Calvo Rey C, García García ML, Albañil Ballesteros MR. Bronquiolitis y obstrucción bronquial recurrente: ¿ es la eosinofilia un factor de riesgo ? *An Esp Pediatr* 2001;55:511-16.
13. Bodart E, Just J, Grimfeld A, Costil J. Enquete retrospective sur l'evolution respiratoire des bronchiolites graves. *Arch Fr Pediatr* 1993;50:573-6.
14. de Blic J. Broncho-alvéolite du nourrisson. *Rev Prat* 1996;46:2394-96.
15. Gruteke P, Glas AS, Dierdorp M, Vrede WB, Pilon JW, Bruisten SM. Practical implementation of a multiplex PCR for acute respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol* 2004;42:5596-603.
16. Korpi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:995-999.
17. Jartti T, Letinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1095-1101.
18. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-38.
19. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.
20. Paty E, de Blic J, Scheinmann P. Épidémiologie de l'asthme infantile. *Rev Fr Allergol* 1997; 37:167-75.
21. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172 (10):1253-8. Epub August 2005.

22. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
23. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
24. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63:5-34.
25. Djukanovic R. Asthma: A disease of inflammation and repair. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S522 -6.
26. Vignola AM, Chanez P, Bonsignore G, Godard P, Bousquet. Structural consequences of airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S514 -17.
27. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Section 2. Definition, pathophysiology and pathogenesis of asthma, and natural history of asthma. August 28, 2007; 11-34.
28. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
29. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szeffler SJ. Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(3):234-41.
30. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Section 4. Managing asthma long term in children 0-4 years of age and 5-11 years of age. August 28, 2007; 281-325.
31. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.

32. Fabré Ortiz D, Varona Pérez P, Suárez Medina R. Prevalencia de asma en adolescentes cubanos por diferentes criterios clínicos. *Rev Alergia Méx* 2005;52(3):132-7.
33. López Pérez IR. Herencia en Asma. Artículo de revisión. *Rev Cub Pediatr* 2008;80(1). http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol_80_1_08/ped01408.htm.
34. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
35. Barnes PJ, Djukanovic R, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Respiratory Medicine*. Third Edition 2003. Vol. 2, 1212-65. Editorial Saunders. www.elsevierhealth.com
36. Holgate ST. The inflammation-repair cycle in asthma: the pivotal role of the airway epithelium. *Clin Exp Allergy* 1998;28(5supp):97-103.
37. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:895-901.
38. Wiesch DG, Meyers DA. Strategies for analyzing genotype-phenotype relationships in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S482-6.
39. Nieto García A. Fenotipos, Genotipos y tratamiento del asma. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(4):293-6.
40. Howard TD, Meyers DA, Bleecker ER. Mapping susceptibility genes for asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S477-81.
41. Duncan T. Asthma Overview 2001-2002. The Future of Public Health Millennial Symposium Series. "Genes and the Environment: The Origins of Asthma". December 14, 2001 in Snyder Auditorium.
42. Marthan R. Polymorphisme génétique des récepteurs β_2 -adrénergiques. *AER* 1997; 1: 56-8.

43. Duetsch G, Illig T, Loesgen S. STAT6 as an asthma candidate gene: polymorphism-screening, association and haplotype analysis in a Caucasian sib-pair study. *Hum Mol Genet* 2002;11: 613-621.
44. Barnes KC, Friedhoff LR, Nickel R, Chiu YF, Juo SH, Hizawa N et al. Dense mapping of chromosome 12q 13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:485-91.
45. Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin SO. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:965-9.
46. Tellería JJ, Blanco-Quirós A, Varillas D, Armentia A, Fernández-Carvajal I, Alonso JM et al. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma. *Respir Med* 2008;102:857-61.
47. De Weerd SE. What's a Genome? Written for the genome news network 2003. Ed. Cullinton B. executive editor GNN.
48. Martínez FD. Asthma as an immune system disease 2001-2002. The Future of Public Health Millennial Symposium Series. "Genes and the Environment: The Origins of Asthma". December 14, 2001 in Snyder Auditorium.
49. Illi S, von Mutius E, Lau S. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: A birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-95.
50. Miller JFAP. Change in IFN- γ producing capacity in early life and exposure to environmental microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1049-51.
51. Hoffjan S, Nicolae D, Ostrovskaya I, Roberg K, Evans M, Mirel DB et al. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life. *Am J Hum Genet* 2005;76:696-704.

52. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355(21): 2226-2235. Review
53. Haby MM, Marks GB, Peat JK, Leeder SR. Daycare attendance before the age of two protects against atopy in preschool age children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 30:377-84.
54. Bell JI. The double helix in clinical practice. *Nature*, jan.2003:421.
55. Chakravarti A, Little P. Nature, nurture and human disease. *Nature*, 2003; 419.
56. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson S, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:193-204.
57. Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: Donald JA, ed. *Lung growth and development*. New York: Marcel Dekker, 1997: 1-35.
58. Burri PH. Lung development and pulmonary angiogenesis. In: Gaultier C, Bourbon JR, Post M eds. *Lung development*. New York: Oxford University Press, 1999: 122-51.
59. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Mechanical stimuli to airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:90-94.
60. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R. Alveolar development in the human fetus and infant. *Early Hum Dev* 1986; 13: 1-11.
61. Zeltner TB, Burri PH. The postnatal development and growth of the human lung. II. *Morphol Respir Physiol* 1987; 67: 269-82.
62. Zeltner TB, Caduff JH, Gehr P. The postnatal development and growth of the human lung. I. *Morphol Respir Physiol* 1987; 67:247-67.
63. Mc Cray PB. Spontaneous contractility of human fetal airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:573-580.

64. Jeffery PK, Gaillard D, Moret T. Human airway secretory cells during development and in mature epithelium. *Eur Respir J* 1991;5:93-104.
65. de Mello DE, Reid LM. Prenatal and postnatal development of the pulmonary circulation. In:Haddad GG, Abman SH, Chernick V, eds. *Basic mechanisms of pediatric respiratory disease*. London: BC Dekker 2002:77-101.
66. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(1):58-65.
67. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1041-53.
68. Vignola AM, Mirabella F, Constanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(3 suppl):S417-22.
69. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: New insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:215-25.
70. Laitinen A, Karjalainen EM, Altraja A, Laitinen LA. Histopathologic features of early and progressive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S509-13.
71. Warner JO, Marguet C, Rao R, Roche WR, Pohunek P. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28(5 suppl) 71-5.
72. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison P. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/Vital Capacity Ratio. A longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1480-88.
73. Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. Prenatal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S493-6.

74. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:399-408.
75. Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: Implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:16-24.
76. Martínez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:355-61.
77. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the Th1/Th2 balance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:395-400.
78. Romagnani S. Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1511-3.
79. Simpson A, John SL, Jury F, Niven R, Woodcock A, Ollier WE et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: An interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:386-92.
80. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
81. Hoffjan S, Ostrovnaja I, Nicolae D, Newman DL, Nicolae R, Gangnon R et al. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:511-18.
82. Cole Johnson C, Ownby DR, Hensley S, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1218-24.
83. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.

84. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson B, Pipis SD, Kissen P et al. Early life environmental control. Effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:433-39.
85. Murray CS, Poletti G, Kebabze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006, 61:376-82.
86. Mosmann TR, Coffinan RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
87. Rinas U, Homeff G, Wahn V. Interferon-gamma production by cord blood mononuclear cells is reduced in newborns with a family history of atopic disease and is independent from cord blood IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:60-4.
88. Tang MLK, Kemp AS, Thorburn J, Hill DJ. Reduced interferon- γ secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994;344:983-85.
89. Martínez FD, Stem DA, Wright AL. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:652-60.
90. Martínez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189-91.
91. Salvi SS, Babu KS, Holgate ST. Is asthma really due to a polarized T cell response toward a helper T cell type 2 phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1343-46.
92. Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: The respiratory tract as a paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:421-9.
93. de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Difficult asthma in children: An analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:94-100.

94. Gaultier C. Notions de physiologie respiratoire, applications à l'exploration fonctionnelle. In Gerbeaux J, Couvreur J, Tournier G: Pathologie respiratoire de l'enfant. Paris, Flammarion Médecine- Sciences 1975;25-51.
95. Socks J. Developmental physiology and methodology. Am J Respir Crit Care Med 1995;151: S15-S17.
96. Mortola JP. Dynamics of breathing in newborn mammals, Physiol Rev 1987;67:187-243.
97. Muller NL, Bryan AC. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. Pediatr Clin North Am 1979;26:503-16.
98. O'Brodivich HM, Haddad GG. The functional basis of respiratory pathology. In: Chernick V, Kendig EL, eds. Disorders of the respiratory tract in children, 5^{ed} Philadelphia: WB Saunders, 1987:3-47.
99. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. Am Rev Respir Dis 1991;143:312-6.
100. Young S, O'Keefe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. Arch Dis Child 1995;72:16-24.
101. Håland G, Carlsen KL, Sandvik L, Devulapalli SC, Cheng Munthe-Kaas M, Pettersen M et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. N Engl J Med 2006;355:1682-9.
102. Fayon M, Benjebria A, Elleau C. Human airway smooth muscle responsiveness in neonatal lung specimens. Am J Physiol 1994;267:180-186.
103. Tepper RS. Airway reactivity. In Silverman M, Taussig LM, eds. Early childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:S19-S20.

104. Le Souef PN, Geelhoed GC, Turner DJ, Morgan SEG, Landau L. Response of normal infants to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:62-6.
105. Clarke JR, Reese A, Silverman M. Bronchial responsiveness and lung function in infants with lower respiratory tract illness over the first six months of life. *Arch Dis Child* 1992;67:145-48.
106. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:1185-203.
107. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, LeSouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:37-42.
108. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic, Scheinmann P et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze. A four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1382-86.
109. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig LM, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
110. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy. Twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:176-180.
111. van Herwerden L, Harrap SB, Wong ZYH, Abramson MJ, KutinJJ, Forbes AB. Linkage of high-affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity even in absence of atopy. *Lancet* 1995;346:1262-5.

112. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CIM, Meyers DA, Levitt RC. Genetic susceptibility to asthma: bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene atopy. *N Engl J Med* 1995;333:894-900.
113. Halonen M, Stem D, Taussig LM. et al. The predictive relationship between IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:866-70.
114. Hide DW, Arshad SH, Twiselton R, Stevens M. Cord serum IgE: an insensitive method for prediction of atopy. *Clin Exp Allergy* 1991;21:739-43.
115. Ruiz RG, Richards D, Kemeny DM, Price JF. Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1991;21(4):467-72.
116. Halonen M, Stem D, Holberg C, Taussig LM, Ray CG, Wright A, Martinez FD. The changing relationship of lower respiratory illness incidence in the first 3 years of life to umbilical cord serum IgE level. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:17.
117. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:709-14.
118. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9.
119. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000 ; 11 :162-7.
120. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90.

121. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;51:89-93.
122. Delacourt C. L'enfant siffleur de zéro a trois ans: place de l'enquête allergologique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:267-70.
123. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD. Lung function, pre and postnatal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:811-7.
124. González Valdés JA, Abreu Suárez G, Rojo Concepción M, Razón Behar R. *Pediatría. Ciudad de la Habana*. 2007. Tomo III. Parte XII. Aparato Respiratorio. Capítulo 69. Infecciones Respiratorias Agudas. 893-899.
125. Valcárcel Vidal I, Razón Behar R, Ramos Carpena L, Cantillo Gámez HM, Reyes López MC, de Armas Morales I, Sánchez Infante C. Sibilancias recurrentes en el niño. http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol_80_4_08/ped01408.htm.
126. Singh AM, Moore PE, James EG, Lemanske R, Hartert T. Bronchiolitis to Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:108-119.
127. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109:362-367.
128. Amsallem F, Ariole P, Voisin M, Jean R. Bronchiolites du nourrisson. Exploration fonctionnelle respiratoire en phase aigüe. *Arch Fr Pediatr* 1988;45:329-36.
129. Openshaw PJM, Sparer T, Spender L, Matthews S, Pala P, Hussell T. Investigative measures for airway inflammation: viruses and T-helper 2 responses. *Eur Respir Rev* 1998;8(64): 1128-32.
130. Friedlander SL, Busse WW. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:267-273.

131. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, Holgate ST, Johnston SL. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002;57:328-332.
132. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937-47.
133. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006;12:1023-6.
134. Krawiec ME, Westcott JY, Wei Chu H, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-1343.
135. Azevedo I, de Blic J, Vargaftig BB, Bachelet M, Scheinmann P. Increased eosinophil cationic protein levels in bronchoalveolar lavage from wheezy infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:65-72.
136. Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Korta Murua J. Sibilancias recurrentes en menores de tres años : evidencias y oportunidades. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(4):369-82.
137. Juntti H, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Niinimäki A, Uhari M. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy* 2003;58:878-84.
138. Openshaw PJM, O'Donnell DR. Asthma and the common cold-can viruses imitate worms. *Thorax* 1994;49:101-13.
139. Openshaw PJM. Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus. The mouse model. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:59-62.
140. Openshaw PJM. Potential mechanisms causing delayed effects of respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:10-13.

141. Noma T, Mori A, Yoshizawa I. Induction of allergen-specific IL-2 responsiveness of lymphocytes after respiratory syncytial virus infection and prediction of onset of recurrent wheezing and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;816-26.
142. Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendaño LF, Simon V, Escobar AM et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2-like response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:190-95.
143. Bont L, Kavelaars A. Monocyte interleukin-12 production is inversely related to duration of respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2000;181:1772-75.
144. Mbawuike IN, Wells J, Byrd R, Cron SG, Glezen WP, Piedra PA. HLA-restricted CD8+ cytotoxic T lymphocyte, interferon-gamma and interleukin-4 responses to respiratory syncytial virus infection in infants and children. *JID* 2001;183:687-96.
145. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:633-39.
146. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJM. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cells immunity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:801-805
147. Juntti H, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Karttunen R, Uhari M. Serum concentration of interferon- γ and intercellular adhesion molecule-1 eight years after an early respiratory syncytial virus infection. *Clin Exp Allergy* 2005;35 :59-63.
148. Castro-Rodríguez JA. Relación entre asma e infecciones virales. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(2):161-8.
149. Lemanske RF. Does respiratory syncytial viral-induced bronchiolitis result from helper T cell type 1/type 2 cytokine imbalance? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:626-25.

150. Johnston SL. Impact of viruses on airway diseases. *Eur Respir Rev* 2005;14:57-61.
151. de Blic J, Karila C, Scheinmann P. Asthme du nourrisson: une affection hétérogène? Journées Parisiennes de Pédiatrie. Flammarion Médecine Sciences. Paris 1997:33-9.
152. Devulapalli CS, Carlsen KL, Håland G, Munthe-Kass MC, Pettersen M, Mowinckel P et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008;63:8-13.
153. Kattan M, Keens MCK, Lapieffe JC. Pulmonary function abnormalities in symptom-free children after bronchiolitis. *Pediatrics* 1977;59:683-88.
154. McConnochie KM, Mark JD, McBride JT. Normal pulmonary function measurements and airway reactivity in childhood after mild bronchiolitis. *J Pediatr* 1985;107:54-58.
155. Schmidt D, Rabe KF. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:673-82.
156. Piedimonte G. The link between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:18-21.
157. Park ES, Golding J, Carswell F. Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 1986; 51:642-6.
158. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050-3.
159. Murray M, Webb MSC, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992;67:482-7.
160. Noble V, Murray M, Webb MSC, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997;76:315-9.

161. Wennergren G, Hansson S, Engström I, Jodal U, Amark M, Brolin I et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Pædiatr* 1992;81:40-5.
162. Welliver RC, Duffy L. The relationship of VRS-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:19-27.
163. Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Korppi M. Bronchial asthma after early childhood wheezing: a follow-up until 4.5-6 years of age. *Acta Pædiatr* 1994;83:744-8.
164. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1872-8.
165. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95: 500-505.
166. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1501-07.
167. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:137-41.
168. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:48-54.
169. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195-9.

170. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long term effects of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000;89:654-60.
171. Childhood Asthma Management Program Research Group (CAMP). Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
172. Grol MH, Postma DS, Vonk JM, Schouten JP, Rijcken B, Köeter GH et al. Risk Factors from childhood to adulthood for bronchial responsiveness at age 32-42 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:150-156.
173. Visser MJ, Postma DS, Arends LR, de Vries TW, Duiverman EJ, Brand PLP. One-year treatment with different dosing schedules of fluticasone propionate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2073-77.
174. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Yu-Zhi C, Ohisson SV et al. Early interventions with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-76.
175. Mallol J, García Marcos L. Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL). 2007. www.respirar.org.
176. Muiño A, Baptista AM, Fossati F, Pereira R, Chatkin M. Wheezing phenotypes from birth to adolescence: a cohort study in Pelotas, Brazil, 1993-2004. *J Bras Pneumol* 2008; 34(6):347-355.
177. Solé D. Childhood wheezing. *J Bras Pneumol* 2008; 34(6):337-339.
178. López Pérez IR. Evolución de los conceptos de asma de edad preescolar. *Rev Cub Pediatr* 2008;80(4). http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol_80_4_08/ped01408.htm.
179. McIntosh K. Bronchiolitis and asthma: a possible common pathogenic pathways. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:594-604.

180. Geubelle F. Définition du syndrome asthmatique. Le syndrome asthmatique du nourrisson. XXVI congrès de l'Association des pédiatres de langue française. Toulouse: Fournié Imp. 1981;2:165-7.
181. Silverman M., Wilson N. Wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:936-37.
182. Silverman M., Wilson N. Asthma - time for a change of name? *Arch Dis Child* 1997;77:62-65.
183. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003;33(5):573-8.
184. Kurukulaaratchy RJ, Matthews SM, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(1):84-91.
185. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg G, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:604-10.
186. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, Strachan et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-980.
187. Rojo Concepción M. *Pediatría. Ciudad de La Habana. 2007. Tomo III. Parte XII. Aparato Respiratorio. Capítulo 76. Asma Bronquial. 975-992.*
188. de Blic J. Asthme de l'enfant et du nourrisson. *Encycl Méd Chir Pediatr. 4-063-F-10 Pneumol.6-039-A-65* 1997;1-18.
189. Townshend J, Hails S, McKean M. Diagnosis of asthma in children. *BMJ* 2007; 335:198-202.

190. Global strategy for asthma management and prevention. 2007 Chapter 2. Diagnosis and classification. 16-21
191. Charnacé G, Hervé-Guillot M, Delacourt C. Rôle des mécanismes IgE dépendants au cours de l'asthme du nourrisson. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2001;41:415-9.
192. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. J Allergy Clin Immunol 2005;116:744-9.
193. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1403-6.
194. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006; 354:1985-97.
195. Piippo-Savolainen E, Korpi M. Wheezy babies-wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. Acta Paediatr 2008;97:5-11.
196. Godfrey S. Asthma guidelines for children - are they useful ? No ! Paediatr Pulmonol 2004;S26:47-48.
197. Marchac V, Le Bourgeois M, Scheinmann P, de Blic J. L'enfant siffleur de zéro à trois ans, approche thérapeutique. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002; 42:279-88.
198. National Asthma Council Australia. Asthma management handbook 2002. <http://www.nationalasthma.org.au/publications/amh/amhcont.htm>
199. Montaner E, Iborra IM, Garde GJ, Gartner S, Villa AJ, Pérez F y cols. Protocolos terapéuticos en asma infantil. Asociación Española de Pediatría. Neumología y Alergia 2003; 187-210.

200. Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatrique. Prise en charge des bronchiolites aiguës du nourrisson - propositions de la commission d'évaluation. Arch Pédiatr 1996;3:1191-2.
201. Moler FW, Ohmit SE. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalization. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1234-40.
202. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. Pediatrics 1999;104:1334-41.
203. Grimprel E. Épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. Arch Pédiatr 2001;8Suppl.1:83-92.
204. Timsit S. Bronchiolite du nourrisson. Histoire naturelle de la maladie. Arch Pédiatr 2001;8 Suppl.1:186-96.
205. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. Am J Dis Child 1991;145:151-5.
206. Kneyber MCJ, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KFM, Rothbarth PH. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. Eur J Pediatr 1998;157:331-5.
207. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. Lancet 1990; 335:1259-61.
208. Mai TV, Selby AM, Simpson JM, Isaacs D. Use of simple clinical parameters to assess severity of bronchiolitis. J Paediatr Child Health 1995;31:465-8.
209. Pin I, Pilenko C, Bost M. Place de la mesure non invasive de saturation en oxygène par oxymétrie de pouls dans l'évaluation et la surveillance des bronchiolites. Arch Pédiatr 2001; 8Suppl.1:114-6.

210. Roback MG, Baskin MN. Failure of oxygen saturation and clinical assessment to predict which patients with bronchiolitis discharged from the emergency department will return requiring admission. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:9-11.
211. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:739-44.
212. Chevallier B. Bronchiolite aiguë. Critères cliniques de gravité pour un recours hospitalier. *Arch Pédiatr* 2001;8 Suppl 1:39-45.
213. Refabert L, de Blic J, Scheinmann P. Infections respiratoires aiguës virales et asthme de l'enfant. Aspects épidémiologiques, immunopathologiques et thérapeutiques. *Rev Fr Allergol* 1996; 36:775-81.
214. Freymuth F. Portrait du virus respiratoire syncytial. In: RESPIRER, Ed. Mise à jour des connaissances sur la bronchiolite. Paris, 15 octobre 1998.
215. AAP. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
216. López-Lavastida IR, Scheinmann P, de Blic J, Le Clainche L, Chedeveigne F, Poisson-Salomon S. Prise en charge des bronchiolites aiguës du nourrisson: influence des recommandations, Service de Pneumologie du Département de Pédiatrie. Hôpital Necker, Paris. Journées de Pneumologie Pédiatrique. Amphithéâtre CATHALA, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau à Paris. June 1999.
217. Labbé A. Bronchiolite aiguë. Quelles sont les mesures générales? *Arch Pédiatr* 2001;8Suppl.1:93-4.
218. Postiaux G, Ladha K, Gillard C, Charlier JL, Lens E. La Kinésithérapie respiratoire du tout-petit (< 24 mois) guidée par l'auscultation pulmonaire. *Rev fr Allergol* 1997;37:206-222.

219. Postiaux G. Quelles sont les techniques de désencombrement bronchique et des voies aériennes supérieures adaptées chez le nourrisson ? Arch Pédiatr 2001; 8Suppl.1:117-25.
220. Barthe J. Kinésithérapie de l'infection respiratoire aiguë basse de l'enfant. Cah. Kinésithér 1992;6:41-3.
221. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. Arch Dis Child 1991;66:1061-4.
222. O'Callaghan C. Paradoxical deterioration in lung function after nebulized salbutamol in wheezy infants. Lancet 1986;2:1424-25.
223. Prendiville A, Rose A, Maxwell DL, Silverman M. Hypoxemia in wheezy infants after broncodilators treatment. Arch Dis Child 1987;62:997-1000.
224. Prendiville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulized salbutamol in wheezy infants assessed by partial expiratory flow-volume curves. Thorax 1987;42:86-91.
225. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliot TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD001279.
226. Henderson AJW, Young S, Stick SM, Landau LI. Effect of salbutamol on histamine induced bronchoconstriction in healthy infants. Thorax 1993;48:317-23.
227. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional β adrenergic receptors. Thorax 1987;42:100-04.
228. de Blic. Utilisation des corticoïdes au cours de la bronchiolite aiguë du nourrisson. Arch Pédiatr 2001;8suppl.1: 49-54.
229. Scheinmann P, de Blic J, Delacourt C. L'enfant asthmatique. Rev Prat Paris. 1992;42:2437-46.

230. de Blic J, Delacourt C, le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, Scheinmann P. Etude en double aveugle de l'efficacité du budesonide en nébulisation dans le traitement de l'asthma sévère du nourrisson. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:14-20.
231. Jartti T, Lethinen P, Vanto T, Hartiala J, Vuorinen T, Makela M et al. Evaluation of the efficacy of prednisolone in early wheezing induced by rhinovirus or respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:482-488.
232. Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1991;329:1703-8.
233. Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1992;67:285-8.
234. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1- 3 years. *Arch Dis Child* 1993;69:351-55.
235. Reid A, Murphy C, Steen HJ, McGovern, Shields MD. Linear growth of very young asthmatic children treated with high-dose nebulized budesonide. *Acta Paediatr* 1996;85:421-4.
236. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P, Russell G. Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2001;85:143-48.
237. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:540-6.
238. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1-3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004; 113: 87-94.

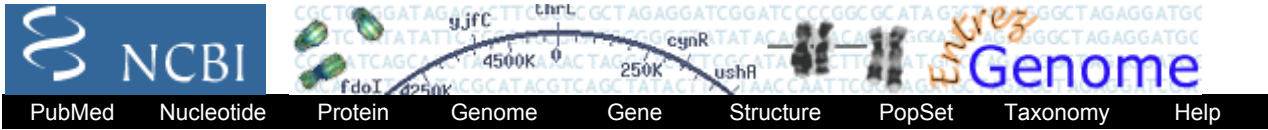
239. Devulapalli CS, Håland G, Pettersen M, Carlsen KL, Carlsen KC. Effect of inhaled steroids on lung function in young children: a cohort study. *Eur Respir J* 2004;23:869-875.
240. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta S, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:587-90.
241. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
242. Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Corticoïdes inhalés et croissance. *Arch Pédiatr* 1999;6:324-9.
243. Laitinen LA, Altraja A, Karjalainen EM, Laitinen A. Early interventions in asthma with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-5.
244. Pitkäranta A, Jero J, Arruda E. Polymerase chain reaction-based detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus and coronavirus in otitis media with effusion. *Pediatrics*. September 1998.
245. AAP. Clinical Practice Guideline. Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2004;113(5):1451-62.
246. Thumerelle C. Aspects thérapeutiques de la bronchiolite du nourrisson, à l'exclusion de la corticothérapie et des bronchodilatateurs. *Arch Pédiatr* 2001; 8Suppl.1:180-5.
247. Réfabert L, Scheinmann P, de Blic J. Les Thérapeutiques inhalées de l'asthme de l'enfant. *Ann Pédiatr* 1997;44:319-27.
248. Le Bourgeois M, de Blic J. Chambres d'inhalation et nébulisation: un duo ou un duel? *Pédiatr Prat* 1998;96,cahier 2.
249. de Blic J. Particularités d'utilisation des chambres d'inhalation chez le nourrisson. *Rev fr Allergol* 1998;38:99-102.

250. Chua HL, Collins GG, Newbury AM. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:2185-91.
251. Tal A, Golan H, Grauer N. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996; 128: 479-84.
252. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
253. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:178-83.
254. Wolthers OD. Short-term growth and adrenal function in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane-134a. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:613-619.

ANEXOS CAPÍTULO I
ESTADO ACTUAL DE LA INFORMACIÓN

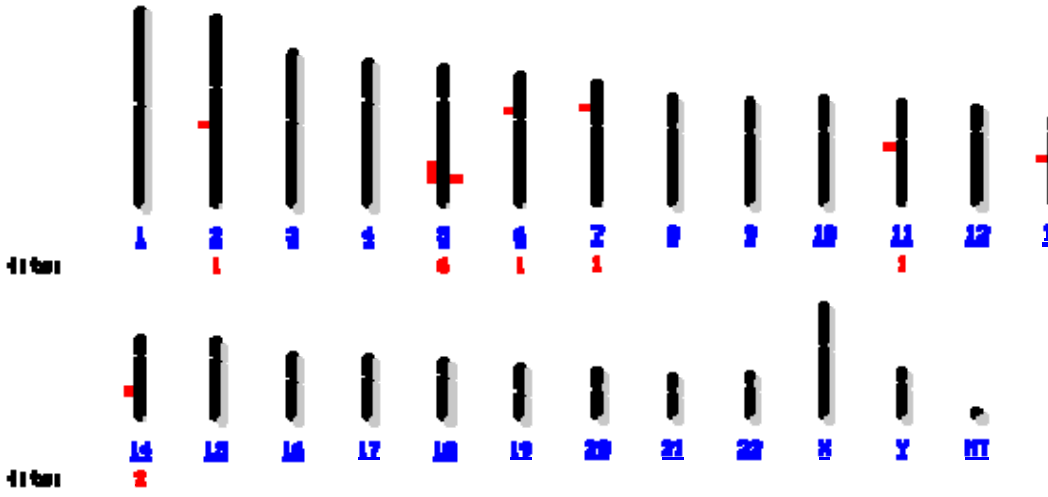
Anexo I.1

Representación del genoma humano. Genes susceptibles para asma y atopía.



Homo sapiens (human) genome view
Build 35.1 statistics

[BLAST search the human genome](#)



Search results for query "asthma": 13 hits

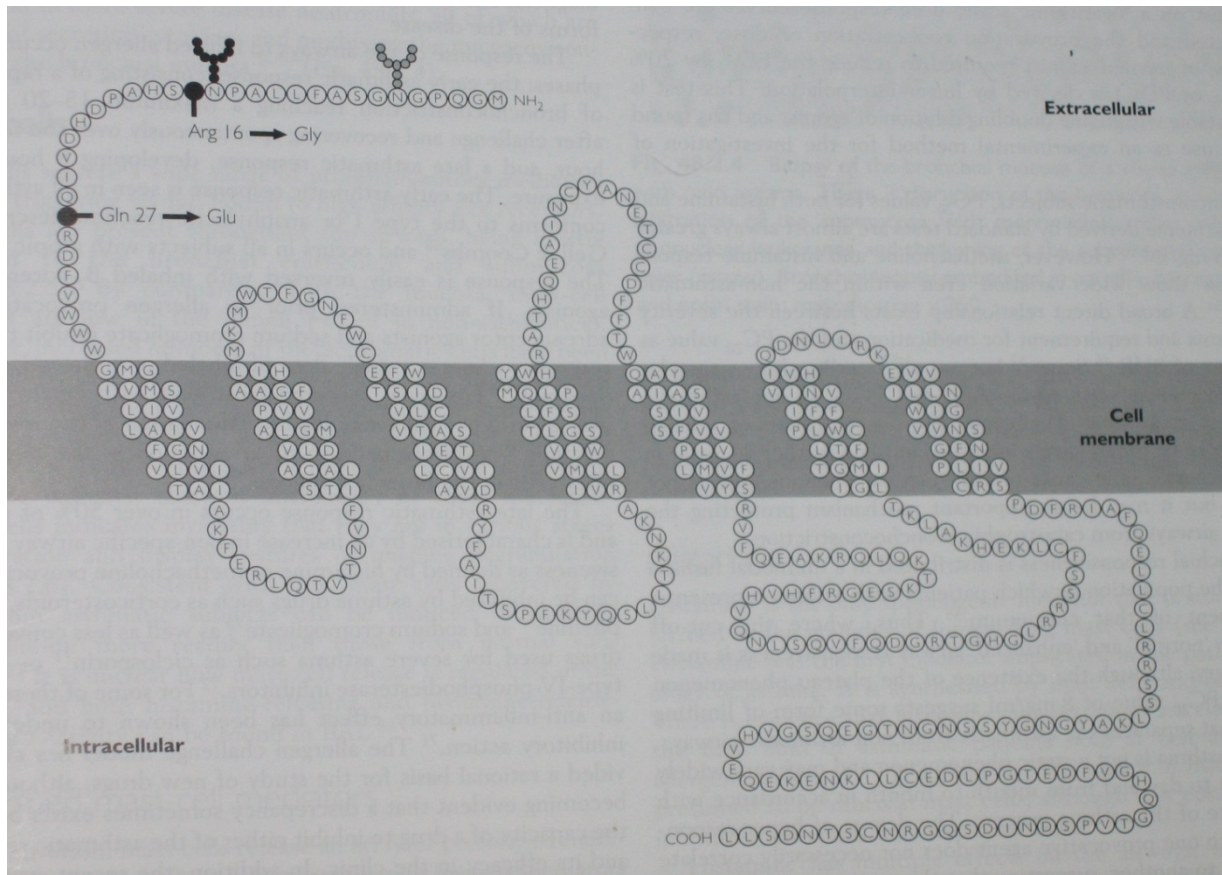
Chr	Assembly	Match	Map element	Type	Maps
2	reference	Asthma, susceptibility to	HNMT	MIM	Pheno Morbid
5	reference	all matches			
		Asthma, susceptibility to, 600807	SCGB3A2	MIM	Pheno Morbid
		Bronchial asthma	BHR1	MIM	Pheno Morbid
		Asthma, susceptibility to, 600807; Allergic rhinitis, susceptibility...	IL13	MIM	Pheno Morbid
		Allergy and asthma susceptibility	147061	MIM	Morbid
		Asthma, nocturnal, susceptibility to; Obesity, susceptibility...	ADRB2	MIM	Pheno Morbid
5	Celera	Bronchial asthma	BHR1	MIM	Pheno
6	reference	Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency; Asthma...	PLA2G7	MIM	Pheno Morbid
7	reference	Asthma, susceptibility to, 2, 608584	608595	MIM	Pheno Morbid
11	reference	Asthma, atopic, susceptibility to	MS4A2	MIM	Pheno Morbid
13	reference	IgE levels QTL, 147050; Asthma, 600807	607796	MIM	Pheno Morbid

Anexo I.2

Genes Candidatos para el asma y la alergia.

Gen Candidato	Regiones de localización cromosómica	Función
CD 28	2q	Coestimulación celular, participa en la regulación de la síntesis de IgE Proliferación de células T
IL-3	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	CSF: macrófagos, eosinófilos, granulocitos
IL-5	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	CSF: eosinófilos, basófilos, células B Potencia la acción de IL-4
IL-4	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	Aumenta la señal de transducción y activación de STAT 6 Induce cambio Ce Aum. la expresión de MHC-II, de CD 23, de ICAM etc. Efectos en células estructurales.
IL-13	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	CSF: eosinófilos, basófilos, mastocitos. Efectos en células estructurales.
IL-9	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	CSF: mastocitos. Sobrevida células T.
β_2 adrenoreceptor	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	Receptor acoplado a proteínas Gs. Acciones broncodilatadores β_2 .
GRL receptor corticosteroides	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	Acciones de los corticosteroides.
LTC ₄ sintetasa	5q 35	Generación cys. leucotrienos: LTC ₄ , LTD ₄ , LTE 4.
MHC clase II	6p 21.3 - 23 (21-22)	Reconocimiento de antígeno, soporta la especificidad de la respuesta inmune.
TNF- α	6p 21.3 - 23	Citoquina pleiotrópica, mediador de la respuesta inflamatoria.
5 LO	10q 11.2	Síntesis de leucotrienos.
Fc ϵ RI β	11q 13	Regula la señalización de IgE. Activación degranulación celular.
CC 16 (CC 10)	11q 12-13	Proteínas antiinflamatorias de pulmón.
STAT 6	12q 13 - q 24	Síntesis citoquinas involucradas en la regulación isotípica de la IgE. Síntesis eosinófilos.
i NOS	12q 24.3 (23)	Producción de NO: proinflamatorio, broncodilatador.
IFN- γ	12q 23	Inhibición de la actividad de IL4. Control de la síntesis de NO.
IL-4 R α	16p 12.1	Señal de IL-4. Activación de STAT 6.
TGF β	19 q 13.1-13.3	Aumenta síntesis de IgE, citoquina profibrótica y pleiotrópica.
TCR α	14 q 11.2	Respuesta inmune dirigida a antígeno, puede modificar la respuesta IgE específica a Ag.
ADAM 33	20 p 13	Se expresa en células del mesénquima. Se relaciona con la estructura y función de la vía aérea.
CD14	5 q 31.1	Molécula requerida para la activación celular inducida por endotoxinas, LPS. Receptor multifuncional. <i>monocyte differentiation antigen14</i> Polarización Th1-Th2.

Anexo I.3



Fuente: " Pathogenesis of asthma ". Fig. 48.2.3 pág 1215
Barnes P.J., Djukanovic R. and Holgate S.T.
Respiratory Medicine. Third Edition 2003. Vol. 2.

Figura 1. Estructura del receptor β_2 adrenérgico y sitios de polimorfismo funcional estudiados.³⁵

Anexo I.4

Factores que intervienen en el desarrollo morfológico y funcional del sistema respiratorio.

Factores locales

- Interacciones epitelio-mesénquima
 - Movimientos respiratorios fetales
 - Volumen y presión del líquido pulmonar fetal
-

Factores relacionados con el entorno en el cual surge y se desarrolla el sistema respiratorio

- Integridad de la caja torácica y el diafragma
 - Integridad de las estructuras vasculo-nerviosas
 - Integridad del espacio torácico, con ausencia de compresión extrínseca
 - Circulación normal del líquido amniótico
-

Factores hormonales

- Glucocorticosteroides
 - Hormonas tiroideas
 - Hormonas sexuales masculinas y femeninas
 - Insulina
-

Factores de crecimiento

- Factor fibroblástico del neumocito (FPF)
 - Factor de crecimiento fibroblástico (bFGF)
 - Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
 - Factores de transformación del crecimiento (TGF- α y TGF- β)
 - Factores de crecimiento análogos a la insulina (IGF I y II)
 - Factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF A y B)
 - Prostaglandinas (PGE₂, PGF₂)
 - Factores de transcripción (GATA-6, HNF-3 β , Nkx2.1)
-

Otros factores

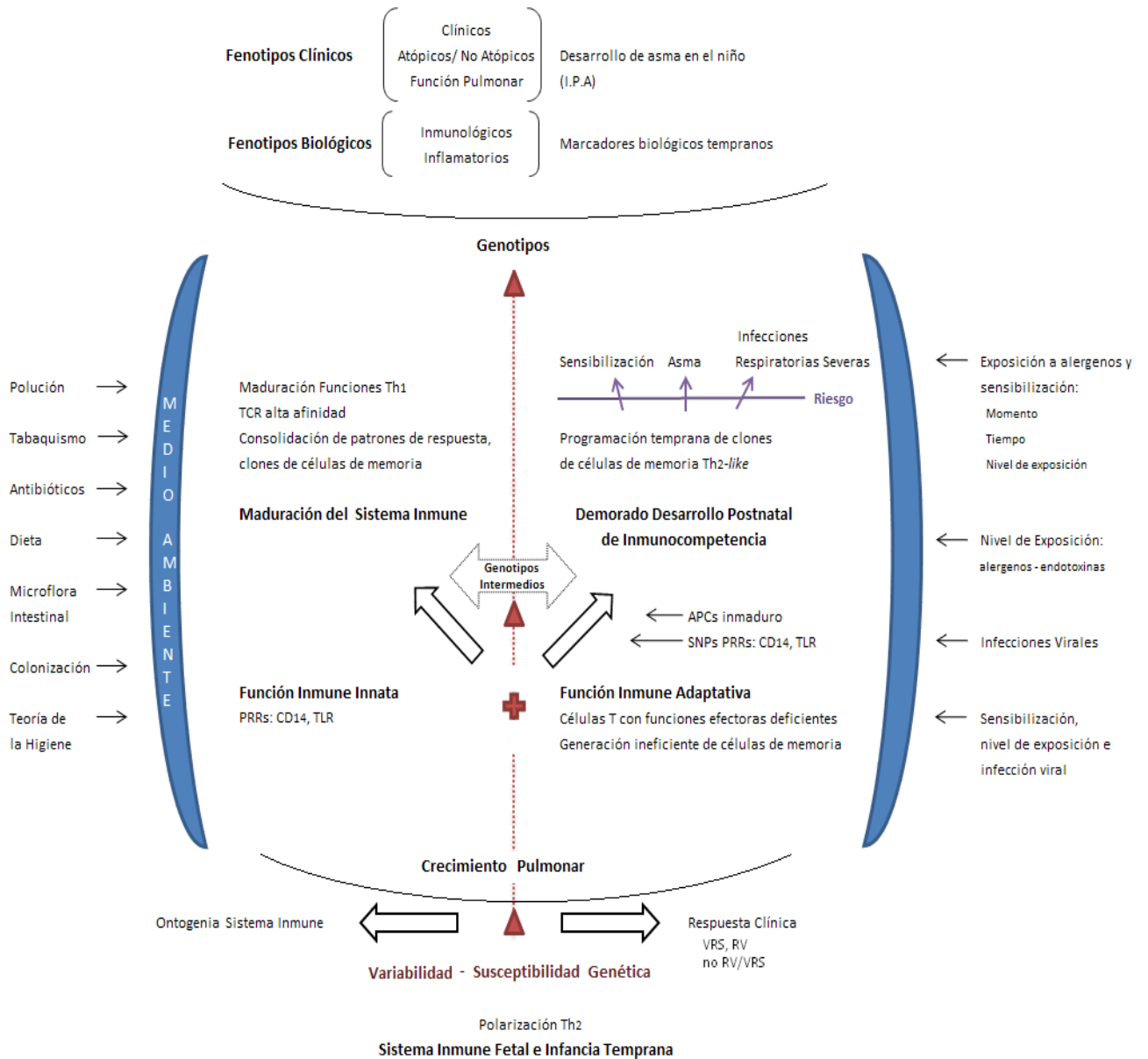
- Proteínas de matriz extracelular (fibronectina, elastina, tenascina, colágena, lectinas, laminina)
 - Moléculas de señalización intra e intercelulares (ácido retinoico, bombesina, serotonina, péptido liberador de gastrina, AMPc, etc.)
-

Anexo I.5

Etapas cronológicas del desarrollo pulmonar.

22 días	Surgimiento del divertículo respiratorio
24-26 días	Formación de las dos germinaciones bronquiales
5-6 semanas	Formaciones de las divisiones lobares
7 semanas	Formación del músculo bronquial
8 semanas	Comienza la formación de la arquitectura lobar
8-16 semanas	Se suceden divisiones bronquiales hasta la 17ª generación
4º -6º mes	Desarrollo de bronquiolos y alveolos
6º mes	Desarrollo de las pleuras parietal y visceral
6º mes-nacimiento	Disminución de la pared alveolar, modificación de la microvascularización y maduración alveolar
0-2 años	Período alveolar

Anexo I.6



PRR: pattern recognition receptors; TLR: toll like receptors; CD14: monocyte differentiation antigen14; APCs: sistema de células presentadoras de antígeno. I.P.A: Índices Predictivos de Asma.

Figura 2. Representación de factores genético-medioambientales involucrados en la maduración de la respuesta inmune en la infancia temprana y en el desarrollo del asma. ^{48-52,75,77-79,81-85}

Anexo I.7

5.2 Subpoblaciones linfocitarias Th₁ -Th₂ y asma.

Resultados de recientes estudios terapéuticos cuestionan que el asma sea la expresión, al menos de forma absoluta, de una subyacente polarización en la respuesta inmune hacia el fenotipo Th₂. *Magnan* y colaboradores, encontraron niveles elevados de IFN- γ (Th₁) en asmáticos; estos valores correlacionados con severidad de la enfermedad, hiperreactividad bronquial y eosinofilia en sangre, enjuician el concepto de que niveles de citoquinas Th₁ estén disminuídos en asmáticos.¹

En humanos se han realizado trabajos con intervenciones terapéuticas, para incrementar la actividad Th₁ (con administración de IL-12 recombinante humana)² y otros para bloquear la actividad de citoquinas Th₂ (a través de la administración de anticuerpos monoclonales bloqueadores de IL-5).³ A pesar de que en ambos se demostró significativa disminución de eosinófilos en sangre y esputo, estos cambios no se acompañaron de modificaciones en la respuesta al contacto alérgico, ni en el incremento en la reactividad bronquial a la histamina inducida por el alérgeno.

Los efectos de drogas utilizadas en el manejo del asma, sobre el balance Th₁ / Th₂ de la respuesta inmune, también han sido estudiados. En relación con los corticosteroides, los trabajos muestran que la respuesta inmune celular, es fuertemente suprimida por los esteroides, mientras que la respuesta inmune humoral, es pobremente inhibida e incluso incrementada. Algunos estudios indican que estos fármacos:

- participan guiando la diferenciación de células T colaboradoras hacia fenotipo Th₂; ⁴
- inhiben la secreción de IL-12 por monocitos-macrófagos y células dendríticas, además, disminuyen la expresión de las cadenas β 1, β 2 del receptor para IL-12; ^{5,6}

- inhiben la fosforilación de STAT-4 (factor de transcripción que conduce a la diferenciación Th₁) inducida por IL-12, sin afectar la fosforilación de STAT-6 (factor de transcripción que conduce a la diferenciación Th₂).⁶

Por otra parte, estudios con células mononucleares de sangre periférica humana estimuladas *in vitro* con agonistas β-adrenérgicos, muestran disminuídos niveles de IFN-γ e incremento en niveles de IL-4, 5, 10. Esto constituye un efecto posiblemente mediado por disminución de la producción de IL-12.⁷ Estos estudios argumentan que la IgE no es crucial para determinar el fenotipo del asma.

5.3 Breve referencia a los linfocitos T reguladores.

Autores afirman que el descubrimiento de los linfocitos T reguladores, implican nuevas perspectivas en la comprensión de los mecanismos de pérdida de la tolerancia inmune a antígenos propios, y en la regulación de la respuesta inmune a antígenos no propios que subyacen a enfermedades humanas de causa autoinmune, alérgica e infecciosa, respectivamente.⁸

Se han descrito poblaciones de células T reguladoras naturales (Treg CD4⁺ CD25⁻) que son fundamentales en mantener la homeostasia y tolerancia de células T periféricas a antígenos propios y disminuyen la respuesta inmune a antígenos extraños. Estas células presentan plasticidad funcional para derivar en células T reguladoras inducidas (Treg CD4⁺ CD25⁺), con expresión de fenotipo supresor, las cuales pueden ser inducidas en el tejido linfoide periférico en respuesta a antígenos u alergenos cuando estos son presentados en condiciones no inflamatorias. Otras poblaciones de células T reguladoras que son también inducidas en la periferia en respuesta a la estimulación antigénica, se caracterizan por secretar grandes cantidades de IL-10 (*IL-10 Treg cells*) entre ellas, las subpoblaciones: Treg tipo 1 -*T_R1 cells* - y las Th₃ que secretan grandes cantidades de TGF-β.

Investigaciones relacionadas con la hipótesis de la higiene, analizan el nexo entre la influencia de la flora microbiana y la actividad de las células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺. Estudios refieren que la flora microbiana, a través de los *toll like receptors (TLRs)* expresados en varios tipos de células: macrófagos, células dendríticas, subpoblaciones de células T, B y células epiteliales, pudieran modular el sistema inmune del huésped. Trabajos señalan que los LPS inducen la actividad de estos receptores, constatan que la administración de LPS aumenta la actividad supresora de las células Treg CD4⁺ CD25⁺; de otra parte, las CPA tratadas con LPS inhiben la actividad supresora de estas células T reguladoras. Se expone que las células T reguladoras pueden prever el exceso de activación del sistema inmune por la flora comensal, mediante el balance mediado entre las señales de los *TLRs* en las Treg y de las CPA. La disminución de la estimulación por la flora microbiana resulta en hipofunción de Treg CD4⁺ CD25⁺ y pudiera ser una de las causas de incremento en la respuesta alérgica como plantea la hipótesis de la higiene.^{9,10}

Múltiples investigaciones van dirigidas a comprender los mecanismos inmunes que previenen el desarrollo de la enfermedad en individuos no alérgicos; particularmente se estudian los complejos mecanismos moleculares que rigen el desarrollo y función de las células T reguladoras: CD4⁺ CD25⁺, T_R1, Th₃, en la respuesta inflamatoria y en la tolerancia inmune, todo lo cual propone un fértil espacio para nuevos intentos terapéuticos en las enfermedades alérgicas.^{9,10}

Anexo I.8

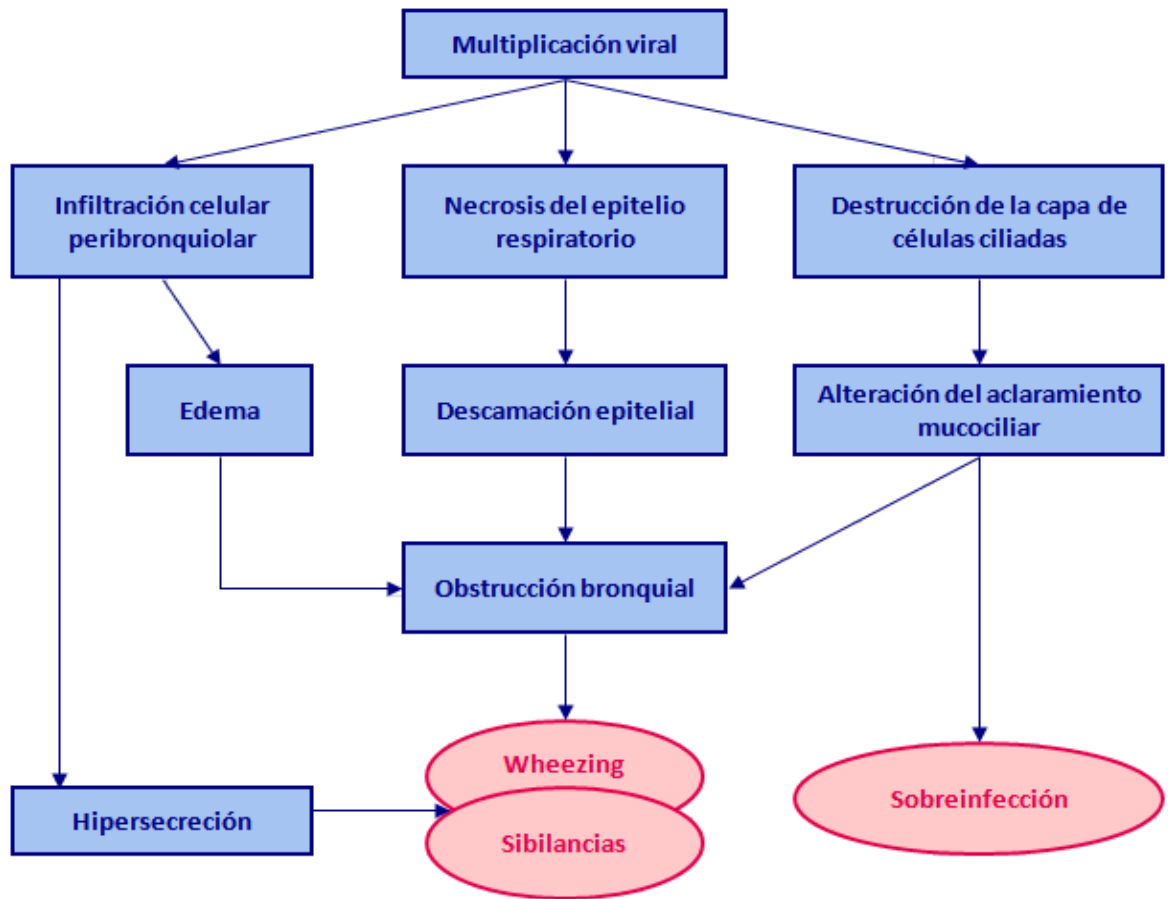


Figura 3. Fisiopatología de la bronquiolitis aguda del lactante.¹⁴modificado

Anexo I.9

6.3 Infección viral en sí misma.

6.3.3 Virus, citoquinas y mediadores de la respuesta inflamatoria.

Trabajos han realizado al inicio del episodio agudo y en la convalecencia (10 días o más del comienzo de la infección) dosificaciones séricas de: IL-4, receptor soluble de IL-2 (sCD25), sICAM-1, ECP, MPO; sus resultados constatan signos de activación linfocitaria (elevación de sCD25, sICAM-1) y eosinofílica (elevación de ECP) en fase aguda y en la convalecencia.¹¹

Otros estudios encontraron en secreciones nasofaríngeas que LTC₄ estaba significativamente aumentado en fase aguda, más frecuentemente en presencia de una respuesta IgE aVRS (83%), que en su ausencia (17%).^{12,13}

La degranulación de eosinófilos, también fue estudiada en secreciones nasofaríngeas en el curso de bronquiolitis y la ECP estuvo cuatro veces más elevada en los 29 lactantes con bronquiolitis aguda por VRS que en los 8 que tuvieron una simple afección respiratoria alta.¹⁴

Sigurs y colaboradores estudiaron el posible valor predictivo en el desarrollo de asma de la dosificación de ECP en secreciones nasales y en el suero en el curso de bronquiolitis aguda por VRS, 1 y 6 meses después de la infección inicial. La proporción ECP/albúmina en secreciones nasales estuvo significativamente incrementada 6 meses después en relación con los niveles de la fase aguda y sugieren la posibilidad de que el VRS genere un estado prolongado de reacción inflamatoria en mucosa nasal y bronquial con actividad de eosinófilos después de la infección aguda lo que podría explicar los episodios de sibilancias en algunos pacientes.¹⁵

Acevedo, de Blic y colaboradores realizaron los primeros trabajos sobre la liberación de mediadores inflamatorios por macrófagos alveolares de niños menores de 2 años con antecedentes de episodios de sibilancias recurrentes que necesitaron de hospitalización dada la severidad de la

enfermedad. Los estudios realizados en período libre de síntomas, demostraron que los macrófagos alveolares de estos niños mostraban signos de activación y liberaron mayor cantidad de mediadores químicos en relación a los controles.¹⁶⁻¹⁸ Estos resultados sugieren que existe paralelismo a nivel celular entre niños menores de 2 años que padecen sibilancias recurrentes y asma en adultos; 90 % de los pacientes estudiados continuaron con sibilancias, tuvieron pruebas cutáneas positivas e hiperreactividad bronquial 3 años después; perteneciendo al grupo de niños que padecen episodios de sibilancias de forma precoz y persistente.^{18,151}

Los mismos autores también estudiaron los niveles de ECP en el fluido del lavado bronquioalveolar, en niños entre 6 y 36 meses de edad, con antecedentes de episodios de sibilancias recurrentes, en período asintomático. Los trabajos constataron niveles de ECP significativamente más elevados en los pacientes que en los controles; sin embargo, no encuentran asociación entre estos niveles y el estado atópico de los pacientes. Los trabajos confirman la presencia de inflamación subyacente en vías aéreas, incluso en períodos libres de síntomas en niños con antecedentes de episodios de sibilancias recurrentes.¹³⁵

Recientemente, los estudios comunican que en niños menores de tres años predomina en vías aéreas un patrón inflamatorio no eosinofílico, asociado a infecciones virales.¹³⁶

6.3.4 Virus-IgE.

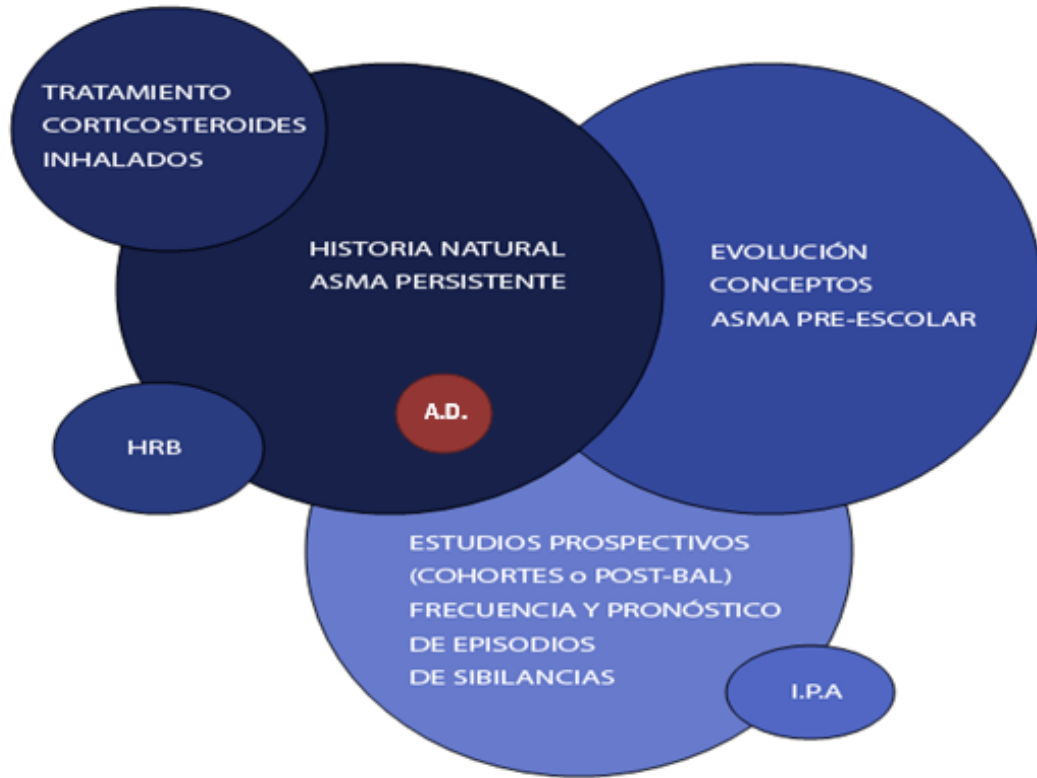
Welliver y colaboradores han analizado las perturbaciones inmunológicas en el curso de infecciones por virus respiratorio sincicial. Los lactantes que presentaron un cuadro de bronquiolitis fueron comparados con lactantes que tuvieron una infección por VRS sin sibilancias.

Los resultados mostraron que:

- Existe una correlación entre la positividad y la intensidad de los *test* de transformación linfoblástica en presencia del antígeno viral y la presencia de sibilancias y la severidad de la bronquiolitis.¹⁹

- Los lactantes que desarrollan bronquiolitis tienen un déficit cuantitativo y funcional de los linfocitos T supresores: porcentaje de los linfocitos T CD8 significativamente más bajo, correlación inversa entre el número de linfocitos CD8 y el título máximo de IgE específicas aVRS en las secreciones nasofaríngeas.²⁰
- La persistencia de IgE unidas a las células del epitelio nasofaríngeo es más importante en los lactantes que tienen sibilancias y en los que presentan antecedentes personales o familiares de atopia.²¹
- En las secreciones nasofaríngeas las IgE específicas a VRS sólo son encontradas en el grupo de los menores de 2 años con sibilancias y sus niveles están estrechamente correlacionados con la importancia de los episodios de sibilancias y la hipoxemia. La correlación entre la concentración de histamina y la hipoxemia no fue tan evidente, lo que les sugiere la intervención de otros mediadores de la hipersensibilidad inmediata.²²
- El seguimiento posbronquiolitis a 38 niños menores de 2 años mostró que el 20 % de ellos no presentaban IgE aVRS, 43 % con valores moderados y 70 % con valores elevados tuvieron otros episodios de sibilancias;²³ sin embargo, la intensidad de la respuesta IgE aVRS no es predictiva de la persistencia de episodios de sibilancias, ni de la positividad de las pruebas cutáneas, ni de la perturbación de las funciones respiratorias a la edad de 7 a 8 años.²⁴ *Welliver* sugiere que la reacción mediada por IgE, no es el único mecanismo responsable de sibilancias en la evolución natural de los episodios de sibilancias desde edades tempranas.

Anexo I.10



I.P.A: Índices predictivos de asma; HRB: Hiperreactividad bronquial; A.D: Asma Difícil.

Figura 4. Representación de los estudios que evalúan la historia natural de las sibilancias y del asma, según el propósito que predomina en sus observaciones.

Anexo I.11

**Frecuencia y pronóstico de sibilancias en niños de edad preescolar.
Principales estudios prospectivos.**

Estudio	Año	Población	Años de seguimiento	Evaluación*	% con sibilancias precoces	% con sibilancias persistentes*
<i>Park</i> ¹⁵⁷	1986	11465	10	C	20.5	20*
<i>Sporik</i> ¹⁵⁸	1991	67	11	C/A/E	31.3	24*
<i>Murray</i> ¹⁵⁹	1992	73	5.5	C/A/E	42.5	-
<i>Murray</i> ¹⁶⁰	1997	61	9-10	C/A/E	-	34
<i>Wennergren</i> ¹⁶¹	1992	101	3-4.5	C	-	47
<i>Welliver</i> ¹⁶²	1993	43	7-8	C/A/E	33	-
<i>Kuikka</i> ¹⁶³	1994	83	4.5-6	C/A	57	25*
<i>Brooke</i> ¹⁶⁴	1995	145	3	C/A/E	-	37.9
<i>Sigurs</i> ¹⁶⁵	1995	47	3	C/A	23	-
<i>Sigurs</i> ¹⁶⁶	2000	47	7.5	C/A	-	14.9
<i>Sigurs</i> ¹⁶⁷	2005	46	13	C/A	-	43
<i>Martínez</i> ¹⁸	1995	826	6	C/A/E	33.5	41*
<i>Dodge</i> ¹⁶⁸	1996	536	3-11	C	33	19.3*
<i>Strachan</i> ¹⁶⁹	1996	5801	33	C	18	26.5*
<i>Delacourt</i> ¹⁰⁸	2001	129	4	C/E	100	38*
<i>Rhodes</i> ¹¹⁰	2002	58	22	C/A/E	-	25.8

C-evaluación clínica, A-evaluación alérgica, E- exploración funcional respiratoria.
*Porcentaje calculado entre los niños que presentaron manifestaciones de sibilancias precoz.

Anexo I.12

826 niños				
0-3 años	Ningún episodio de sibilancias		≥ 1 episodio de sibilancias	
	Ningún episodio de sibilancias	≥ 1 episodio de sibilancias	Ningún episodio de sibilancias	≥ 1 episodio de sibilancias
3-6 años	425 niños (51.5%)	124 niños (15.0%)	164 niños (19.9%)	113 niños (13.7%)

Factores de riesgo significativos (en comparación con los niños sin episodios de sibilancias)			
Antecedentes maternos	Madre asmática	Madre fumadora	Madre asmática
Funciones respiratorias (V _{máx} CRF)		Disminuidas antes de 1 año y a los 6 años	Normales antes de 1 año y disminuidas a los 6 años
IgE sérica			Elevadas antes de 1 año y a los 6 años
Tests cutáneos	Positivos a los 6 años		Positivos a los 6 años

Figura 5. Seguimiento prospectivo de 826 niños entre 0 y 6 años y principales factores de riesgo asociados a la ocurrencia de episodios de sibilancias, transitorios o no.¹⁸

Anexo I.13

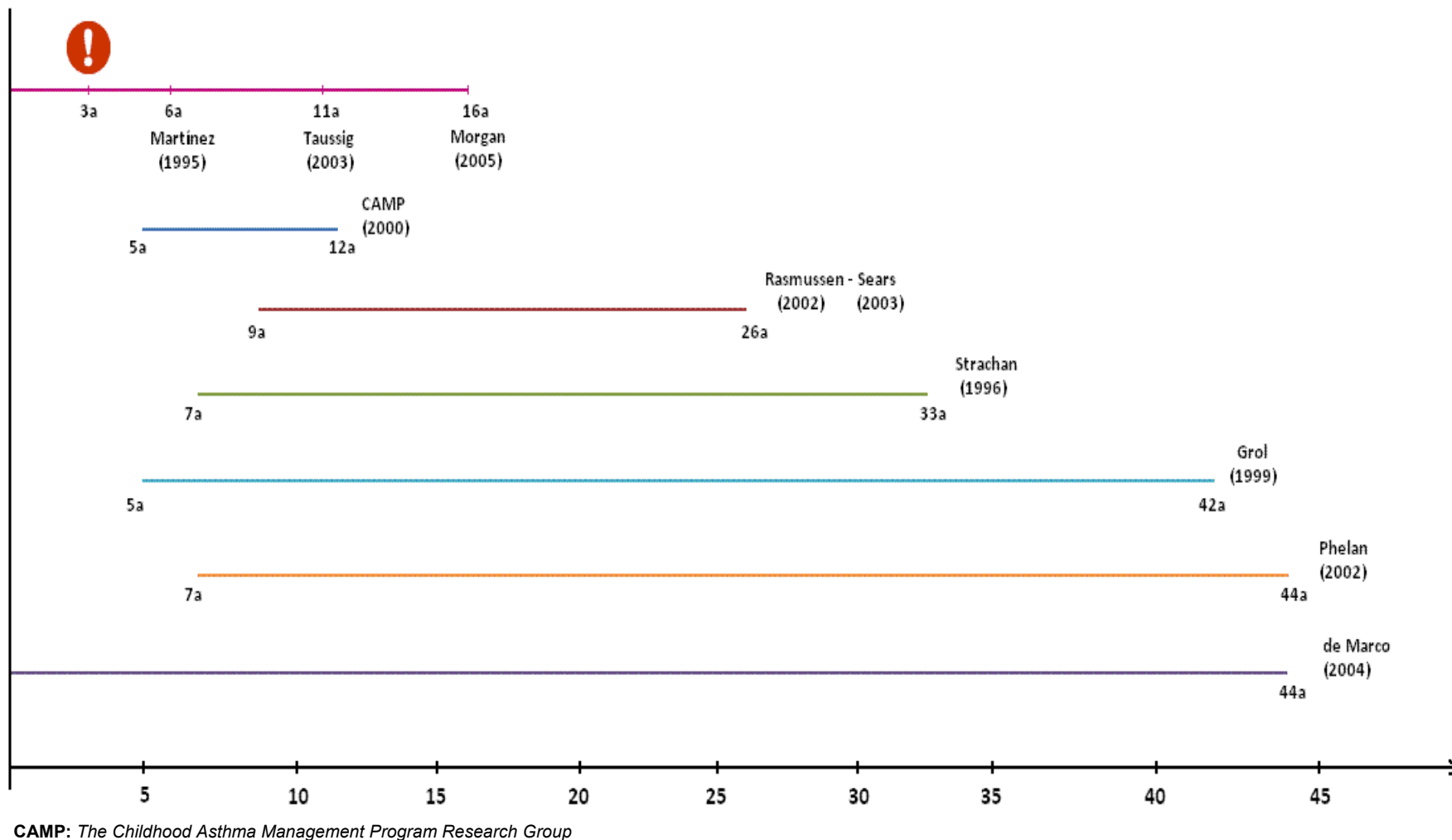


Figura 6. Historia natural del asma persistente. Principales estudios prospectivos longitudinales. 18,19,21,22,28,72,150,169,171,172

Anexo I.14

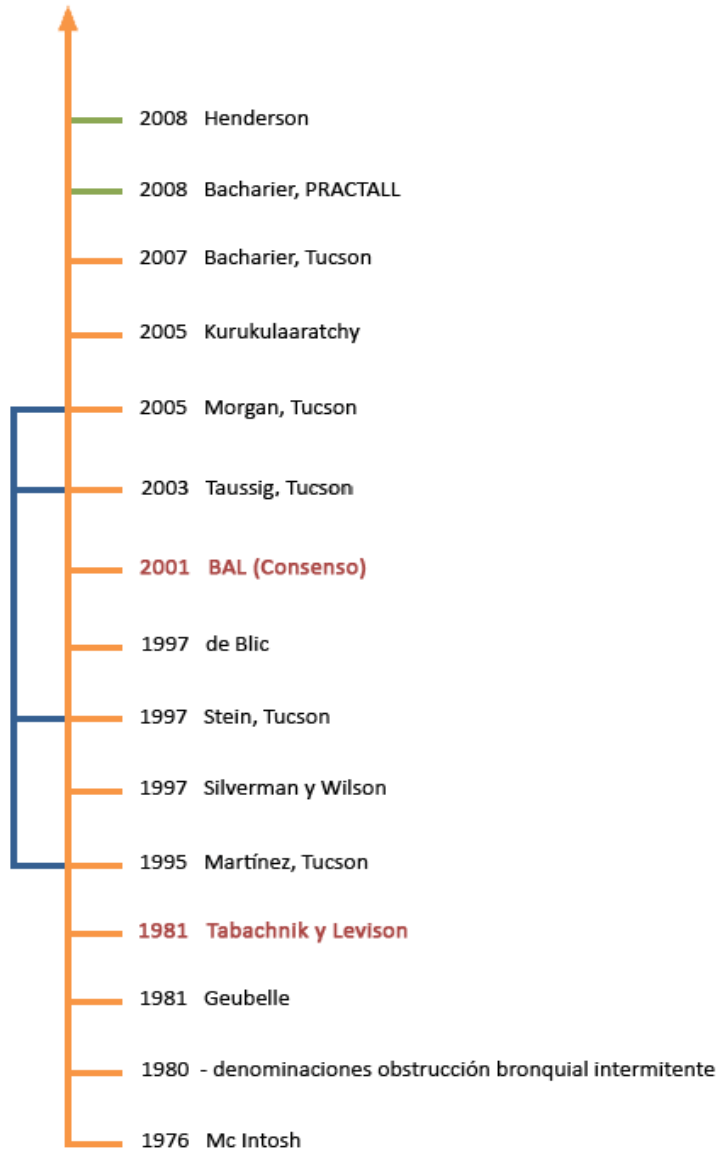


Figura 7. Evolución de los conceptos de asma de edad preescolar.^{5,6,18,19,22,21,24,109,151,179,180,182,184-186}

Anexo I.15

Descripción de patrones de sibilancias recurrentes en pacientes pediátricos.

Patrones de Sibilancias	Descripción: PRACTALL 2008 [▲]
Sibilancias Transitorias <i>transient wheezing</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sibilancias primeros 3 años de la vida • No sibilancias posterior a 3 años
Sibilancias No Atópicas <i>non atopic wheezing</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sibilancias desencadenadas por virus • Tienden a remitir más tarde en infancia
Asma Persistente <i>persistent asthma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones clínicas de atopía (eczema, rinitis-conjuntivitis alérgica, alergia a alimentos), eosinofilia sangre periférica y/o IgE total elevada • Sensibilización a alimentos mediada por IgE específica en infancia y niñez temprana, y ulteriormente a alérgenos inhalados comunes • Sensibilización a alérgenos inhalados previo a 3 años de edad (particularmente con altos niveles de exposición) • Historia de Asma en los padres
Sibilancias Intermitentes Severas <i>severe intermittent wheezing</i> [*]	<ul style="list-style-type: none"> • Episodios de sibilancias infrecuentes • Morbilidad mínima fuera de períodos de infecciones del tracto respiratorio • Características atópicas: eczema, sensibilización alérgica, eosinofilia en sangre periférica

▲ *Bacharier 2008*.²⁴ * *Bacharier 2007*: Descripción original de esta categoría.¹⁸⁵

Anexo I.16

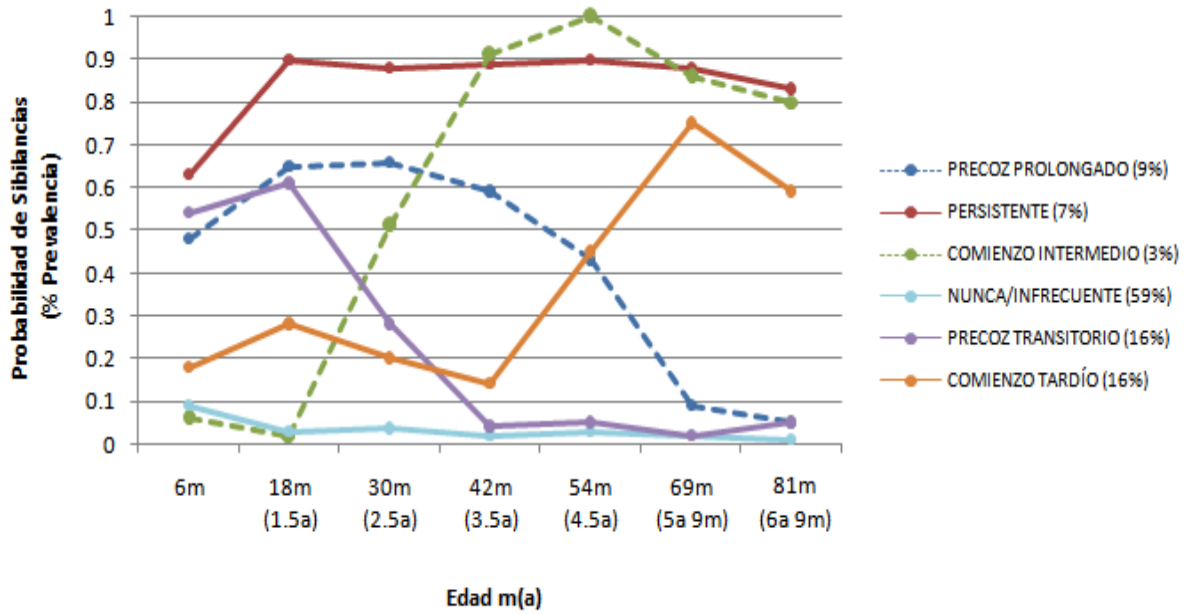


Figura 8. Prevalencia estimada de sibilancias desde el nacimiento hasta los 6a y 9m de 6 fenotipos clínicos de sibilancias descritos por Henderson, 2008.¹⁸⁶ a: años, m: meses

Anexo I.17

Fenotipos Sibilancias	% de niños (n = 6265)	% de Prevalencia rango de edad (% pico)	Asociación Atopia TC	Asociación FP-HRB
NUNCA/INFRECUENTE	59.3	6m (10%)	NO	
PRECOZ TRANSITORIO	16.3	6m-2.5a (1.5a 50-60%)	NO	
PRECOZ PROLONGADO	8.9	6m-4.5a (2.5a 65%)	NO	
COMIENZO INTERMEDIO	2.7	2.5a-6a 9m (>3.5a >90%) →	**	mayor HRB
COMIENZO TARDÍO	6	4a (50%) 5a 9m (75%) →	*	mayor FEV ₁ , FEF 2.5-7.5%
PERSISTENTE (FENOTIPO COMPLEJO)	6.9	6m (65%) 6a 9m (>80%) →	*	

TC: Test cutáneo; FP: Función pulmonar; HRB: Hiperreactividad bronquial; FEV₁:Volumen espiratorio forzado; FEF: Flujo espiratorio forzado. Asociación Atopia: Fuerte (**/**), Intermedia (*), → continúan con alta prevalencia.

Figura 9. Prevalencia de 6 fenotipos clínicos de sibilancias, su asociación con atopia, función pulmonar e hiperreactividad bronquial. Fuente: Henderson, 2008.¹⁸⁶

Anexo I.18

Diagnóstico diferencial del asma del niño de 2 años.^{27,151,188-190}

Discinesia laringea, traqueal y/o bronquial

Compresiones vasculares

Malformación (estenosis, quiste broncogénico)

Cuerpo extraño inhalado

Cardiopatía congénita con *shunt* izquierda-derecha

Cardiomiopatías

Adenopatías mediastinales

Displasia broncopulmonar

Fibrosis quística

Discinesia ciliar primaria

Déficit inmunitario

Fístula traqueo-esofágica

Reflujo gastroesofágico

Alteraciones de la deglución

Secuela de virosis severa

Elementos para reconocer en la Historia Clínica, el contexto atópico en los primeros años de vida.

18,27,117,122,151,158,187,190-192

Revelación de los síntomas con expresión paulatina del carácter multifactorial de las manifestaciones clínicas

- Episodios recidivantes de sibilancias, falta de aire o tos que al comienzo tienen carácter estacional: sobrevienen en período otoño-invernal, en el curso de infecciones virales.
- Episodios recidivantes de sibilancias, falta de aire o tos relacionados con:
 - los esfuerzos físicos, la excitación con el llanto, el juego, la risa,
 - los alimentos,
 - los cambios de tiempo, aire frío,
 - contaminantes atmosféricos o irritantes medioambiente exterior o domiciliario - tabaquismo sobre todo materno -.
 - Contacto con aeroalergenos.
 - tos al final del día o nocturna, también relacionada con los esfuerzos físicos y los cambios de tiempo, contaminantes atmosféricos.
- Paulatinamente, los episodios de sibilancias comienzan a tener lugar fuera del contexto de una infección viral, suelen presentarse de forma estereotipada, precedida de pródromos.
 - prurito nasal, rinorrea, estornudos, enrojecimiento ocular, secreción ocular acuosa,
 - tos espasmódica, etc
- En asma preescolar severa, en intercrisis, los signos de hiperinsuflación pulmonar denotan la severidad (recordar que la compliance de la pared torácica, sobre todo en el primer año, suele ser elevada) - implícito diagnóstico diferencial -

Reconocer síntomas equivalentes de asma

- Tolerancia al esfuerzo: broncoespasmo inducido por el ejercicio, que se manifiesta durante y al detener el esfuerzo.
- Persistencia más prolongada de los síntomas postinfección viral, con tos húmeda, broncorrea, puede apreciarse en radiografía de tórax radioopacidad recidivante que dibuja lóbulo medio, -implícito diagnóstico diferencial -.
- Tos espasmódica con carácter multifactorial, ya referida.
- Ver manifestaciones ORL (rinitis, laringitis espasmódica, recurrentes): carácter multifactorial.

Eficacia de los intentos terapéuticos

- Sensibilidad a los broncodilatadores,
- Incremento en las necesidades terapéuticas de broncodilatadores,
- Necesidad de recurrir al uso de corticosteroides orales.

Síntomas extrapulmonares

- ORL: rinitis, obstrucción nasal (estacional, rinorrea y prurito matinal), otitis, laringitis recurrentes, adenoiditis. Los cornetes pueden apreciarse edematosos, pálidos, violáceos. Estos síntomas no suelen asociarse a repercusión del desarrollo pondero-estatural; con tratamiento adecuado tienden a mejorar o disminuir posterior a los 7 u 8 años.
- Lengua geográfica.
- Piel: ver evaluación del terreno atópico.

Evaluación del terreno atópico

- Predisposición genética: antecedentes de atopia (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica) en los padres o hermanos.
- Existencia personal de dermatitis - piel atópica: piel seca, dermatitis seborreica en el cuero cabelludo, dermatitis en mejillas, en zonas de pliegues cutáneos: antecubital y fosa poplítea, eczema y fisuras retroauriculares con huellas de rascado. Posterior a los dos años, estigmas de persistencia a nivel de los pliegues de flexión en brazos y piernas (antecubital y fosa poplítea) con huellas de rascado, pliegue de Dennie debajo del párpado inferior etc.
- Dosificación de IgE totales elevadas, de inicio o aumento progresivo de los niveles en exámenes sucesivos.
- Pruebas cutáneas positivas - Valorar contribución de la sensibilización a los síntomas -
- Pruebas cutáneas negativas: no eliminan el diagnóstico de asma, se pueden repetir 4-6 meses más tarde, si se positivizan, adquieren un valor diagnóstico importante.
- Dosificación de IgE específicas es útil en caso de prueba cutánea negativa, dudoso, en pacientes con piel difícil de evaluar.
- Cuantificación total de IgE específicas

Evaluación de la dinámica familiar, calidad de vida

Anexo I.20

Bibliografía Anexos 7 y 9.

1. Magnan AO, Mély LG, Camilla CA, Badier M, Montero-Julian FA, Guillot CM et al. Assessment of the Th1 / Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma. Increased IFN-gamma producing CD8⁺ T cells in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1790-96.
2. Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, Leckie MJ, Kanabar V, Khan J, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2149-53.
3. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-48.
4. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cells development and function. *Annu Rev Immunol* 2000;18:309-45.
5. Dekruyff RH, Fang Y, Umetsu DT, Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th₂ cytokine synthesis in CD4⁺ lymphocytes by inhibiting IL-12 production. *J Immunol* 1998;160:2231-37.
6. Franchimont D, Galon J, Gadina M, Visconti R, Zhou YJ, Aringer M et al. Inhibition of Th₁ immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced STAT 4 phosphorylation in T lymphocytes. *J Immunol* 2000; 64:1768-74.
7. Agarwal SK, Marshall GD. Beta-adrenergic modulation of human type-1 / type-2 cytokine balance. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:91-98.

8. Chatila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:949-59.
9. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: Novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:961-8.
10. Seroogy CM, Gern JE. The role of T regulatory cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:996-9.
11. Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 1997;76:210-14.
12. Volovitz B, Farden H, Ogra PL. Release of leucotriene C4 in respiratory tract during infection. *J Pediatr* 1988; 112:218-22.
13. Volovitz B, Welliver RC, de Castro G. The release of leucotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Ped Res* 1988; 24:504-507.
14. Garófalo R, Kimpen JL, Welliver RC. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992; 120:28-32.
15. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Paediatr* 1994; 83:1151-5.
16. Galoppin L, de Blic J, Azevedo I, Scheinmann P, Vargaftig, Bachelet M. Nonspecific refractoriness to adenylyl cyclase stimulation in alveolar macrophages from infants with recurrent bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:885-90.

17. Azevedo I, de Blic J, Scheinmann P, Vargaftig, Bachelet M. Enhanced arachidonic acid metabolism in alveolar macrophages from wheezy infants. Modulation by dexamethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1208-14.
18. Azevedo I, de Blic J, Dumarey CH. Increased spontaneous release of tumor necrosis factor-alpha by alveolar macrophages from wheezy infants. *Eur Respir J* 1997;10:1767-73.
19. Welliver RC, Kaul TN, Sun M. Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: relation to the development of reactive airway disease. *J Pediatr* 1979;94:3705.
20. Welliver RC, Kaul TN, Sun M. Defective regulation of immune responses in respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 1984;133:1925-30.
21. Welliver RC, Kaul TN, Sun M. The appearance of cell-bound IgE in respiratory tract epithelium after respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1980;303:1198-202.
22. Welliver RC, Wong DT, Sun M. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981; 305:841-6.
23. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D. Predictive value of respiratory syncytial virus specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr* 1986;109:776-80.
24. Welliver RC, Duffy L. The relationship of VRS-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:19-27.

ANEXOS CAPÍTULO II
EJERCICIO DE CONSENSO CLÍNICO TERAPÉUTICO

Anexo II.1

Cuestionario Médico.

Datos generales

Nombre _____

FN

Sexo F ___ M ___

Raza

Edad

ATCD

de atopia Personal

Familiar (1er grado)

de sibilancias No 1 2

Factores de Riesgo Favorecedores de Desarrollar Formas Severas

	APP	AL EGRESO
Prematuridad	<input type="checkbox"/>	
Edad	<input type="checkbox"/>	
DBP	<input type="checkbox"/>	
Laringomalasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Discinesia TB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malformaciones C ó A-CP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déficit Inmunitario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros factores de riesgo	_____	
Comienzo de los síntomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fecha de hospitalización	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contexto Epidemiológico	Sí ___	No ___

Criterios de Hospitalización

	Si	No
Episodios de apnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sat art O2 < 92%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquicardia > 140/min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Problemas digestivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FR > 50/min < 1a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FR > 40/min ≥ 1a hasta 2a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Signos de lucha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros	_____	

Signos Radiológicos

- Engrosamiento peribronquial
- Distensión o SD Torácica
- Radio-opacidad parenquimatosa de aspecto inflamatorio
- Atelectasia
- Otras

Escala clínica de Roosevelt (36 en Anexo II.22)

Severidad Músculos Accesorios	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Severidad de las sibilancias	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Examen Inmunofluorescencia VRS Si ____ No ____

Otros Virus _____

Otros Exámenes

Tratamientos Aplicados

Esencial

Oxigenoterapia Si No
Duración _____

Gavaje Si No
Duración _____

Hoja de Enfermería Balance _____

Otros Aspectos _____

FST- Respiratoria Intolerancia? Si No

Farmacológico

Acorde a Recomendaciones

BDS Si No Si No

Reacción Paradójica Si No

CS Si No Si No

CI Si No Si No

Modalidad T.I. _____

Antibióticos Si No Si No

Criterios utilización _____

Anexo II.2

Tabla1.

Criterios de hospitalización observados en ambos grupos.

	A (n = 46)	B (n = 34)	
Criterio	No. (%)	No. (%)	p
≤ 3 meses	22 (47.8)	23 (67.7)	ns
Signos de dificultad respiratoria aguda			
FR > 50/min < 1 año	38 (82.6)	30 (88.2)	
FR > 40/min ≥ 1 año hasta 2 años	4 (8.7)	2 (5.9)	
Signos de lucha	40 (87.0)	32 (94.1)	
Episodios de apnea	1 (2.2)	2 (5.9)	
Saturación arterial de O₂ < 92%	40 (87.0)	31 (91.2)	ns
Taquicardia > 140/min	45 (97.8)	34 (100)	ns
Problemas digestivos	31 (67.4)	33 (97)	< 0.05
Factores de Riesgo favorecedores de desarrollar formas severas	2 (4.3)	6 (17.6)	
Otros factores de riesgo	7 (15.2)	5 (14.7)	
Signos radiológicos			
Engrosamiento peribronquial	37 (80.4)	23 (67.6)	ns
Distensión o sobredistensión torácica	39 (84.8)	26 (76.4)	ns
Radio opacidad parenquimatosa de aspecto inflamatorio	11 (24)	9 (26.4)	
Atelectasia	2 (4.3)	0	

A : Primera epidemia; **B**: Segunda epidemia. **FR**: frecuencia respiratoria
Otros factores de riesgo: factores socioeconómicos, hacinamiento, tabaquismo en el hogar.

Anexo II.3

Tabla 2.

Intervalos de confianza del 95% para porcentajes en variables de interés para toda la muestra

Variables	Porcentaje observado	Extremo inferior	Extremo superior
Sat O ₂ < 92%	89	82.1	95.9
Engrosamiento peribronquial	75	65.5	84.5
Distensión torácica	81.3	72.8	89.9
Antecedentes de atopia	46.3	35.4	57.2

Tabla 3.

Análisis porcentual de los pacientes con Sat arterial O₂ < 92 % según frecuencia respiratoria.

FR	A (n = 46)		B (n = 34)		Total	
	No. (%)	< 1 año	No. (%)	< 1 año	No.	%
FR > 50 / min	35 (87.5)	35	27 (87.1)	27	62	87.32
FR ≥ 40- 50 / min	3 (7.5)	1	2 (6.45)	1	5	7.04
FR < 40 / min	2 (5)	1	2 (6.45)	2	4	5.64
Total	40	37	31	30	71	100

Los porcentajes calculados lo son respecto al total de cada columna.

A: Primera epidemia; **B:** Segunda epidemia.

Sat O₂: Saturación de Oxígeno -al ingreso -.

FR: Frecuencia respiratoria.

Anexo II.4

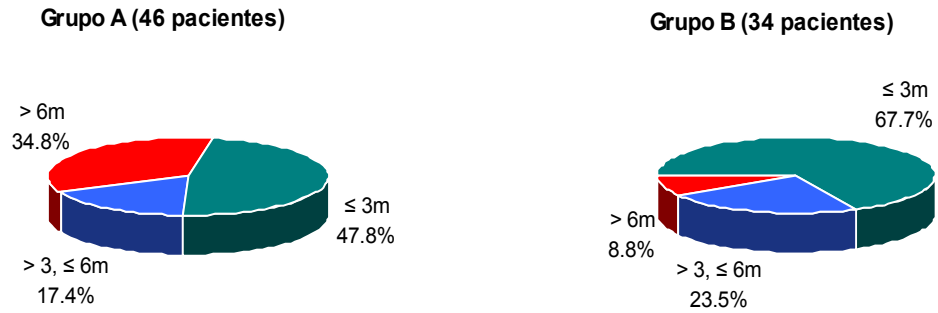
Tabla 4.

Otras características de la población en ambos grupos.

	A (n = 46)	B (n = 34)	
Parámetro	No. (%)	No. (%)	p
Edad			
≤ 3 meses	22 (47.8)	23 (67.7)	ns
> 3 meses y ≤ 6 meses	8 (17.4)	8 (23.5)	ns
> 6 meses	16 (34.8)	3 (8.8)	< 0.05
Sexo masculino	27(58.7)	21(61.7)	ns
Antecedentes de atopía familiar 1^{er} grado o personal	24 (52.1)	13 (38.2)	ns
FRg favorecedores de desarrollar formas severas	6 (13.0)	9 (26.4)	-
Displasia broncopulmonar	1	1	
Laringomalasia	2	1	
Discinesia traqueobronquial	1	2	
Cardiopatía congénita	0	1	
Fibrosis quística	0	0	
Antecedentes de prematuridad	2	4	
Presencia de VRS	40 (87.0)	30 (88.2)	
Presencia de Parainfluenza 3	2 (4.3)	1 (2.9)	
Antecedentes de sibilancias			
0: BAL (VRS +)	30 (65.2) (30)	29 (85.3) (26)	< 0.05
1: ERS (VRS +)	8 (17.4) (6)	3 (8.8) (2)	< 0.05
2: A2a (VRS +)	8 (17.4) (4)	2 (5.9) (2)	

A: Primera epidemia; **B**: Segunda epidemia. **FRg**: Factores de riesgo
BAL: Bronquiolitis aguda del lactante; **ERS**: Episodio recurrente de sibilancias; **A2a**: Asma del niño de 2 años

Anexo II.5



A: Primera epidemia; B: Segunda epidemia.

Figura 1. Representación de las dos poblaciones en función de la edad en meses (m).

Anexo II.6

Tabla 5.
Tratamientos aplicados en ambos grupos.

	A (n = 46)	B (n = 34)	
Tratamiento	No. (%)	No. (%)	p
Sintomático			
Kinesiterapia respiratoria	46 (100)	34 (100)	
Oxigenoterapia	40 (87)	31 (91.2)	ns
Gavaje	31 (67.4)	33 (97)	< 0.05
Perfusión de hidratación	1 (2.2)	3 (8.8)	
Farmacológico			
Broncodilatadores	20 (43.4)	7 (20.6)	< 0.05
Corticosteroides orales	14 (30.4)	5 (14.7)	ns
Corticosteroides inhalados*	19 (41.3)	3 (8.8)	< 0.05
Antibióticos	25 (54.3)	9 (26.4)	< 0.05

A : Primera epidemia; **B**: Segunda epidemia.
* Indicados 48-72 horas anteriores al egreso.

Anexo II.7

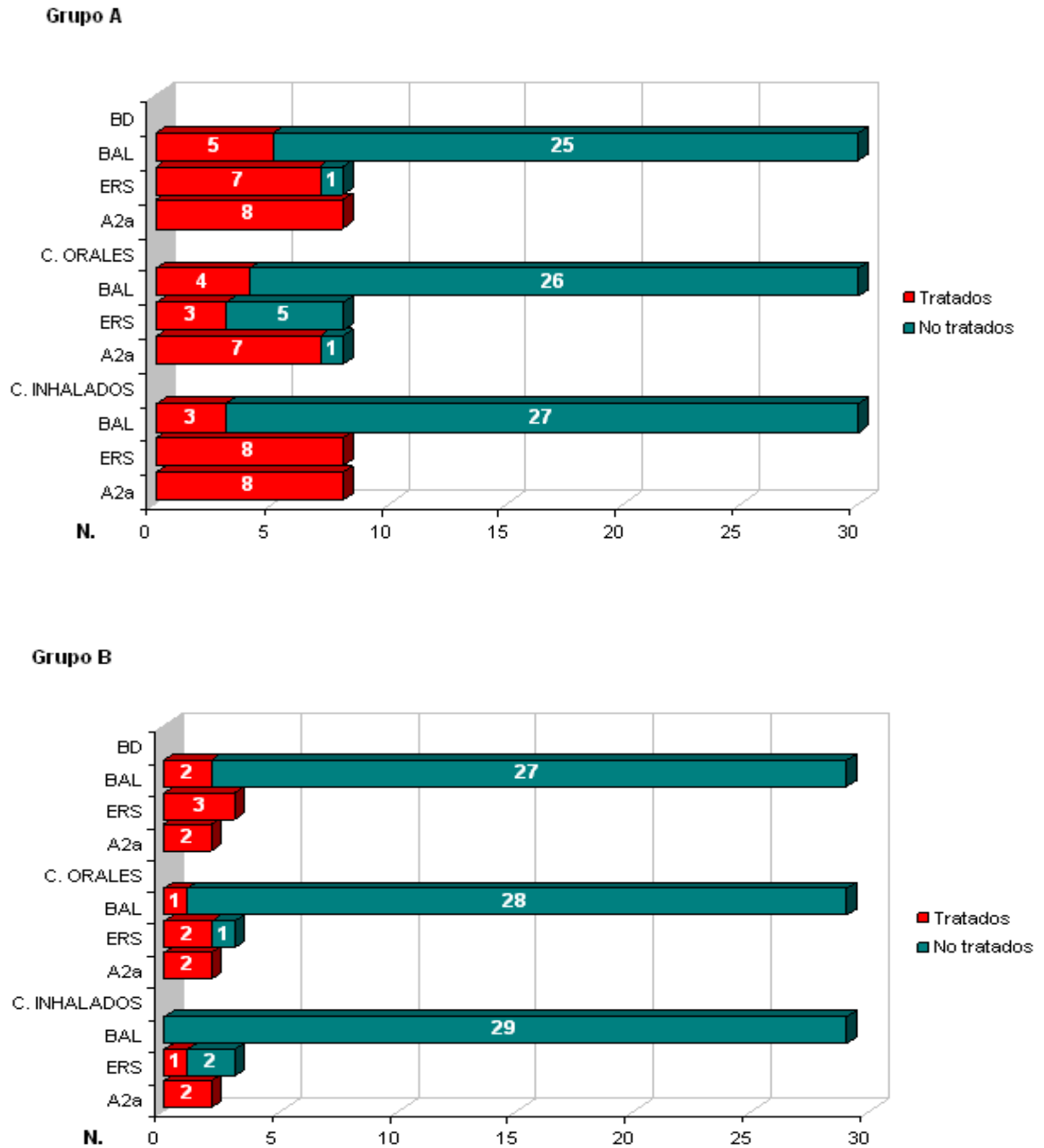
Tabla 6.

Conformidad del tratamiento farmacológico según recomendaciones terapéuticas en ambos grupos.

	A (n = 46)	B (n = 34)
Medicamento	No. (%)	No. (%)
Broncodilatadores	41 (89.1)	33 (97)
Corticosteroides orales	40 (86.9)	33 (97)
Corticosteroides inhalados	43 (93.5)	32 (94.11)
Antibióticos	42 (91.3)	31 (91.2)

A: Primera epidemia, **B:** Segunda epidemia

Anexo II.8



A: Primera epidemia; B: Segunda epidemia. BD: Broncodilatadores, C: corticosteroides
BAL: Bronquiolitis aguda del lactante; ERS: Episodio recurrente de sibilancias; A2a: Asma del niño de 2 años.

Figura 2. Prescripción de broncodilatadores, corticosteroides orales y corticosteroides inhalados, según antecedentes de sibilancias.

Anexo II.9

Tabla 7.

Prescripción de broncodilatadores, corticosteroides orales y corticosteroides inhalados, según antecedentes de sibilancias y edad.

	Broncodilatadores			Corticosteroides orales			Corticosteroides inhalados		
A (n=46)	Tratados 20 (43.4 %)			Tratados 14 (30.4 %)			Tratados 19 (41.3 %)		
ATCD Sibilancias	≤ 3m	> 3m y ≤ 6m	>6m	≤ 3m	> 3m y ≤ 6m	>6m	≤ 3m	>3m y ≤ 6m	>6m
0 (BAL) 30	5			4				3	
1 (ERS) 8			7			3			8
2 (A2a) 8			8			7			8
B (n=34)	Tratados 7 (20.6 %)			Tratados 5 (14.7 %)			Tratados 3 (8.8 %)		
ATCD Sibilancias	≤ 3m	> 3m y ≤ 6m	>6m	≤ 3m	> 3m y ≤ 6m	>6m	≤ 3m	>3m y ≤ 6m	>6m
0 (BAL) 29	1		1			1			
1 (ERS) 3			3			2			1
2 (A2a) 2			2			2			2

A : Primera epidemia; **B**: Segunda epidemia.

BAL: Bronquiolitis aguda del lactante; **ERS**: Episodio recurrente de sibilancias; **A2a**: Asma del niño de 2 años.

Anexo II.10

Tabla 8.

Tratamiento con antibióticos según afección presentada en ambos grupos de estudio.

	A (n= 46)	B (n = 34)
Afección	No. (%)	No. (%)
Otitis	10 (21.7)	0
Otitis y ROPAI	2 (4.4)	0
ROPAI	8 (17.4)	6 (17.6)

ROPAI: Radioopacidades pulmonares de aspecto inflamatorio
A: Primera epidemia; **B:** Segunda epidemia

Recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de primeros y severos episodios de sibilancias. Anexos: 12,13,14.

Tratamiento esencial, sintomático

- Oxigenoterapia
 - Equilibrio hidroelectrolítico
 - Equilibrio nutricional
 - Kinesiterapia respiratoria
 - Tratamiento de la fiebre
-

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores.

- No eficacia de los broncodilatadores en la bronquiolitis aguda del lactante en previamente sanos.
- Probar tratamiento si existen:
 - Criterios de gravedad, sobre todo en pacientes mayores de 6 meses
 - Antecedentes personales y/o familiares de primer grado de atopia.
 - Antecedentes de sibilancias.
- Administrar tres nebulizaciones y detener tratamiento si no aparece mejoría clínica.
- Aplicar las nebulizaciones con suministro de oxígeno y supervisión médica estricta de la saturación arterial de oxígeno.
- Jamás prescribirlas sin verificar la ausencia de reacción paradójica.
- Utilizar salbutamol al 0.5 %, 0.01 ml / kg en 4 cc de suero fisiológico.

Corticosteroides sistémicos

- No eficacia de los corticosteroides sistémicos en la bronquiolitis aguda del lactante.
- No obstante, pueden ser propuestos en formas severas de obstrucción bronquio-bronquiolar, asociados a los β_2 adrenérgicos
- Si existen antecedentes de sibilancias, deben prescribirse bajo criterio médico especializado.
- Posterior a los 12-18 meses, se recomiendan, sobre todo, si existe terreno atópico de primer grado

Corticosteroides inhalados - Implícito: adaptar técnica inhalatoria a la edad -

- No indicar corticosteroides inhalados en la bronquiolitis aguda del lactante.
- Utilizarlos como parte del tratamiento de sostén, bajo criterio médico especializado, respetando las reglas de prescripción:
- posterior a episodios de obstrucción bronquial severos ERS ó A2a, con comportamiento clínico moderado o severo, sobre todo si se asocian a estas condiciones factores de riesgo pronóstico.

Antibióticos

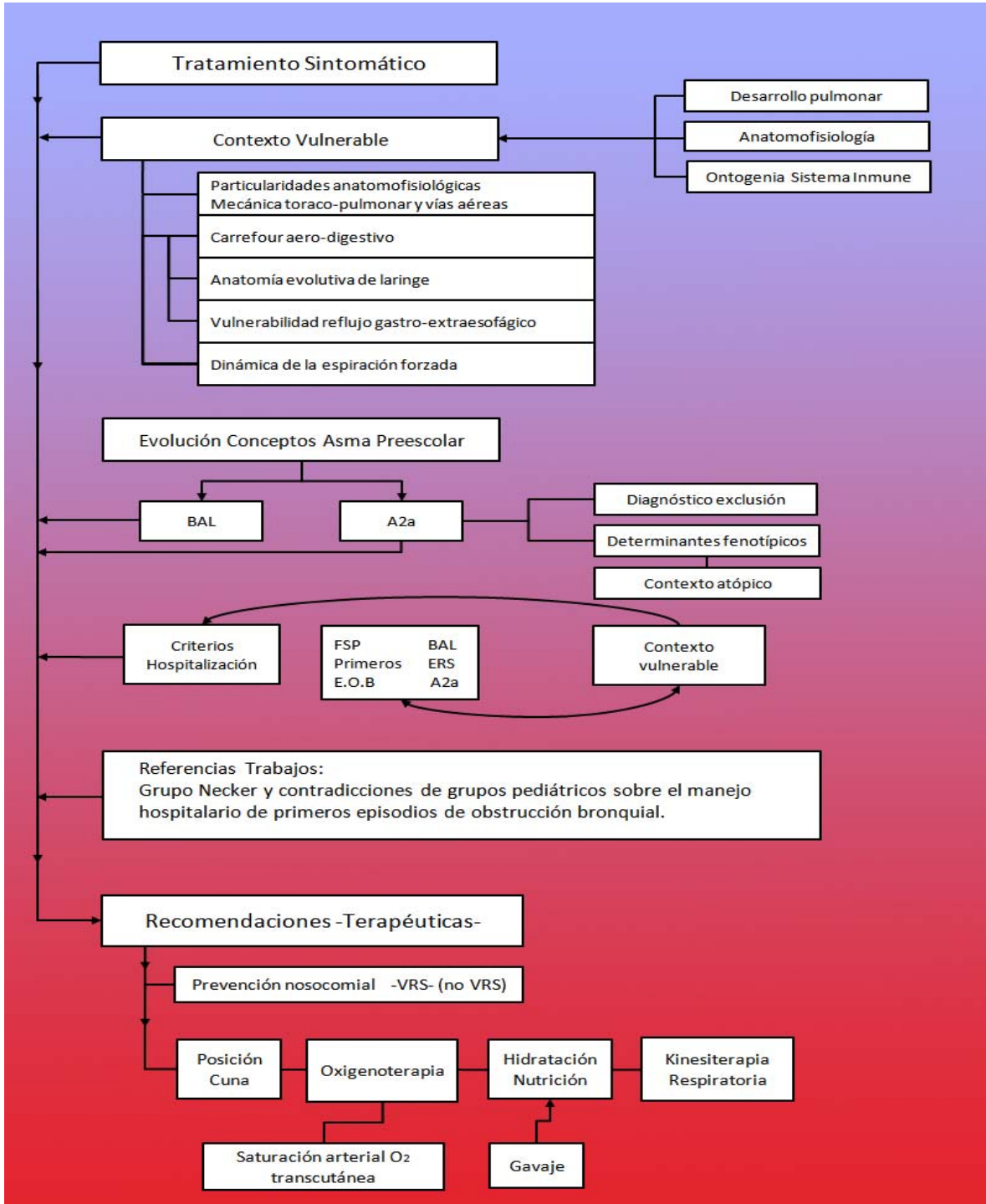
- Indicar si se detectan:
 - Signos tóxico-infecciosos asociados a estertores húmedos crepitantes o subcrepitantes, sobre todo fijos a la auscultación pulmonar.
 - Secreciones mucopurulentas en contexto febril. - Implícito utilidad de la kinesiterapia respiratoria -
 - Fiebre $\geq 39^\circ \text{C}$ (+ 48 horas), vía rectal.
 - Si signos de otitis media aguda (OMA), tratar de forma sistemática a pacientes < 6 meses; en > 6 meses correlacionar tratamiento antibiótico con la certeza y la severidad del diagnóstico clínico y con la probabilidad de microorganismos más frecuentemente aislados en las OMA.
 - Afección pulmonar o cardíaca subyacente.
 - Opacidad radiológica de aspecto inflamatorio o atelectasia.
 - Hiperleucocitosis con neutrofilia.
 - Proteína C reactiva elevada (> 15mg/dl)
 - Examen citobacteriológico de esputo: positivo

Mucomodificadores y antitusivos

- Ninguna indicación científica a la prescripción, riesgo de agravación del estado clínico.
-

Anexo II.12

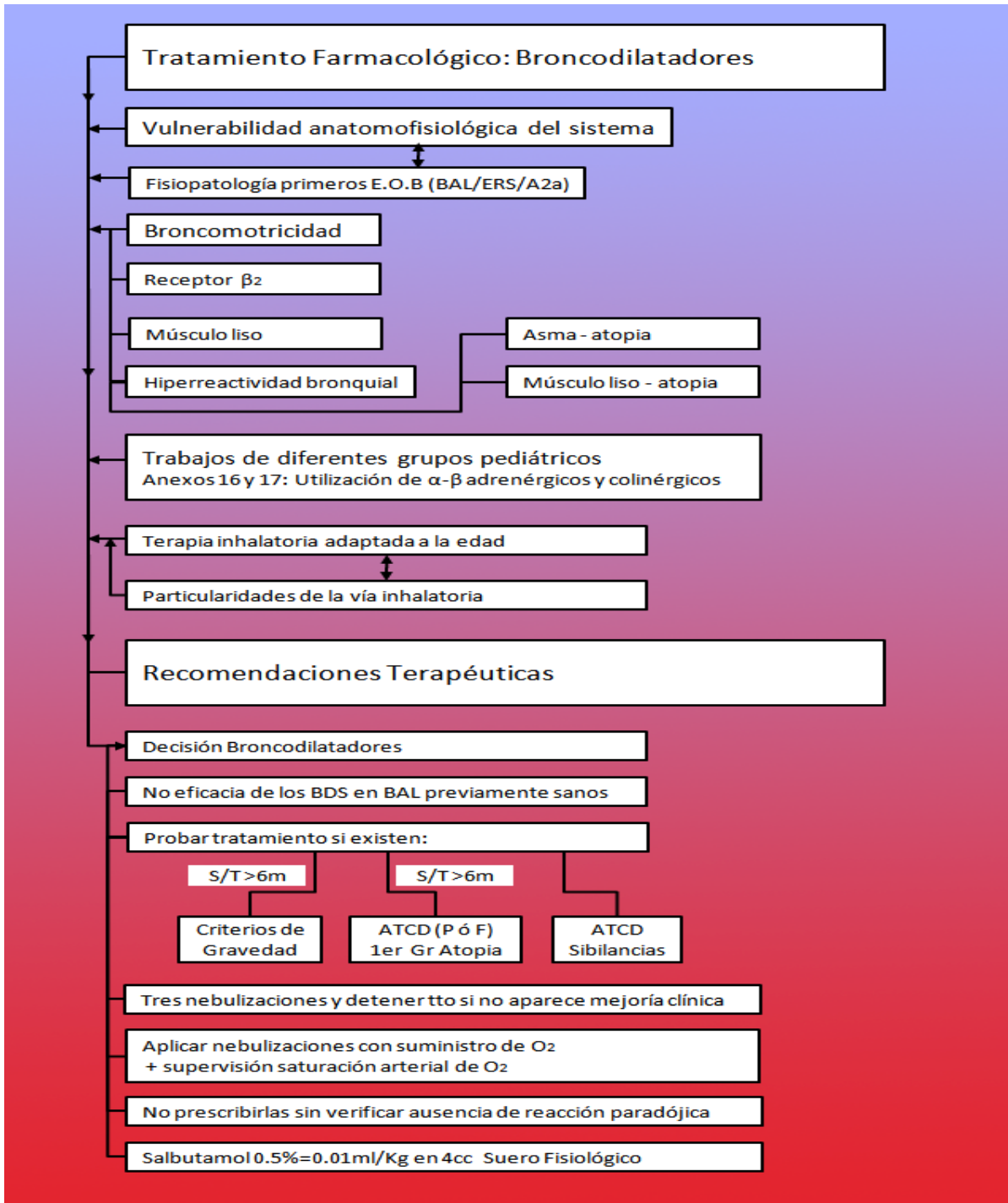
Representación de los principales argumentos que sostienen las recomendaciones de consenso referentes al tratamiento sintomático ante primeros y severos episodios de obstrucción bronquial.



BAL: Bronquiolitis aguda del lactante; **ERS:** Episodio recurrente de sibilancias; **A2a:** Asma del niño de 2 años; **FSP:** Fisiopatología; **E.O.B:** Episodios de obstrucción bronquial

Anexo II.13

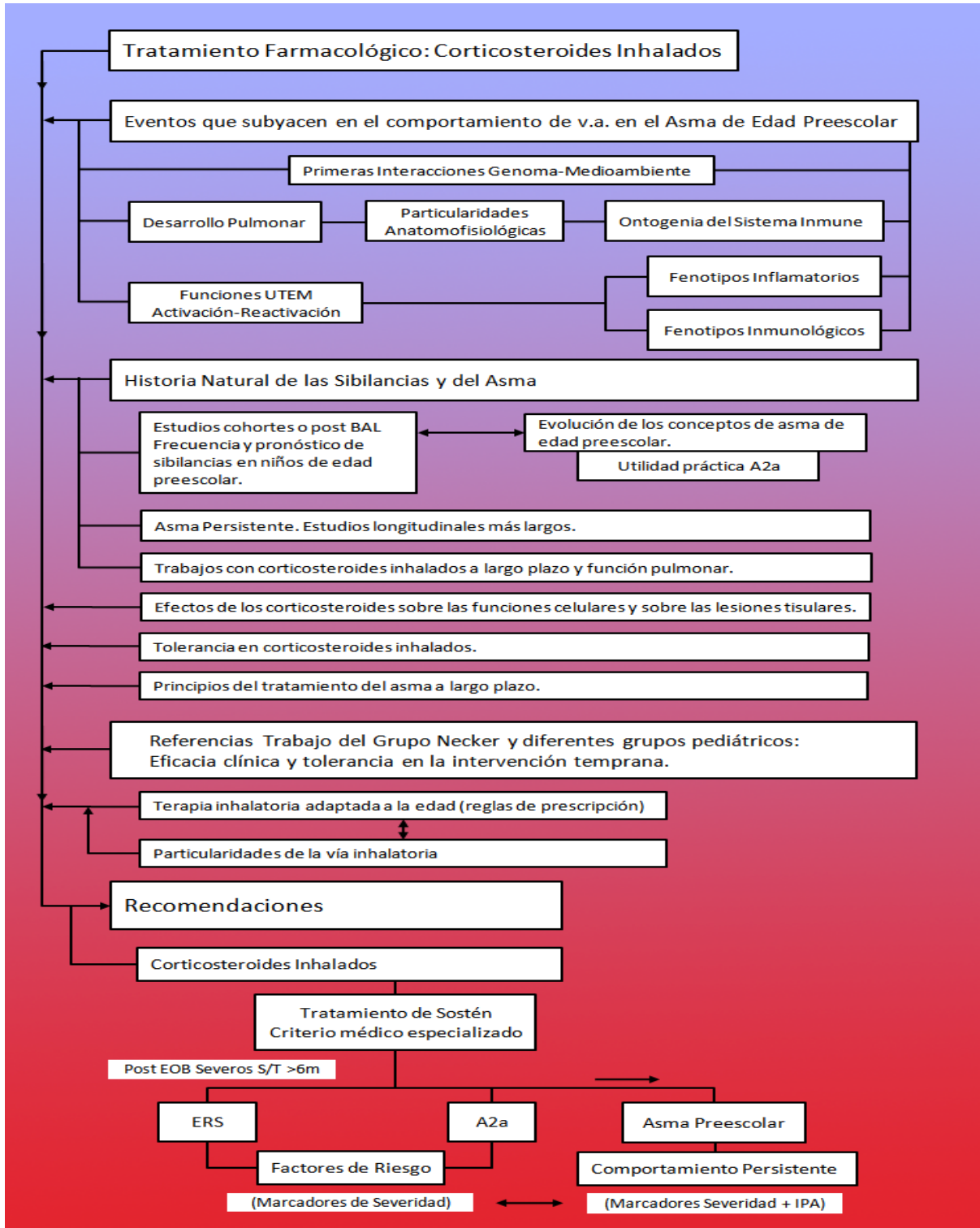
Representación de los principales argumentos que sostienen las recomendaciones de consenso referentes a la utilización de broncodilatadores ante primeros y severos episodios de obstrucción bronquial.



BAL: Bronquiolitis aguda del lactante; **ERS:** Episodio recurrente de sibilancias; **A2a:** Asma del niño de 2 años; **E.O.B:** Episodios de obstrucción bronquial; **BDS:** Broncodilatadores; **ATCD:** Antecedentes; **P:** Personales; **F:** Familiares

Anexo II.14

Representación de los principales argumentos que sostienen la terapia antiinflamatoria en el asma del niño de dos años y asma de edad preescolar.



ERS: Episodio recurrente de sibilancias; A2a: Asma del niño de 2 años; IPA: Indices Predictivos de Asma

1.Prevencción de la infección respiratoria por VRS.

1.1 Medidas de prevención habituales y más eficaces, en medio comunitario y hospitalario.

Las acciones de prevención más eficaces, son las tradicionales y menos costosas, las mismas se difunden a través de la sensibilización y educación de los padres y del personal médico - paramédico. Las medidas van dirigidas a evitar o disminuir el riesgo de exposición y adquisición del VRS y de otros virus de trofismo respiratorio.

Como se conoce, los niños infectados, pueden eliminar gran cantidad de virus por vía nasal durante una a dos semanas (tiempo más prolongado que para otros virus de trofismo respiratorio). El VRS puede permanecer viable más de treinta minutos sobre la piel o bata sanitaria, y dos horas sobre guantes médicos (el uso de guantes no excluye el lavado de las manos), además es capaz de sobrevivir siete horas sobre objetos inertes lo cual facilita la transmisión viral entre esas superficies y las manos del personal que brinda cuidados al enfermo. De otra parte, el virus está presente en las secreciones respiratorias de sujetos infectados, del personal que brinda cuidados al enfermo y de los visitantes. En período epidémico, la tasa de colonización rinofaríngea asintomática por VRS, se estima en 50 % en niños y adultos.¹ Por todo esto, se recomienda la aplicación de medidas como: el lavado de manos con jabón, y de otros vehículos que puedan portar el virus antes y después de cada proceder relacionado con el enfermo; establecer el aislamiento o “reagrupar” a pacientes infectados con VRS en medio hospitalario, señalizando la entrada de la habitación; evitar en periodo epidémico (en lo posible) la hospitalización de niños de riesgo no infectados, sabemos que en estos periodos la infección por VRS es la primera causa de infección viral nosocomial; impedir el contacto de pacientes de alto riesgo con personas aquejadas de infecciones respiratorias en la comunidad; y por último

evitar el tabaquismo pasivo y las colectividades, sobre todo en los meses de alto riesgo epidemiológico, estas constituyen las principales acciones preventivas.²

1.2 Inmunoprofilaxis

Existen dos gestos de inmunoprofilaxis contra la infección primaria VRS: las inmunoglobulinas anti-VRS (*RSV-IGIV*) y los anticuerpos monoclonales (*Palivizumab*), aprobada su administración en enero de 1996, y en junio de 1998, respectivamente.

1.2.1 Las inmunoglobulinas anti-VRS (*RSV-IGIV*)

Debido al alto costo de esta intervención, las recomendaciones para su prescripción van dirigidas a prevenir la infección por VRS en niños de alto riesgo.³

Según recientes recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) 2003, la profilaxis debe ser considerada en:

- pacientes menores de dos años con enfermedad pulmonar crónica (*CLD*, displasia broncopulmonar), con requerimiento de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticosteroides, en los seis meses anteriores al comienzo de la estación de riesgo epidémico de infección por VRS;
- niños nacidos a las 28 semanas de gestación o antes (quienes no reúnan el primer criterio), pueden beneficiarse de la inmunoprofilaxis de ocurrir la primera estación VRS en sus primeros 12 meses de vida;
- de otra parte, para niños nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación (quienes no reúnan el primer criterio), se administrará hasta los primeros 6 meses de edad.
- En pacientes nacidos entre las 32 y 35 semanas, la inmunoprofilaxis pudiera considerarse en función de los factores de riesgo de infección severa (niños cuidados en colectividades, con exposición a polución ambiental y domiciliaria, anomalías congénitas de vías aéreas,

enfermedades neuromusculares, etc), sobre todo en los menores de seis meses de edad al comienzo de la estación de VRS.

Las inmunoglobulinas anti-VRS (*RSV-IGIV*), son más costosas, son globulinas policlonales hiperinmunes, preparadas a partir de donantes que son seleccionados por tener altos títulos de aVRS neutralizantes; deben ser administradas durante cuatro horas de infusión intravenosa, a la dosis de 750 mg/kg, con frecuencia mensual durante los meses de epidemia VRS.

1.2.2 *Palivizumab*

El *palivizumab*, es una inmunoglobulina G₁, monoclonal, dirigida contra un epítoto antigénico de la glicoproteína F del VRS, tiene acción inhibitoria de la actividad de fusión del VRS; este ha emergido como una alternativa costo-eficacia a las *RSV-IGIV*, en razón de su más fácil prescripción, a dosis de 15 mg/kg/mes por vía intramuscular (también en los meses de epidemia VRS); además, su administración no interfiere los esquemas de inmunización primaria y es la inmunoprofilaxis recomendada en pacientes con cardiopatías congénitas que presenten repercusión hemodinámica, en los cuales, no deben prescribirse las *RSV-IGIV*.⁴

A través de un estudio nacional de observación prospectiva realizado en once unidades de cuidados intensivos pediátricos, autores israelitas evalúan las características de pacientes que fueron admitidos en estos servicios por presentar bronquiolitis severa (algunos con necesidad de ventilación mecánica), así como, la mortalidad atribuible a esta entidad durante la estación VRS de noviembre a marzo 2001-2002, el trabajo fue realizado previo a la introducción de la inmunoprofilaxis en el país. Los autores proponen que las recomendaciones de la AAP, deben ser revisadas puesto que la gran mayoría de los niños que fueron admitidos en las unidades de cuidados intensivos, no eran candidatos para la inmunoprofilaxis, acorde las recomendaciones de la AAP. No existen notables variaciones entre las recomendaciones de la AAP 1998 y 2003.⁵

1.3 Ribavirina

La **ribavirina**, droga que inhibe la síntesis de proteínas virales, fue aprobada en 1986 para tratamiento por vía nebulizada de las infecciones VRS en niños hospitalizados.

No existe consenso entre los diferentes equipos pediátricos sobre su utilización debido a la vía y tiempo de administración, riesgo de toxicidad sobre las personas expuestas a la droga, costo, etc.

La AAP en 1996, notifica sobre la ineficacia de la droga en la práctica clínica, puesto que los estudios permiten apreciar que la ribavirina, no ha demostrado su eficacia en cuanto a sus efectos sobre la mejoría de los *scores* clínicos, duración de la ventilación u oxigenoterapia, y duración de la estadía hospitalaria; sugieren que posteriores estudios son necesarios para conocer los efectos netos de la ribavirina en pacientes con temprana infección y secuelas post VRS, así como los efectos de su combinación con otras formas de inmunoprofilaxis.⁶

Anexo II.16

4.1.1 Tratamiento con broncodilatadores en los primeros episodios de sibilancias: bronquiolitis aguda del lactante y asma del niño de dos años.

La literatura médica es testimonio de debates en el seno de diferentes grupos pediátricos en lo que concierne a la eficacia de los broncodilatadores tales como el salbutamol,^{7-15,16,221-223} el metaproterenol,^{17,18} el fenoterol,¹⁹ el fenoterol asociado a bromuro de ipratropio,¹⁹ el salbutamol asociado a bromuro de ipratropio,^{20,21} el bromuro de ipratropio,²² el salbutamol asociado a la epinefrina racémica,²³⁻²⁶ la epinefrina racémica²⁷ y la adrenalina.²⁸

De estos y de otros estudios referentes a la utilización de los broncodilatadores en la bronquiolitis aguda, se derivan resultados contradictorios en cuanto a la evidencia clínica y fisiológica de la eficacia de los broncodilatadores. Anexo 17.

En estos estudios apreciamos la no uniformidad de las poblaciones estudiadas, concerniendo:

- los criterios de selección de pacientes: “primer episodio de bronquiolitis aguda o sibilancias recurrentes,” utilización previa de broncodilatadores y duración de la enfermedad previa al estudio,
- los estados de severidad de la enfermedad,
- la variación en los regímenes de tratamiento: tipo de broncodilatador administrado, posología, intervalos entre las dosis y dosis totales administradas,
- el tiempo de evaluación posbroncodilatador,
- la variación en los criterios de efectividad medidos por diferentes sistemas de puntaje clínico, con diversidad en los componentes que evalúan o por exploración funcional respiratoria con utilización de técnicas diferentes por los autores.

Todo lo expuesto, dificulta el consenso en la conformación de recomendaciones prácticas relacionadas con la utilización de los broncodilatadores en la bronquiolitis aguda.

En este anexo, se puede observar que los trabajos conducen a apreciar en particular al primer episodio de bronquiolitis aguda en el paciente precedentemente sano. Entre los estudios que valoran la efectividad, de broncodilatadores α o β -adrenérgicos y anticolinérgicos en el primer episodio de bronquiolitis, encontramos diferentes resultados al utilizar este tratamiento; apreciamos que estas diferencias están principalmente relacionadas con la no uniformidad de las poblaciones estudiadas.

Gadomski en 88 pacientes ambulatorios, de 5 meses de edad, no encuentra en la evaluación, diferencias entre pacientes que utilizaron salbutamol (oral o nebulizado) y los controles. Señala además factores como son los cambios en el estado del paciente, despierto o dormido, que pueden modificar la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno, e influir en la evaluación clínica postbroncodilatador. El mismo autor en otro estudio con 128 pacientes egipcios, también ambulatorios, demuestra que el salbutamol no es efectivo en mejorar los signos de dificultad respiratoria en niños con primer episodio de bronquiolitis; sí en 41 niños con sibilancias recurrentes.^{9,10}

Los estudios de *Schuh y Wang* en pacientes con episodios ligeros de bronquiolitis no reportan beneficios adicionales con la administración de bromuro de ipratropio solo o asociado con salbutamol.^{20,21}

Schuh, Klassen y Chevallier recomiendan el salbutamol en el tratamiento del primer episodio; los dos primeros estudian pacientes con episodio ligero, de obstrucción, sin necesidad de hospitalización, con tiempo promedio transcurrido de enfermedad de 6.1 y 7.3 días respectivamente.^{7,8} Los resultados de *Schuh* son modestos, la disminución que obtiene en la frecuencia respiratoria es similar a la obtenida por *Gadomski* en el grupo estudio y control. *Chevallier* muestra la utilidad del salbutamol en pacientes hospitalizados de tres meses de edad y no reporta efecto paradójico.¹¹

Los estudios de *Kristjansson, Bertrand, Sánchez y Menon* señalan que la epinefrina racémica nebulizada es más efectiva que el salbutamol en el tratamiento, de la bronquiolitis aguda, todo lo cual se refleja en la disminución de las tasas de hospitalización, de la frecuencia cardíaca y mejoría en la saturación de oxígeno. Utilizan epinefrina racémica que contiene partes iguales de isómero L (levógiro) y D (dextrógiro), significando así la ventaja de asociar los dos isómeros, para disminuir los efectos cardiotropos. El isómero L es más potente y activo que el D, estimulan los receptores α , causan así vasoconstricción de las arteriolas bronquiales precapilares, disminuyendo la permeabilidad vascular y el edema submucoso del epitelio bronquiolar; no obstante, se derivan dos observaciones de estos resultados, la epinefrina racémica es costosa y el tiempo de evaluación postnebulización es corto.²³⁻²⁶

La ventilación en el curso de la bronquiolitis aguda se caracteriza principalmente, por elevada frecuencia ventilatoria, bajo volumen corriente, aumento del espacio muerto y aumento de la resistencia pulmonar. Autores plantean que las consecuencias obstructivas de la infección viral acentúan aún más las desventajas de la función tóraco-pulmonar, y el arribo del producto nebulizado a los bronquiolos pudiera ser inefectivo a esta edad.¹⁶ Sin embargo, otros estudios demuestran que la deposición de la droga es posible, pero su efectividad no es significativa.

Los trabajos con poblaciones de pacientes con bronquiolitis aguda (sin especificar si se trata del primer evento o de episodios de sibilancias recurrentes), también aportan resultados contradictorios, debido a que mayormente utilizan la exploración funcional respiratoria para medir la eficacia de los broncodilatadores; aunque observamos que autores que utilizan argumentos clínicos para evaluar el posible beneficio broncodilatador, tampoco encuentran argumentos objetivos que avalen su uso en pacientes menores de seis meses.

Modl y colaboradores también evalúan la respuesta a estas drogas en lactantes con bronquiolitis ligera a moderada en niños de 9 meses, a través de la técnica de incremento de volumen y

compresión torácica rápida (RVRTC). Ellos mostraron que la mitad de los pacientes respondió al tratamiento broncodilatador.³⁰

Por su parte *Hughes*, estudia a 17 lactantes de 5 meses de edad con bronquiolitis, y no encuentra cambios en la Crs del sistema respiratorio postsalbutamol; sin embargo, sí constata disminución en $V_{\text{máx}} \text{ CRF}$. En la interpretación fisiológica de sus estudios, plantea que este hecho puede estar relacionado con el incremento del colapso de la vía aérea, dado que el salbutamol disminuye el tono broncomotor y hace a la vía aérea más propensa al colapso en espiración forzada. Por otra parte, también encuentra disminución en el tiempo constante de espiración corriente (*tidal*), posible consecuencia del cambio de calibre de la vía aérea superior, pues no se afecta la mecánica respiratoria pasiva (Crs), por lo que la droga puede afectar la estrategia de mantener un volumen pulmonar relativamente alto al final de la espiración en estos casos. Este autor no recomienda usar de rutina el salbutamol en esta afección y a su vez pone en duda la confiabilidad de evaluar la respuesta broncodilatadora por puntajes clínicos basados en la observación, puesto que el niño puede corregir en apariencias su patrón de espiración y parecer que responde fácil, a pesar de no mejorar su función pulmonar.³¹

Otros autores, a través de la interpretación fisiológica de sus estudios, nos permiten comprender las posibles razones de estas contradictorias evidencias; el trabajo de Mallol, muestra que existe amplio rango de variabilidad individual en los resultados de las pruebas funcionales respiratorias ($V_{\text{máx}} \text{ CRF}$, Crs, Rrs, VGT), realizadas a lactantes en un contexto de bronquiolitis aguda, por lo que proponen la necesidad de establecer la variabilidad individual de los exámenes en los pacientes estudiados cuando se evalúa la respuesta terapéutica para evitar erróneas interpretaciones.³²

Lo expuesto en la literatura en relación al tratamiento con broncodilatadores en los primeros episodios de sibilancias, dificulta el consenso en la conformación de recomendaciones relacionadas con esta indicación terapéutica.

Anexo II.17

Literatura concerniente a la utilización de broncodilatadores (β , α - adrenérgicos y anticolinérgicos) en pacientes menores de 2 años con primeros episodios de sibilancia.

Autor	Población estudiada	N	Edad media (meses)	Parámetros estudiados	Medicamento utilizado	Posología	No. de intervalos	Resultados
Ho ²²¹	1 ^{er} Ep. BA	21	3	SaO ₂	Salbutamol 0.5%	2.5 mg	2 / 30 min	Efecto paradójico
Schuh ⁷	1 ^{er} Ep. BA	40	6.1	SC	Salbutamol 0.5%	0.15 mg/kg	2 / 1 h	+ SC
Klassen ⁸	1 ^{er} Ep. BA	83	7.3	SC	Salbutamol 0.5%	0.10 mg/kg	2 / 30 min	+ SC a 30 min
Gadomski ⁹	1 ^{er} Ep. BA	128	4 5.5	SC	Salbutamol 0.5% Salbutamol (oral)	0.15 mg/kg 2.5 ml	2 / 30 min	No efecto
Gadomski ¹⁰	1 ^{er} Ep. BA	88	5.5 4	SC	Salbutamol 0.5% Salbutamol (oral)	0.15 mg/kg 2.5 ml	2 / 30 min	No efecto
Chevallier ¹¹	1 ^{er} Ep. BA	33	3	SC	Salbutamol 0.5%	0.15 mg/kg	3 / 2 h	+ SC
Wang ²¹	1 ^{er} Ep. BA	62	< 6, > 6	SC	Salbutamol 0.5% BI Salbutamol 0.5% + BI	0.15 mg/kg 125 ó 250 μ g 0.15 mg/kg 125 ó 250 μ g	1 / 4 h 1 / 4 h 1 / 4 h	No efecto
Schuh ²⁰	1 ^{er} Ep. BA	69	8.7 9.4	SC	Salbutamol 0.5% Salbutamol 0.5% + BI	0.15 mg/kg 0.15 mg/kg 250 μ g	2 / 1 h 2 / 1 h	+ SC (FR, SaO ₂) No beneficios adicionales del BI
Kristjansson ²³	1 ^{er} Ep. BA	29	7	SC	Epinefrina racémica	0.1- 0.25 ml/kg	DU	+ SC (Tc PO ₂ FR)
Bertrand ²⁴	1 ^{er} Ep. BA	30	3.7 3.9	SC	Salbutamol 0.5% Epinefrina racémica	2.5 mg 0.5 ml	DU por 3 días	+ SC hasta 72 h
Sánchez ²⁵	1 ^{er} Ep. BA	24	4.6	SC, EFR	Salbutamol 0.5% Epinefrina racémica	0.03 ml/kg 0.1 ml/kg	DU DU	No efecto + SC, EFR (R)
Menon ²⁶	1 ^{er} Ep. BA	42	3	SC	Salbutamol 0.5% Epinefrina racémica	0.3 ml 3.0 mg	2 / 30 min	81% hospitalizado 33% hospitalizado
Tepper ¹⁷	1 ^{er} Ep. BA	34	4.6	EFR	MP 5%	0.025 ml/kg	DU	+ EFR (V _{máx} CRF)
Alario ¹⁸	Wheezing recurrente	74	18	SC	MP 5%	0.2 ml	DU	+ SC (FR)
Dobson ¹⁶	BA	52	5.6	SC	Salbutamol 0.5%	1.25 mg <10 kg 2.5 mg > 10 kg	1 / 2 h - 24 h 1 / 4 h - 48 h	No efecto

<i>Schweich</i> ¹²	BA	25	6	SC	Salbutamol 0.5%	0.15 mg/kg	2 / 30 min	+ SC (SaO ₂)
<i>Lines</i> ¹⁴	BA	49	4.8	SC	Salbutamol 0.5%	0.2 ml	2 / 2 h	No efecto
<i>Mallol</i> ¹⁹	BA	79	5.9	SC	Fenoterol 0.5% (neb.)	0.04 ml/kg		
	<i>Wheezing recurrente</i> (no distinción)				Fenoterol + BI (neb.)	250 µg	1 / 6 h	+ SC (primeras 24 h)
					Fenoterol (oral) + corticoide (oral, i.m.)	-	-	
					Fenoterol (oral) + corticoide (oral, e.v.) + aminofilina (oral e.v.)	-	-	
<i>Henry</i> ²²	BA	66	4	SC	BI	250 µg	1 / 6 h	No efecto
<i>Sly</i> ¹³	BA	22	3	EFR	Salbutamol 0.5%	5 mg	DU	No efecto
<i>Henderson</i> ²⁸	<i>Wheezing recurrente</i>	11	15	EFR	Adrenalina 1%	0.5 mg/kg	DU	No efecto
<i>Lenney</i> ²⁹	<i>Wheezing recurrente</i>	32	23	EFR	Salbutamol	-	-	+ EFR (↓R > 15%) para > 20 m No efecto (7-18 m)
<i>Prendiville</i> ²²⁴	<i>Wheezing recurrente</i>	18	3 -15	EFR	Salbutamol 0.5%	2.5 mg	DU	Efecto paradójico
<i>Stokes</i> ¹⁵	BA	25	4.1	EFR	Salbutamol 0.5%	5 mg	DU	No efecto

1^{er} Ep. BA: primer episodio de bronquiolitis aguda, BA: bronquiolitis aguda (sin especificar número de episodio), SC: score clínico, EFR: exploración funcional respiratoria, SaO₂: saturación de oxígeno, Tc PO₂: presión transcutánea de oxígeno, R: resistencia, FR: frecuencia respiratoria, DU: dosis única, --: datos no disponibles, BI: Bromuro de Ipratropio, MP: metaproterenol

Anexo II.18

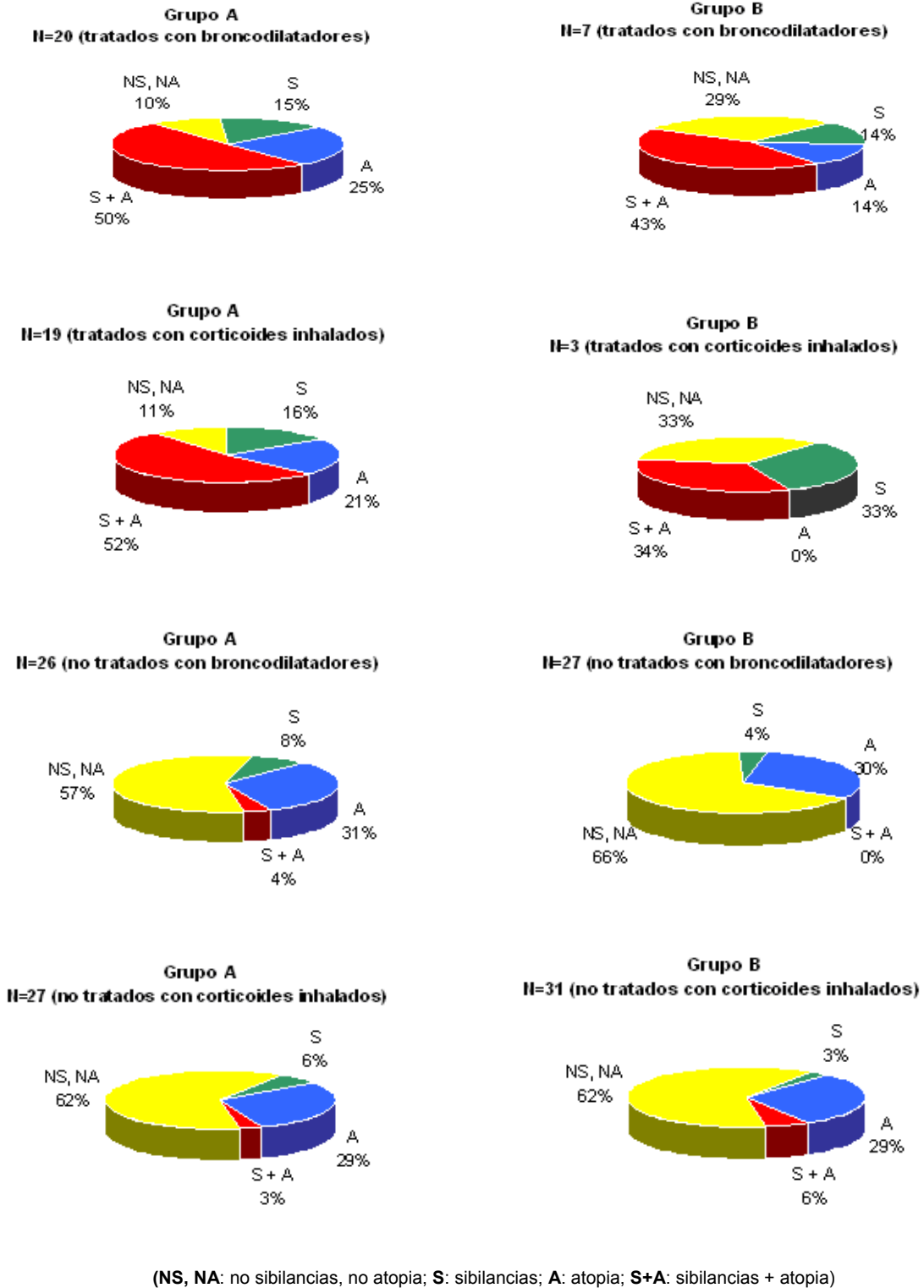


Figura 3. Representación de la evolución en la prescripción de broncodilatadores y corticosteroides inhalados, según los antecedentes de sibilancias y/o atopía.

Anexo II.19

Efectos de la terapia con corticosteroides sistémicos e inhalados en fase aguda y posbronquiolitis aguda del lactante. Trabajos representados en Anexo 20.

4.2.1 Trabajos que evalúan el efecto de corticosteroides sistémicos en la bronquiolitis aguda del lactante.

En lactantes con características clínicas homogéneas, se han realizado estudios para demostrar la eficacia de los corticosteroides en la fase aguda del « primer episodio de bronquiolitis », ³³⁻³⁸ algunos de estos trabajos evalúan además el efecto prospectivo de este tratamiento en el seguimiento posbronquiolitis, ^{33,34} Anexo 20.

Otros trabajos, evalúan la efectividad de esta terapéutica en pacientes menores de 2 años, ³⁹ y plantean que los corticosteroides pueden ser efectivos en acelerar la recuperación de pacientes severamente afectados. Estos autores encuentran mejoría transitoria, no significativa, en la evaluación clínica de los niños tratados. Debemos señalar que este estudio, no precisa si los pacientes fueron ingresados por primer episodio o por sibilancias recurrentes, y de otra parte, el 35 % del grupo estudiado presentaban antecedentes familiares de atopia.

Aunque la metodología de los protocolos es heterogénea, los resultados muestran ausencia de eficacia de los corticosteroides por vía sistémica, oral o parenteral, en el “primer episodio de bronquiolitis aguda”. En los pacientes tratados, no constatan modificación ni en el estado clínico (puntaje de gravedad, duración de la perfusión, duración de la alimentación por gavage, duración de la oxigenoterapia, duración de la hospitalización, transferencia a reanimación), ni en el fisiológico de niños con esta afección, ya sea en estado agudo, o en evaluación posterior.

Otros autores señalan que en el primer episodio de bronquiolitis aguda, esta terapéutica no es efectiva y por tanto no debe ser recomendada; constatan que en estos casos, la mejoría clínica no fue secundaria al tratamiento sino al curso natural de la enfermedad; también interpretan que los niños teniendo una obstrucción moderadamente severa, responden habitualmente rápido a la administración de oxígeno y a la rehidratación, entonces el efecto de los corticosteroides sobre la

mejoría clínica no puede ser evaluada.⁴⁰ Para otros autores, la explicación de los resultados superpone aspectos metodológicos, y también fisiopatológicos dados por la naturaleza de la obstrucción bronquiolar en el curso de la bronquiolitis aguda del lactante. Recomiendan que otros estudios serían necesarios para evaluar de forma homogénea el efecto de los corticosteroides en los pacientes más graves, con obstrucción bronquio-bronquiolar severa, donde se propone el empleo de esta modalidad terapéutica asociada a broncodilatadores.²²⁸

Los trabajos que evalúan además el efecto prospectivo de esta intervención con corticosteroides durante la fase aguda de la enfermedad en el seguimiento posbronquiolitis,^{33,34} no constatan beneficios al reevaluar a los pacientes en la convalecencia (2 a 4 semanas postinfección),³³ ni dos años después.³⁴

4.3.1 Referencia a trabajos que evalúan el efecto posbronquiolitis del tratamiento con corticosteroides inhalados.

El estudio de *Carlsen* evalúa en 44 lactantes posbronquiolitis, los efectos del tratamiento con dipropionato de beclometasona en la morbilidad respiratoria durante las 8 semanas de tratamiento y en el año posterior a la bronquiolitis. Los resultados muestran un interés significativo del tratamiento antiinflamatorio en la disminución de los episodios obstructivos recurrentes después de la infección aguda.⁴¹

Reijonen y colaboradores, evalúan en niños menores de dos años la significación posbronquiolitis del tratamiento antiinflamatorio precoz con nebulizaciones de cromoglicato de sodio o budesonida durante 16 semanas. El estudio mostró que la temprana terapia antiinflamatoria con budesonida o cromoglicato, reduce significativamente la frecuencia de obstrucción bronquial después de la bronquiolitis, incluso en pacientes menores de 1 año. Este efecto beneficioso fue documentado en relación con la ocurrencia de episodios de sibilancias ulteriores y a admisiones hospitalarias por obstrucción bronquial con sibilancias; en 81 % de los niños que recibieron cromoglicato de sodio y en 84 % de los que recibieron budesonida, cesaron

los episodios de sibilancias dos meses después del inicio de la terapia. Durante las primeras 16 semanas, el 83 % de los niños con atopia (presencia de dermatitis atópica, rinitis alérgica, niveles de IgE > 144 µg/ L), que no recibieron tratamiento antiinflamatorio, sufrieron episodios de sibilancias posbronquiolitis aguda y el 67 % fueron hospitalizados por obstrucción bronquial, por todo lo cual plantean que los niños con esta condición tuvieron alto riesgo de presentar episodios de sibilancias y se beneficiarían especialmente de esta terapia. Ellos recomiendan una intervención antiinflamatoria precoz de 2 a 4 meses para niños con manifestaciones clínicas de atopia, hospitalizados por bronquiolitis o en pacientes con episodios recurrentes de sibilancias.⁴² Sin embargo, en publicación posterior, estos mismos autores demuestran que 4 meses de terapia antiinflamatoria no disminuyen significativamente la ocurrencia de asma un año después de la hospitalización inicial: 45 % de pacientes del grupo con cromoglicato de sodio, y 42 % de los que recibieron budesonida y 61 % de los pertenecientes al grupo control tuvieron asma. Ellos atribuyen estos resultados al tamaño limitado de la muestra estudiada, al período de duración del tratamiento que puede no ser suficiente y al probable corto efecto postratamiento en el pulmón.⁴³ Estos autores refieren la necesidad de desarrollar estudios prospectivos para confirmar la influencia de la terapia antiinflamatoria a largo plazo en el período posbronquiolitis, sobre todo, en el niño con riesgo de evolucionar hacia el asma.

Estudios posteriores en pacientes menores de un año con bronquiolitis aguda que han recibido tratamiento con budesonida en nebulización, no demuestran beneficios ni a corto ni a mediano plazo.^{44,45}

Anexo II.20

Estudios prospectivos sobre el efecto de la terapia con corticosteroides en primeros episodios de sibilancia.

Autor	Población estudiada	N	Edad media (meses)	Parámetros estudiados	Medicamento utilizado	Posología	Duración del tratamiento	Resultados	
								Fase aguda	Evolución posterior
<i>Springer</i> ³³	1 ^{er} Ep. BA	50	4.8	SC / EFR	Hidrocortisona (e.v.) Prednisona (oral)	1mg / kg / h 2mg / kg / día	5 días	No efecto	No efecto (2-4 semanas)
<i>Berger</i> ³⁴	1 ^{er} Ep. BA	38	1-18	SC	Prednisona (oral)	2mg / kg / día	3 días	No efecto	No efecto (2 años)
<i>De Boeck</i> ³⁵	1 ^{er} Ep. BA	29	6.5	SC / EFR	Dexametasona (e.v.)	0.3 mg / kg / 2v / 1 d 0.15 mg / kg / 2 d	3 días	No efecto	-
<i>Roosevelt</i> ³⁶	1 ^{er} Ep. BA	118	5.3	SC	Dexametasona (i.m.)	1 mg / kg / día	3 días	No efecto	-
<i>Klassen</i> ³⁷	1 ^{er} Ep. BA	61	4.7	SC	Dexametasona (oral)	0.5 mg / kg / 1 d 0.3 mg / kg / 2 d	3 días	No efecto	-
<i>Goebel</i> ³⁸	1 ^{er} Ep. BA	48	3	SC	Prednisona (oral)	2 mg / kg / 2v / día	5 días	No efecto	-
<i>Van Woensel</i> ³⁹	BA	54	3.3	SC	Prednisona (oral)	0.5 mg / kg / 2v / día	7 días	+ efecto limitado	-
<i>Carlsen</i> ⁴¹	Wheezing recurrente post-BA	44	6-24	SC	DBeclometasona (neb.)	400 µg / día, 2s 200 µg / día, 6s	8 semanas	-	+ efecto (8 semanas) + efecto (1 año)
<i>Reijonen</i> ⁴²	BA	92	1-23	SC	Budesonida (neb.)	500 µg 2v / día, 8s 250 µg 2v / día, 8s	16 semanas	-	+ efecto (8 semanas) + efecto (16 semanas) No efecto (1 año)

1^{er} Ep. BA: Primer episodio de bronquitis aguda, BA: bronquitis aguda (sin especificar número de episodio), SC: score clínico, EFR: exploración funcional respiratoria, DB: dipropionato de beclometasona, --: datos no disponibles.

Anexo II.21

Corticoides Inhalados en el asma - Intervención temprana y tolerancia.

Autor	Población de niños	Edad	Diagnóstico, duración	Tratamiento	Duración estudio	Evaluación	Resultados
<i>Guilbert</i> ¹⁹⁴ <i>NEJM</i> - 2006 -	285 143 - PF 142 - P	2-3a	niños con IPA + 1.46 ± 0.9 PF 1.28 ± 0.8 P	PF 88 µg x2/d 176µg /d <i>M+aerochamber</i>	3años (2 tto – 1obs)	- Síntomas - Función pulmonar - Crecimiento	Fin 2 años tratamiento: - Mayor proporción días libres de episodios - ↓ Exacerbaciones - ↓ Uso de medicamentos de control - ↓ Crecimiento temporal (talla 1.1cm menos en 24m) Fin año observación: No diferencias entre los grupos PF y P: - Proporción días libres de episodios - Número de exacerbaciones - Función pulmonar
<i>Bisgaard</i> ²⁴¹ <i>NEJM</i> -2006 -	294 149 – B 145 – P	10.8±6.9 - B 10.4±6.7 - P	Primer episodio de sibilancia	Budesonida 400 µg/d (IDM) cámara ?	2 sem – tto 3 años - obs	- Síntomas - Crecimiento - Densidad mineral ósea	- No efecto en la progresión del asma - No beneficio en los primeros tres años de vida
<i>Teper</i> ²⁴⁰ <i>AJRCCM</i> -2005-	26 V _{máx} CRF< -1 14 - PF 12 - F	6-20m	Asma persistente ≥ 3 episodios + terreno atópico	125 µg x2/d 6m <i>M+aerochamber</i>	7m	-V _{máx} CRF -Síntomas -Crecimiento	-Mejoría significativa V _{máx} CRF -Mayor por ciento de días libres de síntomas - ↓ Exacerbaciones -No se afectó la velocidad de crecimiento en los tratados
<i>Devulapalli</i> ²³⁹ <i>Eur Respir J</i> -2004-	21(CI+) 33(CI-)	≤ 2a 11.2-25.6m	≥ 2 episodios antes 2a ó 1 período de persistencia ≥ 4 sem	dosis ? 10.3±6.5m (duración tto)	2 años	tPTEF/tE	-Mejoría de la relación: tPTEF/tE + relacionada con duración del tratamiento
<i>Bisgaard</i> ²³⁸ <i>Pediatrics</i> - 2004 -	625 471 – PF 154 - CS	1-3a	SR ligera, moderada	PF 100 µg x2/d <i>M + babyhaler</i> CS 5mg 4v/d IDM <i>nebuhaler</i>	12 meses -tto	- Síntomas - Efectos adversos	PF más eficaz que CS: - ↓ Exacerbaciones - ↓ Requerimientos C.O. - Aumento de día libre de síntomas - No efectos en el crecimiento
<i>Roorda</i> ²³⁷ <i>J.All.C.I.</i>	305 153 - PF	12-47m 29m PF	S.R, AP, AI P PF	PFluticasona 200 µg/d	12 semanas	- Síntomas	- ↑ Días y noches sin síntomas (PF 45 % vs P 25 %) en pacientes con síntomas persistentes

- 2001-	152 - P	28m P	1-12m 42 % 50 % 13-24m 36 % 30 % 25-36m 20 % 16 % >36m 2 % 3 %	<i>M + babyhaler</i>				- ↓ Exacerbaciones y uso de medicamentos - El asma persistente y la historia familiar de asma, son buenos predictores de la efectividad del tto con fluticasona a esta edad, no así APP de eczema y rinitis
<i>Chavasse</i> ²³⁶ <i>ADChild</i> - 2001-	37 19 - PF 18 - P	< 1 _a 9.8m PF 8.9m P	AP + APF atopia, APP eczema	PFluticasona 150 µg x2 /d <i>M + babyhaler</i>	12 semanas	- Síntomas - Crecimiento		- ↓ síntomas persistentes y ↑ días libres de síntomas en tratados con PF, con significación estadística posterior a las 8 semanas - No efectos en el crecimiento
<i>de Blic</i> ²³⁰ <i>J.All.C.I.</i> - 1996 -	38 20 - B 18 - P	6 - 30m 16.4m B 18.1m P	Asma severa del niño de 2 años	Budesonida suspensión 1mg/2cc x2 <i>nebulización</i>	12 semanas	- Síntomas respiratorios 12 semanas post-tto		- ↓ Crisis de asma durante los 3 meses de tto - 55% grupo B no nuevas crisis vs 8 % placebo y se mantienen asintomáticos 12 semanas post-tto - ↓ Exacerbaciones y consumo C.O. grupo B
<i>Reid</i> ²³⁵ <i>Act.Pæd</i> - 1996 -	40	< 3a 0.33-2.8a	Asma severa	Budesonida 1-4 mg/d <i>nebulización</i>	6 meses	- Crecimiento lineal (previo tto y a los 6m)		- ↓ síntomas de asma en 75 % niños - No retardo crecimiento lineal
<i>Connett</i> ²³⁴ <i>ADChild</i> -1993-	40 20 - B 20 - P	1-3a 1.7a B 1.9a P	Asma severa desde < 6 meses	Budesonida 400-800 µg/d <i>M + nebuhaler</i>	6 meses	- Síntomas respiratorios - Necesidad medicamentos		- Sólo ↓ tos D y N de forma significativa - ↓ no significativa de epis sibilancias - ↓ uso BDS, C.O.
<i>Noble</i> ²³³ <i>ADChild</i> - 1992 -	24	4-17m	Asma severa	Budesonida 250 µg x 2/d <i>M + nebuhaler</i>	?	--		- 3/20 toleraron máscara facial solo dormidos - 4 no toleraron el dispositivo incluso ni dormidos
<i>Volovitz</i> ²³² <i>NEJM</i> - 1991-	15	2-7a	Asma severa	Budesonida 100 µg x 2/d ?	3-5 años	- Síntomas respiratorios - Necesidad de medicamentos - Crecimiento (T,P,EO) - [Cortisol sérico 24 h] - Cortisol urinario		- ↓ Severidad del asma (58 %) 1 ^{er} mes - ↓ Uso BDS (75 %) - Crecimiento (T,P,EO) normal - Función Pituitaria-Adrenal normal

sem: semanas, **m:** meses; **a:** años; **obs:** observación, **tto:** tratamiento, **B:** budesonida; **PF:** propionato de fluticasona; **CS:** cromoglicato de sodio; **P:** placebo; **M:** máscara facial; **SR:** sibilancias recurrentes; **AP:** asma persistente; **AI:** asma intermitente; **APP, APF:** antecedentes personales o familiares; **C.O.:** corticoesteroides orales; **D:** diurna; **N:** nocturna; **BDS:** broncodilatadores; **T:** talla; **P:** peso; **EO:** edad ósea

Anexo II.22

Bibliografía anexos 15,16,17,19,20.

1. Blanchard B. Infections à virus respiratoire syncytial chez l'enfant. Arch Pédiatr 1994;1: 738-45.
2. de Blic J. Prévention des infections à virus respiratoire syncytial en milieu hospitalier. La lettre du Pneumologue. 2.Dec 1998.
3. AAP. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. Pediatrics 1998;102(5):1211-16.
4. AAP. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and RSV-IGIV for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003;112(6):1442-45.
5. Prais D, Schonfeld T, Amir J. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: A national survey before palivizumab use. Pediatrics 2003;112(3):548-552.
6. AAP. Committee on Infectious Diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 1996;97(1):137-140.
7. Schuh S, Canny G, Reisman J, Kerem E, Bentur L, Petric M, Levison H. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. J Pediatr 1990;117:633-7.
8. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. J Pediatr 1991;118:807-11.
9. Gadomski AM, Aref GH, El Din OB, El Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. J Pediatr 1994;124:131-38.

10. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994;93:907-12.
11. Chevallier B, Aegerter P, Parat S, Bidat E, Renaud C, Lagardere B. Etude comparative des nébulisations de salbutamol contre placebo a la phase aiguë d'une bronchiolite chez 33 nourrissons de 1 a 6 mois. *Arch Pediatr* 1995;2:11-7.
12. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley E, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:184-88.
13. Sly PD, Landteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatr Pulmonol* 1991;10:36-9.
14. Lines DR, Kattampallil JS, Liston P. Efficacy of nebulized salbutamol in bronchiolitis. *Pediatric Rev Commun* 1990;5:121-29.
15. Stokes GM, Milner AD, Hodges IGC. et al. Nebulized therapy in acute severe bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child* 1983;58:279-83.
16. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101:361-8.
17. Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H, Reister T. Bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:81-85.
18. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *Am J Dis Child* 1992;146:412-8.
19. Mallol J, Barrueto L, Girardi G. Use of nebulized bronchodilators, in infants under one year of age: Analysis of four forms of therapy. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:298-303.

20. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992; 90:920-23.
21. Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: A factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992; 67: 289-93.
22. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983;58:925-6.
23. Kristjánsson S, Lodrup-Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-54.
24. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol. in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 2001;31:284-88.
25. Sánchez I, de Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-51.
26. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomised trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995;126:1004-07.
27. Lowell D, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: The reponse to epinephrine. *Pediatrics* 1987;79:939-45.
28. Henderson AJW., Arnott J., Young S. et al. The effect of inhaled adrenaline on lung function of recurrently wheezy infants less than 18 months old. *Pediatric Pulmonology* 1995;20:9-15.
29. Lenney W, Milner AD. At what age do bronchodilator drugs work? *Arch Dis Child* 1978;53:532-35.

30. Modl M, Eber E, Weinhandl E, Gruber W, Zach MS. Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. A comparison of the tidal and the raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:763-68.
31. Hughes DM, Le Souef PN, Landau LI. Effect of salbutamol on respiratory mechanics in bronchiolitis. *Pediatr Res* 1987;22:83-6.
32. Mallol J, Hibbert NE, Robertson CF, Olinsky A, Phelan PD, Sly PD. Inherent variability of pulmonary function tests in infants with bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 1988;5: 152-57.
33. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:181-85.
34. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kinderman A, Branski D, Kerem E. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: Short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:162-66.
35. de Boeck K, Van der Aa N, Van Pierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997;131:919-21.
36. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-95.
37. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 1997;130:191-96.
38. Goebel J, Estrada B, Quiñonez J, Nagji N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. *Clin Pediatr* 2000;39: 213-220.

39. van Woensel JBM, Wolfs TFW, van Aalderen WMC, Brand PLP, Kimpen JLL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997;52:634-37.
40. Welliver RC. Therapy for bronchiolitis: help wanted. *J Pediatr* 1997;130:170-72.
41. Carlsen KH, Leegaard J, Larsen S, Orstavik I. Nebulized beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1988;63:1428-33.
42. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:512-517.
43. Reijonen TM, Korppi M. One year follow-up of young children hospitalized for wheezing: the influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:113-119.
44. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitis wheezing. *J Pediatr* 1998;132:849-53.
45. Cade A, Brownlee K, Conway S. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-30.

ANEXOS CAPÍTULO III

**ESTADO DE INFORMACIÓN SOBRE ASPECTOS QUE SE RELACIONAN EN EL
MANEJO PRECOZ Y EFICAZ, DESDE PRIMEROS EPISODIOS DE SIBILANCIAS.**

Anexo III.1

CUESTIONARIO SOBRE
CONOCIMIENTOS, ACTITUDES Y PRÁCTICAS RELACIONADOS
CON LOS PRIMEROS EPISODIOS DE OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL
- NIVEL SECUNDARIO DE ASISTENCIA MÉDICA -

I. Especialidad Médica

___ Pediatría

___ Alergia

- II. El asma es un conjunto de alteraciones caracterizadas por episodios de obstrucción de la vía aérea que pueden modificarse con tratamiento, y menos frecuentemente de forma espontánea. Cite aspectos fisiopatológicos fundamentales que Ud. considere subyacen en este comportamiento.

III. Escriba V o F según considere:

- a ___ Los factores medioambientales determinan la prevalencia de los episodios de sibilancias en los primeros años de vida.
- b ___ En el niño pequeño predominan los virus como factor precipitante de sibilancias.
- c ___ El terreno atópico, es uno de los factores que más fuertemente se involucra en el desarrollo de asma persistente a cualquier edad.
- d ___ En la expresión fenotípica del asma, la polarización funcional de las subpoblaciones linfocitarias Th₁ - Th₂ es determinante.

Continuación III. Escriba V o F según considere:

Los broncodilatadores, habitualmente no son eficaces en la bronquiolitis aguda del lactante en pacientes previamente sanos, esto se debe a:

- e ___ inmadurez del músculo liso bronquial,

- f ____ inmadurez de los receptores β_2 adrenérgicos,
- g ____ patrón de distribución del músculo liso bronquial,
- h ____ razones fisiopatológicas subyacentes al episodio de sibilancias.

En los primeros episodios de sibilancias, indicaría tratamiento broncodilatador si:

- i ____ existen criterios de gravedad, sobre todo, en pacientes mayores de 6 meses.
- j ____ existen a cualquier edad, antecedentes personales y/o familiares de 1^{er} grado de atopia
- k ____ antecedentes de displasia broncopulmonar.
- l ____ antecedentes de sibilancias.

IV. Conoce Ud. los principales estudios prospectivos que evalúan la historia natural de los episodios de sibilancias, en poblaciones de niños seguidos desde los primeros años de vida ?

a. Sí 1. ____ No 2. ____

b. Si 1. en a, Cite dos razones sobre la utilidad que nos brindan.

V. Conocer la Genética en el Asma modificaría su criterio sobre:

a. El Diagnóstico de la enfermedad Sí 1. ____ No 2. ____

b. El Tratamiento de la enfermedad Sí 1. ____ No 2. ____

c. No sé 10. ____

d. Por qué ?

VI. Conoce Ud. la definición de *Tabachnick y Levison* o Asma del niño de dos años ?

a. Sí 1. _____ No 2. _____

b. Si 1. en a, mencione los elementos que conforman la definición.

VII. Conoce Ud. sobre la unidad trófica epitelio-mesénquima del sistema respiratorio

bajo ?

a. Sí 1. _____ No 2. _____

b. Si 1. diga tres funciones o eventos que en ella tienen lugar

VIII. Paciente masculino de 4 meses, que asiste al cuerpo de guardia una mañana del mes de Diciembre.

APF: Madre padece de asma severa. Ambos padres son fumadores. Hermano de 8 años con I.R.A.

APP: Lactante previamente sano.

MC : Falta de aire

HEA: Hace alrededor de 48 horas, el paciente presenta secreción nasal transparente, asociada a temperatura de 37.5 °C. Desde el amanecer de ese día, la madre aprecia que en su hijo, la falta de aire que comenzó en la pasada noche, se ha incrementado.

Refiere que en la madrugada el niño tomó menos leche que lo habitual, y vomitó la última toma.

Ella refiere que el ruido que a veces le siente al respirar cuando duerme anoche se incrementó.

Exámen Físico:

Piel con buena coloración,

Mucosas húmedas, normocoloreadas.

Respiratorio. Se percibe estridor inspiratorio ligero. Espiración prolongada. Tórax con signos de hiperinsuflación, tiraje generalizado, hipersonoridad pulmonar. Se auscultan estertores sibilantes, y MV globalmente disminuído en ambos hemitórax. FR 64 rpm.

Cardiovascular. RC rítmicos, taquicárdicos, no soplos. Pulsos periféricos presentes. Buen

Llene capilar. FC 142 lpm.

Abdómen. Distendido. BSH hacia 9-10 EICD. BIH rebasa 2 cm RCD. Punta de bazo palpable.

RHA presentes.

SNervioso. Sensorio presente. FA normotensa. Tono muscular conservado.

El paciente llora sin cesar, llanto algo débil.

a. El paciente fue hospitalizado. Cite los criterios de hospitalización que Ud. considere argumentaron esta decisión.

b. Qué probable diagnóstico nosológico Ud. plantearía ?

c. En pacientes hospitalizados por primeros episodios de sibilancias, condicionaría Ud. la utilización de broncodilatadores, particularmente la de β_2 adrenérgicos a alguna actitud práctica en particular.

c.1 Sí 1. _____ No 2. _____ No sé 10. _____

c.2 A cuál ?

IX. Indicaría Ud. la fisioterapia respiratoria para facilitar la evacuación de las secreciones y mejorar la mecánica ventilatoria en el curso de los primeros episodios de sibilancias.

a. Sí 1. _____ No 2. _____ No sé 10. _____

b. Si 1. en a, Qué técnica (s) ?

X. Conoce Ud. las particularidades de la vía inhalatoria en los primeros años de vida?

a. Sí 1. _____ No 2. _____

b. Sí 1 en a. Cite dos particularidades:

XI. Cómo Ud. definiría a la bronquiolitis aguda del lactante ?

___ Primer episodio de obstrucción bronquio-bronquiolar, en pacientes menores de 12 meses, que tiene lugar en período epidémico VRS.

___ Cualquier episodio de obstrucción bronquio-bronquiolar, en pacientes menores de 12 meses, que tiene lugar en período epidémico VRS.

___ Primer episodio de obstrucción bronquio-bronquiolar, que tiene lugar en período epidémico VRS, en niños > 1 mes y ≤ 2 años de edad.

XII. Ha hecho Ud. prescripción de corticosteroides inhalados en edad preescolar?

a. Sí 1. ____ No 2. ____

b. Los prescribiría Ud.?

Sí 1. ____ No 2. ____ No sé 10. ____

c. Si 1. en b, mencione:

c.1 En qué pacientes ?

c.2 En qué dosis ?

c.3 Qué técnica (s) de inhalación recomendaría para administrarlos ?

XIII. Conoce Ud. el concepto de Asma Difícil de tratar ?

a. Sí 1. _____ No 2. _____

b. Qué tres elementos toman en cuenta la *American Thoracic Society - ATS* - y la *European Respiratory Society - ERS* - para caracterizarla ?

XIV. Conoce Ud. alguna clasificación del asma de edad preescolar.

a. Sí 1. _____ No 2. _____

b. Cuál ?

XV. Considera necesarias algunas de estas acciones para perfeccionar el manejo de los episodios de sibilancias en los primeros años de vida ?

____ Reuniones de consenso referentes al manejo diagnóstico - terapéutico.

____ Mayor acceso a literatura médica que informe al respecto.

____ Perfeccionar los medios para realizar diagnóstico y tratamiento eficaces.

Si considera la última opción, mencione tres aspectos que considere esenciales:

Anexo III.2

Tabla 1.

Resultados obtenidos en promedio de cada *ítem* según especialidad: alergia(1), pediatría(2).

Preguntas (valor)	Especialidad	No.	Media	Desviación típica	Significación
II (5)	1	20	2,90	,641	0,56
	2	33	2,77	,858	
III (10)	1	20	5,050	12,968	0,47
	2	33	4,773	13,981	
IV (5)	1	20	1,70	1,809	0,45
	2	33	1,30	1,862	
V (10)	1	20	4,65	2,147	0,09
	2	33	3,27	3,160	
VI (5)	1	20	,00	,000(a)	-
	2	33	,00	,000(a)	
VII (5)	1	20	,00	,000(a)	-
	2	33	,00	,000(a)	
IX (5)	1	20	,75	,910	0,59
	2	33	,61	,966	
X (10)	1	20	3,05	2,964	0,36
	2	33	2,36	2,421	
XI (5)	1	20	4,45	,809	0,87
	2	33	4,41	,947	
XII (15)	1	20	5,85	2,110	0,73
	2	33	5,52	4,048	
XIII (5)	1	20	,75	1,118	0,71
	2	33	,88	1,317	
XIV (10)	1	20	,00	,000(a)	-
	2	33	,00	,000(a)	

(a) No puede calcularse T porque las desviaciones típicas de ambos grupos son 0.
valor: valor en puntos de cada pregunta.

Anexo III.3

Tabla2.

Resultados obtenidos en promedio de cada ítem de la muestra total (n = 53).

Preguntas (valor)	No.	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
II (5)	53	0	5	2,82	,779
III (10)	53	1,5	8,0	4,877	1,3549
IV (5)	53	0	5	1,45	1,835
V (10)	53	0	10	3,79	2,878
VI (5)	53	0	0	,00	,000
VII (5)	53	0	0	,00	,000
IX (5)	53	0	3	,66	,939
X (10)	53	0	8	2,62	2,633
XI (5)	53	3	5	4,42	,890
XII (15)	53	0	12	5,64	3,426
XIII (5)	53	0	4	,83	1,236
XIV (10)	53	0	0	,00	,000

Anexo III.4

Tabla 3.

**Resultados obtenidos en promedio del puntaje total y del valor de cada área:
C: conocimiento, A: actitud, P: práctica, según especialidad.**

Áreas exploradas (valor)	Especialidad	No.	Media	Desviación típica	Significación
TOTAL (90)	1	20	29,150	61,432	0,14
	2	33	25,894	84,740	
C (41)	1	20	14,950	42,547	0,07
	2	33	12,515	48,194	
A (25)	1	20	5,20	1,312	0,84
	2	33	5,29	1,737	
P (24)	1	20	9,05	2,724	0,38
	2	33	8,09	4,340	

valor: valor en puntos del total y de cada área explorada

Anexo III.5

Tabla 4.

Resultados obtenidos en promedio del puntaje total y del valor de cada área (C, A, P) para la muestra total.

Áreas exploradas (valor)	No.	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
TOTAL (90)	53	12,0	44,5	27,123	7,7794
C (41)	53	4,0	23,5	13,434	4,7252
A (25)	53	3	9	5,25	1,577
P (24)	53	1	16	8,45	3,811

Anexo III.6

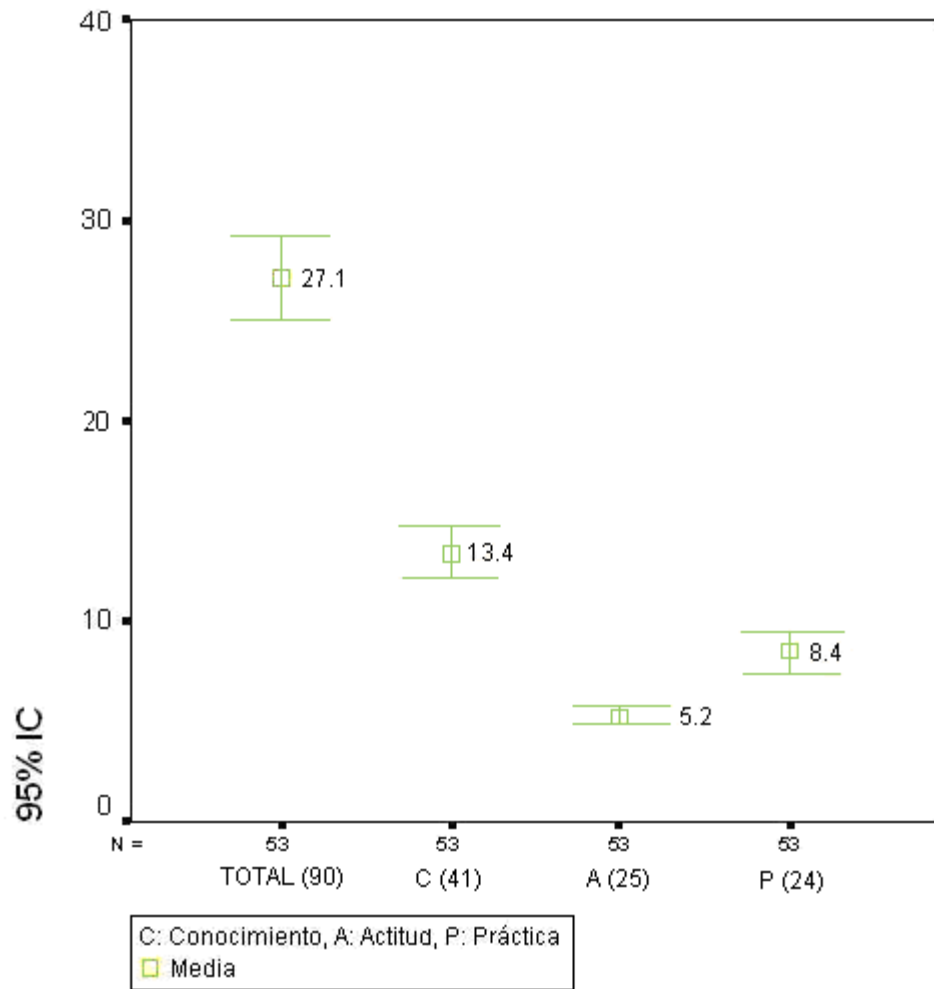


Figura 1. Promedio del puntaje total y del valor en puntos de cada área. (Fuente: tabla 4)

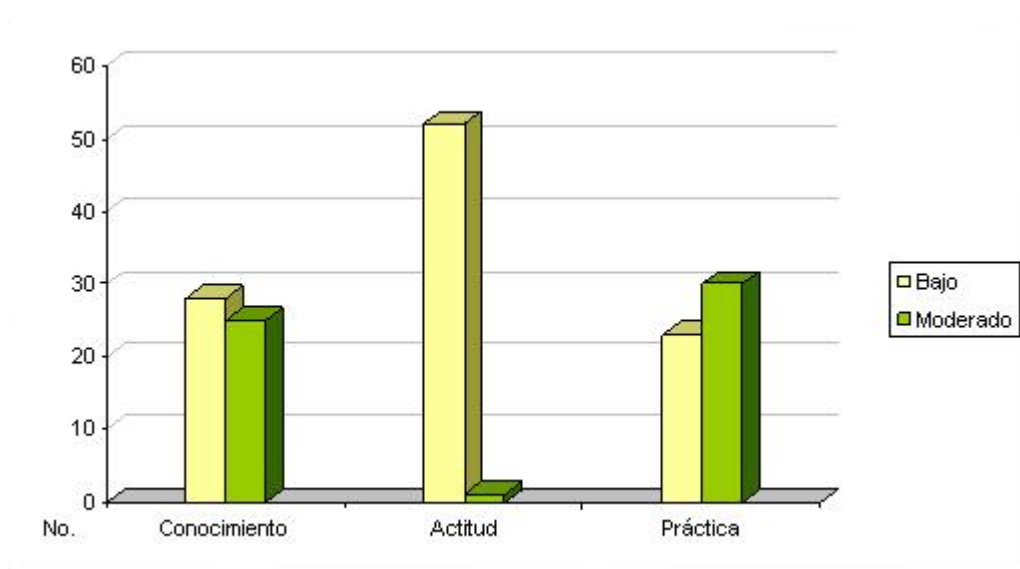
Anexo III.7

Tabla 5.

Distribución porcentual de los profesionales según rangos obtenidos por cada área explorada: C: Conocimiento, A: Actitud, P: Práctica

Áreas exploradas	Bajo		Moderado	
	No.	%	No.	%
C	28	52.8	25	47.2
A	52	98.1	1	1.9
P	23	43.4	30	56.6

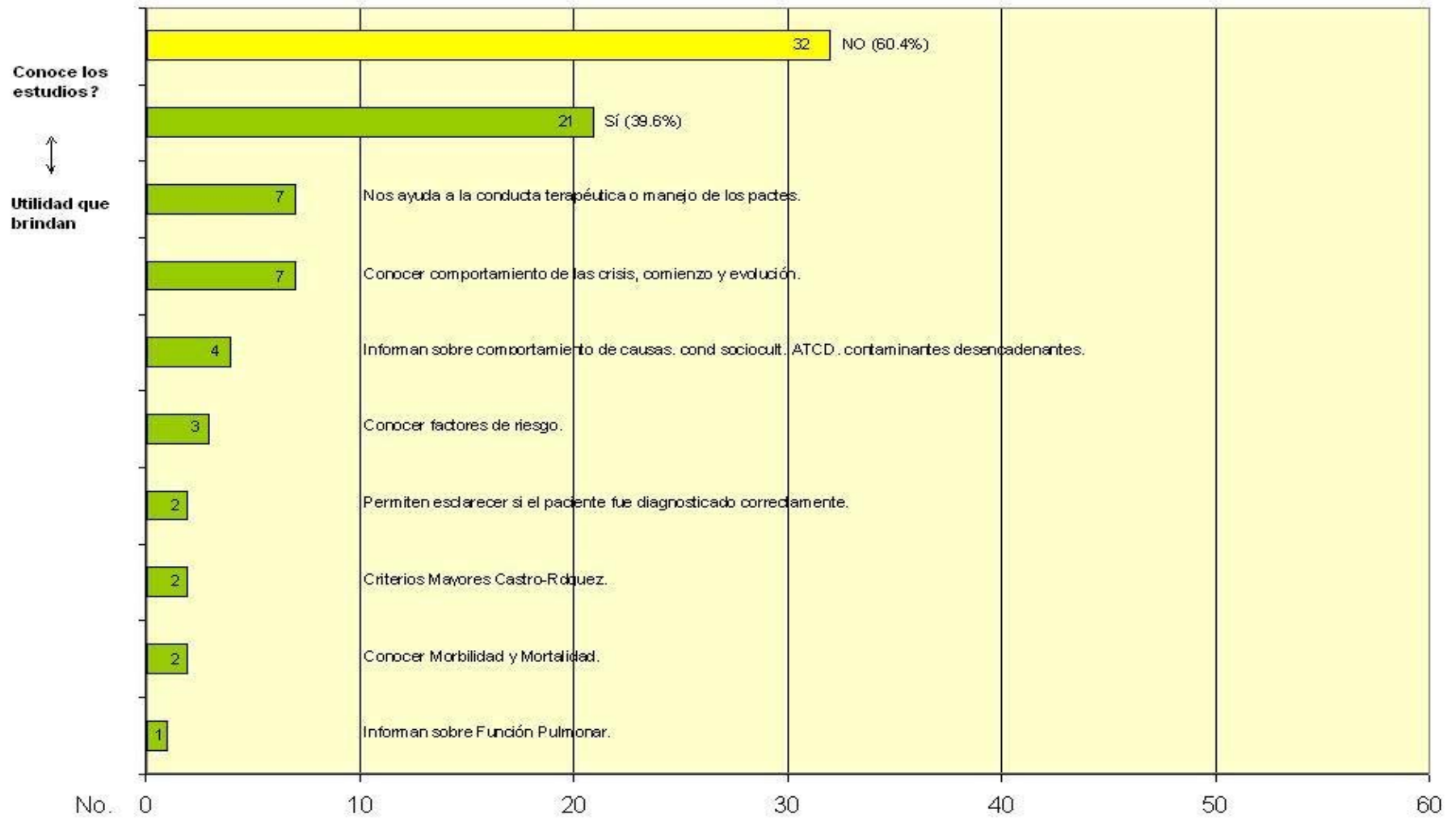
Anexo III.8



Conocimiento: Total: 41 puntos, Bajo: 0-13, Moderado: 14-27; **Actitud:** Total: 25 puntos, Bajo: 0-8, Moderado: 9-16;
Práctica: Total: 24 puntos, Bajo: 0-8, Moderado: 9-16

Figura 2. Distribución porcentual de los profesionales, según rangos obtenidos por cada área explorada. (Fuente: tabla 5)

Anexo III.9



pactes: pacientes, **ATCD:** antecedentes, **cond sociocult:** condiciones socioculturales
 Las respuestas afirmativas se refieren al estudio de Martínez 1995.

Figura 3 (Pregunta 4). ¿Conoce los principales estudios prospectivos que evalúan la historia natural de los episodios de sibilancias? ¿Qué utilidad brindan?

Anexo III.10

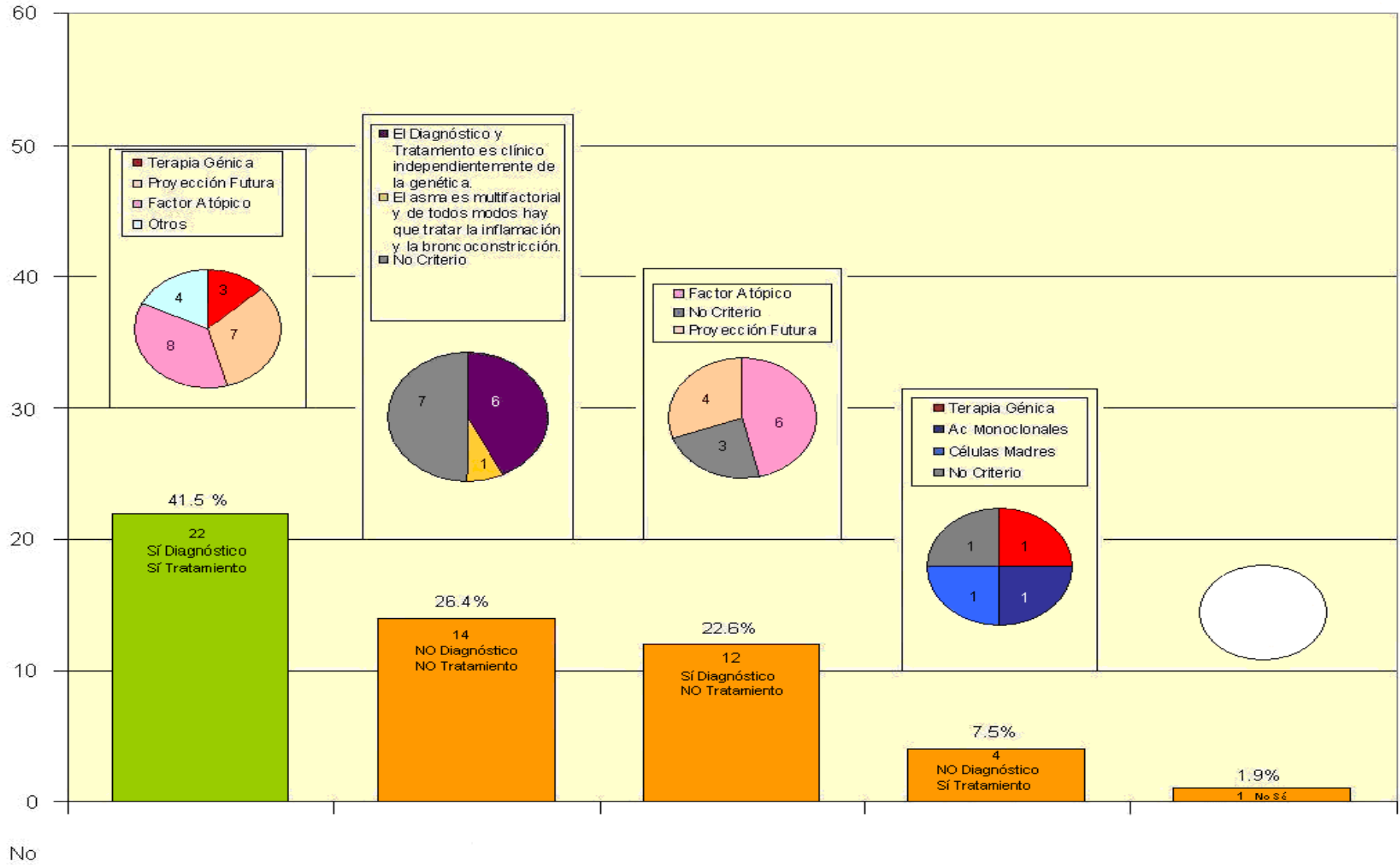


Figura 4 (Pregunta 5). ¿Conocer la genética del asma modificaría su criterio sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad? ¿Por qué?

Anexo III.11

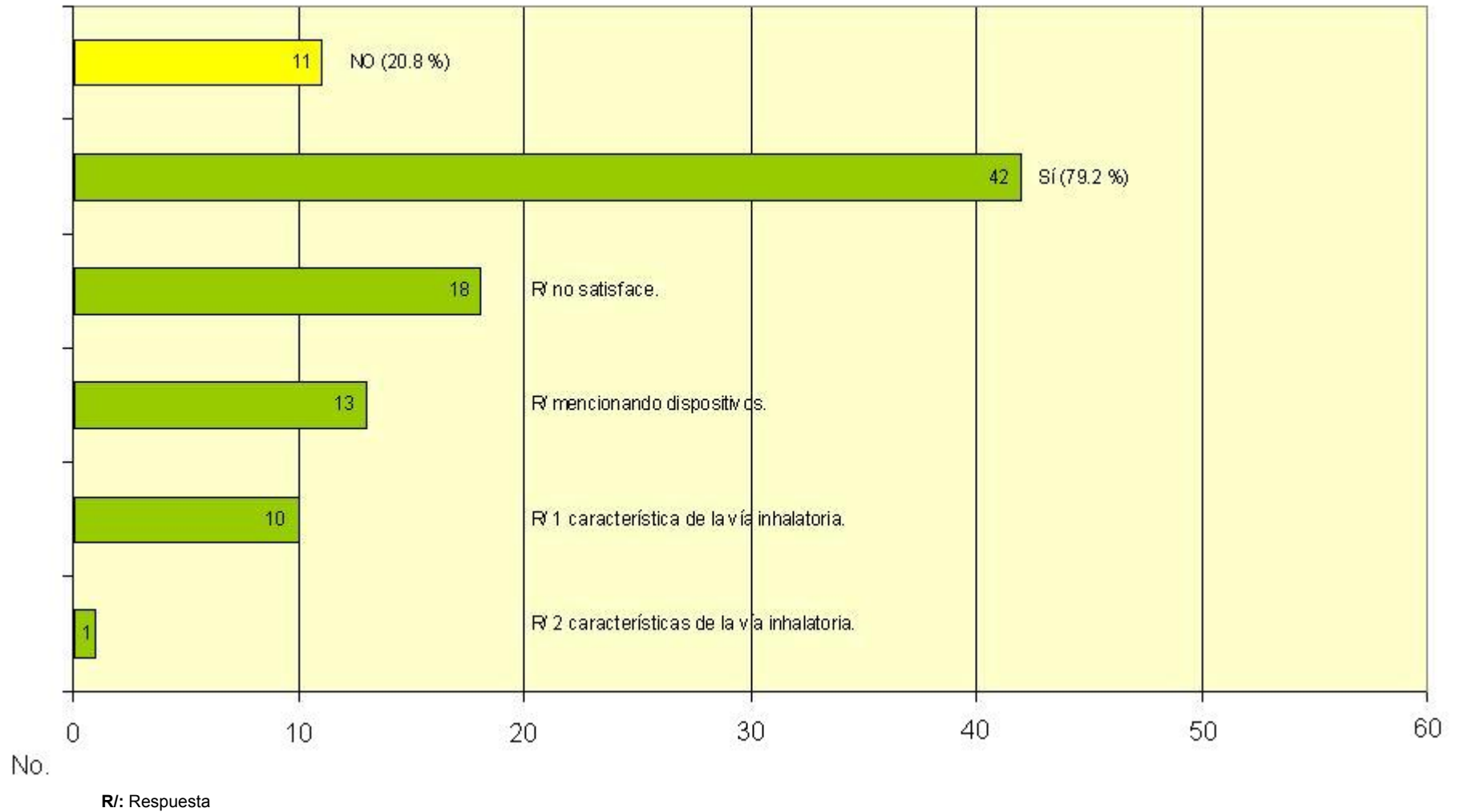


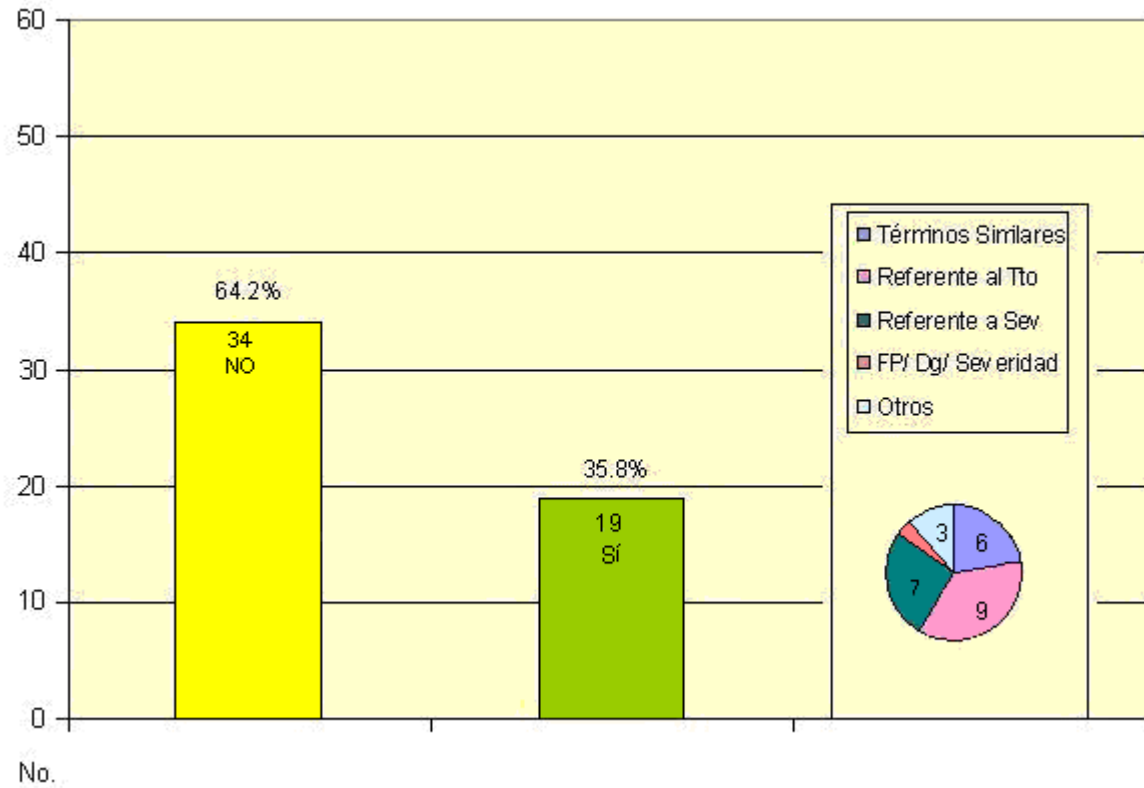
Figura 5 (Pregunta 10). ¿Conoce usted las particularidades de la vía inhalatoria en los primeros años de vida? Mencione dos características.

Anexo III.12

- No la toleran
- Rechazada por temor
- No pueden usar spray hasta > 5 años
- Niño más interactivo > 5 años
- Debilidad del músculo liso bronquial
- Caja torácica más rígida
- Acción local del medicamento
- Facilidad para suministro de medicamentos
- Más cómoda para pacientes y familiares
- Receptores farmacológicos menos cansados, podemos tener menos tendencia a la taquifilaxia (agotamiento del receptor)

Figura 6. Parte de las respuestas a la pregunta 10 que no logran caracterizar la vía inhalatoria.

Anexo III.13



Tto: Tratamiento, Sev: Severidad, FP: Función Pulmonar, Dg: Diagnóstico

**Figura 7 (Pregunta 13). ¿Conoce usted el concepto de asma difícil de tratar?
Mencione los tres elementos que la caracterizan según la ATS-ERS.**

Anexo III.14

Responden con otra denominación: 6 médicos

- Esteroideo resistente.
- Esteroideo dependiente.
- Asma refractaria.

Referentes al comportamiento severo del asma: 7 médicos

- Asma persistente severa.
- Crisis de asma aguda grave.
- Asmático lábil.
- Asma persistente severa con más de 5 - 6 ingresos en cuidados intensivos.
- Asma asociada a lesiones en piel (dermatitis atópica), a enfermedades crónicas o sistémicas.

Referentes al tratamiento: 9 médicos

- Fallo en el tratamiento a largo plazo.
- No respuesta favorable a la terapia (esteroides, broncodilatadores).
- Uso de tratamientos de excepción para lograr el control (sales de oro, metrotexate).
- Uso mantenido de esteroides orales.
- Imposible modificar o disminuir el tratamiento a otras formas menos agresivas.
- A pesar del control del medio ambiente, tratamiento esteroideo, antileucotrienos, broncodilatadores, mantiene síntomas diarios.
- Hipertensión arterial con esteroides
- Crisis de asma que se acompaña de vómitos

Combinación de factores en una respuesta: 1 médico

- Importancia de confirmar el diagnóstico - comportamiento clínico severo - función pulmonar.

Otras respuestas: 1 médico

- El medio es lo que es difícil por condiciones socioeconómicas y ambientales.

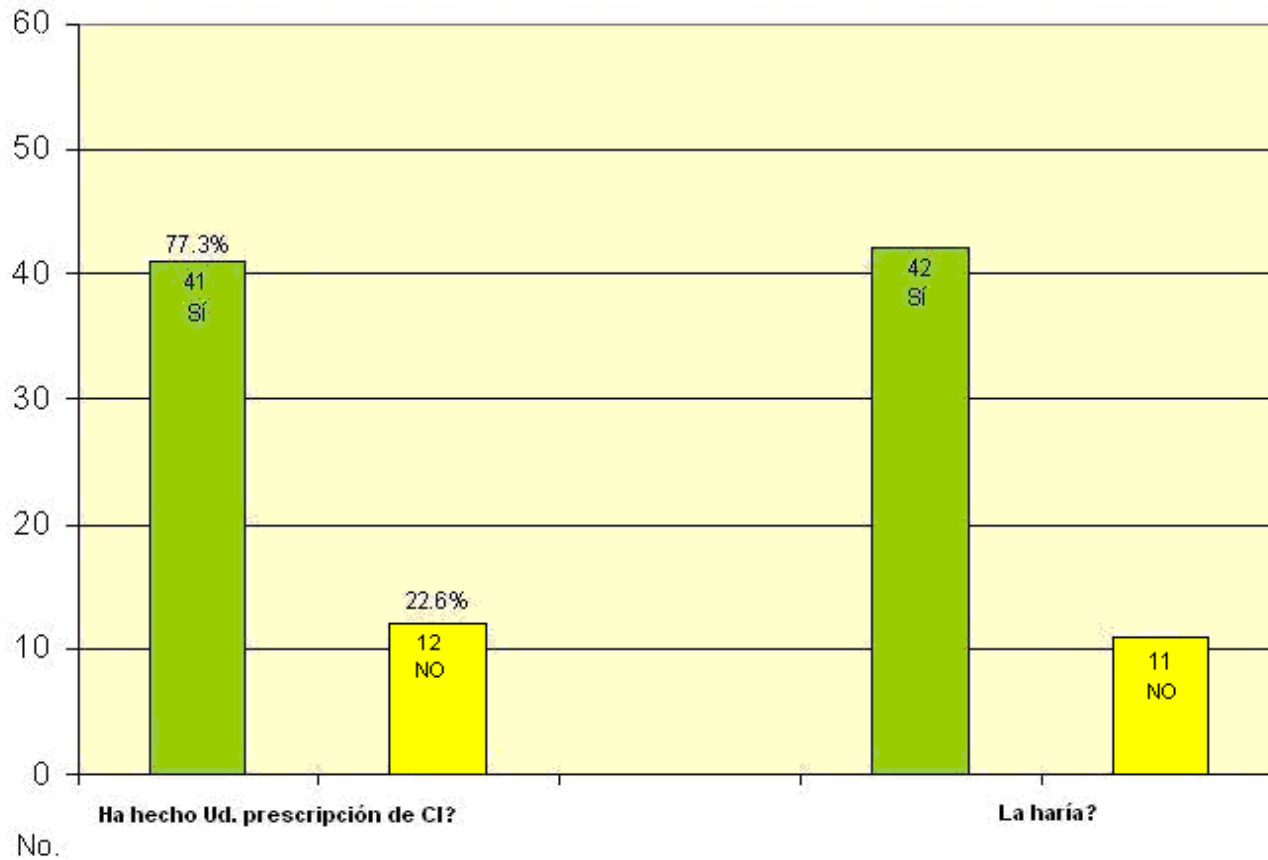
Figura 8. Respuestas que se utilizan para definir el Asma Difícil de Tratar.

Anexo III.15

- Drenaje Postural
- Vibrador + Percusión del tórax
- Vibrador + Ejercicios Respiratorios
- Vibrador + Calor infrarojo
- Vibrador + Drenaje Postural
- Ultrasonido + Ejercicios Respiratorios
- Fisioterapia gentil con la ayuda de la madre con sus manos ? No puño percusión
- Fisioterapia gentil ? + ozonoterapia rectal + diatermia + vibrador
- Envía a los pacientes al departamento de fisioterapia ?
- No criterios

Figura 9. Técnicas de fisioterapia respiratoria que se indican para facilitar la evacuación de secreciones y mejorar la mecánica ventilatoria en el curso de los primeros episodios de sibilancias.

Anexo III.16



CI: Corticosteroides Inhalados.

Figura 10 (Pregunta 12). Prescripción de corticosteroides inhalados en edad preescolar.

Anexo III.17

17a. ¿En qué pacientes de edad preescolar se hace prescripción de corticosteroides inhalados ?

Condición que se señala	No. de médicos
Asma Persistente Moderada y Severa	25
En asmáticos que necesitan anti-inflamatorios	4
Uso repetido de corticosteroides orales, > de 2 años, tos nocturna	6
No mejoran con vacunas, Intal, antileucotrienos, antihistamínicos	4
Criterios de Castro-Rodríguez	3

17b. ¿En qué dosis se prescriben a edad preescolar los corticosteroides inhalados?

Dosis Becló (microgramos µgr)	No. de médicos	Dosis Becló microgramos µgr)	No. de médicos
20-50	5	L 200-400 S 400-800	1
50	2	100-800	2
150	4	400-800	3
100-200	4	LMS 400-1200	2
250-400	6	L 200-400 M 400-800 S ≥ 800	1
500	1	No precisan	7
≤ 600	4		

L: ligera, M: moderada, S: severa

17c. ¿Qué técnicas utiliza para administrar los corticosteroides inhalados en edad preescolar?

Técnicas	No. de médicos
Polvo seco	1
Spinhaler	1
Spray, edad: > 5 años	1
Turbohaler, edad: 4-5 años	1
Spray + potes de helado grandes	1
Spray + pomo de aceite	1
Spray + espaciador pomo 500 ml	19
Spray + espaciador pomo 500 ml + ver prospecto	1
Spray + espaciador 200-250 ml	2
Spray + espaciador pomo chico	3
Si no aprende con spray, Spray + espaciador pomo 500 ml	2
Aerosol	2
Aerosol + Máscara facial	2
Espaciador	7
Espaciador 250 ml* (3), 500 ml* (1)	4

* + adecuada expulsión del aire antes de comenzar la inhalación, se inspira, se retiene la inspiración unos segundos para que sea efectivo el tratamiento.

Anexo III.18

**18a. Espaciadores domésticos que se utilizan en la técnica inhalatoria de edad preescolar.
No compatibles con las características de la vía inhalatoria en estos años.**



Anexo III.18

**18b. Espaciadores domésticos que se utilizan en la técnica inhalatoria de edad preescolar.
No compatibles con las características de la vía inhalatoria en estos años.**



Anexo III.18

- 18c. Espaciador doméstico que se utiliza en la técnica inhalatoria de edad preescolar.
No compatibles con las características de la vía inhalatoria en estos años.



Anexo III.18

18d. Espaciador doméstico que se utiliza en la técnica inhalatoria de edad preescolar.

Potencialmente compatible con las características de la vía inhalatoria en estos años.

Se recomienda, sobre todo, a partir de los tres años ante la ausencia de cámaras de inhalación.



Anexo III.19

Cámaras de inhalación adaptadas a las particularidades de la vía inhalatoria de edad preescolar.

19a. Aerochamber



Anexo III.19

Cámaras de inhalación adaptadas a las particularidades de la vía inhalatoria de edad preescolar.

19b. Paribaby. Vortex.



Anexo III.19

Cámaras de inhalación adaptadas a las particularidades de la vía inhalatoria de edad preescolar.

19c. *Babyhaler*.



Anexo III.19.

Cámaras de inhalación adaptadas a las particularidades de la vía inhalatoria de edad preescolar.

19d. Nes spacer.



ANEXOS CAPÍTULO IV

INTERVENCIÓN PARA MODIFICAR EL NIVEL DE INFORMACIÓN SOBRE

ASPECTOS QUE SOSTIENEN EL MANEJO PRECOZ Y EFICAZ, DESDE PRIMEROS

EPISODIOS DE SIBILANCIAS.

Anexo IV.1

Tabla 1.

Resultados obtenidos en promedio de cada *ítem* antes y después de la intervención.

Áreas exploradas (valor)	No.	Promedio del puntaje: Antes	Promedio del puntaje: Después	Diferencia Promedio	Valor de t	Significación (p)
II (5)	33	2,74	5,00	2,25	-18,30	0,00
III (6)	33	2,81	6,00	3,18	-16,57	0,00
IV (5)	33	1,15	5,00	3,84	-12,49	0,00
V (10)	33	3,53	9,63	6,10	-13,03	0,00
VI (5)	33	0	5,00	,00	,000	0,00
VII (5)	33	0	5,00	,00	,000	0,00
X (10)	33	3,03	9,36	6,33	-12,68	0,00
XI (5)	33	4,41	5,00	,59	-3,71	0,00
XIII (5)	33	0,55	5,00	,83	-25,51	0,00
XIV (10)	33	,00	10,00	,00	,000	0,00

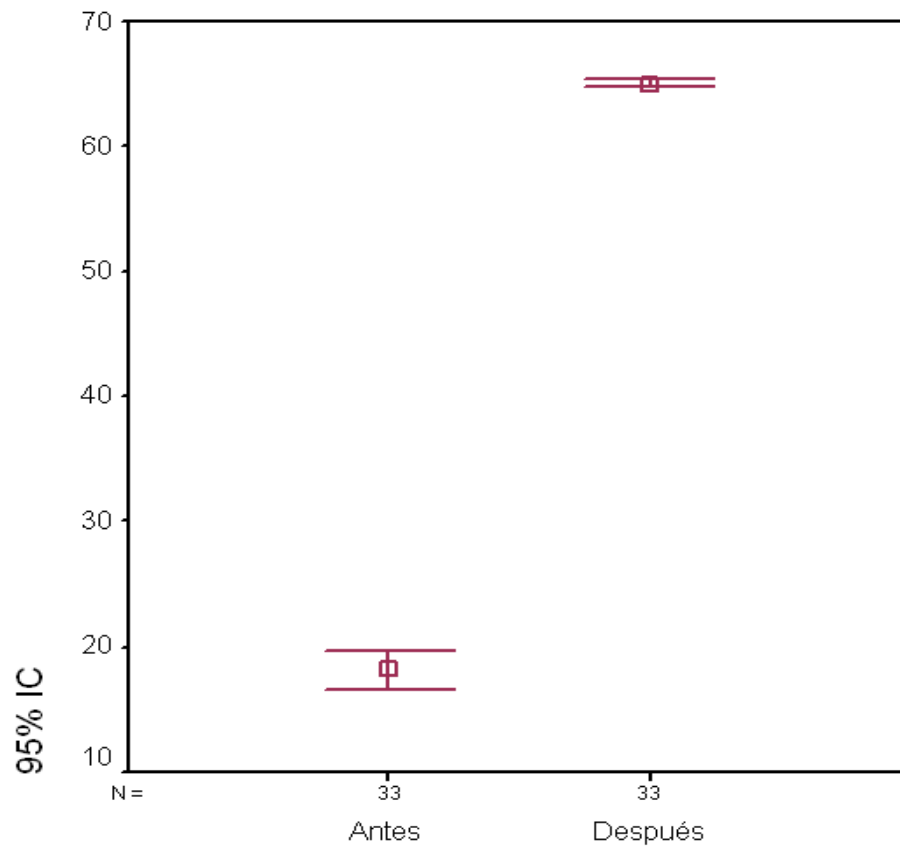
Anexo IV.2

Tabla 2.

Resultados obtenidos en promedio del puntaje total y del valor de cada área (C,A) antes y después de la intervención.

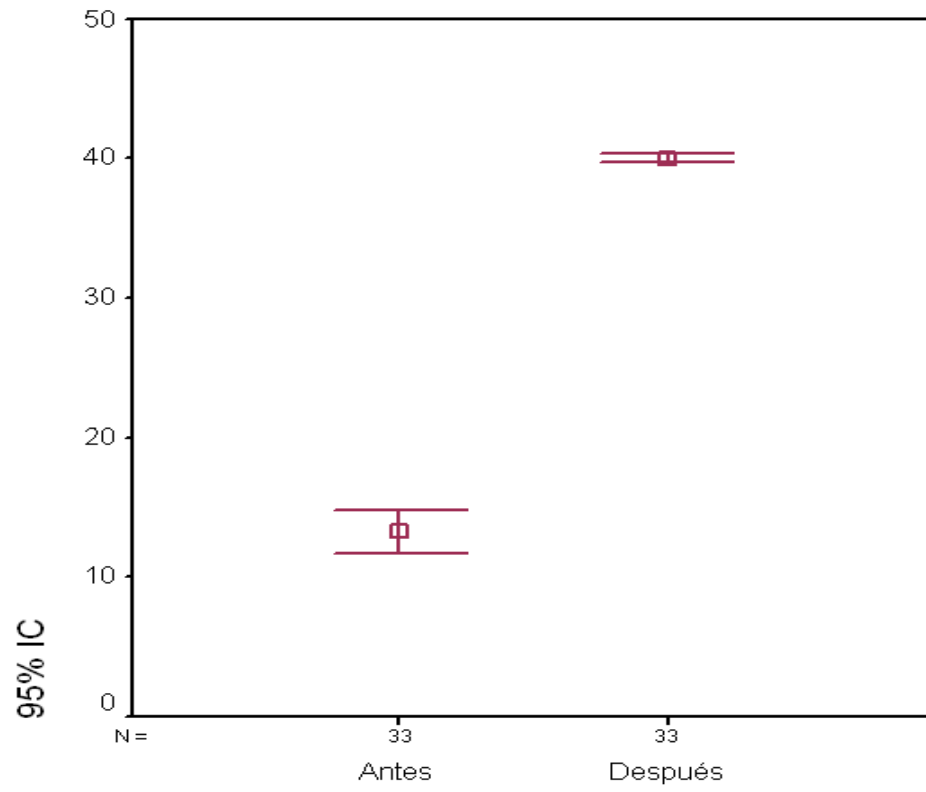
Áreas exploradas (valor)	No.	Promedio del puntaje: Antes	Promedio del puntaje: Después	Diferencia Promedio	Valor de t	Significación (p)
TOTAL (66)	33	18,22	65,00	46,77	-57,59	0,00
C (41)	33	13,27	40,00	26,72	-35,05	0,00
A (25)	33	4,95	25,00	20,04	-91,95	0,00

Anexo IV.3



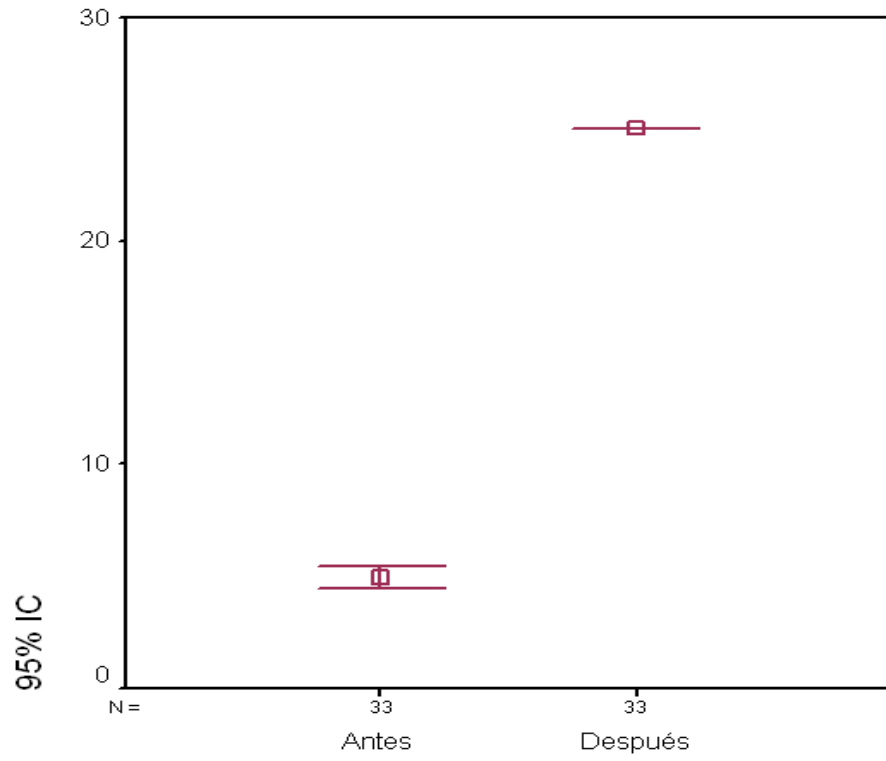
**Figura 1 . Promedio del puntaje total antes y después de la intervención.
Fuente: tabla 2, anexo IV.2**

Anexo IV.4



**Figura 2. Promedio del puntaje del conocimiento antes y después de la intervención.
Fuente: tabla 2, anexo IV.2**

Anexo IV.5



**Figura 3. Promedio del puntaje de la actitud antes y después de la intervención.
Fuente: tabla 2, anexo IV.2**

Anexo IV.6

Tabla 3.

Relación de los rangos del conocimiento antes y después de la intervención.

Rangos del Conocimiento	Antes	Después
Bajo	17	0
Moderado	16	0
Alto	0	33
Total	33	33

Conocimiento: Total: 41 puntos, Bajo: 0-13, Moderado: 14-27.

Anexo IV.7

Tabla 4.

Relación de los rangos de la actitud antes y después de la intervención.

Rangos de la Actitud	Antes	Después
Bajo	33	0
Moderado	0	0
Alto	0	33
Total	33	33

Actitud: Total: 25 puntos, Bajo: 0-8, Moderado: 9-16.

Anexo IV.8

Prospecto Beclometasona