

Pilar Caudevilla Lafuente

Caracterización epidemiológica,
clínica y fenotípica de pacientes
pediátricos afectos de sibilantes
recurrentes y asma en un hospital
de tercer nivel de la ciudad de
Zaragoza, España

Director/es

García Iñiguez, Juan Pablo
Martín De Vicente, Carlos Luis

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y
FENOTÍPICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
AFECTOS DE SIBILANTES RECURRENTES Y
ASMA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA
CIUDAD DE ZARAGOZA, ESPAÑA

Autor

Pilar Caudevilla Lafuente

Director/es

García Iñiguez, Juan Pablo
Martín De Vicente, Carlos Luis

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2025



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y FENOTÍPICA DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE SIBILANTES RECURRENTES Y ASMA
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE ZARAGOZA, ESPAÑA

Autor

Pilar Caudevilla Lafuente

Directores

Dr. Carlos Martín de Vicente

Dr. Juan Pablo García Íñiguez

Facultad de Medicina de Zaragoza

2025

A Jorge

A nuestros niños, Jorge e Inés

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mis directores de Tesis su disponibilidad, dedicación e interés a lo largo de este camino. Por ser tan minuciosos para conseguir el mejor resultado posible.

Al Dr. Carlos Martín de Vicente, referente de la Neumología Pediátrica, que me ha enseñado tanto durante mi formación en esta área. Porque refleja la importancia del compromiso profesional y la dedicación a los pacientes para llegar a ser la mejor versión de uno mismo.

Al Dr. Juan Pablo García Íñiguez, muestra de la importancia del esfuerzo, el estudio y la investigación para alcanzar la excelencia.

A la Dra. Pilar Samper Villagrasa, por su docencia en las aulas de la Facultad de Medicina, por iniciarme en la investigación y por tratarme siempre con tanto cariño.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y a la Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística por formarme en esta maravillosa especialidad. También a todos los profesionales con los que he trabajado, que me han ayudado a mejorar en lo laboral y en lo personal.

A los pacientes y sus familias, que son el centro de nuestra profesión y darles la mejor atención posible es siempre nuestro compromiso. Sin ellos no habría sido posible este trabajo.

A mi familia, por su apoyo incondicional; a mis padres, por confiar en mí y siempre animarme a superarme. A Isabel, la mejor hermana que podría imaginar; un ejemplo para mí como profesional, pero sobre todo como persona.

A Jorge, por estar a mi lado en todo momento y por su infinita paciencia conmigo. Porque consigue llegar donde yo no puedo, porque con él todo es más fácil.

A mis niños Jorge e Inés, que han participado de este proyecto más de lo que creen. Por hacernos tan felices siempre.

ABREVIATURAS

ANF	aspirado nasofaríngeo.
ARLT	antagonistas de los receptores de los leucotrienos.
CAN	cuestionario de control del asma en niños.
CEICA	Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
CO	monóxido de carbono.
DE	desviación estándar.
EISL	estudio internacional de sibilancias en lactantes.
ERS	European Respiratory Society.
FEF25%	flujo espiratorio forzado en el 25% de FVC.
FEF50%	flujo espiratorio forzado en el 50% de FVC.
FEF75%	flujo espiratorio forzado en el 75% de FVC.
FEF25-75%	flujo espiratorio forzado entre el 25%-75% de la FVC.
FeNO	fracción de óxido nítrico exhalado.
FEV0,5	volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos.
FEV0,75	volumen espiratorio forzado a los 0,75 segundos.
FEV1	volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
FVC	capacidad vital forzada.
GCI	glucocorticoides inhalados.
GCS	glucocorticoides sistémicos.
GEMA	Guía española del manejo del asma.
GLI-2012	Global Lung Initiative 2012.
HCE	historia clínica electrónica
HRB	hiperrespuesta bronquial.

HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
IC	intervalo de confianza.
IgE	inmunoglobulina E.
IL	interleuquina.
IMC	índice de masa corporal.
INE	instituto nacional de estadística.
IPA	índice predictivo de asma.
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood.
IT	inmunoterapia.
LABA	agonistas β 2-adrenérgicos de acción larga.
LM	lactancia materna.
NO2	dióxido de nitrógeno.
N2O	óxido nitroso.
OM	otitis media.
PEF	flujo espiratorio máximo.
ppb	partes por billón.
RAM	reacciones adversas medicamentosas.
RCE	rinoconjuntivitis extrínseca.
RIC	rango intercuartílico.
RPM	retraso del desarrollo psicomotor.
RR	riesgo relativo.
SALUD	Servicio Aragonés de Salud.
SEG	semanas de edad gestacional.
SO2	dióxido de azufre.

TC	tomografía computarizada.
UCI	unidad de cuidados intensivos.
VC	capacidad vital.
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana.
VmaxFRC	flujo máximo ajustado a la capacidad residual funcional.
VRS	virus respiratorio sincitial.

RESUMEN

Introducción: Los episodios recurrentes de sibilancias son una de las patologías más frecuentemente valoradas en Neumología Pediátrica. **Objetivo:** estudiar las características epidemiológicas, clínicas y fenotípicas de la población con sibilancias recurrentes controlada en la consulta especializada, analizar las diferencias por edad (< y \geq 6 años) y analizar el riesgo de evolucionar a un fenotipo según exposición a determinados factores. **Material y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo observacional de 454 pacientes controlados en la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España. **Resultados:** El 67,7% de la muestra son varones, residen principalmente en Zaragoza en zona urbana y en su mayoría fueron derivados por el Pediatra de Atención Primaria. El 41,4% tienen antecedentes familiares de asma, el 33,5% estaban expuestos en domicilio al humo del tabaco y el 20% a mascotas. El 15,9% nacieron por cesárea y el 70,3% se alimentaron con lactancia materna. El 55,8% acudieron a guardería y el 29,1% habían sido diagnosticados de dermatitis atópica. El 7,7% estaban sensibilizados a, al menos, un alérgeno alimentario, especialmente en \geq 6 años ($p < 0,001$). La mayor parte de los pacientes presentaba síntomas en otoño-invierno-primavera (70,1%), con síntomas más frecuentes en la primera valoración en consulta (sobre todo en < 6 años; $p < 0,001$) y una reseñable mejoría a lo largo del seguimiento con el tratamiento recomendado. También se aprecia esta tendencia en síntomas intercrisis, nocturnos y con el ejercicio físico, siendo todos significativamente más frecuentes en \geq 6 años. Los síntomas de RCE se duplicaron durante el seguimiento, sobre todo en \geq 6 años ($p < 0,001$) y sibilancias persistentes atópicas ($p < 0,001$). Casi la mitad de los pacientes precisaron ingreso hospitalario en alguna ocasión, siendo el VRS el virus más frecuentemente identificado. Se han realizado pruebas de sensibilización cutánea al 64,7% de los casos. Las gramíneas fueron el alérgeno más frecuentemente sensibilizado. Se estudió la función pulmonar del 92,3% de los niños a partir de edad escolar mediante espirometría forzada, estando la media de todos sus parámetros por encima del valor normal (Z-score $> -1,64$). Los GCI fueron el tratamiento más recomendado tanto previo como en Neumología Pediátrica. El 4,4% presentó reacciones adversas al tratamiento con montelukast siendo las más frecuentes los trastornos del sueño con resolución tras suspenderlo. Dos pacientes presentaron parestesias, síntoma no descrito anteriormente en pediatría. El 64,3% fueron dados de alta presentando en su mayoría una evolución favorable. La clasificación por fenotipos en \geq 6 años ha sido: sibilantes transitorios: 35,8%, persistentes no atópicos: 9,4%,

persistentes atópicos: 54,8%. Se han identificado una serie de factores asociados a evolución a sibilancias persistentes atópicas: antecedentes familiares de asma (RR: 2,02; IC95%:1,14-3,57), sensibilización a alimentos en primera visita (RR: 9,92; IC95%:2,95-33,34) y en última visita (RR: 6,40; IC95%:2,17-18,84) y diagnóstico de dermatitis atópica (RR: 2,232; IC95%:1,34-3,73).

Conclusión: los pacientes incluidos en el estudio presentan características epidemiológicas similares a las que se describen en la literatura. Conocer todas ellas, nos permite optimizar el tratamiento médico indicado y poder predecir su evolución, con el fin de mejorar la atención a los pacientes y sus familias.

ÍNDICE

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	21
1.1	DEFINICIÓN	21
1.2	EPIDEMIOLOGÍA	22
1.3	FISIOPATOLOGÍA	23
1.3.1	Inflamación bronquial	23
1.3.2	Remodelado de la vía aérea	25
1.3.3	Hiperrespuesta bronquial	25
1.3.4	Hipersecreción de moco	25
1.3.5	Obstrucción bronquial	26
1.3.6	Variabilidad	26
1.4	DIFERENCIAS ENTRE LACTANTES/PREESCOLARES Y ESCOLARES/ADOLESCENTES	26
1.5	DETERMINANTES DEL ASMA	26
1.5.1	Sexo masculino	27
1.5.2	Contaminación atmosférica	27
1.5.3	Condiciones de la vivienda	27
1.5.4	Factores genéticos	27
1.5.5	Antecedentes familiares de asma	28
1.5.6	Tabaquismo de los padres	28
1.5.7	Factores perinatales	28
1.5.8	Infecciones respiratorias de vías bajas en los expuestos a la guardería	29
1.5.9	Sensibilización a alérgenos	30
1.5.10	Antecedentes personales de dermatitis atópica y/o rinitis alérgica	31
1.5.11	Dieta	31
1.5.12	Obesidad	31
1.5.13	Función pulmonar	31
1.6	DIAGNÓSTICO	32
1.6.1	Historia clínica	32
1.6.2	Fenotipos de asma	33
1.6.3	Índice Predictivo De Asma (IPA)	36
1.6.4	Exámenes complementarios	38
1.6.5	Clasificación del asma	40
1.6.6	Control del asma	41

1.7	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	42
1.8	TRATAMIENTO	43
1.8.1	Tratamiento farmacológico.....	43
1.8.2	Tratamiento escalonado	46
1.9	ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y FENOTÍPICA DE PACIENTES CON SIBILANTES EN LA INFANCIA	47
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
2.1	HIPÓTESIS.....	53
2.2	OBJETIVOS.....	53
2.2.1	Objetivo principal	53
2.2.2	Objetivos secundarios	53
3	MATERIAL Y MÉTODOS	57
3.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	57
3.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	57
3.3	TIPO DE MUESTREO Y CÁCULO DE LA MUESTRA CONFIABLE	58
3.4	VARIABLES.....	58
3.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	62
4	RESULTADOS	65
4.1	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	67
4.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	76
4.3	DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA	105
4.3.1	Clasificación fenotípica para lactantes y preescolares (sibilancias por virus o múltiples desencadenantes)	105
4.3.2	Clasificación fenotípica según Tucson.....	105
5	DISCUSIÓN	123
5.1	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	123
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	126
5.3	CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS	132
6	CONCLUSIONES	139
7	BIBLIOGRAFÍA	143
8	ANEXOS	165

1. INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

Los episodios de sibilancias representan una entidad muy frecuente en la edad pediátrica, tanto en lactantes-preescolares (aproximadamente el 50% de éstos ha presentado al menos 1 episodio antes de los 5 años), como en escolares-adolescentes, con una prevalencia de asma en España en torno al 10%. Además, el asma del adulto se inicia, en el 80% de los casos, en la infancia. El asma se considera actualmente como una enfermedad sindrómica con diferentes fenotipos relacionados con mecanismos patogénicos diversos. La caracterización de los pacientes en estos fenotipos y su asociación con factores causantes o de riesgo nos va a permitir un mejor manejo de la enfermedad, así como determinar un pronóstico individualizado de cada paciente.

Conocer las características de los pacientes para poder clasificarlos atendiendo a sus antecedentes personales y familiares, sus manifestaciones clínicas o la presencia de sensibilización alérgica posibilita optimizar el tratamiento médico indicado para cada caso y poder predecir su posible evolución, todo ello con el fin de mejorar la atención a los pacientes y sus familias.

El objetivo de este trabajo ha sido definir y fenotipar a los pacientes controlados en la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza, España, por sibilantes recurrentes o asma, valorar sus factores de riesgo o protección más prevalentes y compararlo con lo descrito en la bibliografía.

1.1 DEFINICIÓN

El asma es un síndrome que engloba un amplio espectro de síntomas y signos con múltiples factores que participan en su desarrollo, especialmente en la edad pediátrica. Ello dificulta la elaboración de una definición concreta de esta entidad (1,2).

La Guía Española del Manejo del Asma (GEMA) en su edición 5.3 define el asma como una “enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente” (3).

En población pediátrica (en especial en pacientes menores de 5 años), la dificultad para el estudio de la limitación al flujo aéreo o la inflamación de la vía aérea condiciona el diagnóstico.

Ante esta situación, el III Consenso Internacional Pediátrico propuso otra definición de asma (4), como la existencia de "sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes".

La literatura médica resalta la importancia de ser precavido al hacer un diagnóstico de asma en niños pequeños. Si bien las sibilancias recurrentes son comunes en los primeros años de vida, la mayoría de los niños no desarrollarán asma a largo plazo. Por ello, se prefiere el uso del término "sibilantes recurrentes" en lugar de asma en la infancia temprana, reservando el diagnóstico de "asma" para aquellos casos, mayores de 5-6 años de edad, en los que los síntomas sean persistentes, la inflamación de las vías respiratorias sea evidente y la respuesta a los tratamientos sea característica de la enfermedad crónica. Este enfoque permite un tratamiento adecuado sin alarmar innecesariamente a los padres o poner en marcha tratamientos para el asma que podrían no ser necesarios.

Para este estudio, se han considerado ambos términos como una única enfermedad o "síndrome" y se hará referencia a ellos indistintamente como "sibilancias o sibilantes en la infancia" o "asma".

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El asma es la enfermedad crónica de vía aérea inferior más frecuente a nivel mundial en la infancia. Suele tener comienzo a temprana edad, en los primeros 10 años de vida (hasta en un 80% de los casos) (5-8), y evolucionar de forma variable a lo largo del tiempo, observándose pacientes en los que remite la enfermedad (8) y otros en los que persiste hasta la edad adulta, especialmente en los atópicos y/o con afectación más grave (9,10).

Para mejorar el conocimiento sobre la prevalencia de asma a nivel mundial se diseñó el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), basado en la información obtenida por cuestionarios estandarizados respondidos por niños y/o padres. España ha participado en las diferentes fases de este estudio. La Fase I (1994-96) arrojó una prevalencia de sibilancias recientes en los últimos 12 meses en diferentes poblaciones españolas que oscilaron entre el 3,5 y el 8,4% en niños de 6-7 años y entre el 5,5 y 14,6% en adolescentes de 13-14 años. En la Fase III (2001-2002) se objetivó un aumento de la prevalencia de sibilancias recurrentes en niños de 6-7 años (9,9%), manteniéndose estable respecto a la primera fase en el grupo de edad de entre 13-14 años (10,6%) (11). Este estudio ISAAC también evidenció que los episodios de

sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambos grupos etarios (prevalencia en torno al 2%), aunque también se objetivó un aumento de estos episodios en el grupo de 6-7 años (12,13).

Entre los años 2011 y 2012 el Instituto Nacional de Estadística (INE) realizó en España la Encuesta Nacional de Salud, publicando los resultados en 2014. Esta encuesta refleja un porcentaje de asma por diagnóstico médico en los últimos 12 meses del 4,5% para niños entre 0 y 4 años, del 5,8% en niños entre 5 y 9 años y del 5,6% en aquellos entre 10 y 15 años. La prevalencia global en España en niños y adolescentes españoles fue de un 5,3%, con variaciones geográficas siendo en Aragón de un 2,9% (14,15).

Atendiendo a la clasificación de asma definida por la GEMA y según la edad, en España la proporción estimada de casos de asma según la gravedad es la siguiente (16):

- Asma episódica ocasional: 30% en menores de un año, 60% a los 15 años.
- Asma episódica frecuente: 45% en menores de un año, 25% a los 15 años.
- Asma persistente moderada: 21% en menores de un año, 13% a los 15 años.
- Asma persistente grave: 4% en menores de un año, 2% a los 15 años.

1.3 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del asma se basa en 6 pilares fundamentales: 1) inflamación bronquial; 2) remodelado de la vía aérea; 3) HRB; 4) hipersecreción de moco; 5) obstrucción bronquial; y 6) variabilidad.

1.3.1 Inflamación bronquial

La presencia de inflamación de la vía respiratoria es una característica común en los pacientes con asma, independientemente de las manifestaciones clínicas que presenten. Esta inflamación afecta a toda la vía respiratoria, sin embargo, la relación entre la gravedad clínica y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente (17). La compleja reacción inflamatoria que se produce en la vía aérea implica a diferentes tipos de células, mediadores y factores de crecimiento que interaccionan entre sí (Figura 1). Los principales son:

- **Células:**
 - **Linfocitos:** éstos actúan coordinando el proceso inflamatorio. Los linfocitos T pueden dar lugar a dos tipos de respuesta: Th1 y Th2. En los pacientes con asma existe un desequilibrio en la proporción de estos, a favor de los Th2, induciendo la producción de Inmunoglobulina

E (IgE) específica frente a alérgenos específicos por parte de los linfocitos B (Figura 1) (7). Además, los linfocitos Th2 liberan citoquinas específicas como IL 4, 5, 9, y 13, que están implicadas en la inflamación eosinofílica y en la producción de IgE por los linfocitos B (7).

- **Mastocitos:** la IgE sintetizada por los linfocitos B se une a los receptores de membrana de los mastocitos, lo que caracteriza las reacciones por hipersensibilidad de tipo 1. Su activación libera mediadores como la histamina, los leucotrienos o las prostaglandinas que tienen un efecto broncoconstrictor y proinflamatorio.
- **Eosinófilos:** estas células participan en la fase II o tardía. Tras migrar a la mucosa bronquial procedentes del torrente sanguíneo, liberan enzimas inflamatorias que dañan la mucosa y liberan mediadores que provocan edema y broncoconstricción (7,18).
- **Otras células:** los neutrófilos están elevados en la vía aérea en algunos pacientes con clínica grave y durante las exacerbaciones. Otras células como macrófagos, células dendríticas o plaquetas también participan en la compleja cascada proinflamatoria.

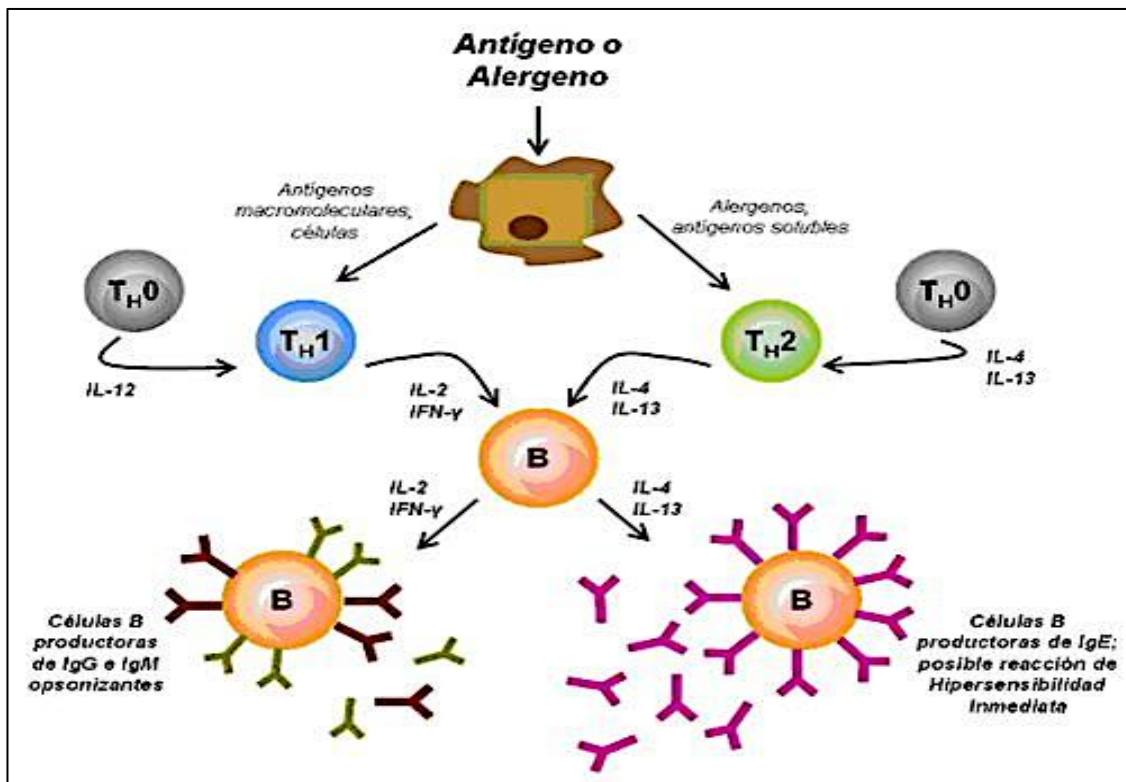


Figura 1. Mecanismo regulador de la producción de IgE. Fuente: modificado de Roitt, D. Features of the immune system. N Engl J Med, 2000.

- **Control neurológico (sistema nervioso autónomo) de la vía aérea:** la compleja inervación de la vía aérea equilibra la contracción y relajación del músculo liso bronquial. Se ha implicado un aumento de la actividad parasimpática (que provoca broncoconstricción) con la hiperrespuesta de la vía aérea en pacientes asmáticos (7).

- **Disfunción de músculo liso:** El músculo liso bronquial se contrae como respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores con efecto broncoconstrictor. Es el mecanismo principal en el estrechamiento de las vías respiratorias. Esta contracción de la musculatura lisa es en gran parte reversible con medicamentos broncodilatadores (19). Este mecanismo parece estar aumentado en pacientes con asma, además de existir un aumento de la masa muscular secundario a hiperplasia (20).

1.3.2 Remodelado de la vía aérea

Además de la respuesta inflamatoria, los pacientes asmáticos presentan con frecuencia cambios estructurales característicos, conocidos como remodelación de las vías respiratorias que incluyen: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar (21). Algunos de estos fenómenos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial en ocasiones irreversible (21). Esta irreversibilidad condiciona la importancia de conseguir un adecuado control farmacológico de la enfermedad que permita evitar su progresión a estadios más avanzados. Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o pueden aparecer independientemente del proceso inflamatorio (22).

1.3.3 Hiperrespuesta bronquial

La HRB se define como el estrechamiento de la vía respiratoria en respuesta a diversos estímulos. Se ha relacionado con una alteración en la contractilidad de la musculatura lisa junto con inflamación a nivel de la pared bronquial. Todo ello ocasiona una limitación variable al flujo aéreo y a la aparición de la sintomatología. La HRB es parcialmente reversible con tratamiento y su intensidad se correlaciona en parte con la gravedad clínica y los marcadores de inflamación (23). Aunque es característica del asma, la HRB no aparece exclusivamente en esta enfermedad, ya que se presenta en otras enfermedades como la rinitis alérgica o la fibrosis quística (24).

1.3.4 Hipersecreción de moco

Se produce por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento del tamaño de las glándulas submucosas (7). Las secreciones de los pacientes asmáticos son además más espesas y abundantes, pudiendo producir oclusión de la luz de las vías respiratorias.

1.3.5 Obstrucción bronquial

Los mecanismos descritos anteriormente condicionan la aparición de obstrucción bronquial provocando la mayoría de los síntomas. Sin embargo, la limitación al flujo aéreo y los síntomas que ésta desencadena pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación.

Existen diversos factores que contribuyen a su aparición, siendo los causantes de los episodios de mayor gravedad los relacionados con infecciones víricas de la vía respiratoria superior (fundamentalmente rinovirus y virus respiratorio sincitial [VRS]) o por exposición a alérgenos ambientales (25). También pueden producir exacerbaciones otras situaciones como el ejercicio físico, el aire frío, ciertos irritantes o la toma de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente.

1.3.6 Variabilidad

La variabilidad es otra característica típica del asma y se define como la variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso a lo largo de un mismo día (19).

1.4 DIFERENCIAS ENTRE LACTANTES/PREESCOLARES Y ESCOLARES/ADOLESCENTES

Existen diferencias fisiopatológicas y clínicas entre los niños pequeños (lactantes/preescolares) y los mayores (escolares/adolescentes) con asma. Los más pequeños presentan mayor susceptibilidad a infecciones virales, inflamación transitoria de predominio neutrofílico, sin síntomas entre crisis, menor relación con la atopia y una función pulmonar disminuida; mientras que los mayores tienden a tener una predisposición genética y atópica más pronunciada, predominio de inflamación eosinofílica, remodelado de la vía aérea y síntomas más persistentes (26–31).

1.5 DETERMINANTES DEL ASMA

Los determinantes del asma son aquellos que se relacionan con la aparición y la progresión de la enfermedad asmática y son: 1) sexo masculino; 2) contaminación atmosférica; 3) condiciones de la vivienda; 4) factores genéticos; 5) antecedentes familiares; 6) tabaquismo de los padres; 7) factores perinatales; 8) infecciones de vías respiratorias bajas en los expuestos a guardería; 9) sensibilización a alérgenos; 10) dieta; 11) dermatitis atópica y rinitis alérgica; 12) obesidad; y 13) función pulmonar.

1.5.1 Sexo masculino

El asma es más frecuente en el sexo masculino en la edad preescolar y escolar, con una relación 1,2:1 y 1,5:1 respectivamente. Esta proporción se iguala con una relación 1:1 en la adolescencia, siendo posteriormente más frecuente en mujeres, especialmente si asocia obesidad y menarquia precoz (32). Varios estudios han descrito el sexo masculino como factor de riesgo independiente de sibilancias a los 6 y a los 13 años (33,34), relacionado con un menor calibre de la vía aérea en los varones durante la infancia (35).

1.5.2 Contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica tiene un importante impacto en el desarrollo pulmonar (36). Ha sido relacionada con los fenotipos de sibilantes transitorios y persistentes no atópicos, y menos en los sibilantes persistentes atópicos (37). El dióxido de nitrógeno (NO₂), el óxido nitroso (N₂O), el monóxido de carbono (CO) y el dióxido de azufre (SO₂) son los contaminantes principalmente implicados en el daño pulmonar (38).

1.5.3 Condiciones de la vivienda

La presencia de moho o humedad en el hogar se asocia con un mayor riesgo de desarrollar asma, incluso en ausencia de antecedentes alérgicos (39), en cambio, vivir en un entorno agrícola parece estar relacionado con una menor prevalencia, siendo un 25% más baja en comparación con los hogares urbanos (40–45).

1.5.4 Factores genéticos

Aunque no ha sido aclarado el patrón de herencia, el asma parece deberse a una herencia poligénica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que además de una susceptibilidad genética individual, es necesaria una interacción con el medio ambiente para que aparezca la enfermedad (39). Se han realizado diversos estudios con el objetivo de profundizar en la identificación de los principales genes implicados en esta patología. Uno de ellos fue el estudio GABRIEL (46) que describió varios polimorfismos asociados, siendo el ORMDL3/GSDMB el único que se relacionó con el asma de inicio en la infancia.

Además de estudiar los diferentes genes implicados en los mecanismos patogénicos, se están investigando también aquellos que pueden influir en la respuesta al tratamiento. Estos futuros descubrimientos pueden permitir diseñar tratamientos específicos e individualizados según el perfil genético de cada paciente.

1.5.5 Antecedentes familiares de asma

El antecedente de asma en familiares de primer grado proporciona el doble de riesgo de padecer sibilancias en la infancia (40,47–54), sobre todo si éste lo padece la madre (49,50). Van der Mark et al. (51) realizaron un estudio en 438 niños con edades entre 1 y 5 años valorados en el servicio de urgencias por tos persistente, sibilancias o disnea, identificando la presencia de antecedentes familiares (incluyendo padres y hermanos) como una variable predictora de sibilancias a los 6 años de edad.

1.5.6 Tabaquismo de los padres

La exposición ambiental al humo de tabaco es un importante factor asociado a una mala salud pulmonar en los niños. La principal fuente de exposición al humo de tabaco es el tabaquismo de los padres relacionándolo con una mayor prevalencia de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (34,52–55).

En 2015, en España, la exposición secundaria a tabaco causó un total estimado de 136.403 casos de enfermedades respiratorias en niños de 0 a 14 años: 9.058 (8,5%) casos de asma, 120.248 (8,5%) de otitis media (OM) y 7.097 (13,5%) de infecciones respiratorias bajas. Asimismo, esta exposición pasiva al tabaco provocó 3.028 casos de hospitalización, 379 (8,5%) por exacerbación asmática y 167 (8,5%) por OM en niños de 0 a 11 años, y 2482 (11,6%) por infecciones de tracto respiratorio inferior en niños < 2 años (56).

1.5.7 Factores perinatales

▪ **Tabaquismo durante la gestación:**

Los fetos en desarrollo están expuestos al humo de tabaco a través de la sangre del cordón umbilical en caso de tabaquismo materno o exposición materna al mismo. La placenta actúa como barrera para la penetración de este humo en el feto. En estos casos, el sistema inmune del bebé se asocia con un fenotipo inflamatorio alérgico y asmático y, por lo tanto, los hace más propensos a desarrollar asma posteriormente (52), con un incremento de riesgo desde 1,28 en niños de 3 a 4 años a 1,52 en niños de 5 a 18 años (53).

▪ **Nacimiento por cesárea:**

El parto por cesárea se ha descrito como un determinante de asma en la infancia, relacionado con la teoría de la higiene, debido a un retraso de la exposición microbiana comparado con el parto vaginal, con una estimulación insuficiente de la vía Th1 del sistema inmune (41,57,58), observándose en algunos estudios (59) hasta un 20% más de riesgo en los nacidos mediante este tipo de parto.

- **Prematuridad:**

El nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional (SEG), y en especial antes de la 32 SEG, predispone al desarrollo de la enfermedad (60,61).

- **Peso al nacimiento:**

Un metaanálisis que analizó la asociación entre presentar bajo peso al nacer y la probabilidad de desarrollar asma, concluyó que existe mayor riesgo en aquellos niños con peso al nacimiento inferior a 2.500 g (62).

- **Lactancia materna:**

El efecto protector de la lactancia materna se debe a sus propiedades inmunomoduladoras y a la evitación de otros alérgenos. Se ha observado una reducción de la incidencia de sibilantes hasta los 5 años de edad en pacientes con lactancia materna exclusiva durante los 3-6 primeros meses de vida (63–66).

1.5.8 Infecciones respiratorias de vías bajas en los expuestos a la guardería

Las infecciones respiratorias bajas en la primera infancia, especialmente las causadas por el VRS y el rinovirus, y adquiridas en el entorno de la guardería, están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes y asma en la edad infantil (67–71). No obstante, otros estudios, como el de Ball et al. (72) sugieren que la exposición temprana a otros niños podría tener un efecto protector por una modificación de la respuesta inmune hacia un predominio de la vía Th1, fenómeno similar al observado en el contacto con animales de granja.

- **Infecciones víricas:**

Diversos virus afectan con frecuencia a población pediátrica, como pueden ser el VRS, el virus influenza, el virus parainfluenza, el rinovirus o el metapneumovirus. Éstas suponen la causa más frecuente de exacerbación asmática en niños (73) y están relacionadas también con la persistencia del asma a edad escolar, especialmente si fueron graves y en los primeros 2 años de vida (74), aunque otros autores han sugerido que, para que esto se produzca, es necesario una predisposición del individuo (75). Los ejemplos más estudiados en este sentido son los relacionados con la bronquiolitis aguda grave por VRS (76–82), observándose posteriormente más riesgo de sibilantes recurrentes hasta la edad de los 6 años; y la infección respiratoria por rinovirus (83–85), hecho que condiciona la persistencia de asma hasta la adolescencia temprana (86).

▪ **Infecciones bacterianas:**

Un estudio prospectivo sobre el asma en la infancia (COPSAC), detectó que en recién nacidos colonizados en hipofaringe por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*, o con una combinación de estos microorganismos, presentaron con más frecuencia sibilancias recurrentes y asma en la infancia (87), con independencia de las infecciones víricas (88).

1.5.9 Sensibilización a alérgenos

▪ **Neumoalérgenos:**

Se ha relacionado la exposición temprana a neumoaérgenos con el desarrollo de asma en la infancia (89–91).

El papel de la humedad como desencadenante de alergia es claramente conocido, siendo la alternaria, el hongo más frecuentemente implicado. La exposición a este hongo provoca HRB, sibilancias y necesidad de uso de tratamiento broncodilatador, especialmente en pacientes sensibilizados (92–94). Burr et al. objetivaron que al eliminarlo de los domicilios de pacientes con asma, se producía una mejoría de la sintomatología y reducía la necesidad de medicación (95).

La exposición precoz a ácaros del polvo se ha asociado con un incremento de riesgo del desarrollo de asma (96); al igual que la exposición temprana al epitelio de animales, en especial al perro (97), aunque algunos autores lo han relacionado más como efecto protector, sobre todo si el animal es un gato (98).

La exposición al polen de gramíneas es un desencadenante importante para exacerbaciones de asma infantil que precisan acudir al servicio de urgencias (99).

En España se realizó un estudio para comparar los factores de riesgo de persistencia de sibilancias dependiendo de la alergia, y se objetivó que el sexo masculino y el antecedente familiar de asma en los padres fueron factores de riesgo independientes para sibilancias atópicas, mientras que el tabaquismo materno en el primer año de vida y la presencia de humedades en el domicilio lo fueron para las sibilancias no atópicas (100).

▪ **Alérgenos alimentarios:**

La presencia de sensibilización a alérgenos alimentarios es factor de riesgo para el desarrollo de asma (54,98,101–104) y viceversa (105).

1.5.10 Antecedentes personales de dermatitis atópica y/o rinitis alérgica

El antecedente personal de dermatitis atópica y de rinitis sin coincidir con resfriados han sido descritos como factores predictores independientes de sibilancias persistentes a la edad de 6 años (34,55,106–113), incluyéndose estos parámetros dentro del Índice Predictivo de Asma (IPA).

1.5.11 Dieta

La dieta mediterránea (baja en grasas saturadas y rica en fibra, antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados) (114) y la adecuada ingesta de frutas (Vitamina A) (115), pescado (Omega 3) (116), se relaciona con una menor prevalencia de asma y con un mejor control de la enfermedad.

1.5.12 Obesidad

La asociación entre asma y obesidad ha sido establecida en mujeres con sobrepeso u obesidad a los 11 años de edad (114) (7 veces más probabilidad de desarrollar asma a los 11-13 años), pero no en varones, con una mayor fuerza de asociación en aquellas mujeres que comenzaron la pubertad antes de los 11 años (117,118).

1.5.13 Función pulmonar

Las variaciones en la función pulmonar de los niños con asma ha sido objeto de numerosos estudios para conocer si sus valores son inferiores a la normalidad, y desde cuándo se desarrollan estas diferencias. En la cohorte de Tucson, la función pulmonar de los niños preescolares que tenían episodios de sibilancias y persistían a los 6 años, fue normal en el primer año de vida, con valores similares a aquellos que no habían presentado sibilancias (34). Sin embargo, otros estudios como la cohorte de Amberes, encontraron diferencias significativas, tanto en la función pulmonar basal como en la respuesta broncodilatadora, mostrando que la función pulmonar basal era peor y la respuesta broncodilatadora mayor en niños de 4 años con sibilancias persistentes, que en aquellos que nunca habían presentado episodios de sibilancias o que había sufrido sibilancias precoces transitorios (119). Además, Turner et al. (120) demostraron que una reducción de la función pulmonar en periodo neonatal se asociaba con la persistencia de sibilancias a los 4-6 años, que persistía hasta los 11 años de edad; siendo esta relación independiente de otros factores como la atopia o la hiperreactividad de la vía aérea en la infancia. Delacourt et al. (121) encontraron que los niños con sibilancias persistentes tenían unos valores inferiores del flujo máximo ajustado a la capacidad residual funcional (VmaxFRC) en la visita inicial comparado con aquellos que presentaron sibilancias transitorias.

Se ha observado también que los niños con sibilancias persistentes inicialmente presentan una función pulmonar normal, pero a los 6 años desarrollan una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Este patrón también se ha reportado en niños con función pulmonar reducida en la edad escolar, que continúan presentando una función disminuida en la edad adulta, especialmente en casos de mayor severidad (122). Stern et al. (123) realizaron un seguimiento de la cohorte de Tucson hasta los 22 años, encontrando que la función pulmonar reducida, junto con la HRB al frío a los 6 años, estaba asociada con la persistencia de sibilancias a los 22 años, así como con el nuevo diagnóstico de asma en esa edad.

1.6 DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de asma se deben evaluar los siguientes aspectos: 1) historia clínica; 2) clasificación según fenotipos; 3) IPA y 4) exámenes complementarios.

1.6.1 Historia clínica

Representa un papel fundamental para el diagnóstico médico. Proporciona la información suficiente para establecer una sospecha diagnóstica, aunque no permite realizar un diagnóstico de certeza. La anamnesis debe realizarse de manera metódica, investigando los siguientes puntos (7):

- **Historia pediátrica general.** Antecedentes familiares y personales de asma y atopia y de lesiones previas del aparato respiratorio (prematuridad, ventilación mecánica, displasia broncopulmonar), reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias previas.
- **Encuesta ambiental.** Vivienda, localización geográfica, animales domésticos, tabaquismo familiar.
- **Presencia de signos y síntomas de asma** (tos, sibilancias, disnea y opresión torácica).
- **Características de las crisis.** Presentación de los síntomas al inicio del episodio y en su evolución, duración, intensidad, variación horaria, patrón estacional, etc.
- **Valoración de la gravedad de los episodios.** Frecuencia, necesidad de valoración en servicios de Urgencias, hospitalización, necesidad y respuesta al tratamiento.
- **Valoración de los periodos intercrisis.** Síntomas, tolerancia al ejercicio, necesidad de medicación, etc.

- **Identificación de factores precipitantes o agravantes.** Infecciones respiratorias, exposición a alérgenos ambientales, exposición a contaminantes ambientales, factores emocionales, alimentos y aditivos.
- **Evaluación del desarrollo de la enfermedad.** Edad de inicio, progresión, tratamientos previos o actuales.

1.6.2 Fenotipos de asma

Se han definido diferentes modelos de comportamiento de los pacientes que presentan episodios de sibilancias. Estos difieren en función de la edad, habiéndose descrito unos fenotipos para niños preescolares y otros para niños de mayor edad. La European Respiratory Society (ERS) realizó un documento de consenso, en el que define como fenotipo un grupo de características asociadas que son útiles para manejar al niño o para comprender los mecanismos de la enfermedad (124). Los fenotipos descritos se clasifican según la frecuencia de los episodios y la presencia de sintomatología entre estos episodios (conocido como patrón temporal), más utilizado en pacientes preescolares (hasta los 6 años de edad) y la otra clasificación que se centra en la persistencia de los síntomas a lo largo del tiempo, más utilizado en pacientes de mayor edad (escolares y adolescentes e incluso en edad adulta).

La caracterización fenotípica de los pacientes resulta de gran utilidad para clasificar los síntomas y poder predecir la evolución de los pacientes, así como desarrollar estrategias para la prevención secundaria del asma (34,125). Así mismo, conocer todos los factores implicados en los episodios de sibilancias como marcadores de inflamación (eosinofilia, valores de IgE en suero, de la fracción de óxido nítrico en aire exhalado [FeNO]) es de gran importancia para conocer qué fármacos son de mayor utilidad en cada caso (126). En casos de sintomatología grave, existen niños que presentan síntomas persistentes pese a un tratamiento adecuado. El fenotipado de los pacientes incorporado en la práctica clínica permite indicar terapias avanzadas dirigidas a moléculas específicas y vías inflamatorias implicadas en la patogénesis del asma (127).

Fenotipos en pacientes preescolares

La ERS en el 2008, propone una clasificación práctica sobre las sibilancias en el lactante (124). En ella se definen dos fenotipos atendiendo a la evolución en el tiempo de los pacientes:

- **Sibilancias episódicas (virales):** se definen como episodios leves de sibilancias, con intervalo asintomático entre estos episodios. Este fenotipo es más frecuente en edad preescolar, aunque no es exclusivo de este grupo etario. Generalmente se asocia con evidencia clínica

de etiología vírica de infección del tracto respiratorio. Los agentes causales más comúnmente implicados son rinovirus, VRS, coronavirus, metapneumovirus, parainfluenza y adenovirus. Los episodios tienden a ocurrir estacionalmente. La frecuencia y gravedad de los episodios no han sido completamente definidos, pero la severidad del primer episodio, la presencia de antecedentes de atopia, de prematuridad y la constancia de exposición al humo del tabaco han sido relacionados con este grupo de pacientes. Este tipo de sibilancias habitualmente disminuyen con el paso del tiempo, desapareciendo antes de los 6 años de edad. Sin embargo, pueden continuar como sibilancias episódicas en edad escolar, cambiar a un fenotipo por múltiples desencadenantes o desaparecer a mayor edad.

- **Sibilancias por múltiples desencadenantes:** las infecciones virales del tracto respiratorio son el factor desencadenante más común de sibilancias en niños en edad preescolar; sin embargo, algunos niños también presentan estos episodios tras exponerse a otros factores, como pueden ser el humo del tabaco o determinados alérgenos, la niebla, el llanto, la risa o el ejercicio físico. Estos pacientes, además de episodios agudos de sibilancias, suelen presentar síntomas respiratorios entre estas exacerbaciones.

Se debe tener en cuenta que no han sido descritos biomarcadores que permitan diferenciar entre estos fenotipos, ni se han encontrado diferencias histopatológicas ni de función pulmonar entre ambos grupos de pacientes (128). Esta clasificación tampoco permite diferenciar en función de la gravedad o de la frecuencia de los episodios, lo que resulta determinante a la hora de decidir el manejo terapéutico de los pacientes (129).

Se debe tener en cuenta la gran simplicidad de esta clasificación, que no permite conocer la evolución a largo plazo de estos dos grupos de pacientes. Con este fin, se planteó la clasificación que se expone a continuación, orientada a niños de mayor edad.

Fenotipos de asma en pacientes escolares

- **Estudio de Melbourne:** en el año 1964 se inició un estudio prospectivo que se basaba en la realización de un cuestionario a pacientes y padres. Se clasificaron 401 niños de 7 años según la frecuencia de episodios de sibilancias (inferior o superior a 5 episodios de sibilancias) y su etiología (asociados a infecciones virales o no). Se reevaluaron los pacientes a los 35 años de edad mostrando que, a mayor gravedad de los síntomas en la infancia, mayor probabilidad de persistencia de estos síntomas en la edad adulta (130).
- **Estudio de Tucson:** en el año 1980 se inició en Tucson (Arizona) un estudio longitudinal en el que se reclutaron 1.246 recién nacidos clasificándose posteriormente según la presencia de

sibilancias a los 3, 6 y 12 años (131). En el año 1995, Martínez et al. (34) partiendo de los datos obtenidos de este estudio, analizaron los valores de IgE y de función pulmonar describiendo los siguientes fenotipos:

- **Sibilancias precoces transitorias:** presencia de episodios de sibilancias en los primeros 3 años, sin presentarlas a los 6 años. Suelen tener valores de IgE y/o pruebas cutáneas negativas. Ausencia de antecedentes o rasgos de atopia. La función pulmonar de estos pacientes está disminuida al nacimiento presentando valores disminuidos a los 16 años con estudio de HRB y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años. Como factores de riesgo, asocian antecedentes de tabaquismo materno durante la gestación, sexo masculino, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.
- **Sibilancias persistentes no atópicas:** sibilancias en los primeros 3 años, generalmente de inicio antes del primer año de vida que persisten a los 6 años. Suelen presentar valores de IgE y/o pruebas cutáneas negativas. Ausencia de antecedentes ni rasgos de atopia. Afectan a ambos sexos por igual. Los estudios de función pulmonar reflejan valores de normalidad al nacimiento con disminución a los 6 y a los 11 años, asociando HRB que mejora con la edad. Con frecuencia desaparecen en la adolescencia.
- **Sibilancias de inicio tardío (atópicas):** sibilancias ausentes en los primeros 3 años, presentes a los 6 años. Suelen predominar en varones. Presentan valores elevados de IgE y/o pruebas cutáneas positivas asociando rasgos y antecedentes familiares de atopia. Su función pulmonar suele estar dentro de la normalidad al nacer con disminución de estos valores hasta los 6 años y estabilización posterior en valores inferiores a los normales. Presentan HRB. Con frecuencia persisten en la adolescencia. La evolución de la prevalencia de los diferentes tipos de sibilancias en función de la edad se refleja en el gráfico de la Figura 2.

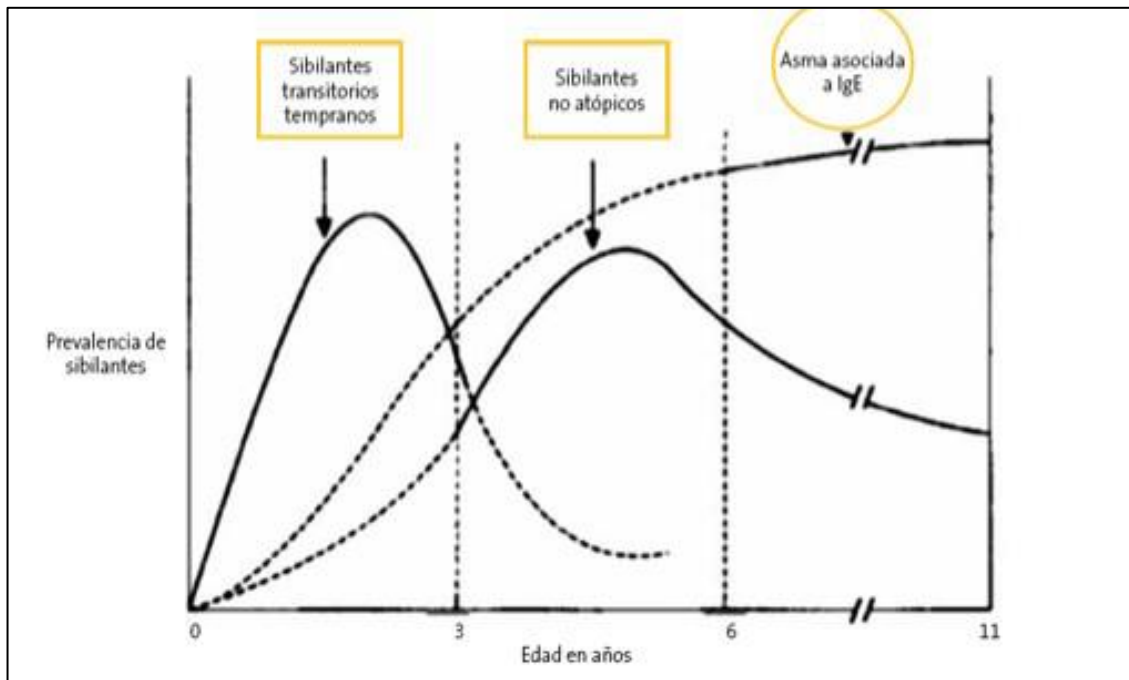


Figura 2. Prevalencia de sibilancias según edad. Fuentes: Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. Pediatrics. 2002; 109: 362-7.

Han sido realizados otros muchos estudios, como la cohorte de Leicester (132), de Bristol (47) o de Manchester (133,134) que han ayudado a conocer la epidemiología de los sibilantes, los diferentes fenotipos y las características de los pacientes. Respecto a esta clasificación, es fundamental recalcar que estos fenotipos únicamente pueden definirse de manera retrospectiva. Es por ello que su aplicabilidad en la práctica clínica ha sido puesta en duda.

1.6.3 Índice Predictivo De Asma (IPA)

A partir de los estudios realizados acerca de los factores asociados a la diferente evolución de los sibilantes en edad preescolar, se han descrito una serie de índices clínicos con el fin de intentar predecir la evolución de los pacientes. A partir del estudio de Tucson, Castro et al. (135) describieron el IPA para pacientes menores de 3 años que han presentado episodios de sibilancias recurrentes, definido como más de tres episodios de sibilancias en un año. Este índice se basa en una serie de criterios:

- **Criterios mayores:**
 - Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
 - Diagnóstico médico de dermatitis atópica.
- **Criterios menores:**
 - Diagnóstico médico de rinitis alérgica
 - Sibilancias no relacionadas con resfriados.

- Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4 %.

Se considera positivo al paciente menor de tres años con sibilantes recurrentes que presenta un criterio mayor o dos criterios menores de los anteriormente descritos. En su estudio, Castro et al. (135) vieron que aquellos niños con un IPA positivo tenían una probabilidad entre 2,6 a 5,5 mayor de tener asma entre los 6 y 13 años respecto a los que tenía un IPA negativo. El riesgo de tener asma posteriormente aumentaba entre 4,3 a 9,8 veces cuando se utilizó un índice estricto. Posteriormente, en el año 2004, este mismo grupo de investigadores describieron el IPA modificado tras observar una serie de parámetros que también influirían en la evolución de los pacientes preescolares con sibilantes recurrentes. Observaron que, la mayoría de los niños (60,7%), presentaban sensibilización a alimentos o neumoalérgenos, con una mayor predisposición a sensibilización a estos últimos en varones, con eosinofilia en sangre de 4% o más y un nivel de IgE sérica total de más de 100 UI/ml (136). Estos nuevos criterios son:

▪ **Criterios mayores:**

- Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
- Diagnóstico médico de dermatitis atópica.
- Sensibilización a más de un neumoalérgeno.

▪ **Criterios menores:**

- Sensibilización alérgica a leche, huevo o cacahuete.
- Sibilancias no relacionadas con resfriados.
- Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4%.

Desde entonces, se han descrito nuevos índices (Índice PIAMA [107] o el índice de la Isla de Wight [137]), así como múltiples estudios con el fin de evaluar la validez del IPA y su aplicabilidad clínica; sin embargo, no existe acuerdo entre los estudios debido a la variabilidad de los resultados obtenidos y a las diferencias entre las poblaciones en las que se ha aplicado (138). Estos índices no han sido validados en población española.

Algunos estudios señalan una aplicabilidad limitada en la población real, como el realizado por Leonardi et al. (139) en Leicester, que obtuvo resultados similares al estudio de Tucson, pero con una utilidad modesta del IPA en la predicción de la persistencia de sibilancias. Otros estudios, como el llevado a cabo en Cincinnati por Amin P. et al. (140), encontraron utilidad en la predicción del diagnóstico de asma en pacientes con un IPA positivo, los cuales correspondían a un fenotipo de sibilancias persistentes atópicas.

Castro-Rodríguez et al. (141) realizó en 2010 una revisión de los índices disponibles, en la que defiende la utilidad del IPA, especialmente si su resultado es negativo en niños menores de 3 años, con un valor predictivo negativo del 91,6%, y para los de 6 a 13 años, del 84,2%. Aunque reconoce las limitaciones del IPA debido a la heterogeneidad de los niños con sibilancias; sostiene que se trata de un índice de fácil aplicación con resultados válidos en diferentes poblaciones.

1.6.4 Exámenes complementarios

1.6.4.1 Pruebas de laboratorio

Hemograma: habitualmente es normal en pacientes con asma o sibilantes recurrentes. Resulta de utilidad valorar, en el recuento leucocitario, el número de eosinófilos en sangre periférica, ya que un valor $> 400/\mu\text{L}$ puede sugerir la presencia de alergia. Castro-Rodríguez et al. (135) consideran la eosinofilia $> 4\%$ como uno de los criterios menores en la valoración de su IPA. Sin embargo, se debe tener en cuenta que esta eosinofilia puede aparecer en otras situaciones como infecciones por parásitos, por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasias, colagenosis, etc. (7).

IgE sérica total: suele estar elevada en niños con atopia y, por tanto, con asma de fenotipo eosinofílica, y al igual que la eosinofilia, también puede aparecer en otras patologías como infecciones parasitarias, dermatitis atópica, infecciones víricas, inmunodeficiencias o aspergilosis broncopulmonar. Se debe tener en cuenta que la normalidad de este parámetro no descarta el diagnóstico de asma (7).

1.6.4.2 Pruebas de función pulmonar

La prueba más utilizada, tanto para el diagnóstico como para el control de la enfermedad, es la espirometría forzada, ya que es sencilla, rápida y de bajo coste económico. Los parámetros de función pulmonar que evaluaremos mediante esta prueba son:

- **Capacidad vital forzada o FVC:** es el volumen de aire máximo espirado en el menor tiempo posible tras una inspiración máxima.
- **Volumen espiratorio forzado en el primer segundo o FEV1:** es el volumen espirado durante el primer segundo. En adultos y niños mayores de 7 años se utiliza este parámetro. En los niños de menor edad, se utilizará también el volumen espirado a los 0,5 y 0,75 segundos (FEV0,5 y FEV0,75), ya que en muchas ocasiones no pueden completar un segundo de espiración.

- **Relación o cociente FEV1/FVC:** es el porcentaje de la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo. En el niño la relación FEV1/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV1 (142).
- **Flujo espiratorio forzado en el 25% de FVC (FEF25%):** es el flujo espiratorio máximo cuando se ha espirado el 25% de la FVC.
- **Flujo espiratorio forzado en el 50% de FVC (FEF50%):** es el flujo espiratorio máximo cuando se ha espirado el 50% de la FVC.
- **Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC (FEF75%):** es el flujo espiratorio máximo cuando se ha espirado el 75% de la FVC.
- **Flujo espiratorio forzado entre el 25%-75% de la FVC (FEF25-75% o MMEF):** es el flujo espiratorio forzado medio entre el 25 y 75% de la FVC. Nos permite evaluar las vías respiratorias pequeñas.

Los valores absolutos obtenidos mediante espirometría dependen de factores como la edad, la talla, el sexo y la raza de los pacientes. Habitualmente para poder comparar el resultado de la espirometría forzada con los valores teóricos, el resultado se expresaba como porcentaje del teórico, siendo normales aquellos con resultado igual o mayor al 80% para FVC y FEV1 y del 65% para FEF25-75%. En niños, una obstrucción en la vía aérea se define como un cociente de FEV1/FVC < 80-85 %. Sin embargo, en los últimos años, para aumentar la exactitud en la expresión de los resultados se recomienda utilizar el Z-score. Se consideran valores de normalidad aquellos con un Z-score > -1,64 DE. Con este objetivo se creó la Global Lung Initiative (GLI-2012) para desarrollar unas ecuaciones de predicción continuas y los valores de normalidad de espirometría forzada a nivel mundial para edades comprendidas entre los 3 y los 95 años (143). Los valores obtenidos en los pacientes se pueden calcular con estas ecuaciones, incluidas ya en la mayoría de espirómetros, o a través de la página web www.lungfunction.org.

En el patrón obstructivo, típico del asmático, se observa un descenso del FEV1, del cociente FEV1/FVC y del FEF25-75% (144). Tras evaluar el patrón funcional respiratorio basal en todos los pacientes con sospecha de asma, se debe realizar una prueba broncodilatadora, incluso en aquellos casos con FEV1 normal, para confirmar el diagnóstico. Consiste en realizar una espirometría forzada basal y repetirla 15 min después de administrar un agonista β -adrenérgico inhalado de corta duración (salbutamol 400 μ g o equivalente de terbutalina). Para expresar el resultado de esta prueba, el índice más utilizado es el cambio porcentual respecto al valor inicial en el FEV1; es decir, $[(FEV1 \text{ post} - FEV1 \text{ pre}) / FEV1 \text{ pre}] \times 100$]. Consideraremos esta prueba positiva cuando se produce un incremento del FEV1 de un 12%

sobre el valor basal o un 9% sobre el teórico (137,145). Una espirometría forzada normal con prueba broncodilatadora negativa no excluye el diagnóstico.

1.6.4.3 Estudios radiológicos

No es precisa la realización de pruebas de imagen para el diagnóstico de asma, aunque son de utilidad para descartar otras entidades que cursen con sibilancias recurrentes.

1.6.4.4 Pruebas alérgicas

Valoran la presencia alérgenos (inhalados o alimentarios) como causantes o desencadenantes de asma (146). Las pruebas cutáneas o prick test son las más utilizadas por su sencillez, rapidez y seguridad. En caso de considerarse necesario, se puede ampliar el estudio con la determinación de IgE antígeno específica sérica frente a alérgenos. Los valores se miden en kU/L o UI/mL (valores positivos > 0,35 kU/L).

1.6.4.5 Marcadores de inflamación

Se han diseñado una serie de pruebas complementarias que nos permiten evaluar la inflamación de la vía aérea. Entre ellos se incluyen el recuento de eosinófilos en esputo y la determinación del FeNO, con los siguientes puntos de corte (147,148):

- **Bajo:** < 20 partes por billón (ppb) en < 12 años (25 ppb en > 12 años).
- **Rango intermedio:** 25-35 en < 12 años (25-50 ppb en > 12 años).
- **Alto:** > 35 ppb en < 12 años (> 50 ppb en > 12 años).

1.6.5 Clasificación del asma

La clasificación del asma en la infancia difiere de aquellas descritas para la población adulta, especialmente en niños lactantes y preescolares. Con frecuencia, el asma en la infancia suele comportarse como episódica con crisis que pueden llegar a ser graves, pero sin ser frecuentes los síntomas intercrisis. La gravedad depende de la intensidad y frecuencia de los síntomas, la necesidad de medicación de rescate y los valores de función pulmonar. Esta clasificación se resume en la Tabla 1 según la GEMA 4.3, que es la que se va a utilizar en este trabajo (19).

Esta clasificación resulta útil para ayudar a orientar la severidad del paciente y recomendar el tratamiento de base para intentar controlar la sintomatología. Posteriormente, deberemos guiarnos en la evolución de la sintomatología y el grado de control de los síntomas para ajustar el tratamiento. Se debe tener en cuenta que la clasificación del asma en niños varía a lo largo del año, ya que existen pacientes que solamente presentan sintomatología coincidiendo con procesos infecciosos (predominantemente en otoño o invierno) o, en caso de presentar

síntomas alérgicos, coincidiendo con las épocas de mayor concentración ambiental del alérgeno al que estén sensibilizados.

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	Pocas horas o días de duración < 1 cada 10-12/ semanas Máximo 4-5 crisis/año	< 1 cada 5-6 semanas Máximo 6-8 crisis/año	> 1 cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático, buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	-	-	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de alivio(SABA)	-	-	< 3 días por semana	3 días por semana
Función pulmonar FEV1	> 80 %	> 80 %	>70% - <80%	< 70 %
Variabilidad PEF	< 20 %	< 20 %	>20% - <30%	> 30 %

Tabla 1. Clasificación del asma. Fuente: GEMA 4.3. Guía Española para el Manejo del Asma.

1.6.6 Control del asma

La evaluación del control del asma es variable en pacientes pediátricos, ya que depende de la edad. En niños más pequeños, la información acerca de la sintomatología nos la proporcionarán los padres hasta que los niños sean capaces de comprender su situación clínica y explicar los síntomas que presentan. Para evaluar el grado de control de asma, se utiliza el cuestionario de Control del Asma en Niños (CAN), en el que se puntúan de 0 a 4 las 9 preguntas que aparecen en el cuestionario. En estas preguntas se interroga acerca de la sintomatología tanto diurna como nocturna, la necesidad de medicación de rescate o de acudir al servicio de urgencias, o la tolerancia al ejercicio físico. Se considera un mal control de asma cuando la puntuación del CAN es \geq de 8.

La función pulmonar también resulta de utilidad para evaluar el control de la enfermedad, así como los marcadores de inflamación de la vía aérea como el FeNO.

Dependiendo del grado de control de la enfermedad, se ha podido clasificar como “control completo”, “bien controlada”, “parcialmente controlada” o “mal controlada”. Estos criterios aparecen reflejados en la Tabla 2 (149).

Componente	Nivel de control				
	Completo	Bueno	Parcial	Malo	
Discapacidad	Síntomas diurnos	Ninguno	≤2/sem	>2/sem	Continuos
	Síntomas nocturnos	Ninguno	≤ 1/mes	>1/mes	Semanal
	Necesidad medicación alivio	Ninguna	≤2/sem	>2/sem	Uso diario
	Limitación actividades	Ninguna	Ninguna	Algunas	Importantes
	Función pulmonar: FEV1, PEF (predicho o mejor valor personal)	>80%	>80%	60-80%	<60%
Riesgo	Reagudizaciones (por año)	0	1	2	>2
	Efectos secundarios de la medicación	Ninguno	Variable	Variable	Variable

Tabla 2. Clasificación de control del asma. Fuente: GEMA 4.3. Guía Española para el Manejo del Asma.

1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante cualquier paciente con episodios de sibilancias se deben plantear una serie de posibilidades diagnósticas en base a la edad, los antecedentes y las características clínicas (2):

- **Recién nacidos y lactantes muy pequeños (0-3 meses)**
 - Displasia broncopulmonar.
 - Anomalías congénitas de la región laríngea (laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomas laríngeas, quistes o tumores).
 - Anomalías congénitas de la tráquea y vías aéreas de mayor calibre (traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial, fístula traqueoesofágica).
 - Anillos vasculares o membranas laríngeas.
- **Lactantes mayores (3-12 meses)**
 - Croup.
 - Reflujo gastroesofágico/aspiración.

- Fibrosis quística.
- Anomalías cardíacas.
- **Niños mayores de 1 año**
 - Aspiración de cuerpo extraño.
 - Discinesia ciliar primaria.
 - Bronquiolitis obliterante.
 - Anomalías congénitas del pulmón y de las vías aéreas.
 - Obstrucción laríngea inducible (adolescentes).

1.8 TRATAMIENTO

En este apartado se detalla el tratamiento de mantenimiento del asma, y se basa en tres pilares fundamentales:

1. Tratamiento farmacológico.

2. Inmunoterapia.

3. Educación del niño y su familia, así como el control medioambiental.

1.8.1 Tratamiento farmacológico

Se indica en función de la gravedad y de las características asociadas, como la presencia o no de rasgos atópicos (antecedentes familiares, antecedentes personales de atopia, sensibilización alérgica, etc.). Los grupos de fármacos utilizados son:

1.8.1.1 Glucocorticoides inhalados (GCI)

Este grupo de fármacos actúa a nivel de la vía aérea con un efecto antiinflamatorio, para conseguir un adecuado control de la enfermedad. Mejoran la calidad de vida y la función pulmonar, disminuyendo la frecuencia de los síntomas y la necesidad de corticoide oral en las exacerbaciones. Se debe tener en cuenta que existe un efecto dosis-respuesta, con una importante mejoría clínica con dosis bajas de tratamiento y un aumento de los efectos secundarios al utilizar dosis altas.

Dentro de este grupo de fármacos se incluyen la budesonida, fluticasona propionato, beclometasona, etc. Las equivalencias de dosis entre los principales GCI aparecen reflejadas en la Tabla 3 (150).

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Beclometasona	100-150	150-300	> 300
Budesonida	200-400	400-800	> 800
Fluticasona	100 – 200	200-400	> 400
Ciclesonida	80-160	160-320	>320
Mometasona	200	400	> 400

Tabla 3. Equivalencia dosis GCI ($\mu\text{g}/\text{día}$).

La eficacia de los GCI en niños mayores ha sido claramente demostrada mejorando el control clínico de los síntomas, la función pulmonar, la inflamación bronquial y la calidad de vida (151). En lactantes y preescolares, produce una disminución de los episodios de sibilancias, especialmente en pacientes con factores de riesgo de asma persistente (IPA positivo) (152,153). En el caso de sibilancias inducidas por virus, no se ha objetivado este efecto beneficioso, por lo que no estaría recomendado como tratamiento de mantenimiento en estos pacientes (154,155).

1.8.1.2 Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT)

Estos fármacos bloquean los receptores de las células donde actúan los leucotrienos (liberados por mastocitos, eosinófilos y macrófagos) inhibiendo así la broncoconstricción, la secreción de moco y el edema de la vía aérea. Se administra por vía oral, una vez al día, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. Su efecto aparece tras 24 horas de iniciar el tratamiento. Son un tratamiento eficaz en el control del asma y sibilancias en pediatría, aunque su capacidad antiinflamatoria y eficacia es menor que la de los GCI (156,157). Pueden asociarse al tratamiento con GCI con control parcial de los síntomas, con una mejoría de los mismos e incluso pudiendo disminuir la dosis de GCI administrada (158,159).

1.8.1.3 Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga (Long-acting beta-agonist o LABA)

Este grupo de fármacos actúan estimulando los receptores β_2 adrenérgicos con acción prolongada de hasta 12 horas. Pertenecen a este grupo el salmeterol y el formoterol. Su uso está autorizado por encima de los 4 años de edad, en asociación con un GCI; nunca en monoterapia (160,161). Se recomienda en casos de asma persistente en los que no se consigue un adecuado control de los síntomas con GCI en monoterapia, siendo mejor su asociación que aumentar la dosis de corticoide (162,163).

1.8.1.4 Glucocorticoides sistémicos (GCS)

Este tratamiento se utiliza en casos de asma grave en el que no se consigue un adecuado control de los síntomas con dosis altas de GCI. Su uso prolongado tiene un elevado riesgo de efectos secundarios sistémicos, por lo que el objetivo será utilizar la dosis mínima necesaria de GCS para el control de los síntomas.

1.8.1.5 Terapias biológicas

En los últimos años han aparecido una serie de tratamientos que resultan de gran utilidad en aquellos casos de asma grave con mal control de los síntomas pese a dosis altas de GCI.

Las terapias biológicas son en su mayoría anticuerpos monoclonales que actúan frente a dianas selectivas (anti-IgE, anti-interleuquina5 (IL) 5, anti-IL4 e IL13, o anti-IL9, entre otros). El fármaco con más recorrido, y el primero que se aprobó en el asma, fue el omalizumab, que se une de manera selectiva a la IgE libre circulante, impidiendo la unión a su receptor y bloqueando su acción dentro de la cascada alérgica. Diversos estudios han mostrado su eficacia permitiendo disminuir la dosis de GCI, mejorando la calidad de vida, reduciendo el número de crisis y hospitalizaciones en niños con asma persistente moderada o grave con mal control (164).

1.8.1.6 Inmunoterapia (IT)

La inmunoterapia consiste en la administración de extractos de un alérgeno al que el paciente está sensibilizado con una relevancia clínica significativa. Este tratamiento tiene un efecto beneficioso en la reducción de la sintomatología y la necesidad de medicación de mantenimiento y de rescate en caso de crisis y la presencia de exacerbaciones (165).

Las indicaciones de IT específica son las siguientes (2,166):

- Asma episódica frecuente o persistente moderada, mediada por IgE, con sensibilización a un único alérgeno, un alérgeno predominante, o un grupo de alérgenos con reactividad cruzada.
- Cuando los síntomas no se controlan de forma adecuada mediante el tratamiento farmacológico y las medidas de evitación del alérgeno.
- Cuando existe sintomatología de rinoconjuntivitis y de vías respiratorias bajas.
- Cuando no existe deseo de someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo por parte del paciente (o sus padres o tutores).
- Cuando existen efectos adversos derivados del tratamiento farmacológico.

Sus contraindicaciones son (2,166):

- Padecer inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes graves o hepatopatía crónica.
- Situaciones que no permitan un adecuado seguimiento.
- Adolescentes embarazadas, como terapia de inicio. En caso de tratamiento iniciado previamente al embarazo, pueden administrarse las dosis de mantenimiento previas.

Por tanto, nos encontramos ante una patología de gran prevalencia en edad pediátrica que con un adecuado manejo nos permite controlar los síntomas consiguiendo que nuestros pacientes tengan una actividad diaria normal. Además, nos interesa conocer cómo se han comportado nuestros pacientes, para poder explicar mejor la posible evolución a los niños y sus familias.

1.8.2 Tratamiento escalonado

La GEMA recomienda diferentes escalones de tratamiento según el grado de control de los síntomas. Estas recomendaciones dependen de la edad, según si los pacientes son menores o mayores de 3 años. Estos escalones de tratamiento aparecen en las Tablas 4 y 5 (19).

El presente trabajo se ha realizado atendiendo a las clasificaciones vigentes en el momento de su diseño, según las recomendaciones de la guía GEMA 4.3. Sin embargo, durante el desarrollo y redacción del estudio se han producido actualizaciones anuales que han modificado dichas clasificaciones en cuanto a intensidad de manifestaciones clínicas y escalones de tratamiento.


		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.	1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda
		2	GCI dosis baja o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + ARLT	
	Control ambiental.	4	GCI dosis medias + ARLT	
		5	GCI dosis altas + ARLT Si no control añadir: LABA*	
		6	GC oral	

Tabla 4. Escalones de tratamiento en pacientes menores de 3 años. Fuente: GEMA 4.3. Guía Española para el Manejo del Asma.


		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate	
 <p>Grado de control + - Grado de control</p>	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.	1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda	
		Considerar Inmunoterapia	2		GCI dosis baja o ARLT
			3		GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT
	4		GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT		
	Control ambiental.	5	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, teofilina o tiotropio*		
		6	Omalizumab*, mepolizumab*, GC oral		

Tabla 5. Escalones de tratamiento en pacientes mayores de 3 años. Fuente: GEMA 4.3. Guía Española para el Manejo del Asma.

Utilizando estas recomendaciones, se aumenta o reduce el escalón terapéutico en función del control de los síntomas.

1.9 ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y FENOTÍPICA DE PACIENTES CON SIBILANTES EN LA INFANCIA

Existen estudios en los que los autores categorizan a sus pacientes según los diferentes fenotipos de sibilancias en la infancia, con el objetivo de proporcionarles un tratamiento personalizado e individualizado, y así conseguir un mejor control de los síntomas y un menor consumo de recursos. Estos estudios han ayudado a comprender mejor la enfermedad en cuanto a la evolución natural de los diferentes fenotipos, los mecanismos fisiopatológicos implicados, los factores de riesgo y protectores, y la respuesta al tratamiento (70,167–169).

Coronel et al. (167) analizaron las características epidemiológicas y clínicas de 329 niños menores de 5 años sin otras patologías, valorados en urgencias por sibilancias. Encontraron un predominio en varones, con exacerbaciones ocasionales y con un 38,9% de atopia. Ramírez M. (70) realizó un estudio sobre sibilancias en 867 lactantes del Estudio internacional de sibilancias

en lactantes (EISL), con el fin de valorar la evolución y la presencia de los factores de riesgo asociados. Se clasificaron a los niños como “sanos”, “sibilancias remitentes”, “persistentes” o “incidentes”. Encontró asociación con las sibilancias y varios factores, entre ellos el sexo masculino, la exposición prenatal a humo del tabaco, los antecedentes familiares de asma, el acudir a guardería en el primer año de vida, la presencia de moho en el domicilio, el haber padecido resfriados en los tres primeros meses de vida y el tener al menos un hermano. También dentro del EISL, desde Argentina, Szulman et al. (168) publicaron un estudio en 1063 lactantes, de los cuales, el 26,3% presentaban sibilancias recurrentes. Encontraron asociación de éstas con el sexo masculino; el antecedente de ≥ 6 infecciones respiratorias de vías superiores en el primer año y la edad del primer episodio antes de los 4 meses de vida; el diagnóstico de neumonía; y la exposición al humo del tabaco durante la gestación.

Intentar conocer cómo se comportan los pacientes con sibilancias con el paso del tiempo es también objeto de estudio para saber qué niños evolucionan a la resolución y cuáles continúan presentando síntomas de asma. Oksel et al. (170) realizaron un estudio en 3167 pacientes para conocer su evolución a los 23-24 años de edad. Refieren que cuántos más datos se recojan y en más momentos de la vida del paciente, se dispone de más información para clasificar fenotípicamente al niño y esto hace que esta clasificación sea más exacta. Recomiendan la recogida de datos a los 18, 42, 57, 81, 91, 140 y 157 meses. Los casos con sibilancias persistentes fueron en su mayoría asmáticos en edad adulta y, aquellos con algún episodio aislado o sin sibilancias, se incluyeron en el grupo de no asmáticos en su evolución. Sin embargo, los fenotipos intermedios tuvieron mayor variabilidad de evolución. Por ello, defienden que un mayor tamaño muestral y una mayor recogida de información de los pacientes hace que sea más fiable la clasificación para poder predecir su evolución.

El trabajo realizado por Duijts et al. (171) evidencia un riesgo de presentar asma en la adolescencia en niños con sibilancias persistentes comparado con transitorias, además de presentar menor valor de FEV1 y FVC y valores más elevados de FeNO. Objetivaron una mayor asociación con asma y peores valores de función pulmonar en la adolescencia en los casos de sibilancias de inicio precoz.

El estudio de la evolución de los pacientes con sibilancias resulta de gran complejidad debido a la gran cantidad de factores asociados (ya sea como riesgo o protectores) al desarrollo de la misma, así como los factores clínicos y parámetros analíticos o de función pulmonar. Conocer toda esta información nos permite poder predecir la posible evolución de los pacientes asmáticos para mejorar la asistencia de los mismos y poder aportar un pronóstico a las familias.

Sin embargo, como también se ha comentado, se trata de una patología compleja con muchos factores implicados que pueden tener características propias de cada zona y es necesario conocer en profundidad para poder ofrecer la información más adecuada, así como el tratamiento óptimo con el fin de conseguir la mejor calidad de vida y un menor consumo de recursos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Los niños con sibilancias recurrentes y asma presentan diversas características epidemiológicas y clínicas que influyen en la evolución de la enfermedad y que determinan el desarrollo de diferentes fenotipos.

Estas características también están presentes en los pacientes con sibilancias recurrentes y asma controlados en la Unidad de Neumología Pediátrica del HUMS de Zaragoza, España.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo principal

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y fenotípicas de los pacientes con sibilancias recurrentes y asma controlados en la Unidad de Neumología Pediátrica del HUMS de Zaragoza, España.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Estudiar las diferencias epidemiológicas y clínicas entre los niños pequeños menores y los mayores o iguales a 6 años, debido al diferente origen fisiopatológico que se describe en la literatura en ambos grupos de edad.
- Analizar el riesgo de presentar un determinado fenotipo de sibilancias infantiles en la muestra estudiada en función de presentar o no ciertas características epidemiológicas o clínicas.
- Describir la evolución clínica de los pacientes de la muestra, incluso en aquellos dados de alta o los casos perdidos.
- Comparar las diferencias y similitudes de las características epidemiológicas, clínicas y fenotípicas de la muestra estudiada con las descritas en la literatura.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo de una muestra representativa de los pacientes controlados en la Unidad de Neumología Pediátrica del HUMS de Zaragoza, España, con diagnóstico de sibilantes recurrentes o asma, en el periodo comprendido entre enero del año 2012 y diciembre del año 2017.

Para este estudio y el análisis de los datos se han considerado ambos términos, “sibilantes recurrentes” y “asma”, como la misma patología.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) el 11 de octubre de 2018 con número de registro C.P.-C.I. PI18/273 (Anexo I).

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos con primera valoración en la Unidad de Neumología pediátrica del HUMS de Zaragoza, España, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2017, con ampliación de la revisión hasta el 31 de diciembre de 2018.
- Diagnóstico clínico y/o funcional de sibilantes recurrentes o asma.

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con alguna de las siguientes patologías:
 - Cardiopatía que haya precisado cirugía o tratamiento médico.
 - Atresia de esófago.
 - Parálisis cerebral.
 - Neumonías recurrentes (definida como dos o más episodios de neumonía en un año o más de tres neumonías en cualquier tiempo.)
 - Laringitis recurrentes.
 - Tos persistente (definida como tos de más de 4 semanas de evolución) sin diagnóstico de asma ni sibilantes recurrentes.
 - Broncoespasmo inducido por esfuerzo (síntomas exclusivamente con el ejercicio).
 - Síndrome de lóbulo medio.

- Pacientes catalogados como bronquitis recurrentes sin criterios diagnósticos de sibilantes recurrentes (más de 3 episodios al año) o asma (clínica sugestiva de asma asociada o no a obstrucción de vía aérea en pruebas de función pulmonar).
- Prematuridad (< 37 SEG).
- Displasia broncopulmonar.
- Malformaciones pulmonares.
- Fibrosis quística.
- Discinesia ciliar primaria.
- Neumopatías intersticiales.
- Bronquiolitis obliterante.
- Reflujo gastroesofágico.
- Aspiración de cuerpo extraño.
- Tuberculosis pulmonar.
- Otras infecciones que producen afectación de vía respiratoria.
- Neumonía extensa, cavitada o con derrame pleural importante asociado.
- Trastornos de la deglución.

3.3 TIPO DE MUESTREO Y CÁLCULO DE LA MUESTRA CONFIABLE

Se realizó un muestreo aleatorio simple del total de pacientes afectados de sibilantes recurrentes o asma controlados en la Unidad de Neumología Pediátrica del HUMS de Zaragoza, España. Con un nivel de confianza del 95% y asumiendo un margen de error del 5%, se realizó el cálculo del número de individuos mínimo que era necesario en la muestra para que fuera representativa de la población a estudio. Se utilizaron para este el cálculo dos de las calculadoras disponibles online:

- <https://www.netquest.com/es/panel/calculadora-muestras/calculadoras-estadisticas>
- <https://datatab.es/tutorial/sample-size>.

3.4 VARIABLES

Las variables analizadas en este estudio han sido recogidas mediante la revisión de la Historia Clínica Electrónica (HCE) del Servicio Aragonés de Salud (SALUD) de cada paciente.

Se han analizado en el grupo total y en < 6 años (lactantes y preescolares) y \geq 6 años (escolares y adolescentes), para estudiar las posibles diferencias existentes entre estas edades (“niños pequeños” y “niños mayores”).

Determinadas variables clínicas se han analizado en la primera y en la última visita del seguimiento, para comprobar los cambios derivados de la atención por el médico especialista en Neumología Pediátrica. Las variables analizadas según este criterio son: frecuencia de los episodios de sibilancias; presencia de síntomas intercrisis, síntomas nocturnos, síntomas con el ejercicio o síntomas de rinoconjuntivitis extrínseca (RCE); valores de espirometría forzada; gravedad de la enfermedad; y tratamiento de mantenimiento.

Las variables analizadas en este estudio son:

- **Edad:** en la primera visita y al inicio de los síntomas.
- **Sexo:** masculino/femenino.
- **País de origen** de la familia o del paciente.
- **Provincia de residencia.**
- **Zona de residencia:** urbana/rural.
- **Tipo de residencia:** casa/piso.
- **Motivo de derivación a la Unidad de Neumología pediátrica del HUMS de Zaragoza, España.**
- **Origen de derivación a la Unidad de Neumología pediátrica del HUMS de Zaragoza, España:** de Atención Primaria, de hospitalización en el HUMS, de otras especialidades del HUMS o de otros centros hospitalarios.
- **Hermanos:** número, edad y asistencia o no a guardería.
- **Antecedentes familiares de asma en padres y/o hermanos.**
- **Tabaquismo en el domicilio.**
- **Animales domésticos y tipo de animal.**
- **Tipo de parto:** vaginal o cesárea.
- **Semanas de edad gestacional.**
- **Peso de recién nacido.**
- **Ingreso en periodo neonatal por patología respiratoria.**
- **Tipo de lactancia (y duración) en los primeros meses de vida:** lactancia materna, artificial o mixta.
- **Sensibilización a alimentos** (al inicio y/o durante su seguimiento).
- **Asistencia a guardería.**
- **Diagnóstico médico de dermatitis atópica.**

- **Cálculo del IPA (Castro-Rodríguez y Castro-Rodríguez modificado por Guilbert).**
- **Edad de inicio de los síntomas respiratorios.**
- **Predominio estacional de la clínica respiratoria.**
- **Síntomas referidos en las exacerbaciones respiratorias.**
- **Frecuencia y características de síntomas respiratorios al inicio y al final del seguimiento:** síntomas intercrisis, síntomas nocturnos, síntomas con la actividad física y síntomas de RCE.
- **Espirometría forzada.** Realizadas con espirómetro de tipo Fleisch de la marca MasterScreen Pneumo PC spirometer de Jaeger® o con espirómetro ultrasónico de la marca NDD Easy on-PC vía USB, ambos con boquillas desechables y filtros antibacterianos. No se utilizaron pinzas nasales. La prueba broncodilatadora se consideró positiva al aumento del FEV1 \geq 12% con respecto al valor basal o de \geq 9% con respecto al teórico, tras administración de 400 mcgr de salbutamol.
- **Peso y talla en el momento de la espirometría forzada.** Cálculo del Z-score de ambas mediante la página web de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (<https://www.seghnp.org/nutricional/>), según los valores de referencia de Carrascosa de 2010.
- **Pruebas de provocación cutáneas.** Reactivos diagnósticos marca ROXALL GROUP® (ROXALL Medicina España S.A) con los siguientes reactivos: **1) control negativo:** suero fisiológico; **2) control positivo:** histamina; **3) ácaros:** *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; **4) hongos:** *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria*; **5) gramíneas:** *Phleum*, *Poa*, *Cynodon*; **6) árboles:** *Olivo*, *Fresno*, *Platanero*, *Ciprés*, *Chopo*, *Pino*; **7) malezas:** *Salsola Kali*, *Cenizo*, *Artemisia vulgaris*, *Plantago*; y **8) animales:** *epitelio de gato*, *epitelio de perro*.
- **Analítica sanguínea:** hemograma, Inmunoglobulinas, IgE total e IgE específicas (ImmunoCAP®, Thermo Fisher Scientific Inc.) a alérgenos. Realizada en el Servicio de Bioquímica clínica y Hematología del HUMS de Zaragoza.
- **Radiografía de tórax.**
- **Tomografía computarizada pulmonar.**
- **FeNO (ppb).** Realizado con el analizador electroquímico portátil NIOX-MINO®, Aerocrine, Suecia.
- **Exacerbaciones respiratorias que precisan ingreso hospitalario:** número de ingresos, edad de ingreso, microbiología y necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos [UCI]).
- **Gravedad de los síntomas de asma (al inicio y al final del seguimiento), según la guía GEMA 4.3** (versión en vigor en el momento de la revisión de los pacientes) (Tabla 1).
- **Fenotipo de sibilancias en < 6 años y \geq 6 años.**

- **Tratamiento recibido** (previo a la derivación, al inicio y al final del seguimiento): escalón terapéutico según la guía GEMA 4.3 (Tabla 4 y 5); fármacos recomendados y dosis; y cumplimiento del tratamiento (“bueno”: tratamiento a diario, salvo algún olvido esporádico; “regular”: tratamiento habitual con olvidos no muy frecuentes; “malo”: tratamiento irregular con olvidos frecuentes).
- **Grado de control de la enfermedad según la guía GEMA 4.3** (Tabla 2).
- **Evolución respiratoria durante el seguimiento:**
 - Evolución estable:
 - frecuencia de síntomas mantenida con mismo escalón de tratamiento.
 - Favorable:
 - mejoría de la sintomatología con mismo escalón de tratamiento.
 - mejoría de la sintomatología que permite una disminución de tratamiento de base.
 - Desfavorable:
 - empeoramiento de la sintomatología con mismo escalón de tratamiento.
 - empeoramiento de la sintomatología que obliga a un incremento de escalón de tratamiento.
 - adecuado control de síntomas conseguido con un aumento de escalón de tratamiento sin poder disminuirlo posteriormente o con empeoramiento al disminuirlo que obliga de nuevo a mantener el tratamiento.
 - Variable:
 - varios cambios en el control de los síntomas y en el escalón de tratamiento durante el seguimiento.
- **Evolución de los pacientes tras el alta:**
 - Evolución buena:
 - disminución del número de episodios de exacerbación respiratoria o de síntomas respiratorios desde el alta, o
 - máximo 1 crisis al año leve sin precisar ingreso hospitalario ni tratamiento de base.
 - Evolución similar:
 - frecuencia de exacerbaciones similar a la presentada en el momento del alta. En caso de tratamiento de base, mantenimiento de mismo tratamiento y dosis recomendadas al alta.
 - Peor:
 - aumento del número de exacerbaciones, o
 - aumento de la necesidad de tratamiento de base o de rescate respecto al alta.
 - No valorable por alta reciente:

- pacientes dados de alta en los 6 meses previos al fin del periodo de revisión (31 de diciembre de 2018).

Para la determinación de los fenotipos de preescolares (inducidos por virus o por múltiples desencadenantes) se ha anotado la impresión fenotípica que constaba en la HCE a esa edad; y para la determinación de los fenotipos de Tucson se ha analizado retrospectivamente la evolución clínica y las características atópicas de los pacientes ≥ 6 años hasta la edad de 11-14 años, edad en la que ya se pueden definir estos fenotipos.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha empleado el programa estadístico IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Se han calculado las frecuencias para cada variable y su porcentaje. Se ha expresado como media \pm DE las variables cuantitativas con distribución normal y como mediana y rango intercuartílico (RIC) (p25-p75) aquellas variables cuantitativas no paramétricas.

En las variables con $n > 100$ se ha asumido distribución normal de la muestra. En las variables con $n < 100$ se ha analizado normalidad. En aquellas variables con $n \geq 50$ se ha calculado el test de Komogorof-Smirnof considerándose distribución normal si $p > 0,05$. En variables con $n < 50$ se ha calculado la curva de normalidad y en caso de no presentar la morfología de normalidad se ha estudiado como variable no paramétrica.

Se ha realizado un análisis bivalente para el cálculo de p (Chi cuadrado), considerándose estadísticamente significativa en caso de $p < 0,05$.

Se ha calculado mediante análisis bivalente el riesgo relativo (RR) con el correspondiente Intervalo de Confianza (IC) del 95%, categorizando todas las variables a estudio como dicotómicas y comparándolas con la exposición o no a un determinado factor de riesgo. Se mostrará en el subapartado 4.3 (DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA) el valor del RR en aquellas variables con diferencias estadísticamente significativas.

4. RESULTADOS

4 RESULTADOS

El total de pacientes pediátricos controlados por diferentes enfermedades respiratorias en la Unidad de Neumología Pediátrica del HUMS de Zaragoza, con primera visita entre el 1 de enero de 2012 hasta 31 de diciembre de 2017 era de 2843. La distribución de pacientes por diagnósticos fue la siguiente:

- “Asma”: 517 pacientes.
- “Sibilantes recurrentes”: 1070 pacientes.
- “Otros diagnósticos”: 1256 pacientes.

Para la descripción de los diagnosticados de “asma” o “sibilantes recurrentes”, se han incluido también a los que cumplían el diagnóstico clínico y/o funcional de esta patología en los codificados como “tos” y/o “disnea de esfuerzo” del grupo de “Otros diagnósticos”. De esta manera, se obtuvieron un total de 1068 pacientes que cumplían los criterios de inclusión:

- “Asma”: 353 pacientes.
- “Sibilantes recurrentes”: 715 pacientes.

Mediante el uso de las calculadoras de tamaño muestral, se determinó que el número necesario para que las variables analizadas (con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%) fueran representativas de la población de 1068 pacientes, debía de ser, como mínimo, de 283 individuos.

Se realizó un muestreo aleatorio simple de los 1068 pacientes mediante el programa estadístico SPSS 21, obteniéndose una muestra de 534 individuos, de los cuales se excluyeron a 80 por los siguientes motivos:

- Control previo al 1/1/2012: 33 pacientes.
- RCE sin asma: 5 pacientes.
- Laringitis recurrentes: 4 pacientes.
- Neumonías recurrentes: 2 pacientes.
- Broncoespasmo inducido por ejercicio: 5 pacientes.
- Tos equivalente asmática: 2 pacientes.
- Antecedentes personales con algún criterio de exclusión:
 - Neumonía neonatal: 1 paciente.
 - Retraso del desarrollo psicomotor (RPM) severo: 1 paciente.

- Síndrome de lóbulo medio: 1 paciente.
- Bronquitis bacteriana persistente: 9 pacientes.
- Tos persistente sin diagnóstico de asma: 2 pacientes.
- Tos psicógena: 1 paciente.
- No acudieron a visita: 2 pacientes.
- Atelectasia persistente: 3 pacientes.
- Sospecha de aspiración de cuerpo extraño: 1 paciente.
- Prematuridad: 8 pacientes.

Se detalla el organigrama del muestreo realizado en la Figura 3.

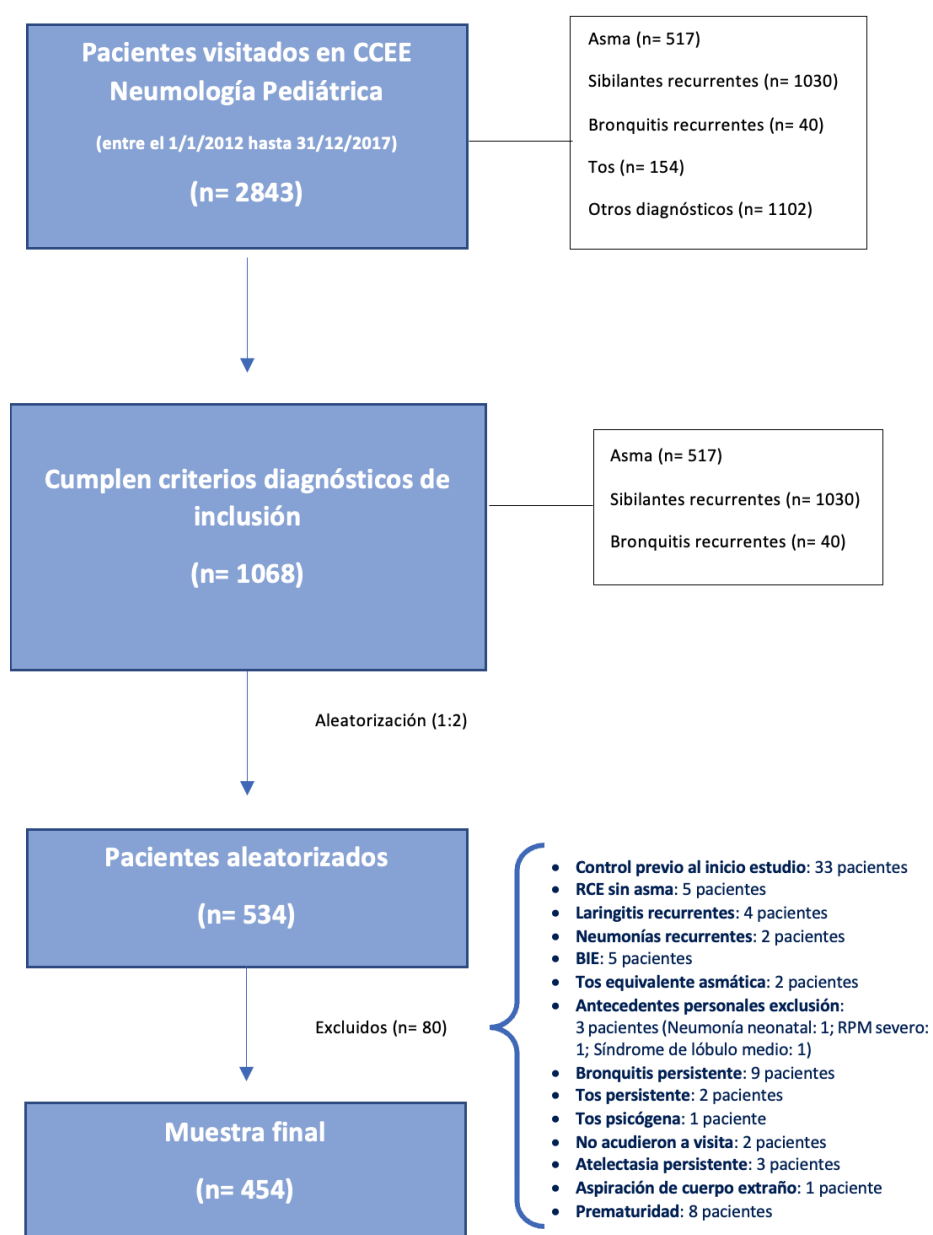


Figura 3. Organigrama del muestreo realizado.

La muestra final a estudio estaba formada por 454 pacientes (151 < 6 años y 303 ≥ 6 años), en los que se revisaron las variables epidemiológicas, clínicas y fenotípicas en un periodo de tiempo de 5 años, desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2017, ampliándolo hasta el 31 de diciembre de 2018 para tener, como mínimo, datos de 1 año de evolución en aquellos valorados por primera vez a finales de diciembre de 2017.

Se muestran a continuación las **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS y FENOTÍPICAS** en la **MUESTRA TOTAL** y en los niños **< 6 AÑOS** y **≥ 6 AÑOS**; distinguiendo, en las variables clínicas y fenotípicas, los hallazgos en la **PRIMERA** y la **ÚLTIMA VISITAS**.

4.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

4.1.1 Distribución por sexo

Del total de pacientes incluidos (N=454), el 66,7% fueron varones (n=303) y el 33,3% mujeres (n=151); con la misma distribución para < 6 años y ≥ 6 años (p=0,18) (Figura 4).

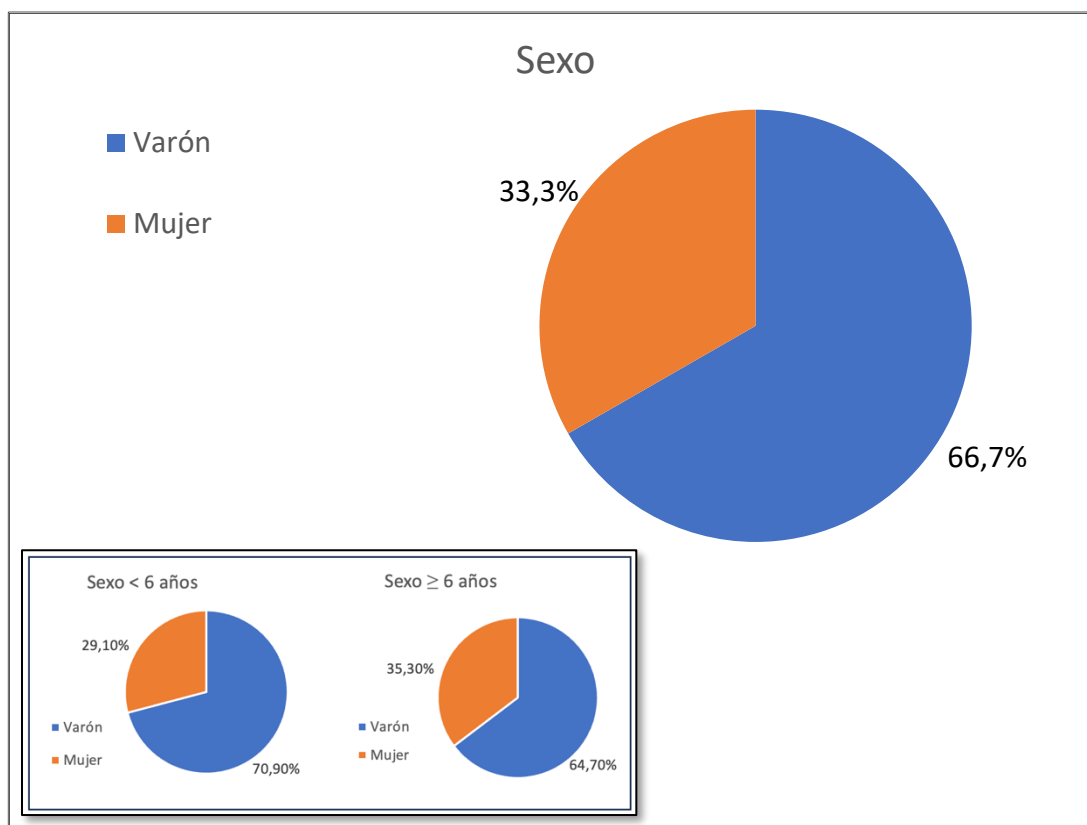


Figura 4. Distribución por sexos.

4.1.2 Distribución por edades

La frecuencia de los 454 niños según las diferentes edades infantiles eran las siguientes:

Lactante (0-0,99 años): 11,7% (n=53); **infante (1-2,99 años):** 35,7% (n=162); **preescolar (3-5,99 años):** 25,8% (n=117); **escolar (6-10,99 años):** 20% (n=91); y **adolescente (> 11 años):** 6,8% (n=31) (Figura 5).

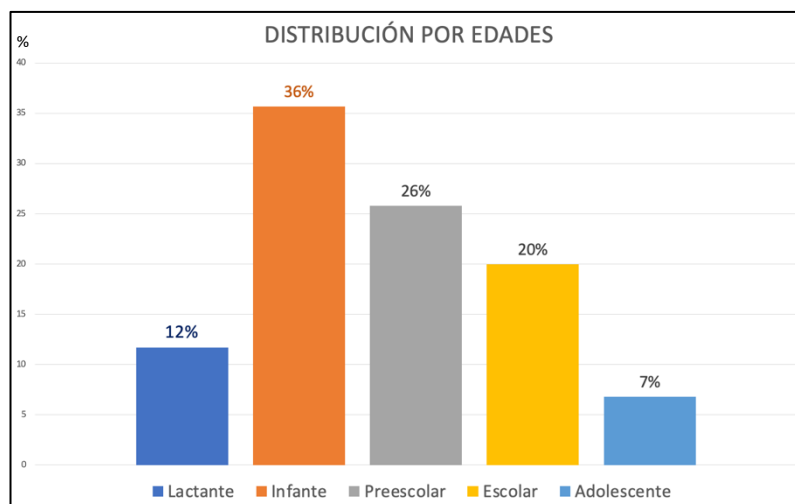


Figura 5. Distribución por edades de los pacientes.

4.1.2 Procedencia geográfica

Se ha determinado el país de origen en base al lugar de procedencia familiar, independientemente de que hubiesen nacido en España. El 91,4% (n=415) procede de un país europeo, incluido el español; el 3,7% (n=17) de un país sudamericano y el 4,8% (n=22) africano. La provincia de residencia mayoritaria era la de Zaragoza 96,7% (n=439), seguida de la de Huesca con un 1,8% (n=8), Teruel en un 1,3% (n=6) y Soria en el 0,2% (n=1).

4.1.3 Tipo de vivienda

El 74,7% de los niños tienen una vivienda urbana (n=339) clasificándose como tal a las capitales de provincia, y el 25,3% (n=115) rural. De ellas el 82,2% (n=373) eran pisos y el 17,8% (n=81) casas. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de < 6 años y \geq 6 años para la variable urbana/rural ($p=0,330$) ni para la variable piso/casa ($p=0,305$).

4.1.4 Lugar de derivación a la Unidad de Neumología pediátrica

Los pacientes fueron derivados a la Unidad de Neumología pediátrica del HUMS de Zaragoza procedentes de su Pediatra de Atención Primaria en el 76% de los casos (n=345) y en el 24% (n=109) desde Atención Especializada (planta de hospitalización, de otras consultas del HUMS de Zaragoza o de otro centro hospitalario) (Tabla 6).

Derivación de Atención Especializada		n	%	
Planta de hospitalización del Hospital Miguel Servet		94	86,2	
Consultas del Hospital Infantil Miguel Servet		7	6,4	
Otro centro hospitalario		8	7,4	
Total		109	100	

Derivación de Atención Especializada	< 6 años		≥ 6 años	
	n	%	n	%
Planta de hospitalización del Hospital Miguel Servet	27	84,4	67	87
Consulta de Hospital Infantil Miguel Servet	3	9,4	4	5,2
Otro centro hospitalario	2	6,3	6	7,8
Total	32	100	77	100

Tabla 6. Procedencia de los pacientes derivados desde Atención Especializada.

El motivo de derivación más frecuente fue el de sibilantes recurrentes/asma (Tabla 7).

Motivo de derivación	n	%	
Sibilantes recurrentes/asma	429	94,5	
Bronquitis persistente	11	2,4	
Tos persistente	4	0,9	
Sibilantes recurrentes/asma y tos persistente	7	1,5	
Sibilantes recurrentes/asma y disnea de esfuerzo	3	0,7	
Total	454	100	

Motivo de derivación	< 6 años		≥ 6 años	
	n	%	n	%
Sibilantes recurrentes/asma	142	94	287	94,7
Bronquitis persistente	7	4,6	4	1,3
Tos persistente	0	0	4	1,3
Sibilantes recurrentes y tos persistente	1	0,7	6	2
Sibilantes recurrentes y disnea de esfuerzo	1	0,7	2	0,7
Total	151	100	303	100

Tabla 7. Motivo de derivación a la Unidad de Neumología Pediátrica del HUMS de Zaragoza.

4.1.5 Hermanos

Del total de pacientes revisados, el 62,1% (n=282) tenía hermanos, con una media de 1,22 hermanos \pm 0,53 (mín 1 hermano-máx 4 hermanos). El 70,2% (n=198) eran hermanos mayores.

Grupo etario	Hermano 1		Hermano 2		Hermano 3		Hermano 4	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Lactante/infantil (< 3 años)	46	16,3	16	30,8	3	37,5	2	50
Preescolar	124	44	15	28,8	2	25	2	50
Escolar	112	39,7	21	40,4	3	37,5	0	0
Total	282	100	52	100	8	100	4	100

	< 6 años								≥ 6 años							
	H 1		H 2		H 3		H 4		H1		H2		H3		H4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 3 a	18	19,2	6	37,5	1	50	0	0	28	14,9	10	27,8	2	33,3	2	66,7
3- 6 a	58	61,7	7	43,8	0	0	1	100	66	35,1	8	22,2	2	33,3	1	33,3
> 6 a	18	19,1	3	18,7	1	50	0	0	94	50	18	50	2	33,3	0	0
Total	94	100	16	100	2	100	1	100	188	100	36	100	6	100	3	100

Los hermanos, clasificados por edades, aparecen en la Tabla 8.

Tabla 8. Clasificación por edades de los hermanos.

4.1.6 Antecedentes familiares de primer grado de asma

El 21,6% (n=98) de los niños tenía uno o ambos padres con asma (alérgica o no alérgica) (Tabla 9). De los 98 niños, el 44% (n=43) era el padre el que tenía asma, el 52% (n=51) la madre y el 4% (n=4) ambos. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de < 6 años y \geq 6 años para la variable de asma en el padre y/o la madre ($p=0,110$).

Patología	Padre		Madre		Ambos	
	n	%	n	%	n	%
Asma alérgica	43	100	48	94,1	4	100
Asma no alérgica	0	0	3	5,9	0	0
Total	43	100	51	100	4	100

Patología	< 6 años						≥ 6 años					
	Padre		Madre		Ambos		Padre		Madre		Ambos	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Asma alérgica	33	100	15	93,7	0	0	10	100	33	94,3	4	100
Asma no alérgica	0	0	1	6,3	0	0	0	0	2	5,7	0	0
Total	33	100	16	100	0	0	10	100	35	100	4	100

Tabla 9. Antecedentes familiares de asma.

4.1.7 Tabaquismo pasivo

El 33,5% (n=152) de la muestra tenía al menos un progenitor fumador, sin diferencias en los grupos de edad (31,1% < 6 años Vs 34,7% ≥ 6 años) (p=0,453).

4.1.8 Animales domésticos

Del total de pacientes, el 20,5% (n=93) tenían animales en el domicilio, sin diferencias entre los grupos de edad (p=0,792). En la Figura 6 se muestran los tipos de animales presentes en el domicilio. En la categoría de varios animales (n=16), el 56,25% tenía perro y gato, el 6,25% perro y aves, el 6,25% perro y roedores, el 6,25% gato y aves, el 6,25% gato y reptiles y el 18,75% 3 o más tipos de animales en domicilio.

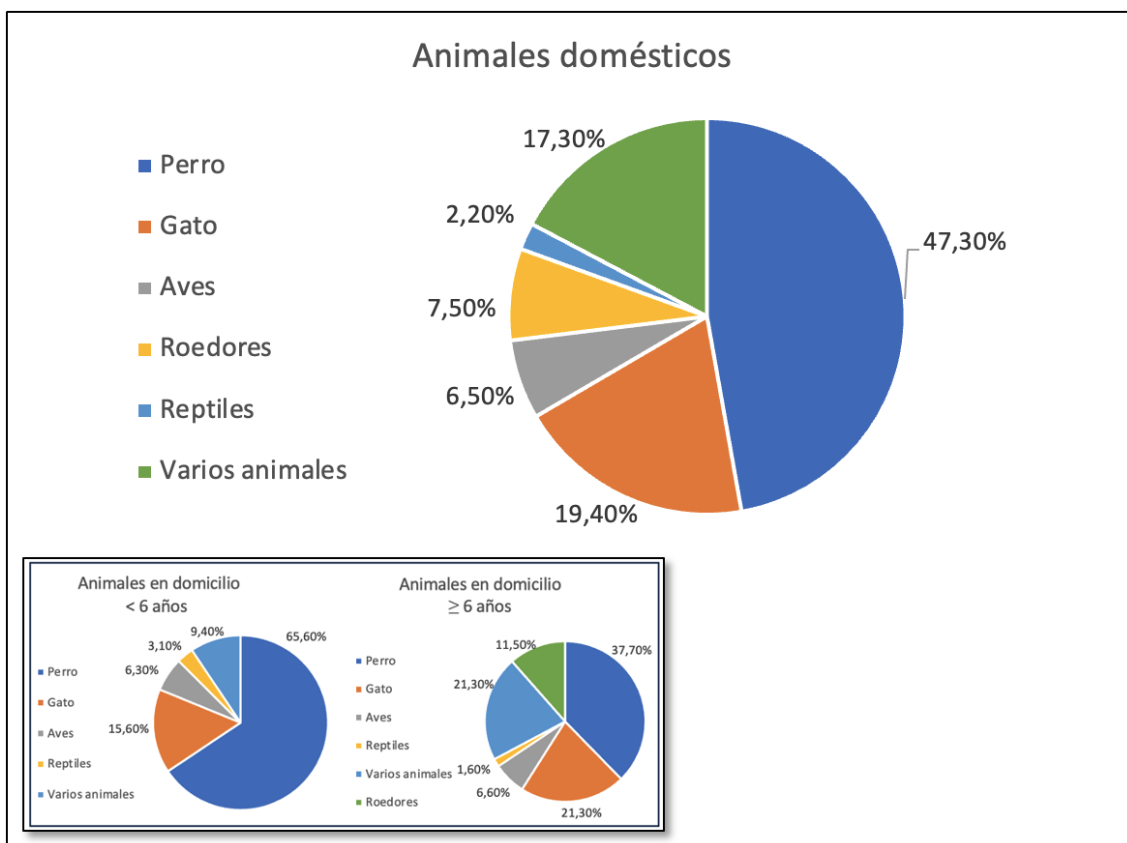


Figura 6. Tipos de animales domésticos.

4.1.9 Antecedentes perinatales

El 73,1% (n=232) nacieron tras parto eutócico, el 10,4% (n=47) tras parto instrumentado y el 15,9% (n=72) tras cesárea. No se han encontrado diferencias entre los 2 grupos etarios de < 6 años y ≥ 6 años (84% Vs 83,9% parto vaginal y 16% Vs 15,9% cesárea) (p=0,988).

Todos nacieron tras gestación a término (≥ 37 SEG). El peso medio al nacimiento fue de 3275,09 g ± 472,23 (mín 2040 g-máx 4750 g). Precisaron ingreso en el periodo neonatal el 6,2% (n=28) de los niños, 4 de ellos por distrés respiratorio neonatal transitorio.

4.1.10 Tipo de lactancia

El 70,3% (n=319) recibieron lactancia materna, con una duración media de 8,06 meses ± 7,07 (mín 1 mes-máx 48 meses). Por grupos de edad, recibieron lactancia materna el 81,5% de los niños < 6 años, con una duración media de 7,61 meses ± 6,60 (mín 1 mes-máx 26 meses); y el 64,7% de los ≥ 6 años, durante una media de 8,35 meses ± 7,36 (mín 1 mes-máx 48 meses) (Tabla 10).

Duración LM	n	%	
Menos de 2 meses	45	14,1	
Entre 2 y 5 meses	112	35,1	
Más de 5 meses	159	49,8	
No consta	3	0,9	
Total	319	100	

Duración LM	<6 años		≥ 6 años	
	n	%	n	%
Menos de 2 meses	21	17,1	24	14,4
Entre 2 y 5 meses	45	36,6	67	34,7
Más de 5 meses	57	46,3	102	52,9
Total	123	100	193	100

Tabla 10. Duración de lactancia materna (LM).

4.1.11 Asistencia a guardería

De los 219 niños menores de 3 años en la primera visita, el 55,8% (n=124) acudían a guardería, sin observarse diferencias entre los grupos de edad (54,6% en los < 6 años Vs 60,3% en los ≥ 6 años) (p=0,419).

4.1.12 Sensibilización alérgica a alimentos

El 7,7% (n=35) de los niños estaban sensibilizados a, al menos, un alérgeno alimentario, tanto en la primera (Tabla 11), como en la última visita (Tabla 12), con un aumento de la sensibilización a alimentos durante su seguimiento en 12 pacientes. Los alimentos más frecuentemente implicados eran el huevo y los frutos secos.

Por grupos de edad, el 1,3% en los < 6 años y el 10,9% en los ≥ 6 años, estaba sensibilizado a, al menos, un alérgeno alimentario, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p<0,001*).

Alimento	n	%
Leche	7	20
Huevo	18	51,4
Pescado	4	11,4
Marisco	3	8,6
Frutas	4	11,4
Frutos secos	18	51,4
Legumbres	2	5,7

Tabla 11. Número de pacientes alérgicos por tipo de alimento en primera visita.

Alimento	n	%
Leche	5	14,3
Huevo	13	37,1
Pescado	3	8,6
Marisco	4	11,4
Frutas	10	28,6
Frutos secos	21	60
Legumbres	3	8,6

Tabla 12. Número de pacientes alérgicos por tipo de alimento en última visita.

4.1.13 Dermatitis atópica

El 29,1% (n=132) presentaba dermatitis atópica diagnosticada por un médico (23,2% en los < 6 años y el 32% en los ≥ 6 años, p=0,051).

4.1.14 Índice predictivo de asma (IPA)

Se ha calculado el IPA de Castro-Rodríguez (Tabla 13) y el modificado por Guilbert (Tabla 14) en 215 pacientes a la edad de 3 años, siendo ambos positivos en el 35,3% (n=76) de los niños. En el 35% de los < 6 años y en el 36% de los ≥ 6 años resultó positivo para ambos.

Criterios IPA Castro-Rodríguez		n	%		
Criterios mayores	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres	34	15,8		
	Diagnóstico médico de Dermatitis atópica	55	25,6		
Criterios menores	Rinitis alérgica diagnosticada por un médico	0	0		
	Sibilancias no asociadas con resfriados	4	1,9		
	Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$	57	26,5		
Criterios IPA Castro-Rodríguez		< 6 años		≥ 6 años	
		n	%	n	%
Criterios mayores	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres	25	17,9	9	12,2
	Diagnóstico médico de Dermatitis atópica	33	23,6	22	29,7
Criterios menores	Rinitis alérgica diagnosticada por un médico	0	0	0	0
	Sibilancias no asociadas con resfriados	4	2,9	0	0
	Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$	42	30	15	20

Tabla 13. IPA de Castro-Rodríguez.

Criterios IPA Castro-Rodríguez modificado por Guilbert		n	%		
Criterios mayores	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres	34	15,8		
	Diagnóstico médico de Dermatitis atópica	55	25,6		
Criterios menores	Sensibilización alérgica a más de un neumalérgeno	5	2,3		
	Sensibilización alérgica a más de un alérgeno alimentario	7	3,3		
	Sibilancias no asociadas con resfriados	4	1,9		
	Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$	57	26,5		
Criterios IPA Castro-Rodríguez modificado por Guilbert		< 6 años		≥ 6 años	
		n	%	n	%
Criterios mayores	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres	25	17,9	9	12,2
	Diagnóstico médico de dermatitis atópica	33	23,6	22	29,3
Criterios menores	Sensibilización alérgica a más de un neumalérgeno	1	0,7	4	5,3
	Sensibilización alérgica a más de un alérgeno alimentario	2	1,4	5	6,7
	Sibilancias no asociadas con resfriados	4	2,9	0	0
	Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$	42*	30	15*	20

Tabla 14. IPA de Castro-Rodríguez modificado por Guilbert.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.2.1 Edad de inicio de la enfermedad respiratoria

La edad de inicio de los síntomas respiratorios en la muestra total abarca desde el primer mes de vida hasta los 165 meses, con una media de 15,57 meses \pm 21,51.

4.2.2 Predominio estacional de los síntomas

En el 65,6% (n=298) de los niños predominaba la sintomatología en una o más estaciones del año, siendo más frecuente en otoño-invierno-primavera, con mejoría en verano (70,1%), sin diferencias entre edades en ninguna de las dos variables (“predominio estacional” $p=0,062$; y “predominio en otoño-invierno-primavera” $p=0,741$) (Tabla 15).

Estación del año	n	%		
Primavera	7	2,4		
Verano	3	1		
Otoño	4	1,3		
Invierno	51	17,1		
Otoño-Invierno	21	7,1		
Primavera-Verano	2	0,7		
Otoño-Primavera	1	0,3		
Otoño-Invierno-Primavera (mejoría en verano)	209	70,1		
		< 6 años		
		≥ 6 años		
Estación del año	N	%	n	%
Primavera	0	0	7	3,7
Verano	0	0	3	1,6
Otoño	0	0	4	2,1
Invierno	19	17,6	32	16,8
Otoño-Invierno	12	11,1	9	4,7
Primavera-Verano	0	0	2	1,1
Otoño-Primavera	0	0	1	0,5
Otoño-Invierno-Primavera (mejoría en verano)	77	71,3	132	69,5

Tabla 15. Número de niños con predominio de síntomas según la estación del año.

4.2.3 Síntomas en las crisis de asma o bronquitis aguda

Las características de los síntomas en las crisis se describen en la Figura 7, siendo el más frecuente el cuadro catarral con posterior disnea en el 71,1% de los casos, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de edad (84,8% en < 6 años y 64,4% en ≥ 6 años 64,4%; $p < 0,001^*$).

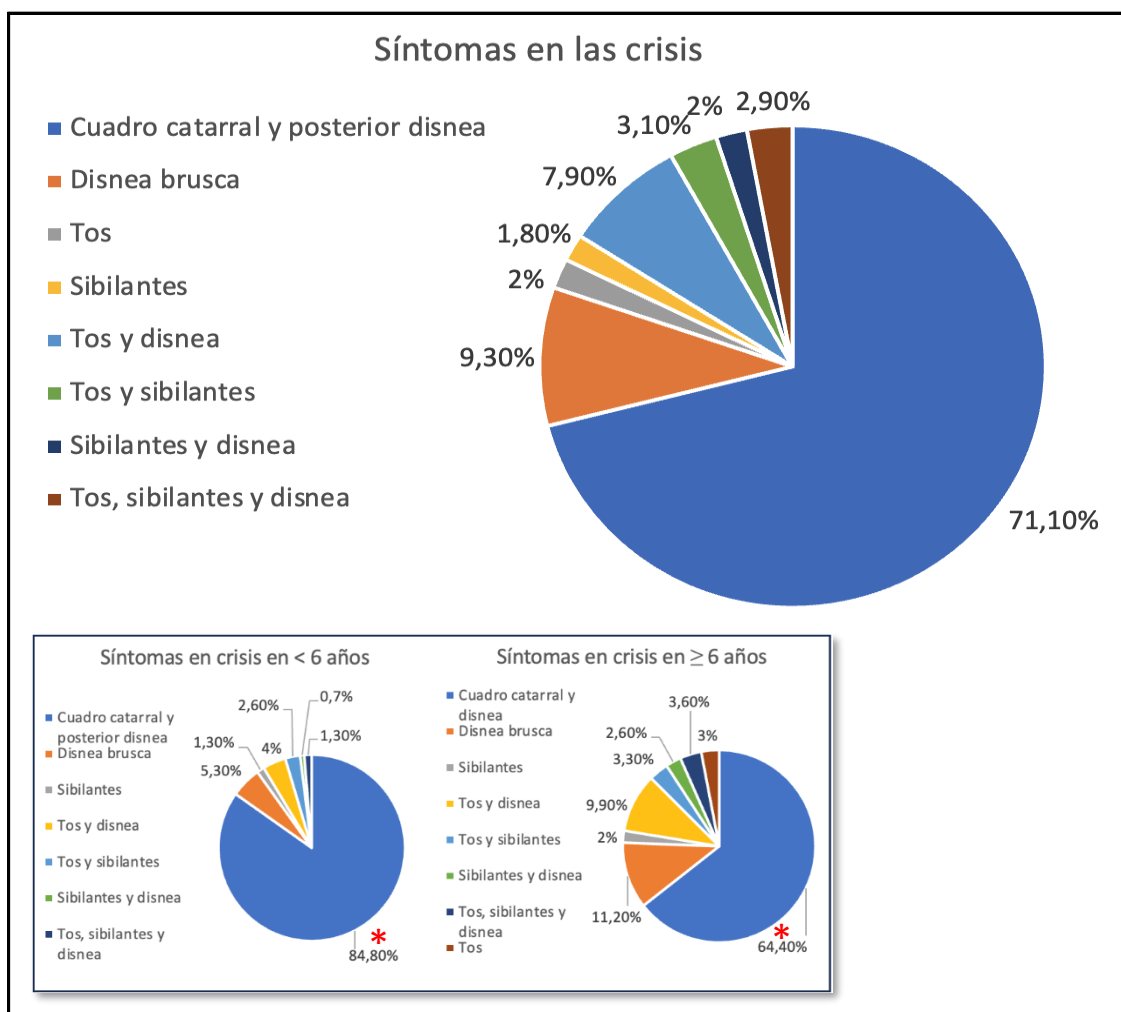


Figura 7. Características de las crisis.

4.2.4 Características clínicas relacionadas en la primera y última visitas

La frecuencia con la que presentaban episodios de sibilancias en la primera visita era predominantemente de 1 episodio cada 4-5 semanas, pasando a < 1 episodio cada 10-12 semanas en la última visita (Figura 8). Comparando niños < 6 años y ≥ 6 años, se observan diferencias significativas en la primera visita en los niños que presentaban < 1 episodio cada 10-12 semanas (7,3% en < 6 años y 22,4% en ≥ 6 años; $p < 0,001^*$); y en los que tenían > 1 episodio

cada 4-5 semanas (60,3% en < 6 años y 40,9% en ≥ 6 años; $p < 0,001^*$). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de crisis en la última visita en < 6 años y ≥ 6 años.

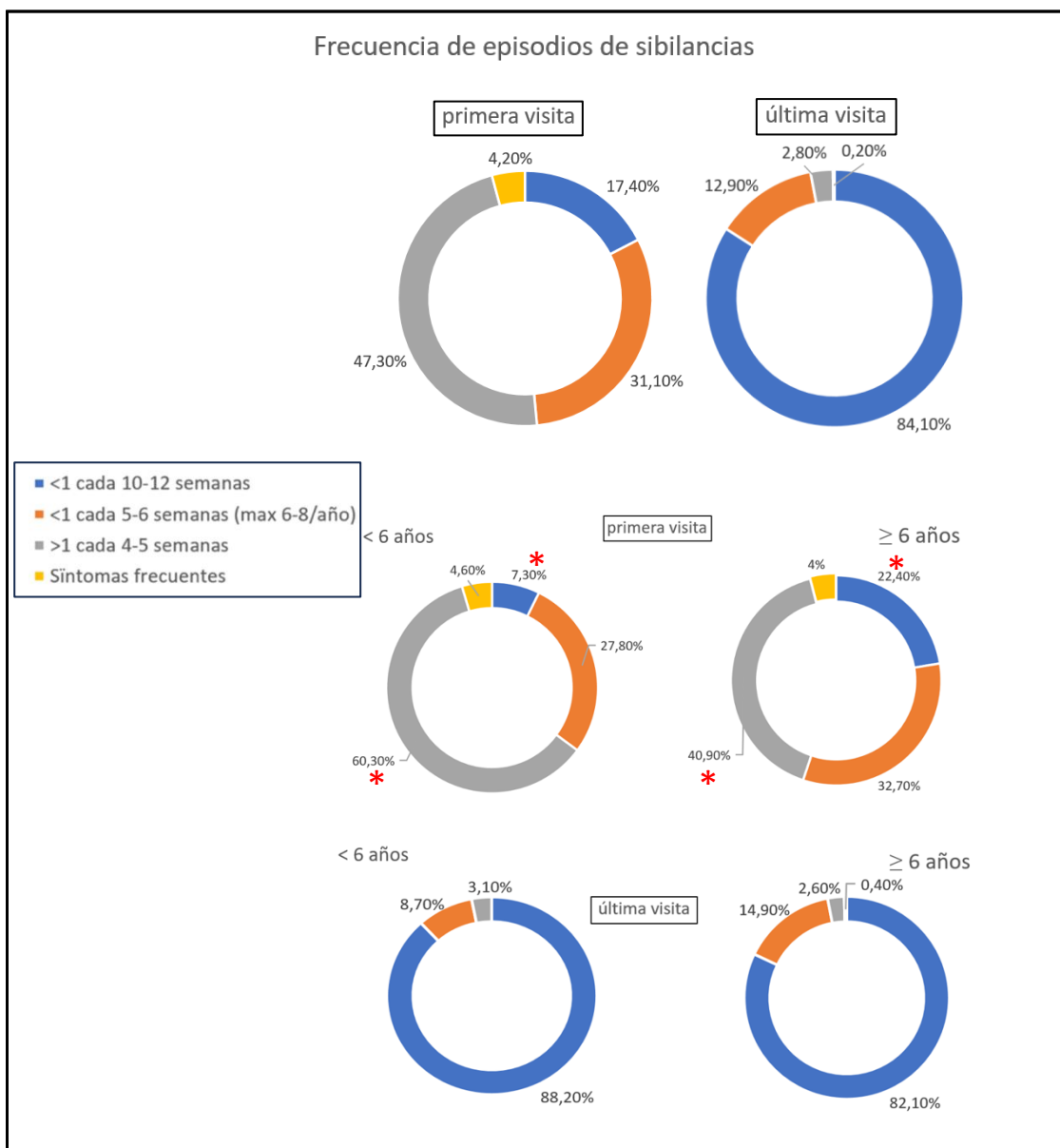


Figura 8. Frecuencia de los episodios de sibilancias relatados en primera y última visitas.

Los síntomas respiratorios intercrisis estaban presentes en el 23,3% (n=106) de los pacientes en la primera visita (16,5% en < 6 años y 26,7% en ≥ 6 años, $p = 0,016^*$), siendo la tos el síntoma más frecuente, tanto en el grupo total como en los grupos de < 6 años y ≥ 6 años (Figura 9). En la última visita, ningún niño < 6 años relataba síntomas respiratorios intercrisis, y en ≥ 6 años estaban presentes en el 8,2% de los pacientes ($p = 0,001^*$) (86,4% leves; 13,6% frecuentes), siendo la tos el síntoma más frecuente en el 54,6% de los casos.

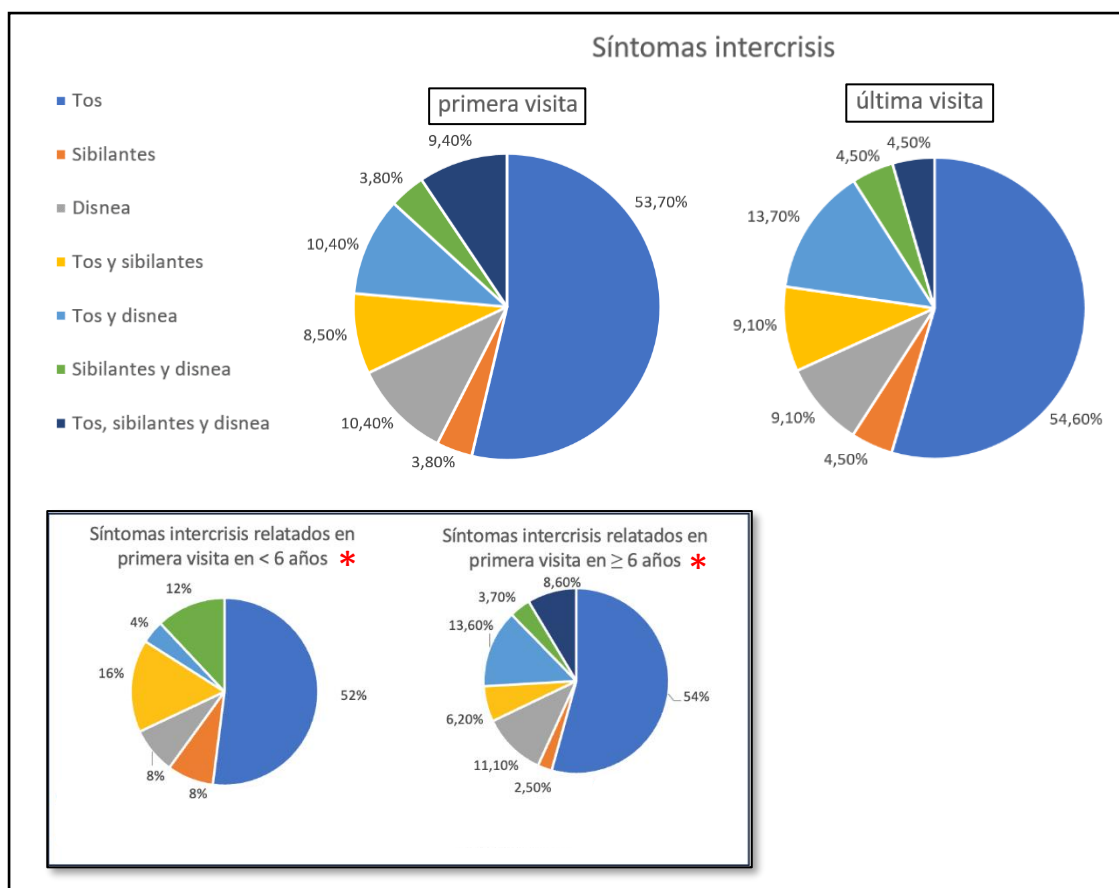


Figura 9. Características de los síntomas intercrisis relacionados en la primera y última visitas.

Respecto a los síntomas nocturnos relacionados en la primera visita, lo presentaban el 18,1% (n=82) de los pacientes (2 veces/semana en el 81,7% [n=67] y > 2 veces/semana en el 18,3% [n=15]) (Figura 10); pasando al 2,8% (n=11) en la última visita, (2 veces/semana en el 63,6% [n=7] y > 2 veces/semana en el 36,4% [n=4]) (Figura 10). El 11,3% de los < 6 años y el 21,5% de los ≥ 6 años presentaba síntomas nocturnos en la primera visita ($p=0,008^*$), con la tos como manifestación principal; pasando en la última visita al 4,1% en los ≥ 6 años y ninguno en los < 6 años ($p=0,021^*$) (Figura 10).

Presentaron síntomas con el ejercicio relacionados en la primera visita el 11,2% (n=51) de los niños (51% [n=26] con esfuerzos intensos, 45,1% [n=23] con esfuerzos moderados y 3,9% [n=2] con esfuerzos mínimos). En la última visita, lo presentaban el 6,8% (n=27) de los niños (74,1% [n=20] con esfuerzos intensos, 18,5% [n=5] con esfuerzos moderados y 7,4% [n=2] con esfuerzos mínimos). Por edades, en la primera visita los < 6 años lo referían el 5,3% y el 14,2% los ≥ 6 años ($p=0,005^*$); pasando en la última visita al 10,1% en los ≥ 6 años y ninguno en los < 6 años ($p<0,001^*$).

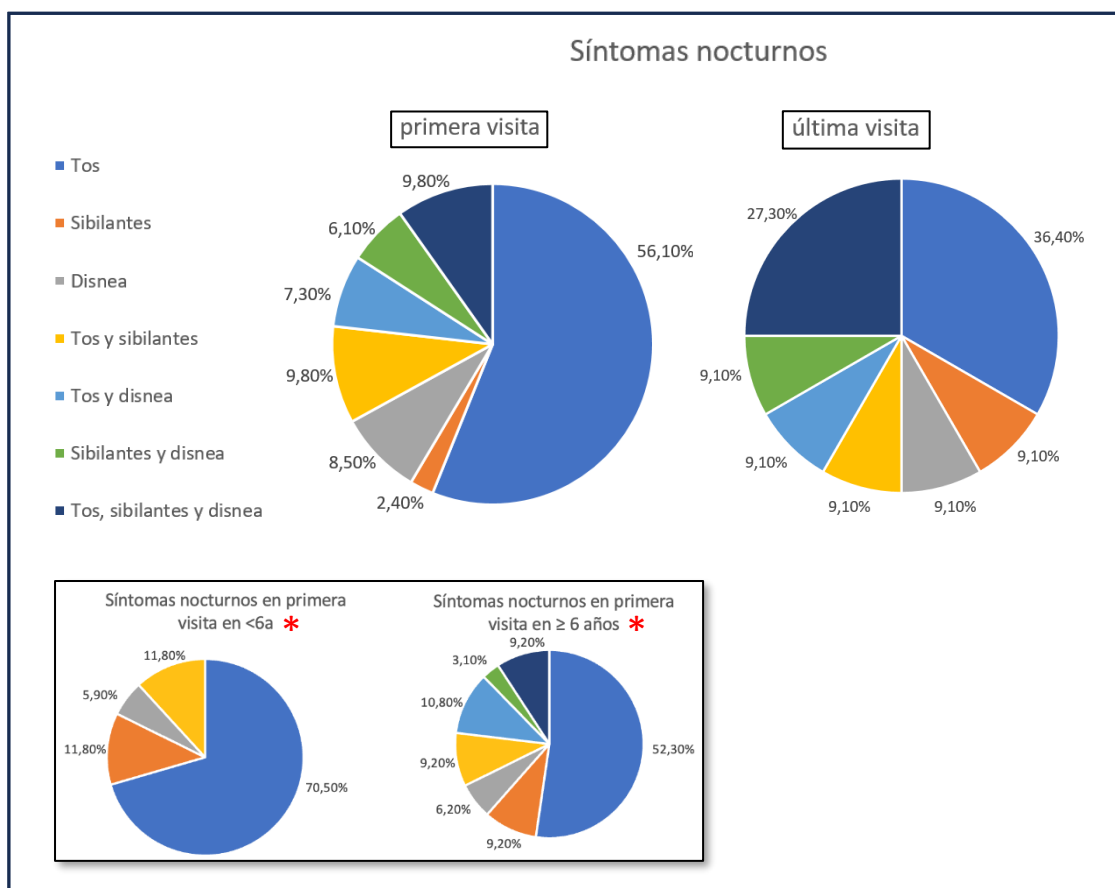


Figura 10. Características de la sintomatología nocturna en primera y última visitas.

Presentaban síntomas de RCE el 8,8% (n=40) de los niños en la primera visita y el 20,3% (n=80) en la última. Por edades, en la primera visita los < 6 años estaba presente en el 0,7% y el 12,9% en ≥ 6 años ($p < 0,001^*$); y en el 0,7% y el 29,5% respectivamente en la última visita ($p < 0,001^*$).

4.2.5 Exploraciones complementarias

Las exploraciones complementarias realizadas habitualmente en la Unidad de Neumología pediátrica del HUMS de Zaragoza en pacientes con sibilantes recurrentes o asma son: radiografía de tórax, prick test a neumoalérgenos y/o a alimentos, analítica sanguínea con hemograma, Inmunoglobulinas A, G y M, E e InmunoCAP® en aquellos con sensibilizaciones alérgicas.

4.2.5.1 Radiografía de tórax

Tenían radiografía de tórax el 85,5% (n=388) de los pacientes, siendo normal en el 58,5% (n=227) y con alguna alteración en el 41,5% (n=161). Era normal en el 51,7% (n=75) de los < 6 años y en el 62,6% (n=152) de los ≥ 6 años ($p = 0,036^*$). Los resultados de las pruebas radiológicas con alguna alteración se detallan en la Figura 11.

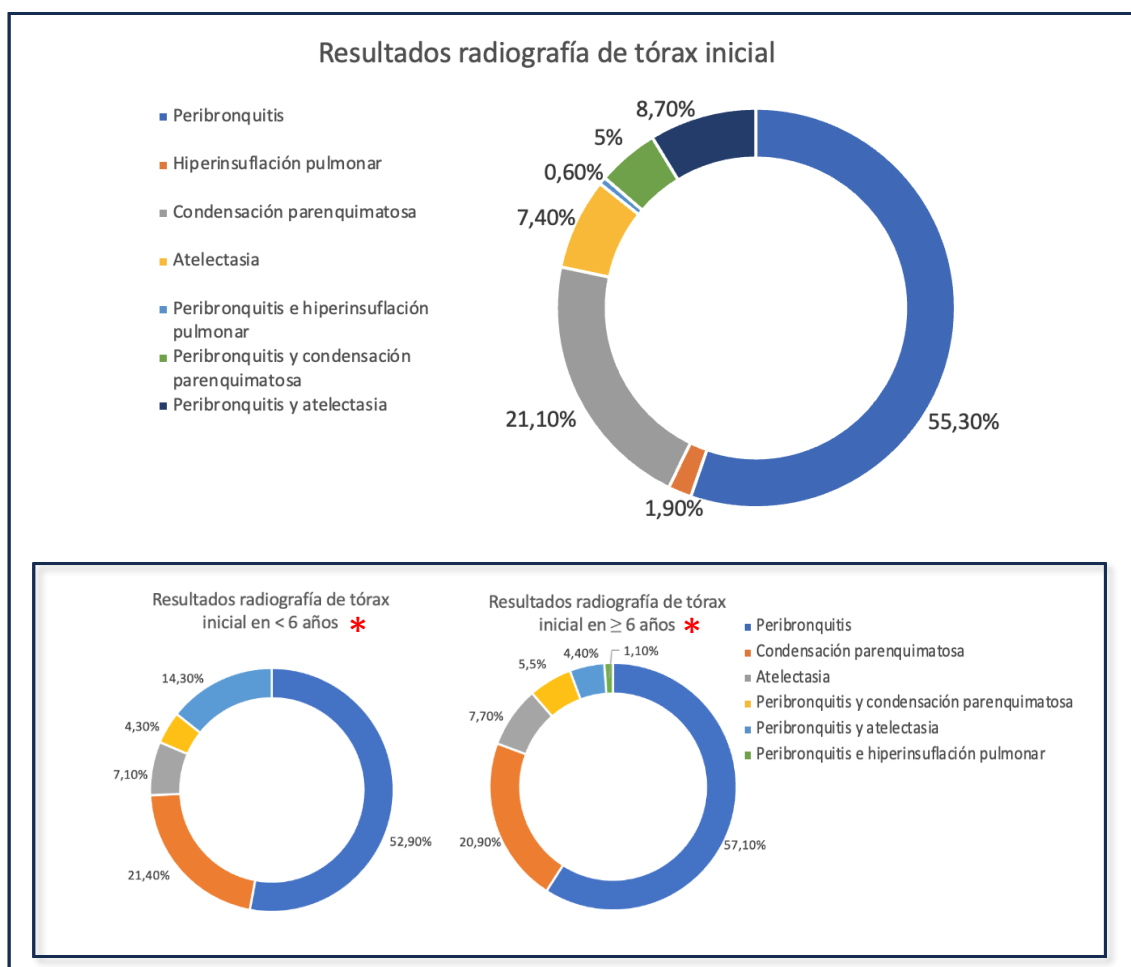


Figura 11. Alteraciones radiológicas en la primera radiografía de tórax.

Se realizó radiografía de tórax en más de una ocasión en el 13,7% (n=54) de los casos, siendo normal en el 70,4% (n=38) de ellos y alterada en el 29,6% (n=16), sin diferencias estadísticamente significativas por edades (p=0,439) (Figura 12).

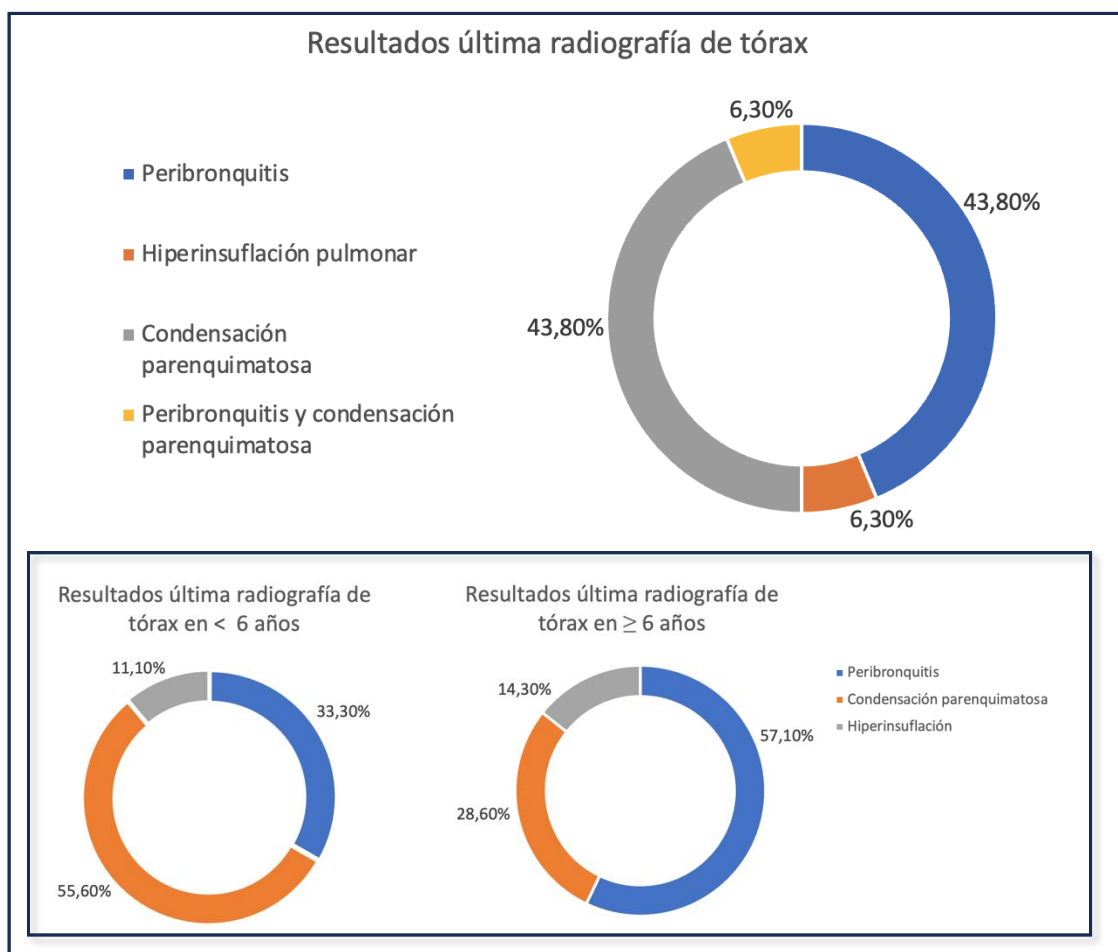


Figura 12. Alteraciones radiológicas en la última radiografía de tórax.

4.2.5.2 Tomografía computarizada (TC) torácica

Se realizó TC de tórax en 9 pacientes (2%), con resultado alterado en 6 de ellos. Estas alteraciones fueron:

- Atelectasia: 1 paciente.
- Bronquiectasias: 2 pacientes.
- Atrapamiento aéreo: 1 paciente.
- Atelectasias y bronquiectasias: 2 pacientes.

4.2.5.3 Pruebas de sensibilización alérgica cutánea (“prick test”)

Se realizaron pruebas cutáneas o prick test en el 64,7% de la muestra, mostrándose los resultados en la Figura 13.

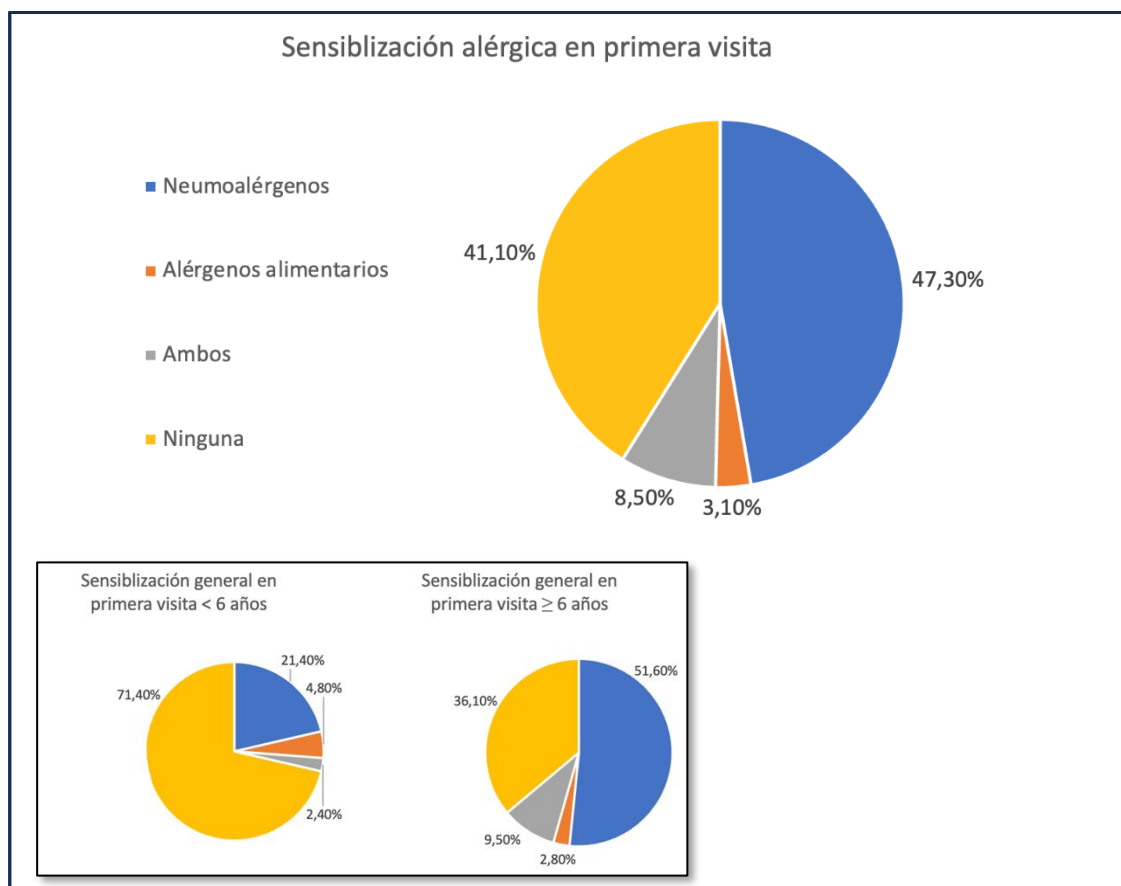


Figura 13. Sensibilización a alérgenos en la primera visita.

Los test cutáneos a inhalantes en la primera visita fueron positivos en el 47,3% (n=139). El 83,2% de los test cutáneos realizados, correspondían a niños ≥ 6 años. El alérgeno inhalado predominante, tanto en la muestra total como en los ≥ 6 años, fue el de las gramíneas (Tabla 16). Los otros dos neumoalérgenos más prevalentes fueron los hongos y los árboles.

Se ha realizado test cutáneos en más de una ocasión a 65 pacientes (14,3%), la mayoría ≥ 6 años (92,3%), siendo su resultado positivo en el 64,6%. El resultado de estos se detalla en la Tabla 17.

Alérgeno	Muestra total	
	n	%
Ácaros	34	24,5
Hongos	54	38,8
Gramíneas	57	41
Árboles	53	38,1
Malezas	23	16,5
Epitelio gato/perro	48	34,5

Alérgeno	< 6 años		≥ 6 años	
	n	%	n	%
Ácaros	3	50	31	23,3
Hongos	2	33,3	52	39,1
Gramíneas	1	16,7	56	42,1
Árboles	0	0	53	39,8
Malezas	1	16,7	22	16,5
Epitelio gato/perro	1	16,7	47	35,3

Tabla 16. Número de pacientes alérgicos por tipo de neumalérgeno en primera visita.

Alérgeno	Muestra total	
	n	%
Ácaros	11	26,2
Hongos	21	50
Gramíneas	21	50
Árboles	22	52,4
Malezas	17	40,5
Epitelio gato/perro	19	45,2

Tabla 17. Número de pacientes alérgicos por tipo de neumalérgeno en última visita.

4.2.5.4 Analítica sanguínea

Realizada en el 84,1% (n=382) de los pacientes, de las cuales se disponen de datos de eosinófilos en 358, con una media de edad en el momento de realización de ésta de 3,91 años \pm 3,17. El

porcentaje medio de eosinófilos entre los pacientes en esta primera analítica era de $4,79\% \pm 3,84$ (mín 0%-máx 19%). Se realizó nueva analítica con eosinófilos en 4 pacientes, con una mediana de edad de 6,21 años (RIC 5,14 años-7,38 años) en el momento de la última analítica y una mediana de porcentaje de eosinófilos de 7,3% (RIC 1,75%-9,55%). En ninguno de los pacientes se produjo una elevación del porcentaje de eosinófilos en la analítica de control. Se obtuvo resultado de la IgE en 345 niños, con una media de edad de $4,28 \text{ años} \pm 3,33$. El valor medio de IgE en esta primera analítica fue de $233,07 \text{ UI/ml} \pm 575,59$; con una distribución por edades de $54,12 \text{ UI/ml} \pm 90,58$ en < 6 años y $323 \text{ UI/ml} \pm 686,42$ en ≥ 6 años. Se realizó nueva analítica con estudio de IgE en 43 pacientes, con una mediana de edad de 7,65 años (RIC 5,86 años-9,55 años) y una mediana de IgE de 426 UI/ml (RIC 121 UI/ml-960 UI/ml), elevándose este valor respecto al previo, en el 81,4% (n=35) de los niños.

En 107 pacientes (23,6%) se completó el estudio alérgico con la determinación de la IgE específica frente a diversos alérgenos (InmunoCAP®), a una edad media de $7,27 \text{ años} \pm 3,20$. Los valores de IgE específica según cada tipo de alérgeno se exponen en la Tabla 18.

Se realizó una segunda analítica de InmunoCAP® en 16 pacientes (todos ellos ≥ 6 años), con una mediana de edad de 7,95 años (RIC 6,60 años-11,21 años). Los valores medios de IgE específica según cada tipo de alérgeno se exponen en la Tabla 19.

Muestra total					
Alérgeno	n	Mín	Máx	Mediana	RIC
Ácaros	42	0,1	100	0,15	0,10-20,17
Hongos	72	0,10	100	1,21	0,10-14
Gramíneas	81	0,10	100	2,45	0,19-12,4
Árboles	76	0,03	93,40	0,81	0,10-4,89
Malezas	64	0,03	83,30	0,29	0,10-4,18
Animales	53	0,10	89,30	1	0,10-6,11
		< 6 años		≥ 6 años	
Alérgeno	n	IgE específica (KU/L) (mediana y RIC)		n	IgE específica (KU/L) (mediana y RIC)
Ácaros	4	0,10 (0,10-39,77)		38	0,20 (0,1- 20,17)
Hongos	5	0,10 (0,1-22,05)		67	1,6 (0,1- 14,10)
Gramíneas	5	0,10 (0,1-11,35)		76	2,77 (0,38- 12,50)
Árboles	5	0,10 (0,1-0,26)		71	1,21 (0,15- 5,76)
Malezas	4	0,1 (0,1-0,1)		60	0,45 (0,1- 4,23)
Animales	4	0,1 (0,1-5,28)		49	1,5 (0,1-6,91)

Tabla 18. Valores de IgE específica por grupos de alérgenos en la primera analítica sanguínea.

Alérgeno	n	Mín	Máx	Mediana	RIC
Ácaros	7	0,10	2,11	0,29	0,10-0,91
Hongos	11	0,10	74,80	3,07	1,05-36,20
Alternaria	11	0,10	74,80	6,23	1,05-36,20
Gramíneas	15	0,10	100	4,77	0,68-37,4
Árboles	13	0,13	100	3,85	0,86-13,2
Malezas	13	0,10	100	0,63	0,15-1,9
Animales	11	0,10	100	1,83	0,61-3,84

Tabla 19. Valores de IgE específica por grupos de alérgenos en la última analítica sanguínea.

4.2.5.5 Función pulmonar mediante espirometría forzada

Realizada en 182 niños (40,1%), la mayoría en ≥ 7 años (92,3%). La media de edad en el momento de realización de la primera prueba fue de 8,31 años \pm 2,41 años. Los valores antropométricos medios de los pacientes y los de los parámetros espirométricos (según las ecuaciones de referencia de la GLI-2012) en esa primera prueba se muestran en la Tabla 20 y en la Tabla 21, respectivamente.

Se realizó más de una espirometría forzada en 137 niños (75,3%). La media de edad en el momento de realización de la última espirometría fue de 10,72 años \pm 2,70. Los valores antropométricos medios de los pacientes y los de los parámetros espirométricos (según las ecuaciones de referencia de la GLI-2012) en esa primera prueba se muestran en la Tabla 22 y en la Tabla 23, respectivamente.

La evolución de la función pulmonar durante el seguimiento fue la siguiente:

- Función pulmonar estable: 75,2% (n=103).
- Mejoría de la función pulmonar con posterior estabilización: 15,3% (n=21).
- Empeoramiento de la función pulmonar con posterior mejoría: 0,7% (n=1).
- Empeoramiento de la función pulmonar con posterior estabilización: 3,6% (n=5).
- Cambios frecuentes de la función pulmonar (“altibajos”): 5,1% (n=7).

Muestra total (n= 182)							
	Mín	Máx	Media	DE			
Peso (Kg)	14,80	99,60	32,39	12,51			
Peso (Z-score)	-1,93	5,28	0,28	1,14			
Talla (cm)	94,70	172,00	130,96	15,51			
Talla (Z-score)	-3,13	2,96	0,08	1,01			
IMC Kg/m ²	10,38	40,41	18,28	3,47			
IMC (Z-score)	-2,53	5,96	0,32	1,15			
< 6 años (n=3)				≥ 6 años (n= 179)			
	Mín	Máx	Mediana	Mín	Máx	Media	DE
Peso (Kg)	14,80	20	15,40	14,80	99,60	32,65	12,44
Peso (Z-score)	-1,35	0,06	-0,32	-1,93	5,28	0,29	1,15
Talla (cm)	94,70	114	101	99	172	131,43	15,17
Talla (Z-score)	-1,62	0,62	-0,92	-3,13	2,96	0,09	1,01
IMC (Kg/m ²)	15,10	16,50	15,39	10,38	40,41	18,32	3,48
IMC (Z-score)	-0,43	0,53	-0,28	-2,53	5,96	0,32	1,16

Tabla 20. Antropometría en la primera espirometría forzada.

	FVC	FEV1	FEV1/FVC	FEF25-75%
Z-score (± DE)	-0,20 ± 1,00	-0,41 ± 1,12	-0,31 ± 1,31	-0,78 ± 1,27
Parámetro espirométrico	< 6 años (n= 3)		≥ 6 años (n= 179)	
FVC (Z-score)	-1,50		-0,18 ± 0,99DE	
FEV1 (Z-score)	-1,90		-0,39 ± 1,11DE	
FEV1/FVC (Z-score)	-0,97		-0,32 ± 1,31DE	
FEF 25-75% (Z-score)	-0,49		-0,78 ± 1,27DE	

Tabla 21. Valores medios (Z-score) de los parámetros de espirometría forzada en primera visita.

Muestra total (n= 136)							
	Mín		Máx		Media		DE
Peso (Kg)	15,50		99,60		42,10		13,77
Peso (Z-score)	-1,77		5,23		0,26		1,11
Talla (cm)	98,20		175		144,44		15,33
Talla (Z-score)	-2,41		99		0,81		8,51
IMC Kg/m²	12,98		40,41		19,69		3,71
IMC (Z-score)	-1,64		5,93		0,27		1,11
< 6 años (n=2)				≥ 6 años (n=135)			
	Mín	Máx	Mediana	Mín	Máx	Media	DE
Peso (Kg)	15,50	20,8	18,15	19	99,60	42,46	13,55
Peso (Z-score)	-0,57	-0,04	-0,30	-1,77	5,23	0,27	1,12
Talla (cm)	98,20	11	106,60	114	175	145	14,69
Talla (Z-score)	-1,30	0,69	-0,30	-2,41	99	0,83	8,57
IMC (Kg/m²)	15,12	16,1	15,60	12,98	40,41	19,75	3,70
IMC (Z-score)	-0,44	0,25	-0,09	-1,64	5,93	0,28	1,12

Tabla 22. Antropometría en la última espirometría forzada.

	FVC	FEV1	FEV1/FVC	FEF25-75%
Z-score (± DE)	-0,18 ± 0,1	-0,48 ± 0,10	-0,52 ± 0,1	-0,87 ± 0,10
Parámetro función pulmonar		< 6 años (n= 2)	≥ 6 años (n= 135)	
FVC (Z-score)		-0,08	-0,18 ± 1,14DE	
FEV1 (Z-score)		-0,72	-0,48 ± 1,23DE	
FEV1/FVC (Z-score)		0,84	-0,51 ± 1,14DE	
FEF 25-75% (Z-score)		1,04	-0,87 ± 1,14DE	

Tabla 23. Valores medios (Z-score) de los parámetros de espirometría forzada en última visita.

Se realizó prueba broncodilatadora en el 80,8% de los ≥ 7 años (media de edad en el momento de realización de la prueba de 9,17 años \pm 2,42), siendo positiva en el 57,5% de ellos. El valor medio de modificación del FEV1 fue de 9,18% \pm 9,9 y del FEF25-75% de 28,16% \pm 26,90.

4.2.5.6 Estudio de inflamación de vía aérea mediante la FeNO

Se ha realizado la FeNO en 22 pacientes (4,8%), todos ≥ 6 años, con una mediana de 22 ppb (RIC 11,75 ppb-53,25 ppb).

4.2.6 Clasificación según gravedad

La clasificación de la gravedad del asma en la primera y última visitas, respectivamente, fue de: “episódica ocasional” en el 13,2% y 79,2%; “episódica frecuente” en el 24,4% y 13,2%; “persistente moderada” en el 56,8% y 6,6%; “persistente grave” en el 5,5% y 1%, (Figura 14).

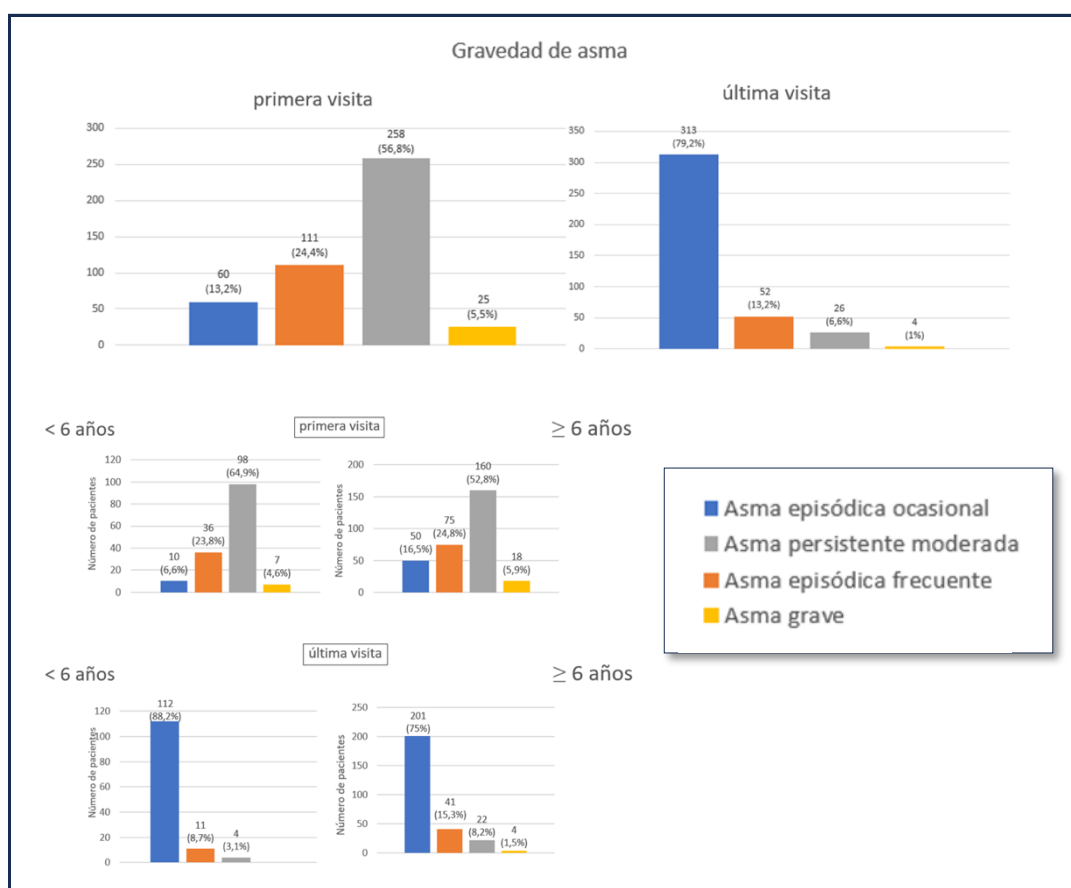


Figura 14. Gravedad del asma en la primera y última visitas.

4.2.7 Exacerbaciones respiratorias con hospitalización

El 48,9% (n=222) había requerido, en al menos una ocasión, ingreso hospitalario en contexto de una exacerbación respiratoria. El total de episodios con ingreso hospitalario fue de 491, con una media de 2,21 hospitalizaciones/niño \pm 1,71. El 21,6% ingresó por primera vez a una edad de < 6 meses; el 13,1% entre los 6 y 11 meses; el 38,7% entre los 12 y 36 meses; y el 26,6% con > 36 meses (Figura 15). Entre los pacientes < 6 años y \geq 6 años no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ingresos ($p=0,817$), pero sí en la edad de ingreso en < 6 meses en el grupo de < 6 años ($p<0,001^*$) y en > 36 meses en \geq 6 años ($p<0,001^*$).

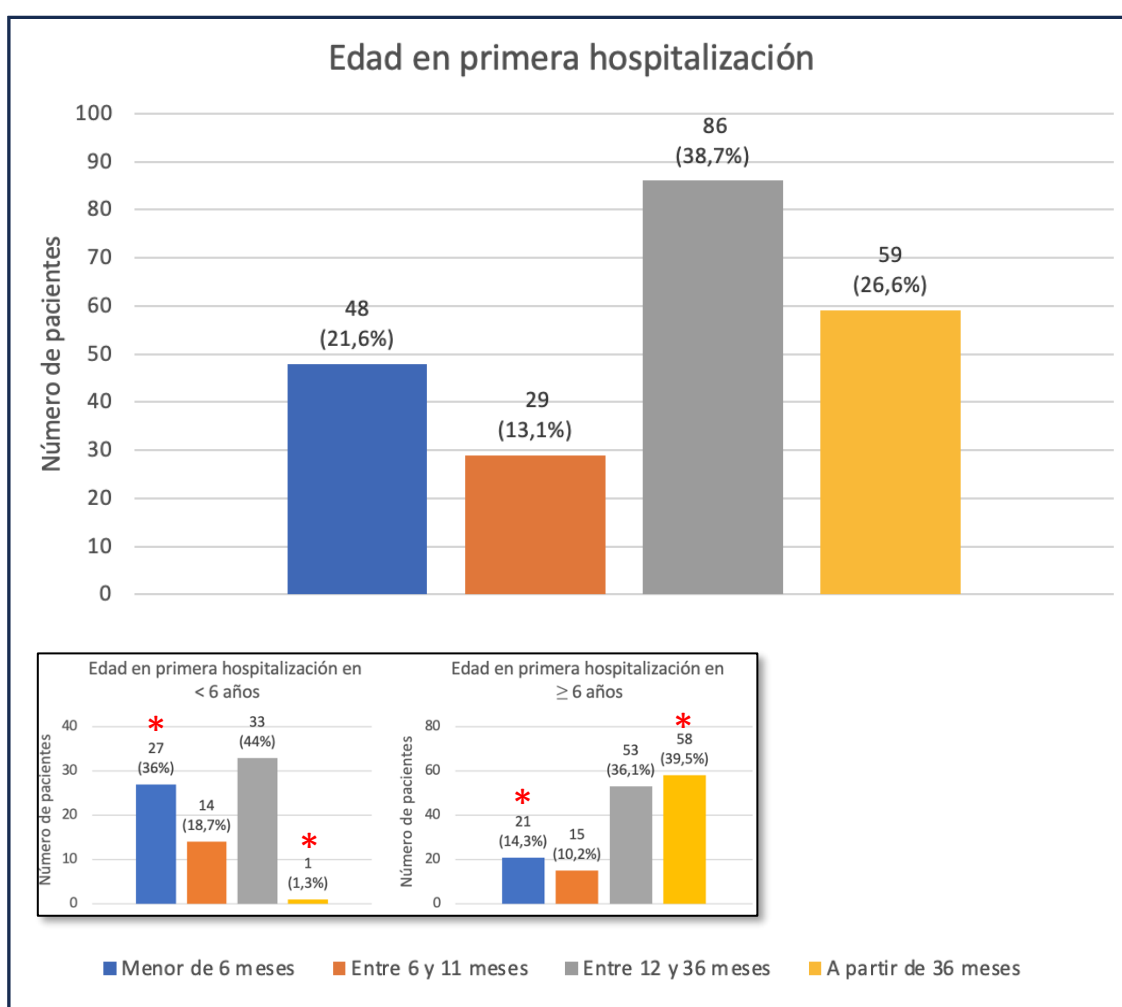


Figura 15. Edad de los pacientes en su primera hospitalización por exacerbación respiratoria.

Del total de niños que precisaron ingreso, el 5,9% (n=27) ingresaron en al menos una ocasión en la UCI. El 25,9% tenían < 6 meses, el 11,1% entre 6 y 11 meses, el 33,3% entre 12 y 36 meses y el 29,6% > 36 meses (Figura 16).

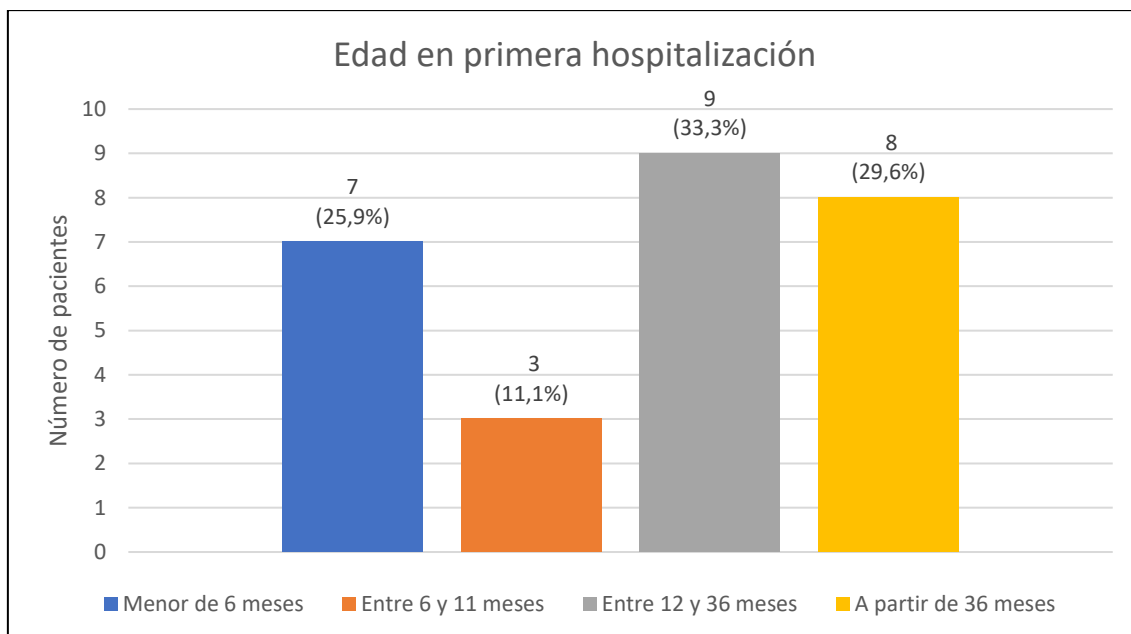


Figura 16. Edad en la primera hospitalización por exacerbación respiratoria en UCI.

Se realizó estudio de virus mediante inmunofluorescencia +/- PCR en aspirado nasofaríngeo (ANF) en el 78,4% de hospitalizaciones, identificando el agente causal en el 19,5% de las muestras (Figura 17). El aislamiento más frecuente en los ANF fue el VRS, seguido del metapneumovirus y rinovirus.

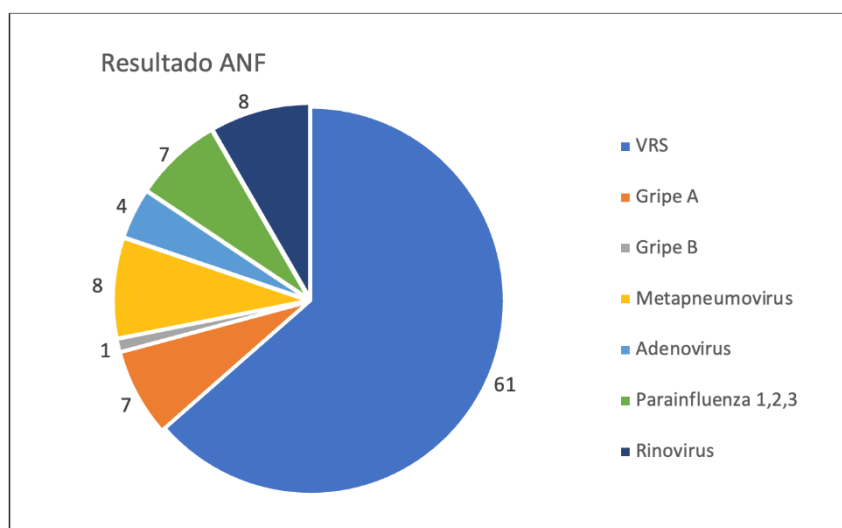


Figura 17. Resultado de estudio de virus en muestra de ANF.

Los meses del año en los que se produjeron los ingresos hospitalarios fueron predominantemente de octubre a diciembre (Figura 18).

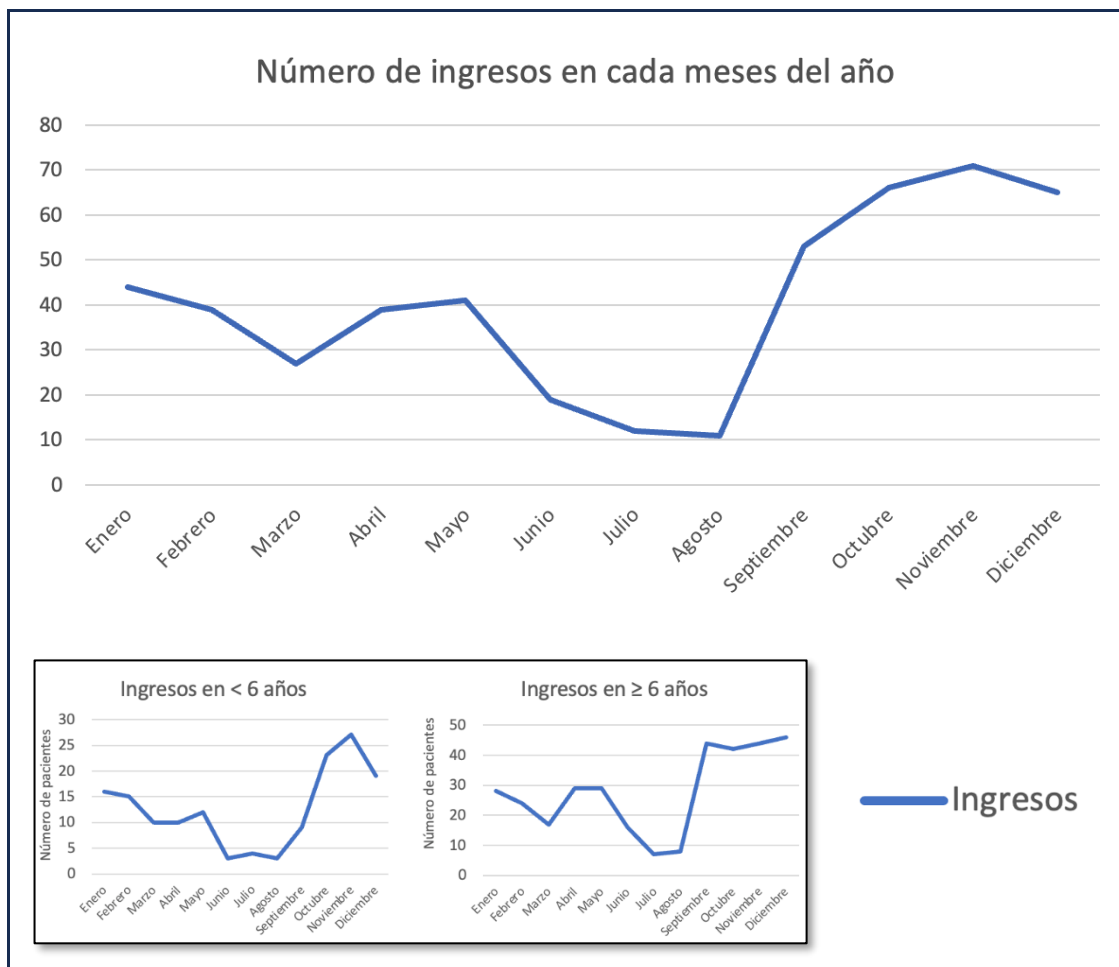


Figura 18. Distribución anual de ingresos durante el año.

4.2.8 Tratamiento

Se ha analizado el tratamiento recibido por los pacientes previo al inicio del seguimiento en la Unidad de Neumología Pediátrica, en primera y en última visita, así como sus modificaciones a lo largo del seguimiento.

4.2.8.1 Tratamiento preventivo previo a ser remitido a la Unidad de Neumología Pediátrica

El 54,4% (n=247) había recibido algún tipo de tratamiento de mantenimiento previo a la derivación (62,3% en < 6 años y 50,5% en ≥ 6 años; p=0,018*). El tipo de tratamiento que recibían se muestra en la Figura 19.

De los tratamientos de base previos a la valoración, el 44,1% (n=109) recibía GCI en monoterapia, el 27,1% (n=67) ARLT en monoterapia, el 24% (n=59) asociación de GCI y ARLT, el 3,2% (n=8) LABA/GCI en monoterapia y el 1,6% (n=4) asociación de ARLT y LABA/GCI (Figura 19), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los < 6 años y \geq 6 años. Del total de pacientes que estaban en tratamiento con GCI (en monoterapia o asociado a otro fármaco) (n=180), el 47,2% (n=85) recibía dosis bajas, el 49,4% (n=89) dosis medias y el 3,3% (n=6) dosis altas.

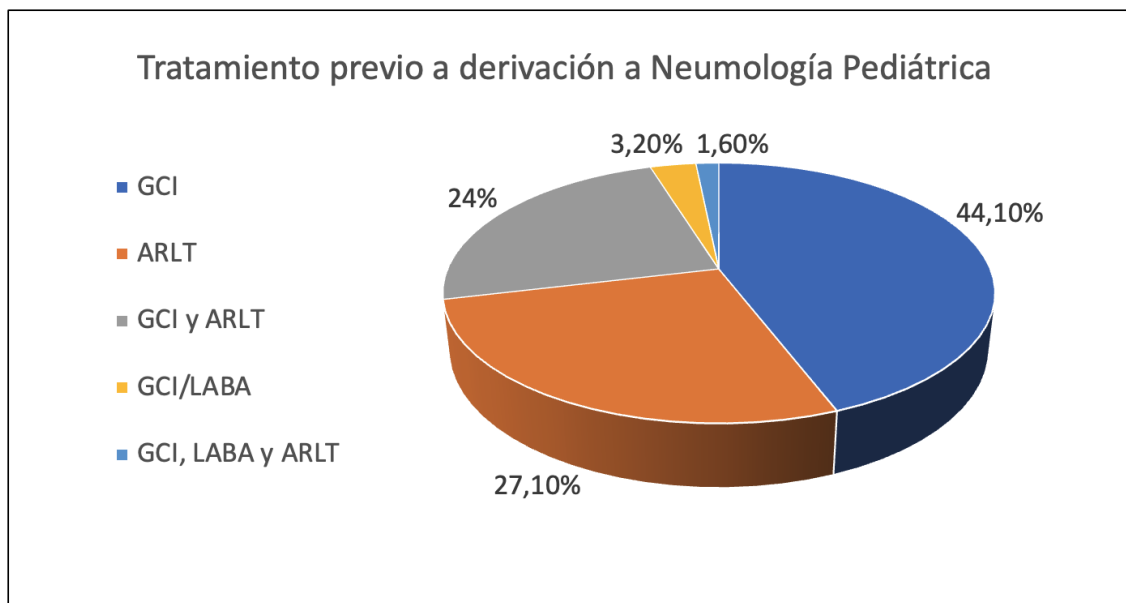


Figura 19. Tratamiento de mantenimiento previo a la derivación a la Unidad de Neumología Pediátrica.

Según los diferentes escalones de tratamiento descritos en la GEMA 4.3, el 46% recibía tratamiento del Escalón 1, el 26,2% del Escalón 2, el 18,5% del Escalón 3, el 8,1% del Escalón 4, el 0,9% del Escalón 5 y el 0,2% del Escalón 6 (Figura 20).

La duración media del tratamiento hasta la valoración en la Unidad de Neumología Pediátrica fue de 4,30 meses \pm 5,76 (mín 1 mes-máx 48 meses).

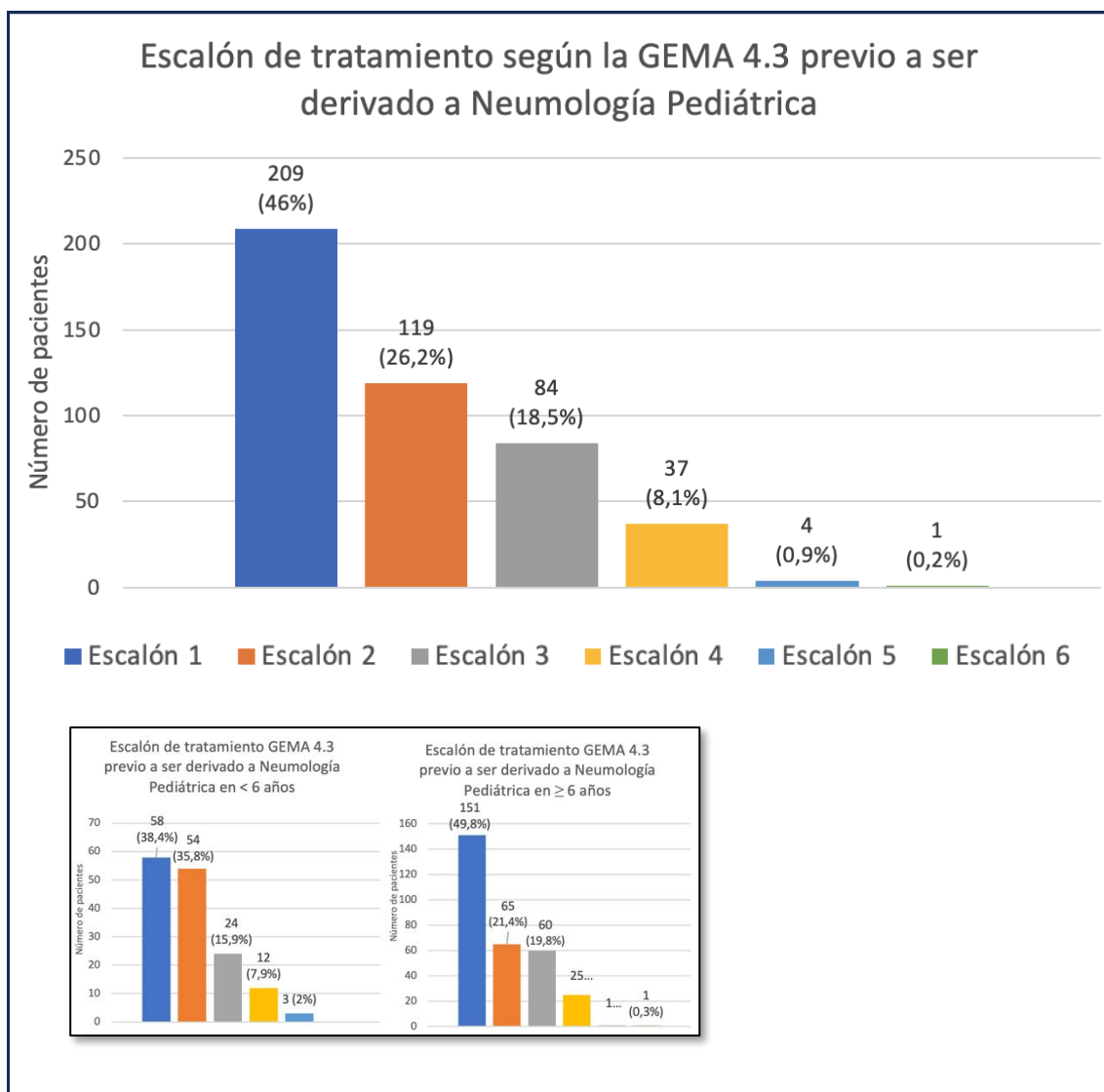


Figura 20. Escalón de tratamiento, según la GEMA 4.3, previo a la derivación a la Unidad de Neumología Pediátrica.

4.2.8.2 Tratamiento en primera y última valoración en la Unidad de Neumología Pediátrica

Se recomendó algún tipo de tratamiento en la primera visita en el 93,4% (n=424) de los niños. De éstos, en el 26,7% de los casos se prescribió GCI en monoterapia (21,8% en < 6 años y 29,1% en ≥ 6 años; p=0,111), en el 26,7% ARLT en monoterapia (33,8% en < 6 años y 23% en ≥ 6 años; p<0,018*), en el 27,4% asociación de GCI y ARLT (43,7% en < 6 años y 19,1% en ≥ 6 años; p<0,001*), en el 9,9% LABA/GCI (0% en < 6 años y 13,8% en ≥ 6 años; p=0,001*) y el 9,4% asociación de ARLT y LABA/GCI (0,7% en < 6 años y 13,8% en ≥ 6 años; p<0,001*) (Figura 21). Del total de pacientes que recibieron tratamiento con GCI (± ARLT y/o LABA), el 15,8% recibía dosis bajas, el 83,3% dosis medias y el 1% dosis altas.

En la última visita, se recomendó tratamiento de mantenimiento con GCI en monoterapia en el 24,5% (27,1% en < 6 años y 23% en ≥ 6 años; $p=0,111$); el 16,7% ARLT en monoterapia (34,6% en < 6 años y 7,2% en ≥ 6 años; $p<0,001^*$); 18% asociación de GCI y ARLT (29,6% en < 6 años y 12,5% en ≥ 6 años; $p=0,001^*$); 15,9% LABA/GCI (5% en < 6 años y 21,7% en ≥ 6 años; $p=0,001^*$); y 24,9% asociación de ARLT y LABA/GCI (3,7% en < 6 años y 36,1% en ≥ 6 años; $p<0,001^*$) (Figura 21). El 17,5% de los que recibía GCI, asociados o no a otros tratamientos, era a dosis bajas, el 80,9% a dosis medias y el 1,5% a dosis altas.

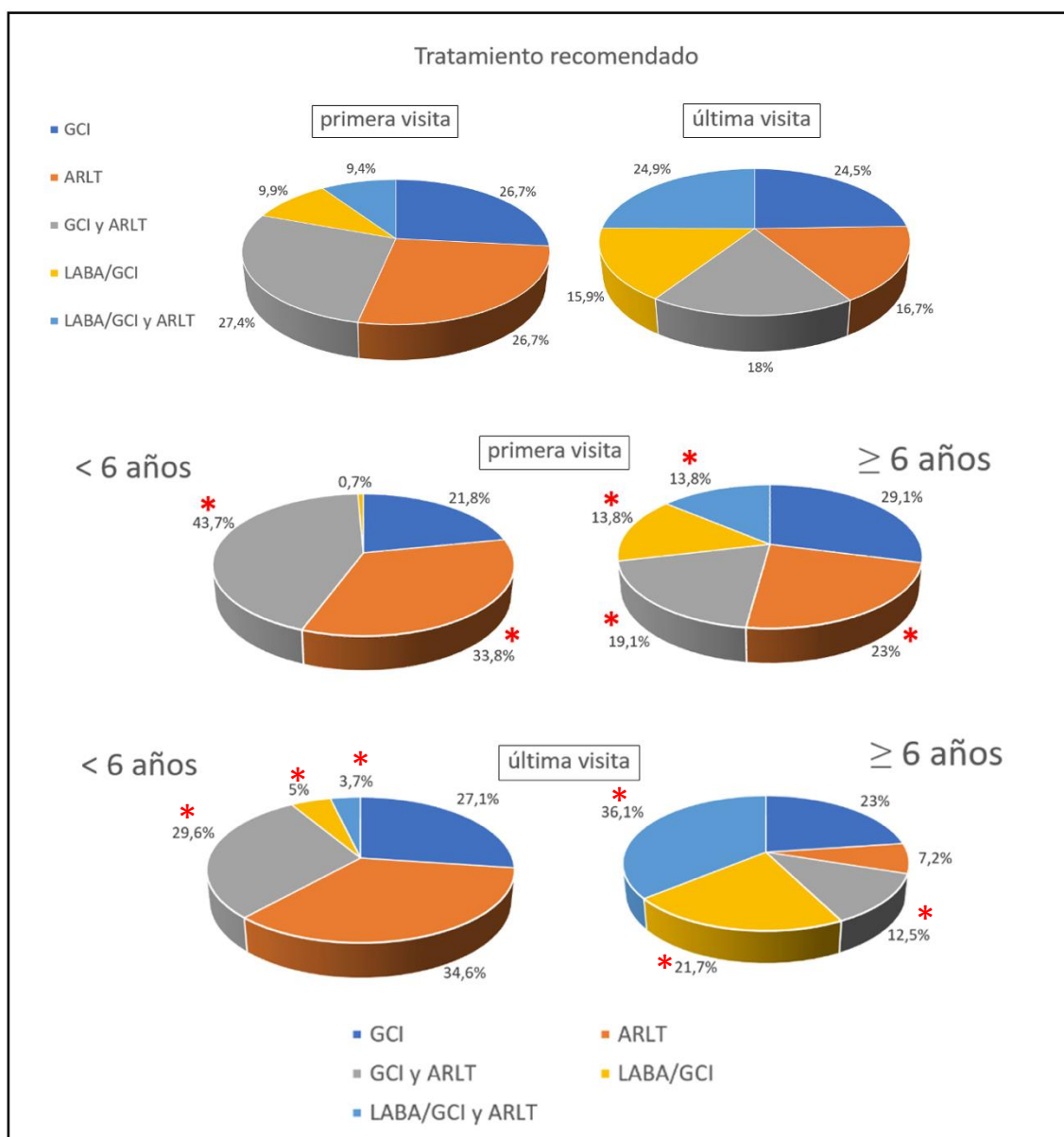


Figura 21. Tratamiento recomendado en la primera y última visitas.

Tras la valoración en la primera visita, la distribución de pacientes según los escalones de tratamiento de la GEMA 4.3 fueron los siguientes: Escalón 1 = 6,6%; Escalón 2 = 29,1%; Escalón 3 = 28%; Escalón 4 = 35,3%; Escalón 5 = 0,2%; y Escalón 6 = 0,7%, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre < 6 años y ≥ 6 años, a excepción del Escalón 2 que se recomendó con más frecuencia en < 6 años (37,1% Vs 25,1%; p=0,008*) (Figura 22). En la última visita el tratamiento se distribuyó de la siguiente manera: Escalón 1 = 41%; Escalón 2 = 15,2%; Escalón 3 = 12,4%; Escalón 4 = 30,1%; Escalón 5 = 0,3%; y Escalón 6 = 1%, también con diferencias en el Escalón 2 (29,1% Vs 8,6%; p<0,001*) y el Escalón 4 (20,5% Vs 34,7%; p=0,004*). (Figura 22).

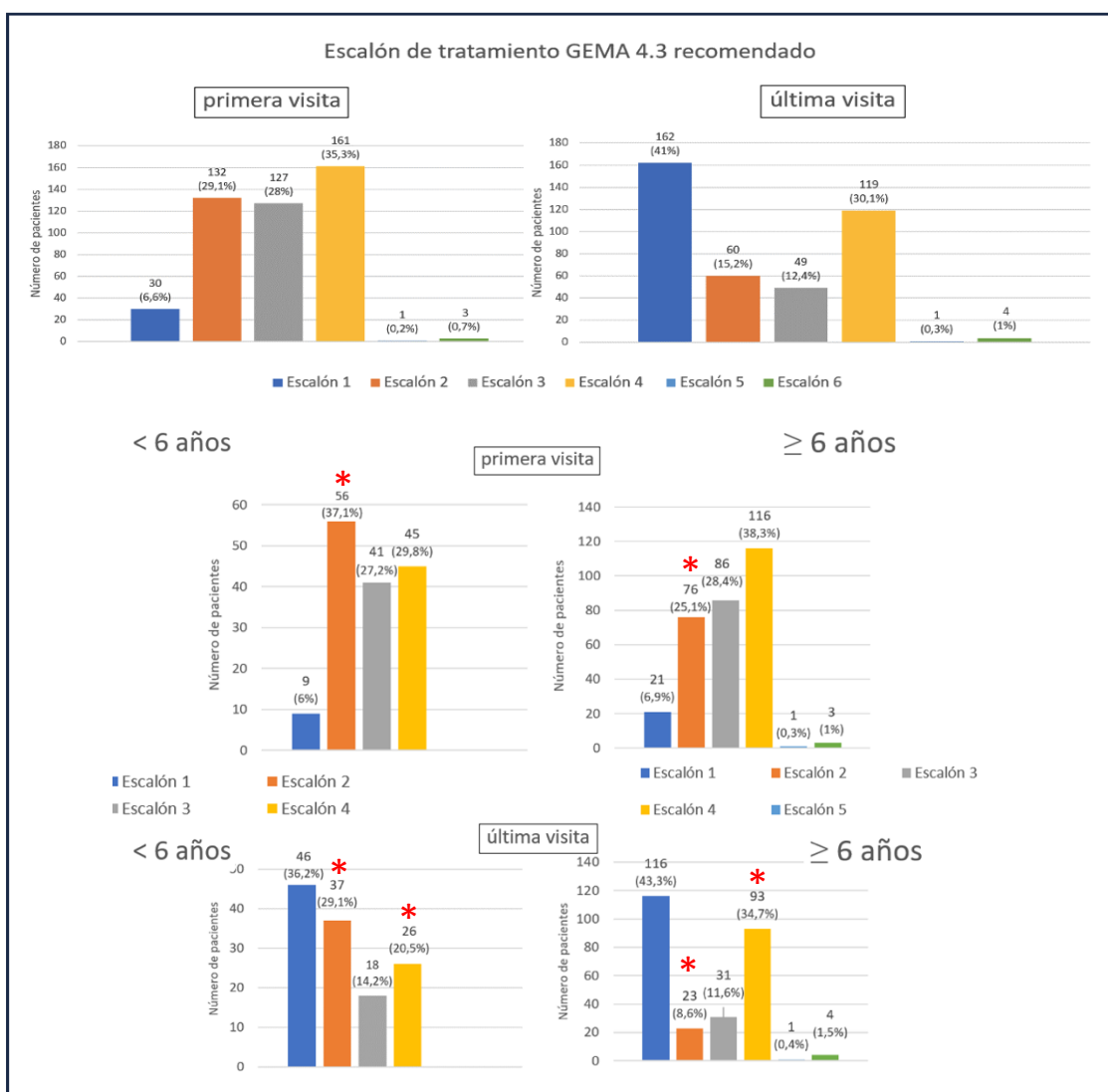


Figura 22. Escalón de tratamiento GEMA 4.3 recomendado en la primera y última visitas.

Respecto a las modificaciones de tratamiento, en el 73,1% de los pacientes se recomendó un tratamiento en primera visita diferente al recomendado previamente por su pediatra. De los 395 pacientes que fueron valorados en más de una ocasión, el 69,9% (n=276) modificaron su tratamiento a lo largo de los controles. Estas modificaciones fueron:

- Aumento de escalón de tratamiento con mantenimiento posterior: 17,8% (n=49).
- Aumento de escalón de tratamiento con posterior descenso: 13,1% (n=36).
- Descenso de escalón de tratamiento y posteriormente mantenimiento: 62,7% (n=173).
- Descenso de escalón de tratamiento y posterior aumento: 6,6% (n=18).

Estas modificaciones no presentaban diferencias estadísticamente significativas en los < 6 años y ≥ 6 años ($p=0,074$).

4.2.8.3 Cumplimiento y grado de control del tratamiento

El 77,3% de los padres referían un buen cumplimiento del tratamiento, el 5,9% regular y el 2% malo (Figura 23), sin observarse diferencias significativas entre los grupos de < 6 años y ≥ 6 años ($p=0,100$).

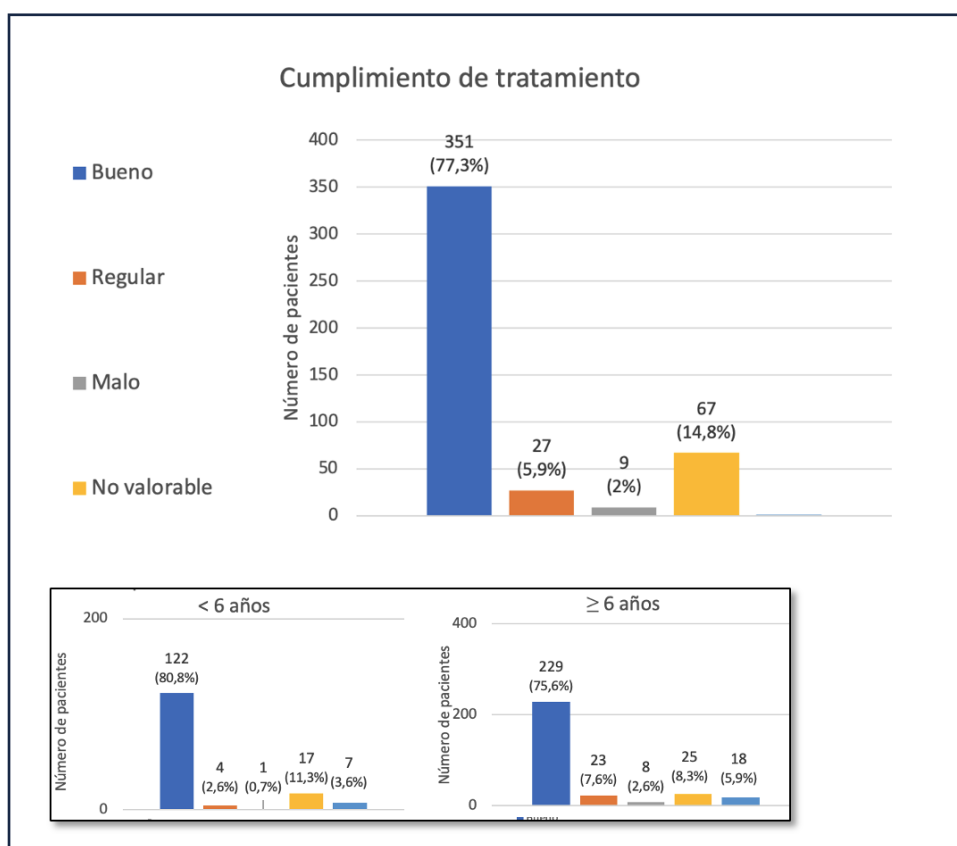


Figura 23. Cumplimiento de tratamiento referido por pacientes o cuidadores.

Así mismo, se ha revisado el grado de control de la enfermedad, atendiendo a la clasificación recomendada en la guía GEMA 4.3. En el 33,2% de los casos se consiguió un control completo con desaparición de la sintomatología (47,2% en < 6 años y 33,9% en ≥ 6 años; $p=0,011^*$), en el 49,1% un buen control (49,6% en < 6 años y 59,7% en ≥ 6 años; $p=0,059$), en el 4,4% un control parcial (3,1% en < 6 años y 6% en ≥ 6 años; $p=0,232$); y en el 0,3% un mal control (0% en < 6 años y 0,4% en ≥ 6 años; $p=0,480$) (Figura 24).

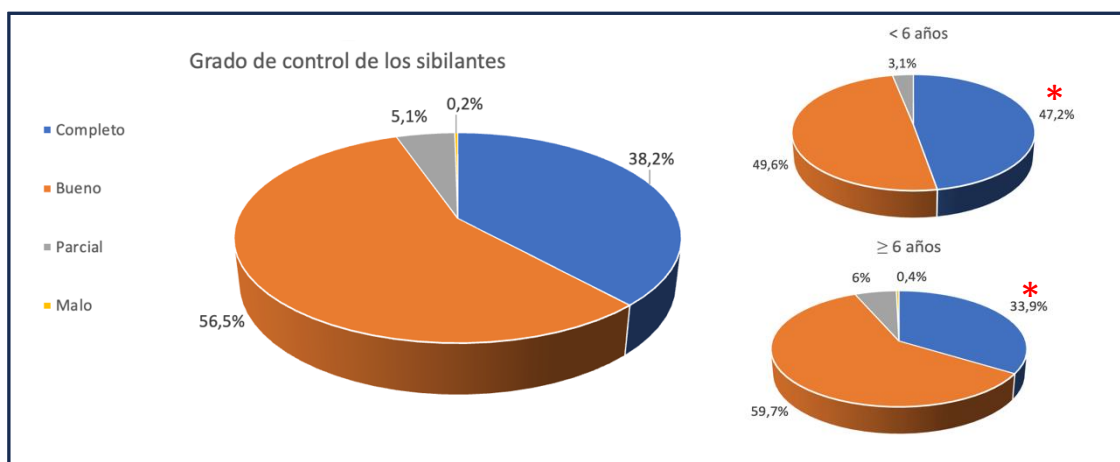


Figura 24. Grado de control de la enfermedad.

4.2.8.4 Otros tratamientos

Otros tratamientos prescritos a lo largo de las revisiones fueron:

- Inmunoterapia: 4,8% (n=22) de los niños.
- Azitromicina (> 2 semanas de tratamiento): 15,2% (n=69) de los niños.
- Vitamina D3: 5,1% (n=23) de los niños.
- Triamcinolona intramuscular: 1,3% (n=6) de los pacientes.
- Omalizumab subcutáneo: 0,4% (n=2) de los pacientes.

4.2.8.5 Tolerancia al tratamiento

El 4,4% (n=20) de los pacientes presentaron intolerancia a alguno de los medicamentos que han precisado para el control de sus síntomas respiratorios. De ellos, el 95% (n=19) presentaron una mala tolerancia a ARLT que obligó a suspenderlo. Se prescribió ARLT previamente o durante el seguimiento a 348 pacientes. Los síntomas que presentaron fueron insomnio (n=7), nerviosismo (n=4), pesadillas (n=3), dolor abdominal (n=2), parestesias en extremidades (n=2), incremento de la tos (n=1), alucinaciones (n=1), exantema (n=1), vómitos (n=1) e irritabilidad nocturna (n=1). Varios pacientes (n=4, 20%) presentaron más de un síntoma simultáneamente. Las reacciones

adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes fueron las relacionadas con trastornos del sueño (n=10), de los cuales el más común fue el insomnio (n=7). Teniendo en cuenta la edad, las RAM fueron más frecuentes en menores de 3 años, estando presentes en 11 niños. El período de latencia desde el inicio de tratamiento hasta la aparición de la sintomatología adversa fue muy amplio, desde 3-4 días hasta 18 meses, con una mediana de tratamiento hasta la aparición de los síntomas de 5 semanas (mín 2-3 días-máx 18 meses). En la mayoría de los casos, los síntomas aparecieron entre las 4 y 12 semanas. En el caso que presentó síntomas de mayor gravedad (alucinaciones) aparecieron a los pocos días de tratamiento. La posología fue correcta en todos los pacientes, excepto en uno de ellos, a quien se le administró una dosis superior a la correspondiente para su edad y presentó parestesias en extremidades.

De los 20 pacientes que presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento con ARLT, 12 recibieron tratamiento concomitante con otros fármacos para el control del asma. En todos los casos se suspendió el tratamiento con ARLT. Se produjo recuperación completa a los pocos días del fin de este tratamiento con una adecuada tolerancia al resto de fármacos, excepto en dos casos. Uno de ellos refirió sensación de mareo tras la administración de GCI. Las pesadillas, que fueron relacionadas con el ARLT, remitieron tras suspender este fármaco. Otro niño relataba, además de síntomas relacionados con la toma de ARLT (dolor abdominal), incremento de la tos tras la administración de LABA/GCI; tras la mejoría inicial del dolor abdominal, este paciente ha presentado episodios recurrentes de dolor abdominal pese a la suspensión del tratamiento con ARLT. Ambos pacientes han sido valorados posteriormente por episodios de ansiedad y/o nerviosismo, sin recibir, en ese momento tratamiento de base de asma.

En dos pacientes se retomó el tratamiento posteriormente con reaparición de los mismos síntomas que en la primera administración del fármaco. En otro paciente no se objetivó mejora tras finalizar el tratamiento, por lo que en este caso la causalidad no está relacionada con el tratamiento. El resto de los pacientes mejoraron tras suspender el tratamiento sin administrarlo de nuevo.

En uno de los pacientes en los que se reintrodujo ARLT con reinicio de la clínica (con un período de latencia de 3-4 semanas), se recomendaron tandas cortas de 7 días de ARLT en contexto de bronquitis aguda, con mejora clínica respiratoria y sin presentar sintomatología adversa con la toma del fármaco en esos períodos.

4.2.9 Evolución clínica

El 87% (n=395) de los pacientes han sido valorados en más de una ocasión en la Unidad de Neumología Pediátrica y su evolución respiratoria (ver página 59, apartado “Material y Métodos”) durante su seguimiento ha sido la siguiente:

- Estable 25,6%; 17,3% de los < 6 años y 29,5% de los ≥ 6 años; p=0,010*.
- Favorable 69,4%; 79,5% de los < 6 años y 64,6% de los ≥ 6 años; p=0,003*.
- Desfavorable 4,1%; 3,1% de los < 6 años y 4,5% de los ≥ 6 años; p=0,532.
- Variable 1%; todos ≥ 6 años.

De los 454 pacientes incluidos en la revisión, continúan seguimiento en la Unidad de Neumología Pediátrica al final de la fecha de revisión el 33,9% (n=300), y el resto fueron dados de alta a Atención Primaria o a Atención Especializada; o se perdió su seguimiento.

4.2.9.1 Pacientes dados de alta a Atención Primaria o a Atención Especializada

El 64,3% (n=193) de los pacientes fueron dados de alta a Atención Primaria por mejoría de la enfermedad (69,2% < 6 años y 59,9% ≥ 6 años; p=0,109), el 11,9% fue antes de los 3 años de edad, el 38,6% en edad preescolar (3-6 años), el 10% en edad escolar (6-11 años) y el 3,3 % a partir de los 12 años (Figura 25). El 5,6% (n=17) fue dado de alta a Atención Especializada (Alergología pediátrica 11 niños y Neumología de adultos 6 pacientes).

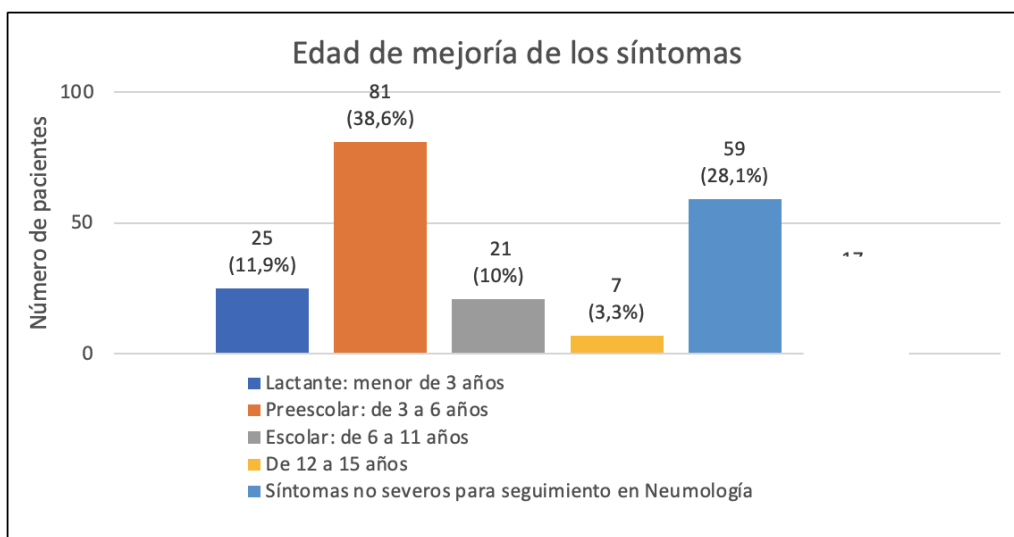


Figura 25. Edad del alta a Atención Primaria o a Atención Especializada.

El 79% de los pacientes dados de alta, tanto a Atención Primaria como a Atención Especializada, presentaron una buena evolución tras la misma, el 7,6% una evolución similar y el 7,1% empeoramiento (Figura 26), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad.

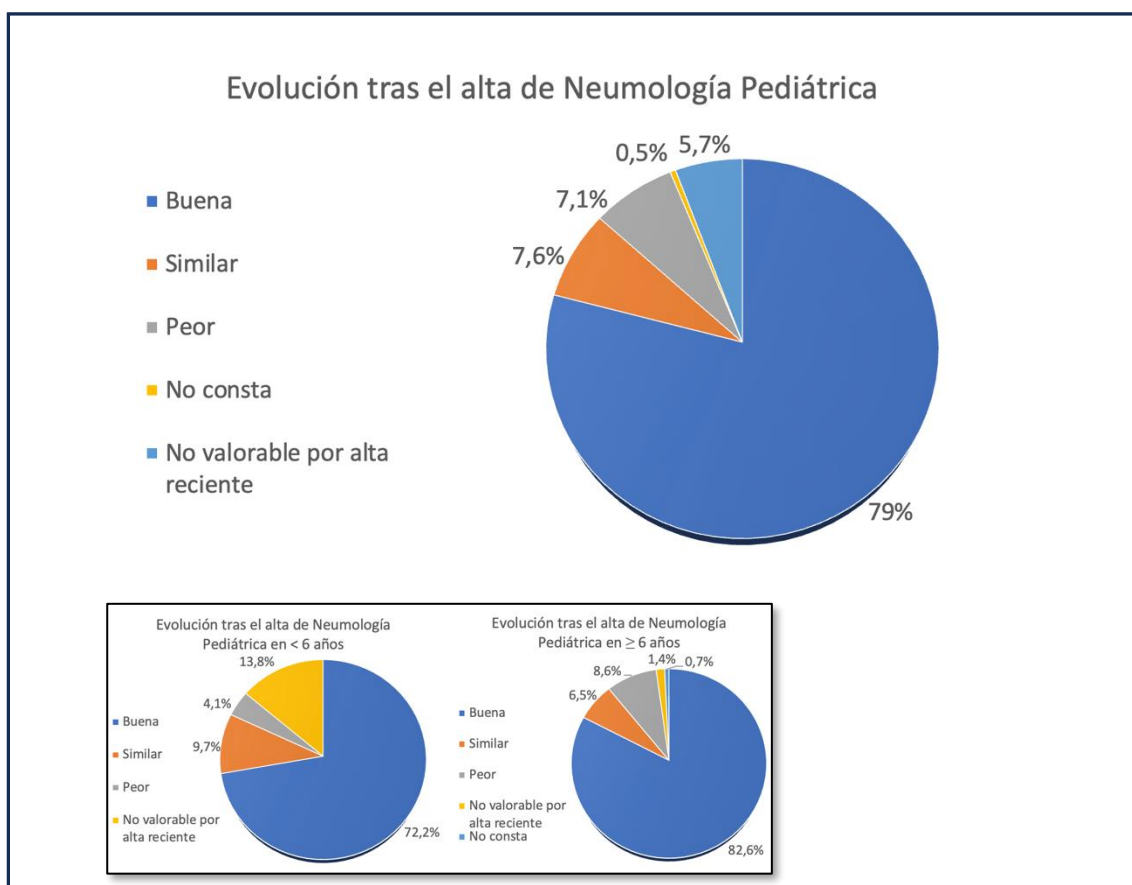


Figura 26. Evolución de los pacientes dados de alta.

La frecuencia de los episodios de sibilancias tras el alta se resume en la Figura 27, con un 72,4% de pacientes sin presentar ningún episodio de exacerbación respiratoria en el año anterior (65,3% en < 6 años y 76,6% en \geq 6 años; $p=0,096$).

La mayor parte de los pacientes dados de alta (86,2%) continúan sus controles habituales en Atención Primaria (Figura 28).

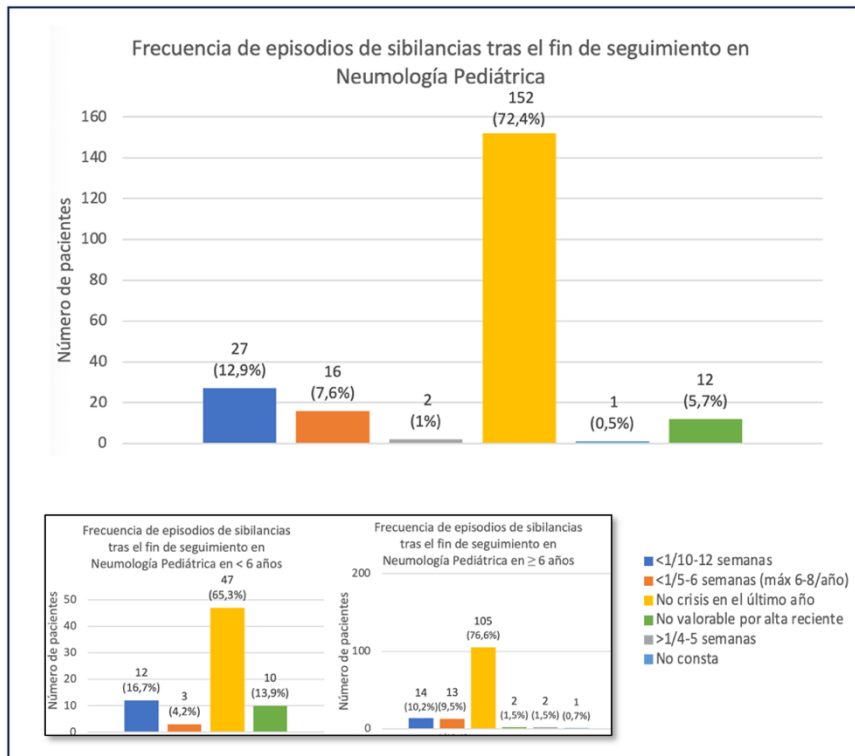


Figura 27. Frecuencia de episodios de sibilancias tras el alta.

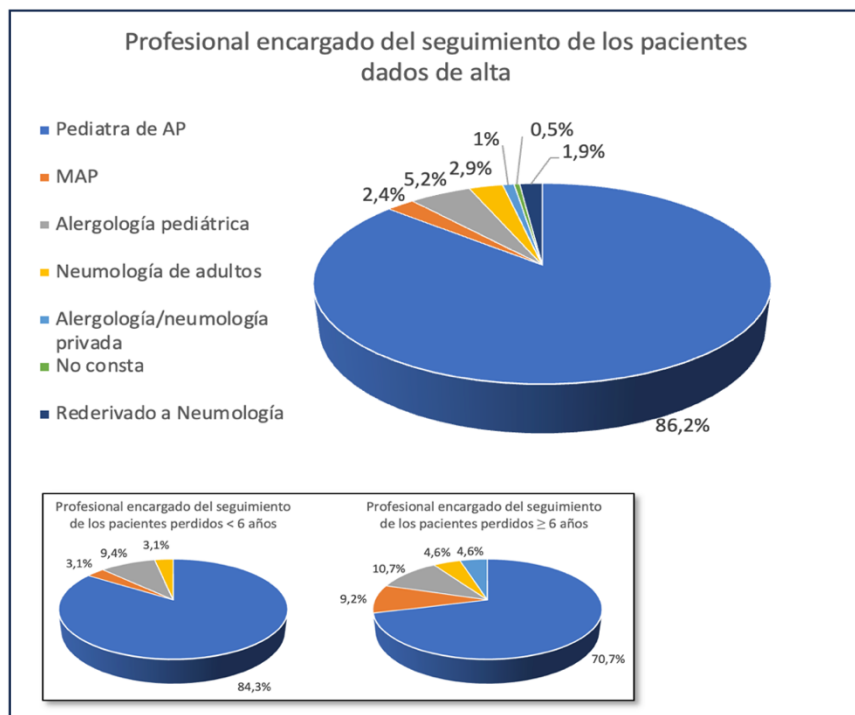


Figura 28. Profesional encargado del seguimiento de los pacientes dados de alta.

4.2.9.1 Pacientes con pérdida de seguimiento

El 32% (n=96) (30,8% < 6 años y 30,8% de los \geq 6 años, $p=0,986$) dejaron de acudir a los controles de la Unidad de Neumología pediátrica. El 54,2% presentaron posteriormente una evolución buena, el 22,9% similar y el 10,4% peor (Figura 29).

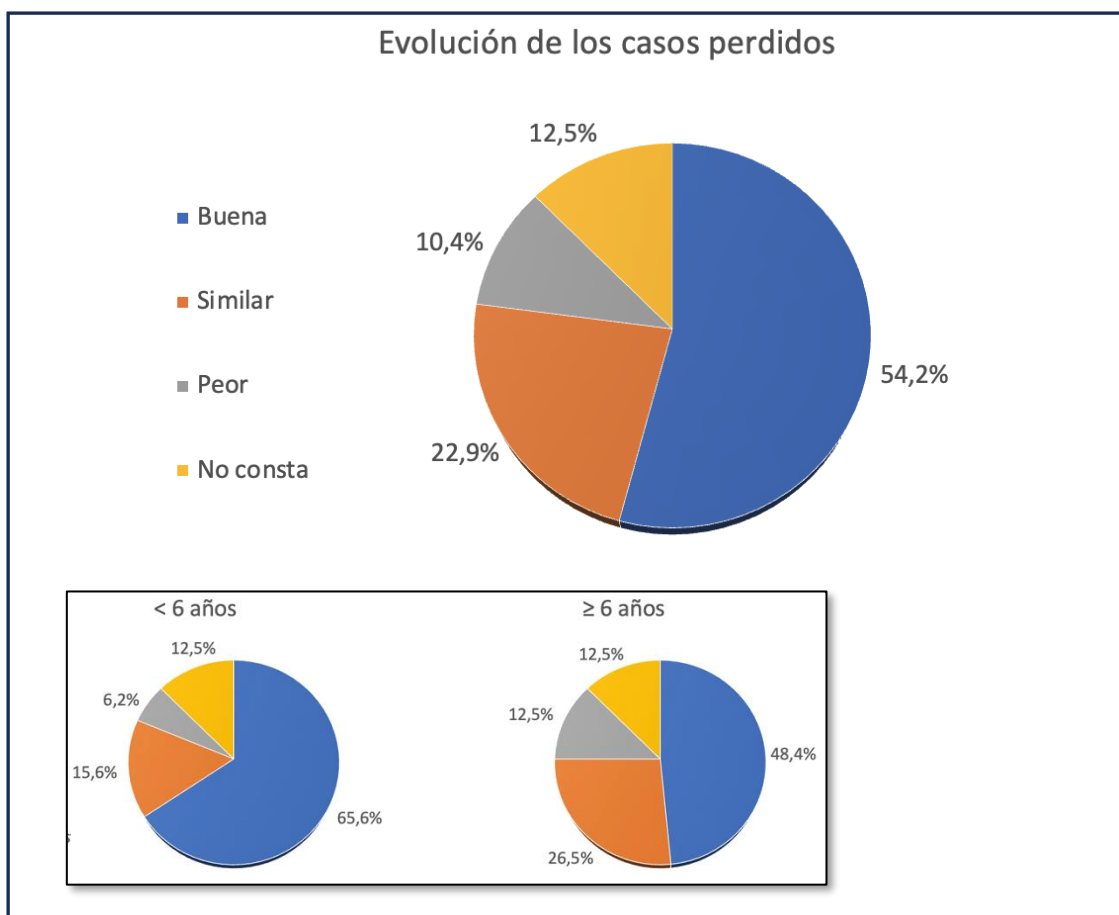


Figura 29. Evolución de los casos perdidos.

El 49% de los pacientes no presentaron exacerbaciones en el último año (Figura 30).

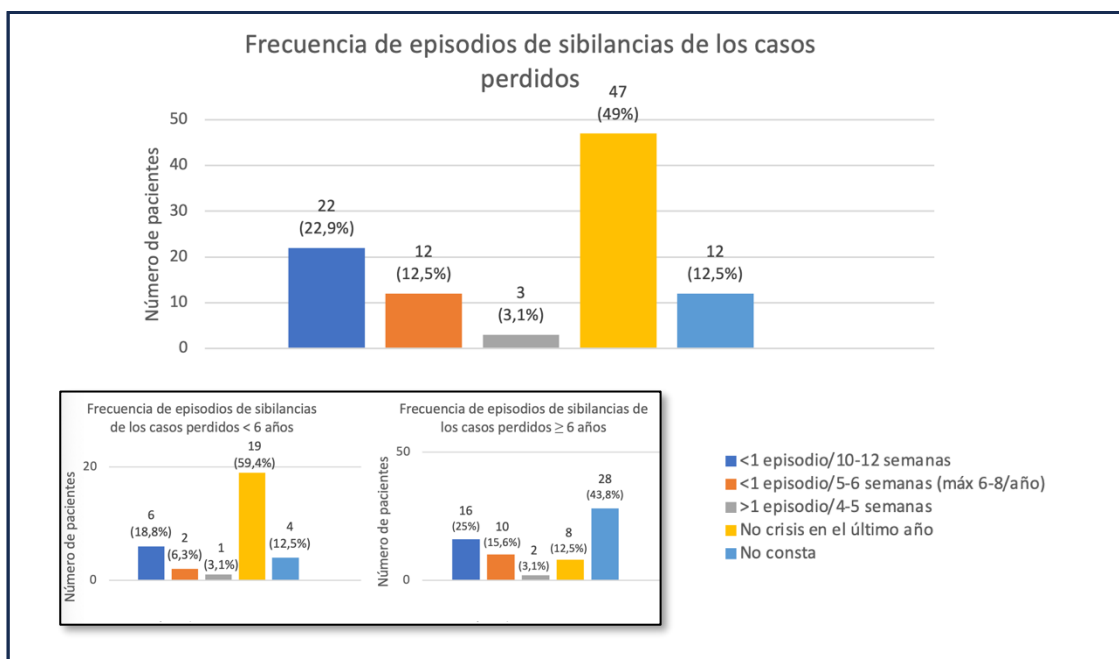


Figura 30. Frecuencia de episodios de sibilancias de los pacientes perdidos.

La mayoría de los casos perdidos (72,9%) han seguido controles por su pediatra de Atención Primaria. Solamente dos casos han precisado nueva derivación a la Unidad de Neumología Pediátrica para reevaluación, por presentar mala evolución (Figura 31).

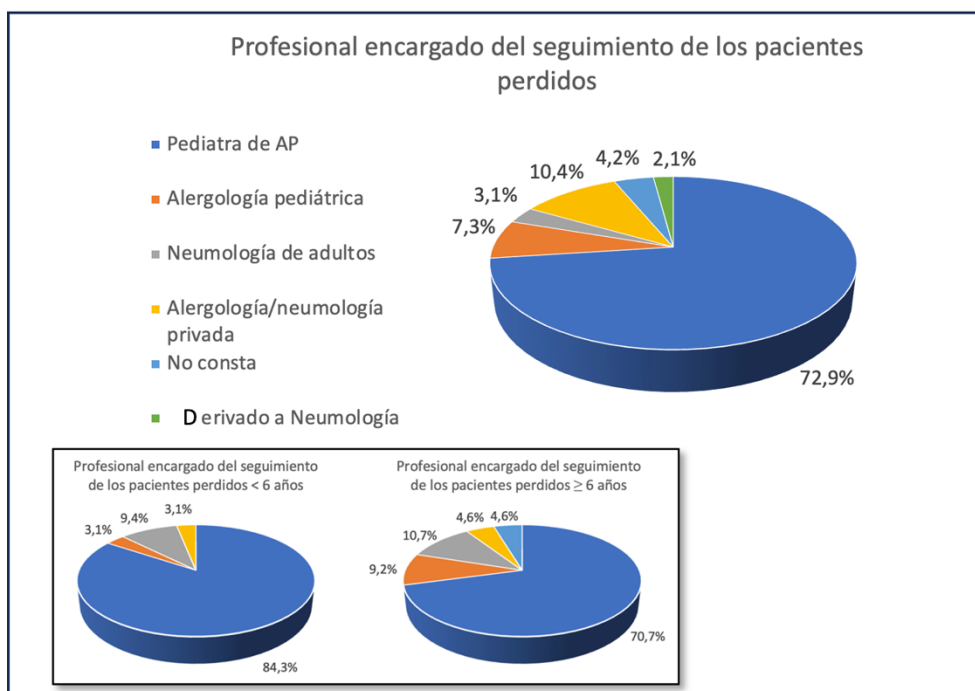


Figura 31. Profesional encargado del seguimiento de los pacientes perdidos.

4.3 DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA

4.3.1 Clasificación fenotípica para lactantes y preescolares (sibilancias por virus o múltiples desencadenantes)

Se han fenotipado según esta clasificación a los pacientes que tenían < 6 años en la primera y la última visita, con el fin de comprobar posibles cambios de fenotipo entre ambos periodos.

En la primera visita, la distribución de pacientes clasificados como “sibilancias inducidas por virus” o “por múltiples desencadenantes” fue de 76,2% y 23,8% respectivamente; y en la última visita de 99,2% y 0,8% (Tabla 24).

El 26% cambiaron de fenotipo durante el seguimiento y el 43,7% presentó una resolución de los episodios de sibilancias.

	Sibilancias inducidas por virus		Sibilancias inducidas por múltiples desencadenantes	
	n	%	n	%
Primera visita (n=151)	115	76,2%	36	23,8
Última visita (n=127)	126	99,2	1	0,8

Tabla 24. Frecuencia de fenotipos de lactantes-preescolares durante su evolución.

4.3.2 Clasificación fenotípica según Tucson

Para esta clasificación se han analizado retrospectivamente la evolución clínica y las características atópicas de los pacientes ≥ 6 años.

Se fenotiparon a 288 pacientes, con la siguiente distribución:

- **Sibilantes transitorios:** 35,8%.
- **Sibilantes persistentes no atópicos:** 9,4%.
- **Sibilantes persistentes atópicos:** 54,8%.
- **Sibilantes en niñas obesas y con menarquia precoz:** 0%.

En el 44,9% se resolvieron los episodios de sibilancias a fecha final de la revisión

En la Tabla 25 se muestra la evolución de los fenotipos de la edad preescolar a los de Tucson y la evolución fenotípica en los clasificados por Tucson.

Evolución fenotípica de edad preescolar a escolar		n	%
Sibilancias inducidas por virus	Sibilancias transitorias	86	29,9
Sibilancias inducidas por virus	Sibilancias persistentes no atópicas	4	1,4
Sibilancias inducidas por virus	Sibilancias persistentes atópicas	40	13,9
Sibilancias por múltiples desencadenantes	Sibilancias transitorias	8	2,8
Sibilancias por múltiples desencadenantes	Sibilancias persistentes no atópicas	5	1,7
Sibilancias por múltiples desencadenantes	Sibilancias persistentes atópicas	29	10,1
Evolución fenotípica en los clasificados por Tucson		n	%
Sibilancias persistentes no atópicas	Sibilancias persistentes atópicas	2	0,7
Sin cambio fenotípico		114	39,6

Tabla 25. Clasificación fenotípica en función de la edad y evolución según la clasificación de Tucson.

A continuación, se describen las características epidemiológicas y clínicas de los niños clasificados por los fenotipos de Tucson y las diferencias existentes entre ellos.

4.3.2.1 Características epidemiológicas

▪ Distribución por sexo

El 58,3% de los sibilantes transitorios, el 63% de los persistentes no atópicos y el 68,4% de los persistentes atópicos eran de sexo masculino ($p=0,248$).

▪ Tipo de vivienda

El 77,7% de los sibilantes transitorios, el 74,1% de persistentes no atópicos y el 70,3% de persistentes no atópicos residían en zona urbana ($p=0,415$). El 81,6% de los sibilantes transitorios, el 85,2% de los persistentes no atópicos y el 79,1% de los persistentes no atópicos vivían en piso ($p=0,724$).

▪ Antecedentes familiares de primer grado de asma

El 14,6% de los niños con sibilancias transitorias tenían antecedentes familiares de asma, el 25,9% de los persistentes no atópicos y el 29,1% de los persistentes atópicos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,025^*$) (Figura 32).

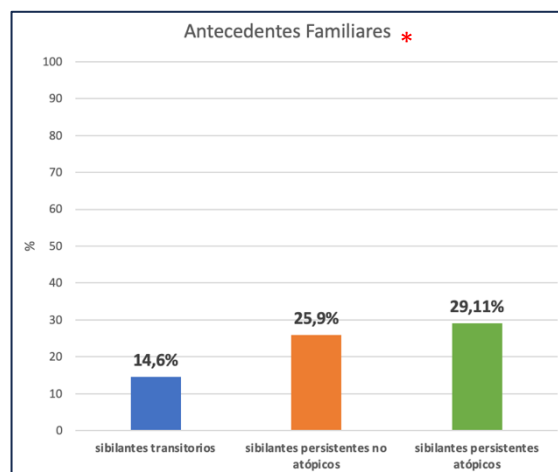


Figura 32. Antecedentes familiares de asma según fenotipos de Tucson.

El riesgo relativo (RR) de presentar sibilancias persistentes atópicas en los pacientes con antecedentes familiares de asma en los progenitores respecto al resto de fenotipos es 2,02; IC 95%: 1,14-3,57 ($p=0,015^*$).

El 11,6% de sibilantes transitorios, el 25% de persistentes no atópicos y el 10,1% de persistentes atópicos tiene al menos un hermano con sibilantes recurrentes o asma ($p=0,708$).

▪ **Tabaquismo pasivo**

El 27,2% de sibilantes transitorios, el 44,4% de persistentes no atópicos y el 36,7% de persistentes atópicos tenían al menos un progenitor fumador ($p=0,138$).

▪ **Animales domésticos**

El 15,5% de sibilantes transitorios, el 37% de los persistentes no atópicos y el 19,6% de los persistentes atópicos tenía animales en el domicilio ($p=0,044^*$) (Figura 33). El tipo de mascota más frecuente era el perro, salvo el gato en los persistentes no atópicos.

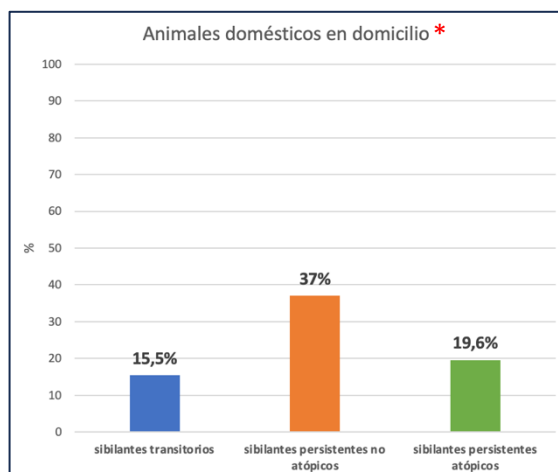


Figura 33. Presencia de animales domésticos en domicilio según fenotipos de Tucson.

▪ Antecedentes perinatales

El 17,5% de sibilantes transitorios, el 18,5% de persistentes no atópicos y el 13,9% de persistentes atópicos nacieron tras cesárea ($p=0,660$).

▪ Tipo de lactancia

El 76,7% de sibilantes transitorios, el 66,7% de persistentes no atópicos y el 55,7% de persistentes atópicos tomaron lactancia materna ($p=0,822$). La distribución por intervalos de duración se resume a continuación (Tabla 26).

Duración lactancia materna	Sibilancias transitorias		Sibilancias persistentes no atópicas		Sibilancias persistentes atópicas	
	n	%	n	%	n	%
Menos de 2 meses	8	10,1	4	22,2	9	10,2
Entre 2 y 5 meses	27	34,2	7	38,9	32	36,4
Más de 5 meses	43	54,4	7	38,9	45	51,1
No consta	1	1,3	0	100	2	2,3
Total	79	100	18	22,2	88	100

Tabla 26. Duración de lactancia materna según fenotipos de Tucson.

▪ Sensibilización alérgica a alimentos

Tres casos con sibilancias transitorias presentaron alergias alimentarias al inicio del seguimiento en la Unidad de Neumología Pediátrica y 4 al final del seguimiento. En el caso de sibilancias persistentes atópicas, 30 niños tenían sensibilización en primera visita ($p<0,001^*$) y 28 en última visita ($p=0,001^*$). Ningún paciente con sibilancias persistentes no atópicas presentaba sensibilización a alimentos. El RR de evolucionar a sibilancias persistentes atópicas en pacientes con sensibilización a alimentos en la primera visita es 9,92; IC 95%: 2,95-33,34 ($p<0,001^*$) y en

la última visita 6,40; IC 95%: 2,17-18,84 ($p < 0,001^*$). Los datos en primera y última visita se representan en la Figura 34.

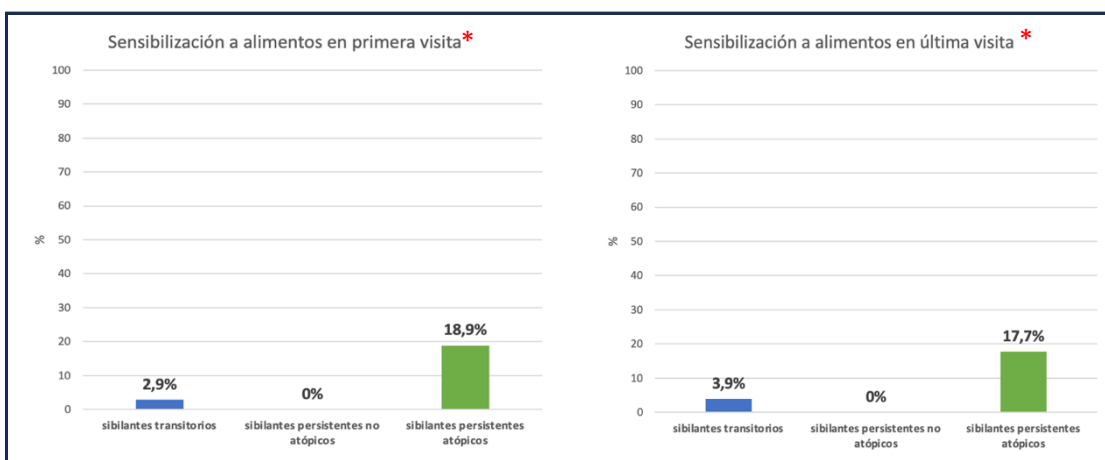


Figura 34. Sensibilización a alimentos en primera y última visitas según fenotipos de Tucson.

▪ Dermatitis atópica

El 27,2% de sibilantes transitorios, el 11,1% de persistentes no atópicos y el 41,1% de persistentes atópicos presentaban dermatitis atópica ($p = 0,002^*$) (Figura 35), con un RR de evolucionar a sibilancias persistentes atópicas de 2,232; IC 95%: 1,34-3,73 ($p = 0,002^*$).

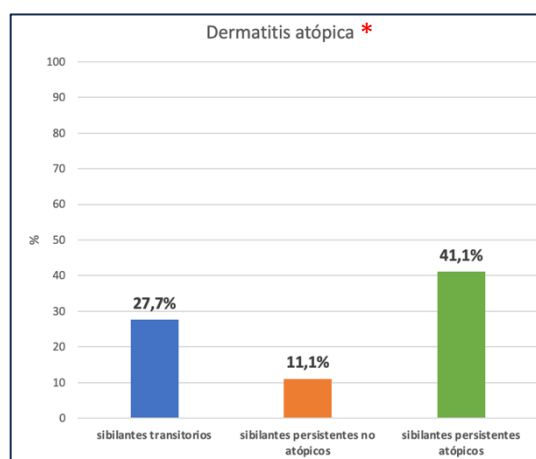


Figura 35. Presencia de dermatitis atópica según fenotipos de Tucson.

4.3.2.2 Características clínicas

▪ Síntomas más frecuentes en las agudizaciones

Los síntomas catarrales junto con disnea estaban presentes en el 84,5% de sibilantes transitorios, el 48,2% de persistentes no atópicos y el 54,4% de persistentes atópicos.

▪ **Síntomas intercrisis**

Presentes en primera visita en el 7,8% de sibilantes transitorios, el 44,4% de persistentes no atópicos y el 36,7% de persistentes atópicos ($p < 0,001^*$); y en última visita no lo presentaba ningún caso de sibilantes transitorios, el 18,5% de persistentes no atópicos y el 10,1% de persistentes atópicos ($p = 0,001^*$) (Figura 36).

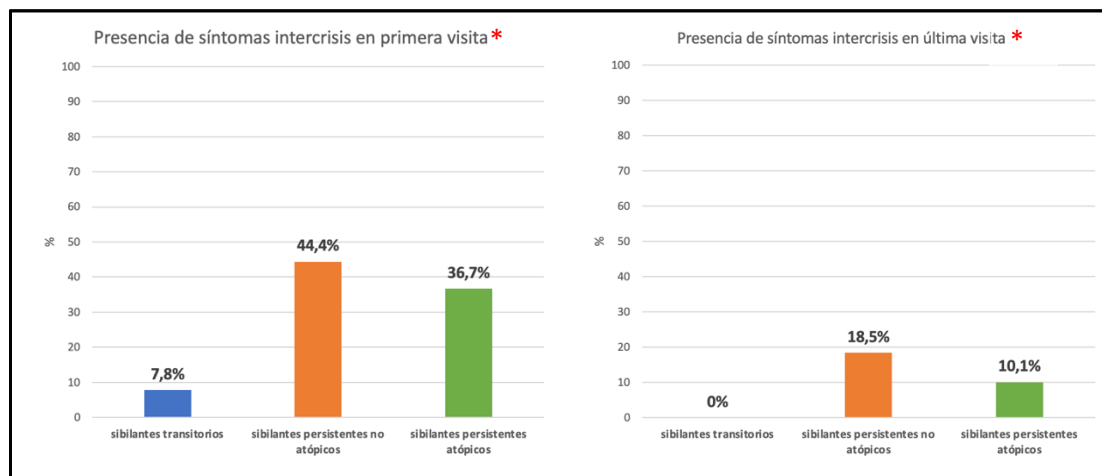


Figura 36. Presencia de síntomas intercrisis en primera y última visitas por fenotipos de Tucson.

▪ **Síntomas con el ejercicio**

Presentes en la primera visita en el 1% de sibilantes transitorios, el 33,3% de persistentes no atópicos y el 19,6% de persistentes atópicos ($p < 0,001^*$); y en la última visita en en ningún caso de sibilantes transitorios, el 7,4% de persistentes no atópicos y el 15,2% de persistentes atópicos ($p < 0,001^*$) (Figura 37).

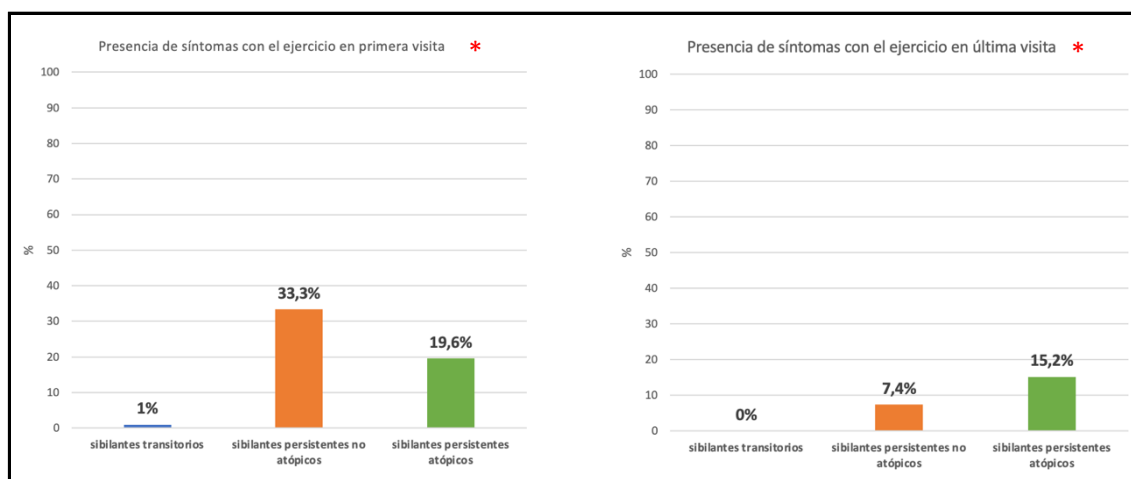


Figura 37. Presencia de síntomas con el ejercicio en primera visita por fenotipos de Tucson.

▪ Síntomas nocturnos

Presentes en la primera visita en el 5,8% de sibilantes transitorios, el 40,7% de persistentes no atópicos y el 27,8% de persistentes atópicos ($p < 0,001^*$); y en la última visita en el 7% de sibilantes persistentes atópicos y ausentes en los otros dos fenotipos.

▪ Síntomas de RCE

Analizando la presencia de síntomas de RCE en la primera visita, lo relataban el 23,4% ($n=37$) de los casos con sibilancias persistentes atópicas. Ningún paciente con sibilancias transitorias ni persistentes no atópicas presentaba este síntoma ($p < 0,001^*$). En la última visita, lo presentaban el 46,2% de sibilantes persistentes atópicos, el 1% de los transitorios y 3,7% de los persistentes no atópicos ($p < 0,001^*$) (Figura 38).

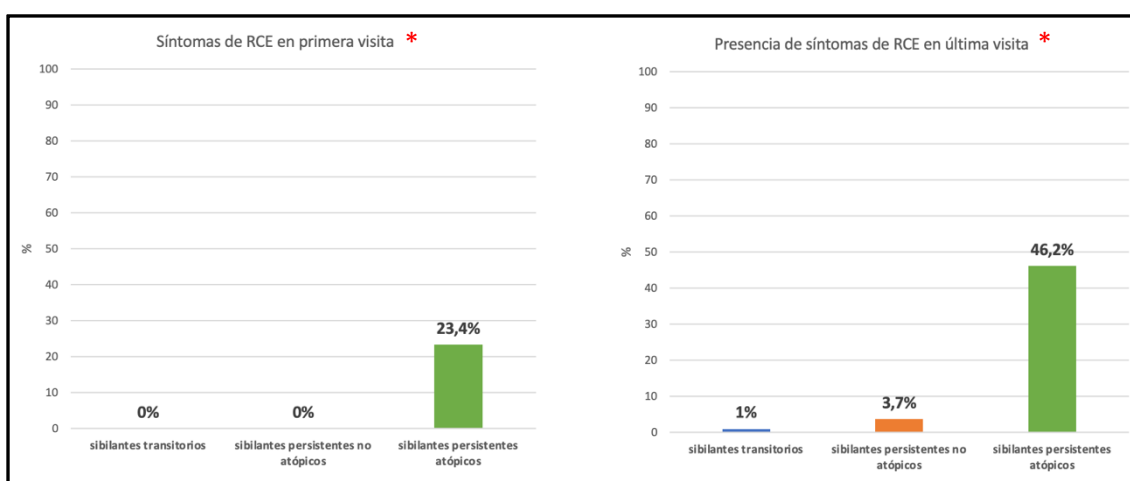


Figura 38. Presencia de síntomas de RCE en primera visita por fenotipos de Tucson.

4.3.2.3 Exploraciones complementarias

Se exponen los datos más relevantes de las pruebas complementarias en los pacientes ≥ 6 años clasificados según los fenotipos de Tucson.

▪ Pruebas de sensibilización alérgica cutánea (“prick test”)

En el grupo de sibilancias transitorias las pruebas de sensibilización cutánea fueron positivas el 15,8%. Presentaron sensibilización a hongos y gramíneas el 5,3%, a árboles el 3,5% y a epitelio de animales el 1,8%.

En el grupo de persistentes no atópicos el estudio de sensibilización fue negativo en todos los pacientes.

En los niños con sibilantes persistentes atópicos, los prick test en la primera visita fueron positivos el 77,1% (Tabla 27). Se ha realizado test cutáneos en más de una ocasión a 49 de estos pacientes, siendo su resultado positivo en el 85,7% (Tabla 28). Todos los pacientes de este grupo están sensibilizados a algún neumalérgeno al final del estudio.

	n	%
Ácaros	30	24,8
Hongos	49	40,5
Gramíneas	51	42,1
Árboles	50	41,3
Malezas	20	16,5
Epitelio gato/perro	46	38

Tabla 27. Resultado de primeros test cutáneos en sibilancias persistentes atópicas.

	n	%
Ácaros	11	26,2
Hongos	21	50
Gramíneas	21	50
Árboles	22	52,4
Malezas	17	40,5
Epitelio gato/perro	19	45,2

Tabla 28. Resultado de test cutáneos repetidos en sibilantes persistentes atópicas.

▪ **Función pulmonar**

En la Tabla 29 y Tabla 30 se resumen los resultados de función pulmonar por fenotipos en primera y última espirometría, como mediana y RIC en transitorias y persistentes no atópicas y como media \pm DE en persistentes atópicas.

Parámetro espirométrico	Sibilancias transitorias (n=9)	Sibilancias persistentes no atópicas (n=23)	Sibilancias persistentes atópicas (n=137)
FVC (Z-score)	-0,34 (RIC-1,02; +0,37)	0,46 (RIC-0,38; +1,45)	0,32 ± 0,91 DE
FEV1 (Z-score)	-0,05 (RIC-0,63; +0,37)	-0,17 (RIC-0,93; +1,16)	-0,51 ± 1,08 DE
FEV1/FVC (Z-score)	0,07 (RIC-0,57; +1,79)	-0,71 (RIC-1,66; +0,61)	-0,31 ± 1,32 DE
FEF 25-75% (Z-score)	-0,39 (RIC-0,76; +0,10)	-1,04 (RIC-1,68; +0,5)	-0,82 ± 1,27 DE

Tabla 29. Función pulmonar por fenotipos de Tucson en primera espirometría.

Parámetro espirométrico	Sibilancias transitorias (n=2)	Sibilancias persistentes no atópicas (n=19)	Sibilancias persistentes atópicas (n=109)
FVC (Z-score)	0,49	0,3 (RIC -0,29; +1,16)	0,19 ± 1,27 DE
FEV1 (Z-score)	0,13	-0,04 (RIC-0,72; +0,65)	-0,28 ± 1,27 DE
FEV1/FVC (Z-score)	-0,74	-0,75 (RIC -1,4; -0,16)	-0,77 ± 1,10 DE
FEF 25-75% (Z-score)	-0,62	-0,74 (RIC-1,42; -0,08)	-0,83 ± 1,05 DE

Tabla 30. Función pulmonar por fenotipos de Tucson en última espirometría.

Se realizó prueba broncodilatadora en 3 niños con sibilancias transitorias, con resultado negativo en todas ellas, siendo la mediana de cambio de FEV1 de +3,8% y de FEF25-75% de +11,6%; en 14 niños con sibilancias persistentes no atópicas, con resultado positivo en 8 niños, con una mediana de cambio de FEV1 en los 14 pacientes de +6,95% (RIC 3,47%-12,47%) y de FEF25-75% de +24,5% (RIC 17,65%-44,8%); en 76 niños con sibilancias persistentes atópicas, siendo positiva en el 61,8% (n=47), con una mediana de cambio de FEV1 en los 76 pacientes de +9,40% (RIC 2,85%-15%) y de FEF25-75% de 30% (RIC 10%-42,6%).

▪ **Hospitalización por exacerbación respiratoria**

Han precisado ingreso por exacerbación respiratoria el 37,9% de sibilantes transitorios, el 51,8% de persistentes no atópicas y el 52,5% de persistentes atópicas (p=0,060) (Figura 39).

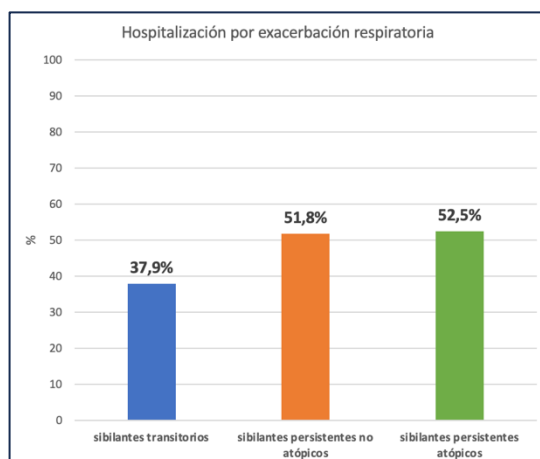


Figura 39. Hospitalización por exacerbación respiratoria por fenotipos de Tucson.

4.3.2.4 Tratamiento

▪ Tratamiento previo a la derivación a la Unidad de Neumología Pediátrica

Recibía tratamiento el 42,7% de los sibilantes transitorios, el 48,1% de los persistentes no atópicos y el 55,1% de persistentes atópicos ($p=0,146$) (Tabla 31).

Tratamiento	Sibilancias transitorias		Sibilancias persistentes no atópicas		Sibilancias persistentes atópicas	
	n	%	n	%	n	%
GCI	16	36,4	3	23	51	58,6
ARLT	16	36,4	4	30,8	12	13,8
GCI + ARLT	9	20,4	4	30,8	18	20,7
LABA/GCI	1	2,3	1	7,7	5	5,7
LABA/GCI + ARLT	2	4,5	1	7,7	1	1,2
Total	44	100	13	100	87	100

Tabla 31. Tratamiento recomendado previo a derivación a la Unidad de Neumología Pediátrica en los diferentes fenotipos de Tucson.

El 63,6% de los sibilantes transitorios, 69,2% de persistentes no atópicos y 86,2% de persistentes atópicos recibía tratamiento, previamente a la derivación, con GCI \pm otra medicación ($p=0,004^*$) (Figura 40).

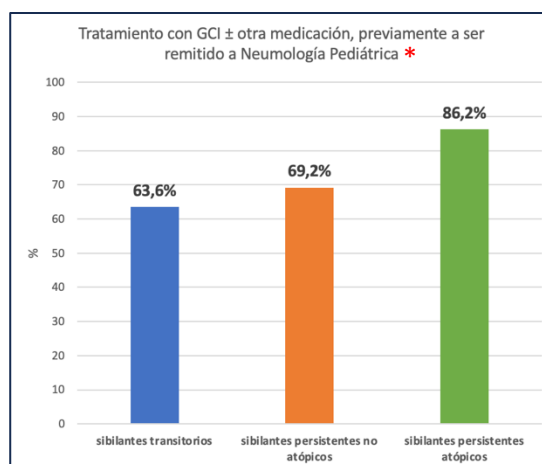


Figura 40. Tratamiento con GCI ± otra medicación, previamente a ser remitido a Neumología Pediátrica según fenotipos.

▪ **Tratamiento durante el seguimiento**

Se recomendó tratamiento en la primera visita al 85,4% de los casos de sibilantes transitorios, al 96,3% de los persistentes no atópicos y al 96,8% de los persistentes atópicos ($p=0,002^*$) (Tabla 32).

Tratamiento	Sibilancias transitorias		Sibilancias persistentes no atóxicas		Sibilancias persistentes atóxicas	
	n	%	n	%	n	%
GCI	24	27,3	5	19,2	49	32
ARLT	40	45,5	7	27	15	9,8
GCI + ARLT	18	20,4	5	19,2	29	19
LABA/GCI	2	2,3	5	19,2	32	20,9
LABA/GCI + ARLT	4	4,5	4	15,4	28	18,3
Total	88	100	26	100	153	100

Tabla 32. Tratamiento recomendado en primera visita según fenotipos de Tucson.

Se valoraron sólo en una ocasión el 15,5% de los niños que se comportaron como sibilancias transitorias, el 14,8% como persistentes no atóxicas y el 8,9% como persistentes atóxicas ($p=0,232$). Se recomendó tratamiento en la última visita en el 21,8% de sibilantes transitorios, el 52,2% de persistentes no atóxicos y el 76,4% de persistentes atóxicos ($p<0,001^*$) (Tabla 33).

Tratamiento	Sibilancias transitorias		Sibilancias persistentes no atópicas		Sibilancias persistentes atópicas	
	n	%	n	%	n	%
GCI	6	31,6	2	16,8	25	22,7
ARLT	6	31,6	1	8,3	2	1,8
GCI + ARLT	5	26,2	1	8,3	11	10
LABA/GCI	1	5,3	4	33,3	26	23,7
LABA/GCI + ARLT	1	5,3	4	33,3	46	41,2
Total	19	100	12	100	110	100

Tabla 33. Tratamiento recomendado en última visita según fenotipos de Tucson.

En la primera visita, en el 54,4% de sibilantes transitorios, el 73,1% de persistentes no atópicos y el 90,2% de persistentes atópicos se indicó tratamiento con GCI ± otra medicación ($p < 0,001^*$) (Figura 41); y en la última visita en el 68,4% de los sibilantes transitorios, al 91,7% de persistentes no atópicos y al 98,2% de persistentes atópicos ($p < 0,001^*$) (Figura 41).

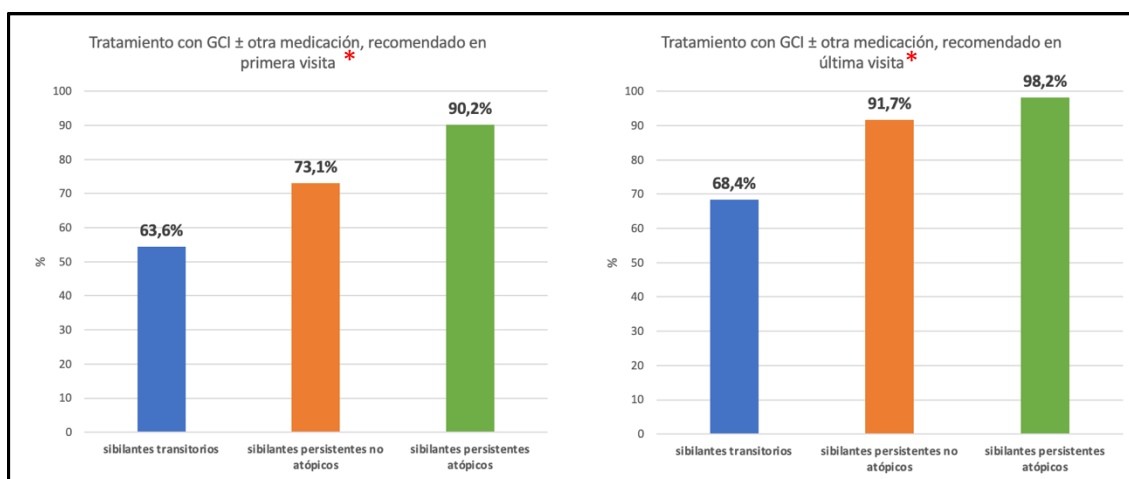


Figura 41. Tratamiento con GCI ± otra medicación, recomendado en primera y última visitas según fenotipos de Tucson.

▪ Otros tratamientos

Otros tratamientos recibidos a lo largo del seguimiento en la Unidad de Neumología Pediátrica han sido:

- Inmunoterapia: 13,9% de los sibilantes persistentes atópicos y ninguno de las otras dos categorías ($p < 0,001^*$).
- Azitromicina (> 2 semanas de tratamiento): 11,6% de los sibilantes transitorios, 14,8% de los persistentes no atópicos y 15,2% de los persistentes atópicos ($p = 0,714$).

- Vitamina D3: 3,9% de los sibilantes transitorios, 3,7% de los persistentes no atópicos y el 5,1% de los persistentes atópicos.
- Triamcinolona intramuscular: en 6 niños con sibilantes persistentes atópicos.
- Omalizumab subcutáneo: en 2 niños con sibilancias persistentes atópicas.

▪ Evolución según el fenotipo

El 58,2% con sibilancias persistentes atópicas y el 48,1% de persistentes no atópicas continúan seguimiento en la Unidad de Neumología Pediátrica. Todos los niños con sibilancias transitorias dejaron de ser controlados por la Unidad ($p < 0,001^*$) (Figura 42).

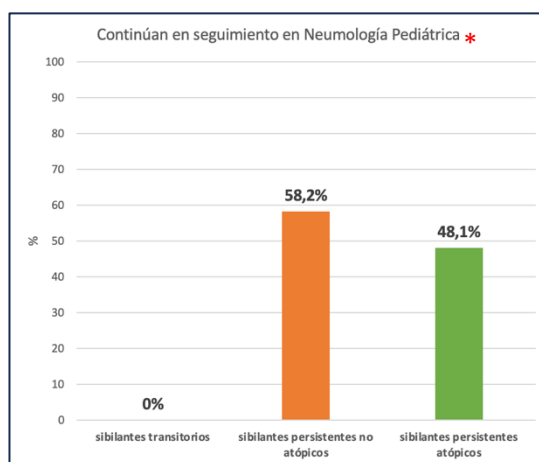


Figura 42. Pacientes que continúan seguimiento por fenotipos de Tucson.

▪ Evolución pacientes dados de alta (a Atención Primaria o Especializada)

Se desglosa la evolución de los pacientes dados de alta de Neumología Pediátrica a seguimiento en Atención Primaria y en Atención especializada en la Tabla 34.

Evolución al alta	Sibilancias transitorias		Sibilancias persistentes no atópicas		Sibilancias persistentes atópicas	
	n	%	n	%	n	%
Buena	82	98,8	6	75	23	56,1
Similar	0	0	2	25	6	14,6
Peor	0	0	0	0	11	26,8
No valorable (alta reciente)	1	0,2	0	0	1	2,5
Total	83	100	8	100	41	100

Tabla 34. Evolución de los pacientes dados de alta según fenotipos de Tucson.

De los pacientes dados de alta que se comportaron como sibilancias transitorias ninguno presentaba síntomas al finalizar el estudio. La edad de mejoría de la clínica por grupos de edad fue:

- Lactante (menor de 3 años): 12%.
- Preescolar (de 3 a 6 años): 77,1%.
- Escolar (de 6 a 11 años): 10,9%.

▪ **Profesional encargado del seguimiento al alta**

El seguimiento de los pacientes dados de alta se resume en la Tabla 35.

Profesional de seguimiento al alta	Sibilancias transitorias		Sibilancias persistentes no atópicas		Sibilancias persistentes atópicas	
	n	%	n	%	n	%
Pediatra AP	83	100	7	87,5	16	39
Médico AP	0	0	0	0	5	12,2
Alergología	0	0	0	0	11	26,8
Neumología adultos	0	0	1	12,5	5	12,2
Derivado a Neumología Pediátrica	0	0	0	0	4	9,7
Total	83	100	8	100	41	100

Tabla 35. Profesional encargado de seguimiento de los pacientes dados de alta según fenotipos de Tucson.

▪ **Evolución de los casos perdidos**

La evolución de los pacientes perdidos se resume en la Tabla 36.

Evolución casos perdidos	Sibilancias transitorias		Sibilancias persistentes no atópicas		Sibilancias persistentes atópicas	
	n	%	n	%	n	%
Buena	20	100	4	57,1	9	30
Similar	0	0	3	42,9	13	43,3
Peor	0	0	0	0	8	26,7
Total	20	100	7	100	30	100

Tabla 36. Evolución de los casos perdidos por fenotipos de Tucson.

▪ **Profesional encargado del seguimiento en los casos perdidos**

El seguimiento de los pacientes perdidos se resume en la Tabla 37.

Profesional seguimiento casos perdidos	Sibilancias transitorias		Sibilancias persistentes no atópicas		Sibilancias persistentes atópicas	
	n	%	n	%	n	%
Pediatra AP	19	95	6	85,7	18	60
Médico AP	1	5	0	0	5	16,7
Alergología	0	0	0	0	3	10
Neumología adultos	0	0	0	0	3	10
Derivado a Neumología Pediátrica	0	0	1	14,3	1	3,3
Total	20	100	7	100	30	100

Tabla 37. Profesional encargado de seguimiento de los pacientes perdidos según fenotipos de Tucson.

5. DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

Los sibilantes recurrentes y el asma son las afecciones más frecuentemente evaluadas en la Atención Especializada de la patología respiratoria pediátrica. La descripción de las características epidemiológicas, clínicas y fenotípicas de los pacientes con sibilancias en la infancia, controlados en la Unidad de Neumología Pediátrica del HUMS de Zaragoza, España, permitirá compararlas con las reportadas en otras poblaciones y detectar aspectos específicos que puedan influir en el pronóstico de la enfermedad.

5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

SEXO. En la población estudiada de sibilantes recurrentes o asma, predomina el sexo masculino (66,7%). Esta característica coincide con lo reportado en la literatura (55,98,132,137,172), con una prevalencia aumentada en varones hasta la edad escolar, que se iguala en ambos sexos en la adolescencia (desde los 11 a los 20 años) y que predomina en mujeres en la edad adulta, que además presentan exacerbaciones más graves (173). Este predominio de sibilancias en preescolares y escolares en varones se deba a que sus vías respiratorias son de menor calibre respecto al tamaño pulmonar comparado con mujeres y, además, su desarrollo es más tardío que en el sexo femenino (35,174), lo que les haría más vulnerables a los agentes externos desencadenantes de exacerbaciones.

ORIGEN ÉTNICO, GEOGRÁFICO Y PROCEDENCIA DE LA DERIVACIÓN. Los pacientes de este estudio, la mayoría de origen español, residen en pisos de zonas urbanas, hecho relacionado con el desarrollo de sibilancias en la infancia debido a factores ambientales, sociales y de estilo de vida que caracterizan a estas áreas (41–45). La población estudiada pertenece, en su mayoría, a los sectores de referencia del HUMS, situado en la provincia de Zaragoza, España. Fueron derivados principalmente por el Pediatra de Atención Primaria (76%) y, con menor frecuencia, tras valoración en un ingreso hospitalario.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ASMA. El 21,6% de los pacientes tenía al menos un progenitor con asma, siendo más frecuente en la madre que en el padre, sobre todo en el grupo de ≥ 6 años. Se ha determinado también en este estudio, que existe el doble de riesgo de padecer sibilantes persistentes atópicos si uno o ambos progenitores tienen asma ($p=0,025^*$), resultados similares a los descritos en otros estudios (55,98,101). El porcentaje de niños asmáticos que tienen uno o ambos padres asmáticos varía según los estudios, pero existe una clara

predisposición genética para el desarrollo de los sibilantes atópicos, siendo más evidente en etapas posteriores del desarrollo infantil, y posiblemente debido a interacciones entre los factores genéticos y ambientales acumulativos (47,48,83,101,172,175,176).

EXPOSICIÓN AL TABACO. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes analizados (33,5%) estaban expuestos al humo del tabaco, siendo más frecuente en niños con sibilancias persistentes no atópicas (44,4%), pero sin establecerse diferencias significativas. La exposición al humo de tabaco es común entre los niños asmáticos, con un alto porcentaje de estos niños viviendo con al menos un padre fumador (177,178). Esta exposición se asocia con una mayor severidad de los síntomas asmáticos, exacerbaciones más frecuentes, y un mayor riesgo de hospitalización (179–182). El humo del tabaco puede ser un factor de riesgo común para el desarrollo de los diferentes fenotipos de asma (34,53–55,183,184) aunque algunos estudios encontraron mayor impacto en aquellos con asma no atópica (177,178), sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas.

Este factor resulta de gran relevancia ya que se trata de una exposición que se puede abordar a nivel preventivo y evitarla en el domicilio mediante prevención primaria o con la deshabitación tabáquica de los convivientes de los pacientes.

EXPOSICIÓN A MASCOTAS EN DOMICILIO. Aproximadamente el 20% de los niños del estudio tiene animales domésticos, predominantemente aquellos con sibilancias persistentes no atópicas, con diferencias estadísticamente significativas. El tipo de animal más frecuente en los transitorios y persistentes atópicos era el perro; y el gato en los persistentes no atópicos. Esto sugiere que la presencia de un gato en el domicilio podría no estar asociado con los síntomas asmáticos en el grupo de persistentes no atópicos, observándose un efecto protector relacionado con la exposición temprana a los alérgenos del gato.

La presencia de animales domésticos en los primeros años de vida se ha descrito como un factor protector de asma a partir de los 6 años (55,98), aunque otros estudios lo asocian a mayor riesgo de sibilancias en edad escolar, especialmente en el caso de animales de pelo (55,185). El tipo de mascota en domicilio, ya sea gato o perro, y su asociación con el asma también ha sido objeto de estudio. Takkouche et al. (97) determinaron que el gato en el domicilio suponía un factor protector de sibilancias en la infancia y, en cambio, el perro un factor de riesgo. Estos hallazgos los argumentaban con la hipótesis de mayor tolerancia en los expuestos al gato a diferencia del perro, así como a una predisposición genética.

TIPO DE PARTO. En este estudio, la mayoría de pacientes nacieron por parto eutócico (73,1%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de parto y los diferentes fenotipos de sibilantes. Aunque la cesárea se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar asma infantil (41,57,58), la relación específica entre el tipo de parto y los distintos fenotipos de asma infantil aún no está claramente establecida.

LACTANCIA MATERNA. La alimentación con lactancia materna se ha postulado como factor protector de la enfermedad asmática (186–188). El 70,3% de los pacientes estudiados recibieron lactancia materna, sin encontrarse por grupos de edad o por fenotipos diferencias estadísticamente significativas. No se ha estudiado en este trabajo la relación entre la lactancia materna y el riesgo de desarrollar sibilantes en la infancia.

GUARDERÍA. Más de la mitad de los niños estudiados acudían o habían acudido a la guardería, sin diferencias significativas entre los 2 grupos de edad (< 6 años y ≥ 6 años). No se ha estudiado en este trabajo la relación entre la asistencia a guardería y el riesgo de desarrollar sibilantes en la infancia.

ALERGIA ALIMENTARIA. Los pacientes sensibilizados a alimentos presentan un mayor riesgo de sensibilización a inhalantes y de desarrollar asma (54,98,101–105). En este estudio la sensibilización alimentaria se presentó principalmente en el grupo de niños ≥ 6 años. Los alimentos con mayor frecuencia de sensibilización en la primera visita fueron el huevo y los frutos secos. Es relevante señalar que varios pacientes sensibilizados inicialmente a ciertos alimentos, como leche de vaca y huevo, lograron desarrollar una tolerancia adecuada a estos. Por otro lado, algunos pacientes evaluados a una edad temprana desarrollaron sensibilización a nuevos alimentos durante el seguimiento, siendo los frutos secos y las frutas los más prevalentes.

Al analizar la frecuencia de alérgicos a alimentos en los diferentes fenotipos de Tucson, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con este antecedente, especialmente en los niños con sibilancias persistentes atópicas, tanto en la primera, como en la última visita. Los niños con alergia alimentaria en la primera visita presentaron un riesgo casi 10 veces superior de evolucionar a este fenotipo, y en la última visita, este riesgo se redujo a aproximadamente 6,5 veces en comparación con aquellos que no tenían alergia alimentaria. No obstante, se identificaron casos de niños con alergias alimentarias que, a pesar de ser considerado un factor de riesgo para la persistencia de sibilancias, experimentaron resolución de la sintomatología respiratoria.

DERMATITIS ATÓPICA. El diagnóstico médico de dermatitis atópica se ha asociado a un mayor de riesgo de presentar sibilancias persistentes a los 6 años (34,55), así como de presentar sintomatología alérgica (2,141). En el presente estudio, existe un predominio en sibilancias persistentes atópicas respecto al resto, con un riesgo 2 veces superior de evolucionar a este fenotipo, en caso de estar presente este diagnóstico ($p=0,002^*$). Este dato es acorde a otros estudios publicados (106–108).

ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA (IPA). Se calculó el IPA en los niños < 3 años de la muestra, siendo positivo (tanto el de Castro-Rodríguez como el modificado por Guilbert) en aproximadamente un tercio de los niños, con resultados similares en el grupo total (35,3%) y por edades (35% de los < 6 años y 36% de los \geq 6 años).

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

EDAD DE INICIO. Para el grupo total, la edad media de inicio de los sibilantes fue 15,57 meses \pm 21,51, y para los diferentes fenotipos, la media o mediana fue: sibilantes transitorios 11,31 meses \pm 10,03; persistentes no atópicos de 12 meses (RIC 5 meses-22 meses); y persistentes atópicos 24,08 meses \pm 25,96. Estos datos coinciden con lo descrito en la literatura, iniciándose los persistentes atópicos más tardíamente que los otros 2 fenotipos (47,131,189).

EXACERBACIONES RESPIRATORIAS. En este estudio, las exacerbaciones se producen principalmente en las estaciones de otoño-invierno-primavera, lo que refleja la gran influencia de las infecciones respiratorias como causa de las mismas, tal y como se describe en la literatura (190).

SÍNTOMAS. La mayoría de pacientes del estudio (71,10%) presentaban cuadro catarral previo y posteriormente disnea en las exacerbaciones asmáticas o bronquitis agudas, con un claro predominio en < 6 años (84,8%) comparado con los \geq 6 años (64,4%) ($p<0,001^*$). Por fenotipos se confirman estos hallazgos, ya que es casi el doble de frecuente esta clínica en sibilancias transitorias que en fenotipos persistentes (84% para fenotipos transitorios y 48,2% y 54,4% para persistentes no atópicos y atópicos, respectivamente) ($p<0,001^*$).

FRECUENCIA DE EXACERBACIONES. Una mayor frecuencia de episodios de sibilancias, dato incluido en la escala PIAMA (107), ha sido asociada con una mayor probabilidad de persistencia de la enfermedad (55,131), lo que podría ayudar al clínico a predecir la evolución de los enfermos. Los pacientes de este estudio presentaban una mayor frecuencia de exacerbaciones

relatadas en la primera visita (47,30% tenían > 1 crisis/4-5 semanas) comparado con la última (2,80% tenían > 1 crisis/4-5 semanas), hecho que se traduce en un mejor control de la enfermedad tras el seguimiento en la Unidad.

SINTOMATOLOGÍA INTERCRISIS. El 23,3% de la muestra total presentaba sintomatología intercrisis en primera visita, siendo la tos el síntoma predominante (53,70%). Los niños < 6 años, a pesar de tener más episodios que los niños mayores, tenían con menos frecuencia síntomas intercrisis, hecho que traduciría una inflamación transitoria relacionada con las infecciones respiratorias y no una inflamación bronquial crónica como pasaría en niños escolares con alergias a inhalantes, tal y como describen algunos autores (191,192).

En este estudio, analizando la presencia de síntomas nocturnos por fenotipos, existen diferencias significativas entre ellos ($p < 0,001^*$), siendo más frecuente en aquellos con sibilancias persistentes (40,7% en no atópicos y 27,8% de los atópicos) que en transitorios (5,8%), hallazgo también descrito por otros autores (168).

Otra característica clínica según el fenotipo, la encontramos en los síntomas con el ejercicio, hallazgo presente en la primera visita en el 19,6% de los niños con sibilancias persistentes atópicos, el 33,3% de los no atópicos y en el 1% de los transitorios; pasando al 15,2%, el 7,4% y el 0% en la última visita, respectivamente. Este hecho denota que, en el grupo de pacientes atópicos estudiados, los síntomas con el ejercicio se controlan peor que el resto de síntomas intercrisis.

La sintomatología de RCE en la muestra fue más frecuente en \geq de 6 años (12,9%) comparado con los < 6 años (0,7%) y en el fenotipo de sibilancias persistentes atópicas, de forma estadísticamente significativa. A pesar de la mejoría de la sintomatología asmática durante el seguimiento, destaca un incremento de síntomas de RCE al final del estudio (duplicando la frecuencia respecto al inicio, pasando de 12,9% a 29,5%).

HOSPITALIZACIONES POR SIBILANCIAS. El 48,9% de los pacientes del estudio habían precisado hospitalización, al menos en una ocasión, por exacerbación respiratoria, la mayor parte entre los 12 y los 36 meses de vida (38,7%), factor relacionado con una persistencia de los episodios de sibilancias en la edad escolar (7,193). Tan solo el 5,9% habían precisado ingreso en UCI. En el estudio realizado por Asseri et al. (169) se describe el antecedente de hospitalización, especialmente en la UCI, como factor asociado a desarrollo de asma mal controlada.

El VRS ha sido ampliamente implicado en la presencia de episodios recurrentes de sibilancias en la infancia, así como en la persistencia de asma en niños de mayor edad (81,194). En este estudio, el VRS fue el virus más frecuente responsable de los episodios de exacerbación en todos los grupos. Sin embargo, en algunos centros fuera de Zaragoza, solo se realizó el test para VRS y no para otros virus en las muestras de ANF. En el HUMS de Zaragoza, donde se concentraron la mayoría de los ingresos, se estudiaron los virus de la gripe A y B, el VRS, el metapneumovirus y el parainfluenza, lo que podría haber llevado a una infraestimación de otros virus causantes de exacerbaciones, como el rinovirus o el adenovirus. Además, existen virus sin test de detección disponibles, lo que sugiere que algunas exacerbaciones de etiología viral podrían no haber sido identificadas. La mayor parte de los ingresos ocurrieron entre septiembre y diciembre, lo que apoya la hipótesis de una etiología vírica; y según los fenotipos, en los sibilantes transitorios se produjeron con más frecuencia en diciembre, en los persistentes no atópicos en noviembre y marzo, y en los persistentes atópicos en septiembre y mayo. Este predominio de ingresos en septiembre y mayo de los persistentes atópicos podría relacionarse con el desencadenante alérgico primaveral y/o la infección por rinovirus típica de esos meses del año.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. La realización de pruebas de imagen, en especial la radiografía de tórax, es una herramienta comúnmente utilizada en la valoración de los pacientes con sibilancias en la Unidad de Neumología Pediátrica, con el fin de descartar otras patologías que cursen con síntomas obstructivos de la vía aérea (41). Se ha realizado radiografía de tórax al 85,5% de los pacientes, especialmente en < 6 años, siendo normales en casi el 60% de los casos. En caso de alteración, el hallazgo más frecuente fue el de peribronquitis, dato acorde a la bibliografía existente (195). Se amplió estudio radiológico con TC en 9 pacientes (2%), que presentaban mala evolución clínica o alteraciones relevantes en la radiografía de tórax. De las 9 TC realizadas, 6 presentaban alteraciones asociadas a asma o sibilancias recurrentes en la infancia, como atrapamiento aéreo y atelectasias (195).

La presencia de sensibilización alérgica se ha estudiado en numerosas ocasiones y su relación con los fenotipos y la evolución de los pacientes (123,131,136). En este estudio se realizaron pruebas cutáneas de sensibilización al 64,7% de los pacientes, siendo el 47,30% de éstas positivas a neuroalérgenos. El alérgeno inhalante con sensibilización más frecuente en el grupo total fueron las gramíneas, seguido de hongos (*alternaria*), árboles y epitelio de animales; y en < 6 años, el alérgeno más frecuentemente sensibilizado fueron los ácaros del polvo. En la Comunidad de Aragón, el orden de mayor a menor prevalencia de sensibilización son los pólenes de gramíneas (52%), del plátano de sombra (35%) y del olivo (28,6%) (196). Una proporción de

niños del estudio con sibilancias transitorias (15,8%) presentaron sensibilización a inhalantes en la primera visita, lo que permite concluir que, a pesar de que la sensibilización a alérgenos inhalantes es un factor de riesgo para el desarrollo de asma, no constituye una condición determinante o excluyente para su aparición.

En la práctica habitual de la Unidad de Neumología Pediátrica, en los pacientes con sibilantes recurrentes o asma, se realiza estudio analítico con determinación de hemograma, IgE total e Inmunoglobulinas A, M y G. El nivel de eosinófilos en sangre periférica se ha relacionado con la persistencia de los episodios de sibilancias en niños (197–200). Se ha considerado un porcentaje de eosinófilos en sangre > 4%, al igual que en el IPA de Castro-Rodríguez (135), para considerarlo como marcador de atopia. En la muestra del estudio, el valor medio porcentual de eosinófilos del total de la muestra fue de $4,79\% \pm 3,84$, siendo más alto en ≥ 6 años ($3,52\% \pm 2,89$ en < 6 años y $5,5\% \pm 4,12$ en ≥ 6 años), lo que sugiere que la atopia podría volverse más evidente a medida que los niños crecen.

La elevación de la IgE total en sangre, con un punto de corte > 100 UI/ml, está asociado a sensibilización a neuroalérgenos y a persistencia de sibilancias (136,201,202). El nivel medio de IgE total en sangre de los pacientes de este estudio fue de $233,07 \text{ UI/mL} \pm 575,59$, siendo más alta en el grupo de ≥ 6 años ($54,12 \text{ UI/ml} \pm 90,58$ en < 6 años y $323 \text{ UI/ml} \pm 686,42$ en ≥ 6 años). Esto respalda lo anteriormente citado con lo eosinófilos en sangre, que la alergia se vuelve más evidente en los niños mayores escolares y adolescentes.

Las IgE específicas más elevadas del InmunoCAP[®] fueron las de las gramíneas, seguido de los hongos, lo que concuerda con los resultados obtenidos en los prick test de la muestra.

En este estudio se dispuso de valores de función pulmonar mediante espirometría forzada en 182 pacientes, estando la media de todos sus parámetros (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75%) por encima del valor normal (Z-score > -1,64) y sin apenas modificaciones de los resultados entre la primera y la última visita, y sin progresión hacia un patrón obstructivo bronquial en los 5 años de seguimiento.

Se realizó prueba broncodilatadora mediante espirometría forzada al 80,8% de los pacientes en edad escolar/adolescente (edad en la que existe, y se puede aplicar, una estandarización de la positividad de la prueba), de los cuales el 57,5% presentó un resultado positivo ($FEV1 \geq 12\%$). Aunque en la muestra del estudio se ha hecho a la gran mayoría de niños mayores, se ha de intentar confirmar siempre el diagnóstico de asma con la prueba broncodilatadora a pesar de tener una sensibilidad baja (0.35–0.36) (203,204).

TRATAMIENTO. El tratamiento de mantenimiento más frecuentemente recomendado antes del inicio de la valoración en la Unidad de Neumología Pediátrica fueron los GCI, tanto en monoterapia como combinados con otros fármacos, con una frecuencia similar en dosis bajas y medias. El 45,8% de los pacientes remitidos no estaban tomando ningún tipo de tratamiento de mantenimiento (escalón 1, GEMA 4.3), lo que hace sospechar que el cumplimiento de las recomendaciones para el niño asmático en Atención Primaria es menor de lo deseable (205,206), debido probablemente a la sobrecarga asistencial de los pediatras, las desigualdades socioeconómicas de la población atendida y el perfil de los pacientes, originando variabilidad en la práctica clínica y una atención subóptima.

Los GCI fueron el grupo de fármacos más recomendado en todos los grupos tras la valoración en la Unidad; sin embargo, en los pacientes catalogados como sibilancias transitorias, si bien los GCI fueron el tratamiento más prescrito, se recomendó con más frecuencia ARLT en comparación con los demás fenotipos. Tras la valoración inicial, en niños ≥ 6 años, el escalón más recomendado de la GEMA 4.3 fue el escalón 4 (35,7%), mientras que en niños < 6 años, el escalón 2 fue el más frecuente (31,7%, $p=0,008^*$). Este patrón sugiere que los pacientes más jóvenes requirieron menos tratamiento que los niños mayores.

Al analizar por fenotipos, los niños con sibilancias transitorias precisaron un tratamiento menos intensivo (más frecuente el escalón 2 de la GEMA 4.3), hallazgo similar al observado en los niños < 6 años. En consecuencia, dentro del grupo de niños ≥ 6 años, aquellos que precisaron menos tratamiento mostraron una evolución más favorable, con tendencia a la resolución de los síntomas. Por tanto, se puede concluir que los pacientes con síntomas menos intensos al inicio del estudio requirieron un escalón de tratamiento más bajo, con una evolución hacia la resolución de los episodios de sibilancias, comportándose como sibilancias transitorias.

En la última visita, aumentó el número de niños a los que se recomendó tratamiento sintomático (escalón 1 de la GEMA 4.3) debido a la mejoría de la sintomatología. En niños < 6 años, el escalón 1 de la GEMA 4.3 se pautó en menor proporción en la última visita en comparación con el total y con los niños ≥ 6 años, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Este dato podría deberse a que en los niños más pequeños no se ha producido aún la mejoría típica de los episodios de sibilancias que se observa a partir de los 6 años. Es relevante señalar que no se encontraron niños < 6 años clasificados como asma grave en la última visita. En el grupo de ≥ 6 años, los pacientes con sibilancias persistentes atópicas necesitaron más frecuentemente tratamiento que los de otros fenotipos, siendo más frecuente el escalón 4 de la GEMA 4.3.

Existen diferencias significativas respecto a la necesidad de GCI en la última visita ($p < 0,001$ *), siendo menor en el grupo de sibilancias transitorias en comparación con las persistentes.

En relación con el uso de azitromicina en sibilancias desencadenadas por infecciones respiratorias en niños preescolares, se ha sugerido que su uso precoz reduce el riesgo de desarrollar infecciones severas de vías respiratorias inferiores (207). El uso intermitente de azitromicina ha demostrado ser más útil en niños con sibilancias intermitentes que presentan un IPA negativo (208). En el presente estudio, el uso de azitromicina (así como el de vitamina D3) fue similar en los diferentes grupos.

El 4,8% de los pacientes recibieron inmunoterapia, todos ellos ≥ 6 años y con sibilancias persistentes atópicas, como parte del tratamiento prescrito y supervisado en la Unidad de Alergología Pediátrica.

Respecto a la tolerancia al tratamiento, el fármaco con el que se ha observado mayor incidencia de efectos adversos en la muestra fue el montelukast ($n=20$). Pese a tratarse de un fármaco seguro se han descrito la aparición de RAM relacionadas con su uso en la práctica clínica habitual que no habían sido observadas anteriormente. En varios estudios publicados, las RAM más frecuentes en la población pediátrica han sido los trastornos del sueño relacionados con la fase REM, como las pesadillas (209). Sin embargo, en los pacientes revisados, el síntoma predominante fue el insomnio, observado en otras series de casos más frecuentemente en adultos. Algunas publicaciones reflejan una incidencia de alteraciones neuropsiquiátricas del 62,4 % en sus pacientes, con impacto de en la calidad de vida de los afectados (210). Una de las RAM descritas con más frecuencia en niños es la cefalea, tal y como refleja la serie de Callero-Viera et al. (211). Sin embargo, en el conjunto de pacientes revisados ningún paciente ha presentado este síntoma. También se ha descrito en población pediátrica la ideación suicida (210), que tampoco ha sido objetivada en ninguno de los pacientes del estudio. Cabe destacar que dos niños, de 7 y 11 años, presentaron parestesias y sensación de hormigueo de extremidades, síntoma descrito en población adulta (212) pero nunca antes en niños.

Existen diversas posibles causas relacionadas con el incremento de estas RAM tras la comercialización del fármaco montelukast, como pueden ser un perfil diferente de los pacientes en población real, una mayor atención de las familias en la observación de la aparición de las mismas o un efecto sinérgico con otros fármacos utilizados en el tratamiento de base del asma (213). En los pacientes incluidos en este estudio, el 55% estaban tomando concomitantemente otros medicamentos para el control del asma. Atendiendo al período de tiempo de latencia desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo de los síntomas, oscila desde pocos días hasta

18 meses. Existe la posibilidad de que en algunos pacientes se haya retrasado la asociación del tratamiento con los síntomas (especialmente en el caso de trastornos del sueño como las pesadillas, ya que son eventos que aparecen con frecuencia en población pediátrica sana). La mejora y desaparición de la sintomatología tras la finalización del tratamiento con ARLT sugiere una relación causal entre el tratamiento con montelukast y los síntomas de los pacientes. Sin embargo, hubo un paciente que presentó posteriormente episodios recurrentes de dolor abdominal, y no se pudo afirmar que este síntoma fuese debido al tratamiento con montelukast.

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES. La evolución en la mayoría de los pacientes de este estudio fue favorable (69,4%), mientras que el 4,1% presentó un empeoramiento de los síntomas. El 64,3% fueron dados de alta debido a la mejoría clínica mantenida, excepto aquellos derivados a otras consultas. Un 7,1% presentó un empeoramiento clínico, y el 12,2% de los casos no se pudo seguir debido a cambios de residencia o seguimiento en la sanidad privada. En el grupo de < 6 años, el 65,3% no presentó episodios de sibilancias en el año anterior, lo que refuerza el carácter transitorio de estos episodios. Por su parte, los niños \geq 6 años con sibilancias transitorias mostraron una evolución favorable tras la valoración final. En cambio, los niños con sibilancias persistentes atópicas y no atópicas no presentaron una evolución tan favorable, con mejoría en más de la mitad, pero con mantenimiento o empeoramiento de la sintomatología en el resto, lo que se correlaciona con una mayor necesidad de tratamiento al final del período de seguimiento.

5.3 CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

CLASIFICACIÓN SEGÚN SIBILANCIAS INDUCIDAS POR VIRUS O POR MÚLTIPLES DESENCADENANTES. Se incluyó en esta clasificación fenotípica a los pacientes revisados que todavía no habían cumplido 6 años y que, por lo tanto, no podían todavía clasificarse según los fenotipos de Tucson (analizables hasta la edad de 11-12 años) (131). En la primera visita, el fenotipo más frecuente fue el de “sibilancias inducidas por virus” (76,2%), siendo del 96,7% al final de la revisión. Esto demuestra el posible cambio de fenotipo a lo largo del tiempo que se describe en la literatura (214), cambiando en este estudio predominantemente de “sibilancias por múltiples desencadenantes” a “inducidas por virus”. Cabe destacar que un alto porcentaje de los pacientes (43,7%) presentaron resolución de sus sibilancias al final de la revisión.

CLASIFICACIÓN SEGÚN FENOTIPOS DE TUCSON. En esta clasificación se incluyen a los pacientes \geq 6 años que habían llegado a una edad suficiente como para poderlos fenotipar según Tucson

(131,215), El 35,8% (n=103) de los niños había evolucionado a “sibilancias transitorias”, el 9,4% (n=27) a “persistentes no atópicas” y el 54,8% (n=158) a “persistentes atópicas”. Esta distribución de frecuencias no se corresponde con la descrita en la cohorte de Tucson (131,215), de 40-60% para las sibilancias transitorias, 20% para las persistentes no atópicas y 20% para las persistentes atópicas. En la muestra estudiada existe un predominio de sibilancias persistentes atópicas, con un porcentaje menor del descrito en los otros dos fenotipos. Es posible que esta diferente distribución fenotípica se deba a que no se trata de un estudio en población real reclutada al nacimiento, sino de un estudio realizado en pacientes procedentes de una Consulta Especializada, donde los niños más pequeños que no requieren exploraciones complementarias específicas y que presentan menor gravedad, van a ser controlados por su Pediatra de Atención Primaria.

En el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 fenotipos de Tucson en cuanto a datos epidemiológicos como el sexo, el tipo de vivienda, el tabaquismo pasivo, la presencia de animales domésticos, el tipo de parto o el tipo de lactancia, sin embargo, un mayor porcentaje de niños con sibilancias persistentes tiene antecedentes familiares de asma: 14,6% en los sibilantes transitorios, 25,9% en los persistentes no atópicos y 29,1% en los persistentes atópicos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,025^*$). En este estudio, el riesgo de padecer sibilantes persistentes atópicos en los pacientes con antecedentes familiares de asma, en al menos uno de los progenitores, fue del doble comparado con los otros 2 fenotipos (RR 2,02; IC 95%: 1,14-3,57) ($p=0,015^*$). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilización alérgica a alimentos, dando 9 veces más riesgo de desarrollar sibilantes persistentes atópicos si presentan este antecedente en la primera visita (9,92; IC 95%: 2,95-33,34) ($p<0,001^*$) o 6 veces más riesgo si lo presentan en la última visita (6,40; IC 95%: 2,17-18,84) ($p<0,001^*$); y en el antecedente de dermatitis atópica, dando 2 veces más riesgo de padecer sibilancias persistentes atópicas en los pacientes con esta comorbilidad.

Analizando las variables clínicas, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para los síntomas en agudizaciones entre los 3 fenotipos. Los sibilantes persistentes no atópicos presentaban con más frecuencia síntomas intercrisis relatados en la primera y última visita; y síntomas con el ejercicio y nocturnos en la primera visita; y los sibilantes persistentes atópicos presentaban con más frecuencia síntomas con el ejercicio en la última visita y de RCE en la primera y última visita, siendo estos resultados estadísticamente

significativos. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de ingresos hospitalarios según el fenotipo de Tucson.

De las exploraciones complementarias realizadas, hasta el 15,8% de los sibilantes transitorios tuvieron sensibilización alérgica a algún neuroalérgeno y ninguno en los persistentes no atópicos. Las sensibilizaciones más frecuentes en los persistentes atópicos fueron a las gramíneas, hongos y árboles. Los parámetros espirométricos muestran una media de Z-score dentro de la normalidad, con prueba broncodilatadora positiva en el 57,1% de los pacientes con sibilantes persistentes no atópicos y en el 61,8% de los atópicos.

En relación al tratamiento de mantenimiento administrado, destacamos la ausencia de éste en el momento de la derivación a la Unidad de Neumología Pediátrica en el 57,3% de los transitorios, el 51,9% de los persistentes no atópicos y el 44,9% de los atópicos. Se desconocen los motivos por los cuales obtenemos estos datos, pero como se ha comentado anteriormente, podría estar debido a un menor cumplimiento de las recomendaciones para el niño asmático en Atención Primaria (205,206) o por falta de herramientas para ello, como la espirometría forzada y/o los test cutáneos. Los pacientes derivados desde Atención Primaria que recibían tratamiento, tenían prescrito con más frecuencia los CGI en monoterapia o asociado a otra medicación, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos. Tras valoración en la primera visita, el 85,4% de los transitorios, el 96,3% de los persistentes no atópicos y el 96,8% de los persistentes atópicos recibió algún tratamiento de mantenimiento; pasando al 54,4%, 73,1% y 90,2% respectivamente, en la última visita, siendo estos resultados estadísticamente significativos. El fármaco controlador más frecuentemente empleado en todos los fenotipos fue el CGI, en monoterapia o asociado a otra medicación.

Los pacientes dados de alta de la Unidad de Neumología Pediátrica han presentado buena evolución el 98,8% de los sibilantes transitorios, el 75% de los persistentes no atópicos y el 56,1% de los atópicos, precisando estos últimos valoración por Atención Especializada (Neumología pediátrica, Neumología de adultos o Alergología) en el 48,7% de los niños. El 100% de los transitorios y el 87,5% de los persistentes no atópicos dados de alta de la Unidad se controlaron posteriormente por su Pediatra de Atención Primaria.

La evolución fenotípica de los niños desde la primera visita al final del estudio ha sido estable, sin cambio de fenotipo en el 39,6% de los casos. El cambio más frecuente ha sido de sibilancias inducidas por virus a transitorias (29,9%). También han evolucionado a sibilancias persistentes algunos casos que se comportaban inicialmente como inducidas por virus (1,4% a persistentes

no atópicas y 13,9% a persistentes atópicas). De las sibilancias por múltiples desencadenantes en primera visita, ha sido más frecuente la evolución a persistentes atópicas (n=29), aunque también han evolucionado algunos pacientes a transitorias (n=8) y a persistentes no atópicas (n=5). En esta evolución se aprecia que la mayor parte de los niños con sibilancias inducidas por virus suelen evolucionar a resolución de las mismas (transitorias). En el caso de presentar otros síntomas sugestivos de sensibilización alérgica y comportarse como múltiples desencadenantes la evolución más probable es a sibilancias persistentes atópicas.

6. CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

Los niños afectados de sibilantes recurrentes o asma controlados en la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España:

- 1) Presentan características epidemiológicas similares a las que se describen en la literatura, como el predominio del sexo masculino, residir en zona urbana, tener al menos un familiar de primer grado con asma, estar expuesto al tabaco en domicilio y presentar otras comorbilidades como alergia alimentaria o dermatitis atópica.
- 2) Inician la enfermedad antes de los 2 años de edad y tienen exacerbaciones intermitentes de predominio en los meses de otoño-invierno relacionadas con cuadros catarrales.
- 3) Tienen como sensibilización alérgica más frecuente la del polen de las gramíneas, lo que coincide con las prevalencias de sensibilización en la Comunidad Autónoma de Aragón.
- 4) Tienen los valores espirométricos normales, sin variaciones entre el inicio y el final del estudio; con una prueba broncodilatadora que pudo diagnosticar funcionalmente de asma, a más de la mitad de los pacientes en edad escolar/adolescente.
- 5) Utilizan, de forma más habitual, corticoide inhalado como tratamiento de mantenimiento; y más de 2/3 de los pacientes presentaron buen control de la enfermedad al final del periodo de estudio.
- 6) Presentan diferencias estadísticamente significativas entre los niños pequeños y mayores de 6 años, siendo más frecuente, en estos últimos, la sensibilización a alimentos, los síntomas recortados, un mayor intervalo de tiempo entre episodios, más síntomas intercrisis, más síntomas de RCE y mayores escalas de tratamiento de mantenimiento.
- 7) Predomina el fenotipo de “sibilantes inducidos por virus” en los niños pequeños y el “persistente atópico” en los mayores.
- 8) Presentan diferencias estadísticamente significativas entre los categorizados según los fenotipos de Tucson, destacando en los “persistentes atópicos”, un inicio de la enfermedad más tardío, el antecedente de padre y/o madre asmáticos, y la coexistencia con otras enfermedades alérgicas.

- 9) Tienen 2 veces más riesgo de padecer “sibilantes persistentes atópicos” si el padre y/o la madre padecen asma; y tienen 2 y 9 veces más riesgo si el paciente asocia dermatitis atópica o alergia alimentaria, respectivamente.

7. BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Jablonski S. Syndrome: Le mot de jour. *Am J Med Genet.* 1991;39(3):342-6.
2. Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr.* 2007;67(3):253-73.
3. Comité ejecutivo de la GEMA. GEMA 5.3. Guía española para el manejo del asma [Internet]. Luzan 5 Health Consulting SA; 2023. Disponible en: www.gemasma.com.
4. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25(1):1-17.
5. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):888-94.
6. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: Incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax.* 1992;47(7):537-42.
7. Cobos N, Pérez-Yarza E. Tratado de Neumología Infantil. 2º ed. Majadahonda (Madrid): Ergon;2009. p 645-713.
8. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997;52(11):946-52.
9. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G OA. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol.* 1998;0496:57-8.
10. Kelly WJW, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MCF, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(1):26-30.
11. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood [Internet]. ISAAC. [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://isaac.auckland.ac.nz/>.
12. García-Marcos L, Blanco Quirós A, García Hernández G, Guillén-Grima F, González Díaz C, Carvajal Ureña I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2004;59(12):1301-7.

13. Aguinaga I, Arnedo A, Bellido J, Guillen F MM. Prevalencia de los síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Estudio ISAAC. *Med Clin*. 1999;112(5):171-5.
14. Operaciones estadísticas de salud [Internet]. Instituto Nacional de Estadística (INE). [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm
15. Encuesta Nacional de Salud. Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución diagnosticadas por un médico por sexo y grupo de edad (asma). [Internet]. Instituto Nacional de Estadística (INE). [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419/a2006/p01/&file=pcaxis>.
16. Monzó Asensi MT. Impacto del asma en la infancia y adolescencia. Historia natural del asma. Determinantes del asma [Internet]. Cursos de formación Continuum. 2016 [consultado 12 de septiembre de 2019]. p. 1-23. Disponible en: <http://continuum.aeped.es>
17. Stewart J, Levine SEW. The role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes: Are we getting closer? *Ann Intern Med*. 2010;152(4):232-7.
18. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: Changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):9-22.
19. Comité ejecutivo de la GEMA. GEMA 4.3. Guía española para el manejo del asma [Internet]. Madrid: Luzan 5, SA; 2018. Disponible en: https://www.semg.es/images/documentos/docs_varios/GEMA_43.pdf.
20. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci J V., Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2 SUPPL.):2-17.
21. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):451-62.
22. Grainge CL, Lau LCK, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2006-15.
23. O'Byrne PM, Inman MD. Airway Hyperresponsiveness. *Chest*. 2003;123(3):411S-416S.

24. Haggmolen Of Ten Have W, Van Den Berg NJ, Van Der Palen J, Bindels PJE, Van Aalderen WMC. Validation of a single concentration methacholine inhalation provocation test (SCIPT) in children. *J Asthma*. 2005;42(6):419-23.
25. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1178-87.
26. de Blic J, Drummond D. Asma infantil y del lactante. *EMC - Pediatría*. 2022;57(1):1-17.
27. Pijnenburg MW, Frey U, De Jongste JC, Saglani S. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2100731.
28. Chung HL. Asthma in childhood: A complex, heterogeneous disease. *Korean J Pediatr*. 2011;54(1):1-5.
29. Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Korta Murua J. Sibilancias recurrentes en menores de tres años: evidencias y oportunidades. *An Pediatr*. 2008;69(4):369-82.
30. del Río-Navarro BE, Hidalgo-Castro EM, Sienna-Monge JLL. Asma (Asthma). *Pediatr Patient Educ*. 2021;66:3-33.
31. Úbeda Sansano M, Murcia García J, Castillo Laita JA. Tratamiento de las sibilancias recurrentes/asma en el niño menor de 3 años de edad. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11(41):97-120.
32. Crespo MP. Abordaje integral del asma en la infancia y adolescencia [Internet]. *Cursos de formación Continuum*. 2016 [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://continuum.aeped.es>
33. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J*. 2008;32(3):585-92.
34. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M MW. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates*. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-8.
35. Merkus PJFM, Ten Have-Opbroek AAW, Quanjer PH. Human Lung Growth: A Review. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:383-97.
36. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect*.

- 2010;118(2):284-90.
37. Lau N, Norman A, Smith MJ, Sarkar A, Gao Z. Association between Traffic Related Air Pollution and the Development of Asthma Phenotypes in Children: A Systematic Review. *Int J Chronic Dis*. 2018;2018:1-12.
 38. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, Ramos Vieira E. Motor vehicle air pollution and asthma in children: A meta-analysis. *Environ Res*. 2012;117:36-45.
 39. García-Marcos L. Genes, medio ambiente y asma. *An Pediatr Monogr*. 2004;2(1):9-29.
 40. Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: A systematic review with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(6):509-18.
 41. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):1-17.
 42. Mudau R, Voyi K, Shirinde J. Prevalence of Wheezing and Its Association with Environmental Tobacco Smoke Exposure among Rural and Urban Preschool Children in Mpumalanga Province, South Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(4):469.
 43. Rodriguez A, Vaca MG, Chico ME, Rodrigues LC, Barreto ML, Cooper PJ. Rural to urban migration is associated with increased prevalence of childhood wheeze in a Latin-American city. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):1-10.
 44. Gern JE. The Urban Environment and Childhood Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):545-9.
 45. Rodriguez Alvarado RA. (2019). Urbanisation and childhood asthma in a developing region of Latin-America: a cross-sectional analysis in northeastern Ecuador. [Tesis doctoral. University of London].
 46. Moffatt MF, Phil D, Gut IG, Ph D, Demenais F, Strachan DP. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1211-21.
 47. Henderson J, Granell R, Heron J, Sheriff A, Simpson A, Woodcock A, 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(11):974-80.
 48. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does Environment Mediate Earlier Onset of

- the Persistent Childhood Asthma Phenotype? *Pediatrics*. 2004;113(2):345-50.
49. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: A meta-analysis. *PLoS One*. 2010;5(4).
 50. Castro-Rodríguez JA, Forno E, Rodríguez-Martínez CE, Celedón JC. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1111-22.
 51. van der Mark LB, van Wonderen KE, Mohrs J, van Aalderen WMC, ter Riet G, Bindels PJE. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: Development of a clinical asthma prediction score. *Prim Care Respir J*. 2014;23(1):52-9.
 52. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr*. 2009;168(8):897-905.
 53. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.
 54. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Kuusela AL, Ashorn P. Wheezing in early life and asthma at school age: Predictors of symptom persistence. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(4):225-9.
 55. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy*. 2017;10:83-98.
 56. Continente X, Arechavala T, Fernández E, Pérez-Ríos M, Schiaffino A, Soriano JB, et al. Burden of respiratory disease attributable to secondhand smoke exposure at home in children in Spain (2015). *rev Med (Baltim)*. 2019;123:34-40.
 57. Kyvsgaard JN, Brustad N, Hesselberg LM, Vahman N, Thorsen J, Schoos AMM, et al. Key risk factors of asthma-like symptoms are mediated through infection burden in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(3):684-94.
 58. Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean Section and Risk of Severe Childhood Asthma: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2008;153(1):112-7.
 59. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*.

- 2008;38(4):629-33.
60. Jaakkola JJK, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118 (4):823-30.
 61. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001596.
 62. Mu M, Ye S, Bai MJ, Liu GL, Tong Y, Wang SF, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: A systematic review and meta-analysis. *Hear Lung Circ*. 2014;23(6):511-9.
 63. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. 2001;139(2):261-6.
 64. Lodge C, Tan D, Lau M, Dai X, Tham R, Lowe A, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2015;104:38-53.
 65. Brew BK, Allen CW, Toelle BG, Marks GB. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(6):507-18.
 66. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: Systematic review and meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;179(10):1153-67.
 67. Kenmoe S, Bowo-Ngandji A, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Mahamat G, et al. Association between early viral LRTI and subsequent wheezing development, a meta-analysis and sensitivity analyses for studies comparable for confounding factors. *PLoS One*. 2021;16:1-16.
 68. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Åberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2006;61(4):447-53.
 69. Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, Van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):733-40.

70. Ramírez Hernández M. (2013). Estudio de las sibilancias en la infancia en Cartagena desde la perspectiva del estudio internacional de sibilancias en lactantes. [Tesis doctoral, Universidad de Murcia].
71. Ochoa C, Vázquez A. Day-care center attendance and risk of Asthma. A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(6):578-84.
72. Ball TM, Castro Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *New Engl J Medicine*. 2000;24(343):538-43.
73. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):314-21.
74. Devulapalli CS, Carlsen KCL, Håland G, Munthe-Kaas 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(1):8-13.
75. Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E et al. Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1398-407. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1398-407.
76. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
77. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. 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(5):1501-7.
78. 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(2):137-41.
79. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shamhari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(5):386-92.
80. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Fonseca-Aten M, Gómez AM, Jafri HS, et al. Asthma

- and respiratory syncytial virus. New opportunities for therapeutic intervention. *An Pediatr*. 2004;61(3):252-60.
81. Shi T, Ooi Y, Zaw EM, Utjesanovic N, Campbell H, Cunningham S, et al. Association between respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in early life and recurrent wheeze and asthma in later childhood. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 7):S628-33.
 82. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):820-6.
 83. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):571-7.
 84. Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(5):249-51.
 85. Edwards MR, Regamey N, Vareille M, Kieninger E, Gupta A, Shoemark A, et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):797-806.
 86. Corne J, Marshall C, Smith S. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and nonasthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Pediatrics*. 2003;359:831-4.
 87. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates. *N Engl J Med*. 2007;357:1487-95.
 88. Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skytt NL, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: Prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010;341(7776):770.
 89. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: Design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials*. 2004;25(3):286-310.
 90. Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, et al. Evaluation of

- the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):152-6.
91. Erbas B, Lowe AJ, Lodge CJ, Matheson MC, Hosking CS, Hill DJ, et al. Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hayfever. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(3):337-43.
 92. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB, Car NG, Belousova EG, Leüppi JD, et al. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):455-9.
 93. Salo PM, Arbes SJ, Sever M, Jaramillo R, Cohn RD, London SJ, et al. Exposure to *Alternaria alternata* in US homes is associated with asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):892-8.
 94. Tham R, Vicendese D, Dharmage SC, Hyndman RJ, Newbiggin E, Lewis E, et al. Associations between outdoor fungal spores and childhood and adolescent asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1140-1147.e4.
 95. Burr ML, Matthews IP, Arthur RA, Watson HL, Gregory CJ, Dunstan FDJ, et al. Effects on patients with asthma of eradicating visible indoor mould: A randomised controlled trial. *Thorax.* 2007;62(9):766-71.
 96. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TAE et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):144-9.
 97. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: A meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(7):857-64.
 98. Just J, Belfar S, Wanin S, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Impact of innate and environmental factors on wheezing persistence during childhood. *J Asthma.* 2010;47(4):412-6.
 99. Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, Katelaris CH, Prendergast LA, Tham R, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(8):1632-41.
 100. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suarez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing

- in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):471-7.
101. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J.* 2003;22(5):767-71.
102. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):798-806.
103. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics.* 2009;124(6):1549-55.
104. Sicherer SH, Furlong TJ, Muñoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: Characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):128-32.
105. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: The Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2008;101(2):166-73.
106. Caudri D, Wijga A, A. Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):903-910.e7.
107. Groen EH, Lingsma HF, Caudri D, Levie D, Moll A, Hofman A. Predicting asthma in preschool children with asthma-like symptoms : Validating and updating the PIAMA risk score. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1030-10.
108. Frank PI, Morris JA, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. Long term prognosis in preschool children with wheeze: Longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. *BMJ.* 2008;336(7658):1423-6.
109. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1170-1175.e2.
110. Amat F, Vial A, Pereira B, Petit I, Labbe A, Just J. Predicting the Long-Term Course of Asthma in Wheezing Infants Is Still a Challenge. *ISRN Allergy.* 2011;2011:1-5.

111. Vial Dupuy A, Amat F, Pereira B, Labbe A, Just J. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: The persistent Asthma predictive score. *J Asthma*. 2011;48(10):1015-21.
112. Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, Silverman M, Gaillard EA, Spycher BD, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):111-118.e13.
113. Neuman Å, Bergström A, Gustafsson P, Thunqvist P, Andersson N, Nordvall L, et al. Infant wheeze, comorbidities and school age asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(4):380-6.
114. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, Varela ALS, Garcia-Hernandez G, Grima FG, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax*. 2007;62(6):503-8.
115. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):724-733.e30.
116. Yang H, Xun P, He K. Fish and fish oil intake in relation to risk of asthma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11):e80048.
117. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1344-9.
118. Lieberoth S, Gade EJ, Brok J, Backer V, Thomsen SF. Age at menarche and risk of asthma: Systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2014;51(6):559-65.
119. Oostveen E, Dom S, Desager K, Hagendorens M, De Backer W, Weyler J. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur Respir J*. 2010;35(4):865-72.
120. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(8):921-7.
121. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J, 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(8):1382-6.

122. Devonshire AL, Kumar R. Pediatric asthma: Principles and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):389-92.
123. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez D. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008;372:1058-64.
124. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32(4):1096-110.
125. Kwong CG, Bacharier LB. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(2):148-53.
126. Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr Res.* 2021;90(1):45-51.
127. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest.* 2020;157(3):516-28.
128. Schultz A, Brand PLP. Episodic Viral Wheeze and Multiple Trigger Wheeze in preschool children: A useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(3):160-4.
129. Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: Changes since 2008. En: *European Respiratory Journal.* 2014. p. 1172-7.
130. Williams HP, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An Epidemiological Study. *Br Med J.* 1969;4(5679):321-5.
131. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):661-75.
132. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J.* 2008;31(5):974-81.
133. Smith JA, Drake R, Simpson A, Woodcock A, Pickles A, Custovic A. Dimensions of respiratory symptoms in preschool children: Population-based birth cohort study. *Am J*

- Respir Crit Care Med. 2008;177(12):1358-63.
134. Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: Multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(11):1200-6.
 135. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez 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.
 136. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(6):1282-7.
 137. 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.
 138. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Vitoria-Gastéiz. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 2015 [citado 31 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>.
 139. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MPF, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1466-1472.e6.
 140. Amin P, Levin L, Epstein T, Ryan P, LeMasters G, Khurana-Hershey G, Reponen T, Villareal M, Lockey J B DI. Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the asthma predictive index? *J Allergy Clin Immunol Pr.* 2014;2(6):709-15.
 141. Castro-Rodríguez JA. The asthma predictive index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):212-6.
 142. Van Dalen C, Harding E, Parkin J, Cheng S, Pearce N, Douwes J. Suitability of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity vs percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second for the classification of asthma severity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(12):1169-74.
 143. Quanjer PH, Cole TJ, Hall GL, Culver BH. Multi-ethnic reference values for spirometry for

- the 3-95 yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2013;40(6):1324-43.
144. Andrés Marín A, Valverde Molina J et al. *Manual de Neumología Pediátrica*. Madrid: Panamericana; 2011. p 274.
145. Pardos Martínez C, Fuertes Fernández-Espinar J, Nerín de la Puerta I, González Pérez-Yarza E. Cuándo se considera positivo el test de broncodilatación. *An Esp Pediatr*. 2002;57(1):5-11.
146. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bonini S, Bousquet J, et al. Original article GA2LEN skin test study II : clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009;64:1507-15.
147. See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *Chest*. 2013;143(1):107-16.
148. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-15.
149. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gem J, Lemanske R et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy*. 2015;67(8):976-97.
150. Toral MT, Moral Gil L, Bosque García M. Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;2:35-49.
151. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003135.
152. 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(19):1329-38.
153. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, 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(6):587-90.
154. McKean MC, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood.

- Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art. No.: CD001107.
155. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1998-2005.
 156. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(5):1-257.
 157. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):233-42.
 158. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: Systematic review of current evidence. *Br Med J.* 2002;324(7353):1545-8.
 159. Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr.* 2001;138(5):694-8.
 160. Ni Chroinin M, Greenstone IIG, Ducharme F, Masse V, Danish A. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD005535.
 161. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22(1):9-19.
 162. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:342-50.
 163. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) in combination in a diskus(TM) inhaler (seretide(TM)) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(2):97-105.
 164. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. 1-132 p.
 165. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma.

- Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186.
166. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases - A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 II):558-62.
 167. Coronel C, Quiñones L, Cardero X AL. Caracterización de niños menores de 5 años con sibilancias. *Gac Med Espirit.* 2019;21(2):23-31.
 168. Szulman GA, Freilij H, Behrends I, Gentile Á, Mallol J. Sibilancias recurrentes: prevalencia y factores asociados en lactantes de Buenos Aires, Argentina. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(6):419-26.
 169. Asseri AA. Characteristics of Allergic, Eosinophilic, and Overlapping Asthma Phenotypes Among Pediatric Patients with Current Asthma: A Cross-Sectional Study from Saudi Arabia. *J Asthma Allergy.* 2023;16:1297-308.
 170. Oksel C, Granell R, Mahmoud O, Custovic A, Henderson AJ. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1783-1790.e11.
 171. Duijts L, Granell R, Sterne JAC, Henderson AJ. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. *Eur Respir J.* 2016;47(2):510-9.
 172. Comberiati P, Riggioni C. Editorial comments on: "Persistence of asthma-like symptoms at early ages: A longitudinal twin study". *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(3):1-2.
 173. Skobeloff EM, Spivey WH, St. Clair SS SJ. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA.* 1992;268(24):3437-40.
 174. Fayon M, Beaufile F. The lower respiratory airway wall in children in health and disease. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00874-2020.
 175. Granell R, Curtin JA, Haider S, Kitaba N, Mathie S, Gregory L, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of childhood wheezing phenotypes identifies ANXA1 as a susceptibility locus for persistent wheezing. *Elife.* 2023;12:e84315.
 176. Wolters AAB, Kersten ETG, Koppelman GH. Genetics of preschool wheeze and its progression to childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(1):1-10.
 177. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case-control studies. *Thorax.* 1998;53(3):204-12.

178. Yilmaz O, Turkeli A, Onur E, Bilge S, Yuksel H. Secondhand tobacco smoke and severity in wheezing children: Nasal oxidant stress and inflammation. *J Asthma*. 2018;55(5):477-82.
179. Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):218-24.
180. Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: Insights from a meta-regression. *Environ Health Perspect*. 2007;115(10):1394-400.
181. Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;115(5):396-401.e2.
182. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children. *Chest*. 2002;122(2):409-15.
183. Marco Tejero A, Pérez Trullén A, Córdoba García R, García Sánchez N, Cabañas Bravo MJ. La exposición al humo de tabaco en el hogar aumenta la frecuentación por patología respiratoria en la infancia. *An Pediatr*. 2007;66(5):475-80.
184. Romero Palacios PJ. Asma y humo de tabaco. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(9):414-8.
185. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000;106(6):1406-12.
186. Caudri D, Savenije OE, Smit HA, Postma DS, Koppelman GH, Wijga AH, et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(12):1395-405.
187. Xue M, Dehaas E, Chaudhary N, O'Byrne P, Satia I, Kurmi OP. Breastfeeding and risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00504-2021.
188. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):755-60.
189. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *SIDRIA Collaborative Group*.

- AmJRespirCrit Care Med. 1999;160(5 Pt 1):1617-22.
190. Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):662-8.
191. Castro-Rodríguez JA. ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? *Arch Bronconeumol.* 2006;42(9):453-6.
192. González Pérez-Yarza E. Asma en la infancia, ¿se corresponden las respuestas con las preguntas? *Arch Bronconeumol.* 2007;43(12):646-8.
193. Boesen I. Asthmatic bronchitis in children. Prognosis for 162 cases, observed 6-11 years. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 1953;42:87-96.
194. Makrinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, Xepapadaki P, Tsofia M, Castro-Rodríguez JA, et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma—A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(3):1-11.
195. Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):287-96.
196. Martín-Muñoz MF, Bobolea I. Alergia a inhalantes. *An Pediatr Contin.* 2008;6(1):20-9.
197. Zhai J, Zou Y, Liu J, Jin X, Ma C, Li J, et al. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):1-8.
198. Adamiec A, Cieślik M, Mączka K, Tarnoruda J, Jensen S, Chawes B, et al. A systematic review and meta-analysis on absolute eosinophil counts and the risk of asthma in preschool children with wheezing: An EAACI Task Force Report. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(2):1-8.
199. Levina D, Leontjeva M, Abbasova N, Petrova Y, Bitieva R, Erdes SI, et al. Changes in blood eosinophil levels in early childhood and asthma development: A case-control study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(2):2-5.
200. Anderson HM, Lemanske RF, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, Gangnon RE, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790-6.
201. Ballardini N, Bergström A, Wahlgren CF, Van Hage M, Hallner E, Kull I, et al. IgE antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma, and rhinitis from birth

- to adolescence. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(3):342-9.
202. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics*. 2003;111(3):255-61.
203. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax*. 2005;60(1):13-6.
204. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;181(2):852-7.
205. Román Villaizán ML, Seoane Sanz A, Sanz Cuesta T, Rodríguez Barrientos R, Alonso Safont T, Villaizán Pérez C, et al. Escasa adecuación a las guías de práctica clínica en el manejo del asma en atención primaria de la Comunidad de Madrid. *An Pediatr*. 2024;101(2):84-94.
206. Dashash NA, Mukhtar SH. Prescribing for asthmatic children in primary care. Are we following the guidelines?. *Saudi Med J*. 2003;24(5):507-511.
207. Stokes JR, Bacharier LB. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;125(2):156-62.
208. Doss AMA, Stokes JR. Viral Infections and Wheezing in Preschool Children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42(4):727-41.
209. Cereza G, García Doladé N LJ. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1574-5.
210. Yilmaz Bayer O, Turktas I, Ertoy Karagol HI, Soysal S, Yapar D. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast in children with asthma impair their quality of life. *J Asthma*. 2022;59(3):580-9.
211. Callero-Viera A, Infante S, Fuentes-Aparicio V Z, L A-LE. Neuropsychiatric Reactions to Montelukast. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(6):452-3.
212. Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S. Montelukast-induced adverse drug reactions: A review of case reports in the literature. *Pharmacology*. 2014;94:60-70.
213. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajcinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric

- adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1-10.
214. Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PLP. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2010;99(1):56-60.
215. García-Marcos L, Martínez FD. Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson a vista de pájaro. *Bol Pediatr.* 2010;50(1):30-6.

8. ANEXOS

8 ANEXOS**ANEXO 1. Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos del CEICA.****Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI18/273

10 de octubre de 2018

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 10/10/2018, Acta Nº 17/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ASOCIADOS EN NIÑOS CON ASMA Y SIBILANTES RECURRENTES.

Alumna: Pilar Caudevilla Lafuente

Directores: Carlos Martín de Vicente y Juan Pablo García Íñiguez

Versión protocolo: V. 1.0 05/09/2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2018.10.11
13:34:05 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

