

TESIS DOCTORAL



**FACTORES PRONÓSTICOS PARA EL DESARROLLO DE SIBILANCIAS A
LOS TRES Y SEIS AÑOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES TRAS UN
EPISODIO DE BRONQUIOLITIS AGUDA**

CRISTINA NAHARRO FERNÁNDEZ

DIRECTORAS:

M^a JESÚS CABERO PÉREZ

TRINIDAD DIERSEN SOTOS

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

SANTANDER, 2014



M^a Jesús Cabero Pérez, profesora asociada de Pediatría de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado **Factores pronósticos para el desarrollo de sibilancias a los tres y seis años en una cohorte de pacientes tras un episodio de bronquiolitis aguda** que presenta D.^a Cristina Naharro Fernández para optar al título de Doctora por la Universidad de Cantabria en Ciencias de la Salud ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, junio 2014.



Trinidad Dierssen Sotos, profesora titular Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado **Factores pronósticos para el desarrollo de sibilancias a los tres y seis años en una cohorte de pacientes tras un episodio de bronquiolitis aguda** que presenta D.^a Cristina Naharro Fernández para optar al título de Doctora por la Universidad de Cantabria en Ciencias de la Salud ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, junio 2014.

AGRADECIMIENTOS

A María Jesús Cabero, directora de esta tesis, por confiar en mí y ofrecerme la posibilidad de realizar este trabajo. Siempre le agradeceré su amistad y todo su apoyo en lo profesional y personal.

A Trinidad Dierssen, directora de esta tesis, por su paciencia infinita, por estar siempre "al otro lado", dirigiendo el trabajo, compartiendo sus conocimientos estadísticos y animándome en los momentos difíciles. Sin su labor no hubiese sido posible este proyecto.

Al personal de la consulta de Respiratorio Infantil, especialmente a Montse, por su labor desinteresada y por recibirme siempre con una sonrisa.

Al personal del Departamento de Medicina Preventiva, siempre dispuestos a ofrecer su colaboración.

A mi madre y a mi marido, por su ayuda incondicional y por hacerme creer que este momento llegaría. Sin duda, esta tesis también es suya.

A Juan y Marina

Abreviaturas

AAP : Asociación Americana de Pediatría

AEPED : Asociación Española de Pediatría

API : Algoritmo predictor de asma

CPAP : Presión positiva continua en la vía aérea

EISL : Estudio Internacional de Sibilancias en el Lactante

FCV : Capacidad Vital Forzada

FiO₂ : Fracción inspirada de oxígeno

GPC : Guía de Práctica Clínica

HUMV : Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

IC : Intervalo de confianza

IgE : Inmunoglobulina E

IL 13 : Interleucina 13

IR : Incidencia relativa

ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LME : Lactancia materna exclusiva

MAP : Presión media en la vía aérea

OMS : Organización Mundial de la Salud

OR : Odds Ratio

PCR : Reacción en cadena de la polimerasa

PCR : Proteína C Reactiva

PCT : Procalcitonina

PIAMA . Prevention and index of asthma and mite allergy

RNA Ácido ribonucleico

RPM : Respiraciones por minuto

RT PCR : Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

VAFO : Ventilación alta frecuencia

VNI : Ventilación no invasiva

VRS : Virus Respiratorio Sincitial

VPP : Valor predictivo positivo

INDICE

1 INTRODUCCIÓN 19

1.1 Bronquiolitis 21

1.1.1	Definición de bronquiolitis	21
1.1.2	Epidemiología de la bronquiolitis	22
1.1.3	Etiología de la bronquiolitis	23
1.1.3.1	Virus Respiratorio Sincitial	23
1.1.3.2	Rinovirus	25
1.1.3.3	Metapneumovirus	26
1.1.3.4	Otros virus.....	27
1.1.3.5	Coinfecciones	27
1.1.3.6	Diferencias clínicas entre VRS y Rinovirus	29
1.1.4	Fisiopatología de la bronquiolitis	30
1.1.5	Características clínicas del episodio de bronquiolitis	30
1.1.6	Factores que predisponen a padecer un episodio de bronquiolitis aguda	34
1.1.7	Factores que aumentan el riesgo de ingreso por bronquiolitis aguda.....	37
1.1.8	Manejo de la bronquiolitis aguda en el servicio de urgencias	39
1.1.8.1	Monitorización del paciente con bronquiolitis	40
1.1.8.2	Escalas de gravedad	42
1.1.8.3	Pruebas complementarias	43
1.1.8.3.1	Técnicas rápidas de detección viral.....	43
1.1.8.3.2	Radiografía de tórax.....	44
1.1.8.3.3	Pruebas de cribado de infección bacteriana	45
1.1.8.3.4	Gasometría.....	46
1.1.8.4	Tratamiento de la bronquiolitis aguda	46
1.1.8.4.1	Medidas de soporte	46
1.1.8.4.2	Nebulización con suero salino hipertónico	47
1.1.8.4.3	Fármacos broncodilatadores	47
1.1.8.4.4	Fármacos antibióticos	49
1.1.8.4.5	Medidas de soporte ventilatorio.....	50
1.1.8.4.6	Medidas que han demostrado no ser eficaces	51
1.1.8.5	Medidas para evitar la transmisión nosocomial	52

1.2 Sibilancias recurrentes..... 53

1.2.1	Estudios de prevalencia de sibilancias y asma	53
1.2.2	Desencadenantes de episodios de sibilancias durante la infancia	55
1.2.3	Consecuencias de las infecciones virales sobre la salud del niño	56
1.2.4	¿Todas las sibilancias son asma?	62
1.2.5	Fenotipos de los pacientes con sibilancias en los primeros años de vida	64
1.2.5.1	Sibilancias transitorias	65
1.2.5.1.1	Características fundamentales de las sibilancias transitorias.	65
1.2.5.1.2	Factores implicados en el fenotipo de sibilancias transitorias.....	66
	Tabaquismo pasivo ambiental.....	66
	Tipo y duración de la lactancia	69
	Asistencia a guarderías o presencia de hermanos mayores.	72
	Sexo varón.	73
	Edad joven materna	73

Bajo peso al nacimiento.	73
1.2.5.2 Sibilancias atópicas	74
1.2.5.2.1 Características fundamentales de las sibilancias atópicas	74
1.2.5.3 Sibilancias persistentes no atópicas	77
1.2.5.3.1 Características fundamentales de las sibilancias persistentes no atópicas	77
1.2.5.4 Sibilancias en niñas obesas con menarquia precoz	78
1.2.6 Prevalencia de los diferentes fenotipos	80
1.3 Índice pronóstico de asma.	82
1.3.1 Justificación de la elaboración de un índice predictivo	82
1.3.2 Métodos para predecir la evolución hacia el asma	83
1.3.3 Índices predictivos de asma	84
1.3.4 Aplicación del Índice Predictivo de Castro a la población general.	86
1.3.5 Otros índices predictivos de asma.....	88
1.3.5.1 Índice de Kurukulaaratchy et al (2003)	89
1.3.5.2 Índice de Devulapalli (2008)	89
1.3.5.3 Índice de Caudri (2009)	90
1.3.6 Problemas para aplicar estos índices a la población general	92
2 JUSTIFICACIÓN.....	97
3 HIPÓTESIS	101
4 OBJETIVOS.....	105
4.1 Objetivo general	107
4.2 Objetivos específicos	107
5 METODOLOGÍA	109
5.1 Diseño	111
5.2 Participantes.....	111
5.3 Criterios de inclusión	111
5.4 Criterios de exclusión.....	111
5.5 Variables a estudio	112
5.5.1 Variables dependientes.....	112
5.5.2 Variables independientes.....	113
5.6 Fuentes de datos	115
5.7 Análisis estadístico	115
5.8 Aspectos éticos	117
6 RESULTADOS	119
6.1 Características de la muestra. Datos generales	121
6.1.1 Características de los niños diagnosticados de bronquiolitis	121

6.1.1.1	Edad y sexo	121
6.1.1.2	Comorbilidades	122
6.1.2	Características familiares	122
6.1.2.1	Edad materna.....	122
6.1.2.2	Antecedentes familiares de asma y de atopia	122
6.1.2.3	Convivencia con hermanos	123
6.1.3	Factores externos modificables implicados en el riesgo de bronquiolitis.....	123
6.1.3.1	Tabaquismo	123
6.1.3.2	Lactancia	124
6.1.3.3	Escolarización o asistencia a guardería.....	124
6.1.4	Características de los episodios de bronquiolitis	125
6.1.4.1	Distribución temporal del primer episodio de bronquiolitis	125
6.1.4.2	Gravedad de los episodios	125
6.1.5	Características de los ingresos por bronquiolitis.....	126
6.1.5.1	Incidencia del ingreso en función de la edad del paciente	126
6.1.5.2	Incidencia de los ingresos según el mes	126
6.2	Manejo de la Bronquiolitis en el Servicio de Urgencias	127
6.2.1	Sintomatología al diagnóstico	127
6.2.2	Exploración física al diagnóstico.....	128
6.2.3	Monitorización inicial del paciente en el Servicio de Urgencias	128
6.2.3.1	Saturación de oxígeno	128
6.2.3.2	Frecuencia respiratoria	129
6.2.4	Pruebas complementarias.....	129
6.2.4.1	Radiografía de tórax.....	130
6.2.4.2	Técnicas rápidas de detección viral	131
6.2.4.3	Gasometría	132
6.2.4.4	Hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina	132
6.2.5	Tratamiento de la bronquiolitis aguda	133
6.3	Factores relacionados con las asistencias urgentes tras un episodio de bronquiolitis	135
6.3.1	Factores intrínsecos.....	135
6.3.2	Factores familiares	135
6.3.2.1	Antecedentes familiares de asma y atopia	135
6.3.2.2	Convivencia con hermanos	135
6.3.3	Factores externos modificables.....	136
6.3.4	Factores relacionados con la situación clínica del paciente al diagnóstico	136
6.4	Factores relacionados con las sibilancias a los tres años	138
6.4.1	Factores intrínsecos.....	138
6.4.2	Factores familiares	138
6.4.2.1	Antecedentes familiares de asma.....	138
6.4.2.2	Antecedentes familiares de atopia	139
6.4.2.3	Convivencia con hermanos	140
6.4.3	Factores externos modificables.....	141
6.4.3.1	Tabaco.....	141
6.4.3.2	Lactancia	141
6.4.3.3	Escolarización o asistencia a guardería	142
6.4.4	Influencia de las características del episodio de bronquiolitis	142
6.5	Factores relacionados con las sibilancias a los seis años	143
6.5.1	Factores intrínsecos.....	143

6.5.2	Factores familiares	144
6.5.2.1	Antecedentes familiares de asma	144
6.5.2.2	Antecedentes familiares de atopía	144
6.5.2.3	Convivencia con hermanos	145
6.5.3	Factores externos modificables.....	145
6.5.3.1	Tabaco.....	145
6.5.3.2	Lactancia	146
6.5.3.3	Escolarización o asistencia a guardería.....	146
6.6	Índice Predictivo de Castro	147
7	TABLAS	149
7.1	Descripción muestral	151
7.1.1	Características intrínsecas de los niños diagnosticados	151
7.1.2	Características familiares	152
7.1.3	Factores externos modificables.....	153
7.1.3.1	Tabaco.....	153
7.1.3.2	Lactancia	154
7.1.3.3	Escolarización o asistencia a guardería.....	154
7.2	Características de los episodios de bronquiolitis.....	155
7.2.1	Distribución temporal de los episodios de bronquiolitis en urgencias según el mes de diagnóstico	155
7.2.2	Distribución temporal de los episodios según la estación	155
7.2.3	Gravedad del episodio en función de la estación.....	156
7.3	Características de los ingresos por bronquiolitis	156
7.3.1	Distribución de los ingresos según la edad del paciente.....	156
7.3.2	Distribución temporal de los ingresos según el mes	157
7.4	Manejo de la bronquiolitis en el Servicio de Urgencias	158
7.4.1	Sintomatología al diagnóstico de bronquiolitis.....	158
7.4.2	Hallazgos en la exploración física.	160
7.4.3	Determinación de constantes en el momento de diagnóstico	161
7.4.3.1	Saturación de oxígeno	161
7.4.3.2	Frecuencia respiratoria	162
7.4.4	Pruebas complementarias en el episodio de bronquiolitis	163
7.4.4.1	Radiografía de tórax.....	165
7.4.4.2	Técnicas rápidas de detección viral	167
7.4.4.3	Gasometría	168
7.4.4.4	Hemograma, proteína c reactiva y PCR	169
7.4.5	Tratamiento de Bronquiolitis aguda.....	170
7.4.5.1	Alternativas terapéuticas.....	170
7.4.5.1.1	Broncodilatadores beta-adrenérgicos.....	171
7.4.5.1.2	Antibióticos	172
7.5	Factores relacionados con posteriores visitas a urgencias tras un episodio de bronquiolitis.....	173
7.5.1	Factores intrínsecos.....	173
7.5.2	Factores familiares	174
7.5.3	Factores externos modificables.....	177
7.5.3.1	Tabaco.....	177
7.5.3.2	Lactancia	178
7.5.3.3	Escolarización.....	179
7.5.4	Factores relacionados con la situación clínica en urgencias	179

7.6 Factores relacionados con las sibilancias a los tres años	182
7.6.1 Factores intrínsecos.....	182
7.6.2 Factores familiares	183
7.6.3 Factores externos modificables.....	186
7.6.3.1 Tabaco.....	186
7.6.3.2 Lactancia	187
7.6.3.3 Escolarización o asistencia a guardería.....	188
7.6.4 Influencia de las características del episodio de bronquiolitis	188
7.7 Factores relacionados con las sibilancias a los seis años	189
7.7.1 Factores intrínsecos.....	189
7.7.2 Factores familiares	190
7.7.3 Factores externos modificables.....	193
7.7.3.1 Tabaco.....	193
7.7.3.2 Lactancia	194
7.7.3.3 Escolarización o asistencia a guardería.....	195
7.8 Índice predictivo de asma	196
8 DISCUSIÓN	199
8.1 Discusión de la metodología	201
8.1.1 Población de estudio	201
8.1.2 Diseño.....	201
8.1.3 Recogida de datos	202
8.1.3.1 Datos recogidos mediante entrevista telefónica	202
8.1.3.2 Valoración de las comorbilidades y de la historia neonatal	202
8.1.3.3 Valoración de la gravedad	203
8.1.3.4 Valoración de las recurrencias.....	203
8.2 Discusión de los resultados	204
8.2.1 Características de la muestra	204
7.2.1.1 Características intrínsecas de los niños diagnosticados de bronquiolitis	204
8.2.1.1.1 Edad y sexo	204
8.2.1.1.2 Bajo peso al nacimiento	206
8.2.1.1.3 Prematuridad	207
8.2.1.2 Factores familiares.....	208
8.2.1.2.1 Antecedentes familiares de asma y de atopia	208
8.2.1.2.2 Convivencia con hermanos	208
8.2.1.3 Factores externos modificables	209
8.2.1.3.1 Tabaco.....	209
8.2.1.3.2 Lactancia	211
8.2.1.3.3 Escolarización o asistencia a guardería.....	214
8.2.2 Manejo de la bronquiolitis en el Servicio de Urgencias	214
8.2.2.1 Monitorización del paciente	215
8.2.2.2 Pruebas complementarias	216
8.2.2.2.1 Radiografía de tórax.....	216
8.2.2.2.2 Detección de VRS	218
8.2.2.2.3 Determinaciones analíticas en sangre. Hemograma, PCR y procalcitonina	219
8.2.2.3 Tratamiento	221
8.2.2.3.1 Oxígeno terapia.....	221
8.2.2.3.2 Broncodilatadores.....	222

8.2.2.3.3	Otras medidas utilizadas	225
8.2.3	Factores relacionados con posteriores visitas a urgencias	226
8.2.3.1	Factores intrínsecos	227
8.2.3.1.1	Edad y sexo	227
8.2.3.2	Factores externos modificables	228
8.2.3.2.1	Tabaco	228
8.2.3.2.2	Lactancia	228
8.2.3.3	Factores relacionados con la situación clínica en urgencias	230
8.2.4	Sibilancias a los tres y seis años.....	232
8.2.4.1	Factores intrínsecos	234
8.2.4.1.1	Edad y sexo	234
8.2.4.1.2	Bajo peso al nacimiento	235
8.2.4.1.3	Antecedentes personales de dermatitis atópica.....	236
8.2.4.2	Factores familiares.....	237
8.2.4.2.1	Antecedentes de asma y atopia	237
8.2.4.2.2	Convivencia con hermanos	243
8.2.4.3	Factores externos modificables	244
8.2.4.3.1	Tabaco.....	244
8.2.4.3.2	Lactancia	247
8.2.4.3.3	Escolarización o asistencia a guardería	249
8.2.4.4	Gravedad del episodio de bronquiolitis.....	250
8.2.5	Índice Predictivo de Castro.....	251
9	CONCLUSIONES	255
10	BIBLIOGRAFÍA	261
11	ANEXOS	285
11.1	Anexo I. Valoración de sibilancias recurrentes a los tres años	287
11.2	Anexo II. Valoración de sibilancias persistentes a la edad de seis años.	290
11.3	Anexo III. Valoración de asistencias posteriores en un periodo de tres años.....	291

1 Introducción

1.1 Bronquiolitis

1.1.1 Definición de bronquiolitis

La bronquiolitis aguda es una enfermedad muy frecuente en la infancia que origina una gran demanda asistencial en Atención Primaria y en los Servicios de Urgencias de pediatría. Representa la principal causa de ingreso por infección respiratoria aguda de vías bajas en el niño menor de 2 años¹.

El término “bronquiolitis” en sí mismo, hace referencia a la inflamación de pequeñas vías respiratorias denominadas bronquiolos. La manifestación clínica de esta entidad es una dificultad respiratoria asociada a signos de infección viral.

El diagnóstico de bronquiolitis aguda es clínico, sin una definición homogénea internacional, lo que dificulta las comparaciones entre los diferentes estudios.

La definición más aceptada es la de McConnochie, que considera bronquiolitis al primer episodio agudo de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de vías altas con rinorrea, tos, e incluso fiebre, que afecta a niños menores de dos años, aunque preferentemente ocurra en el primer año de vida².

No todos los autores están de acuerdo con esta definición y no se ha llegado a un consenso sobre los criterios necesarios para hacer el diagnóstico, especialmente en cuanto a la edad o al número de episodios se refiere.

En el Reino Unido se toma como límite de edad los doce meses; sin embargo, en Norteamérica, la definición es más amplia y se refiere al primer episodio de sibilancias (que utilizan como signo guía en la exploración física) en el contexto de una infección vírica que acontece durante los dos primeros años de vida³.

Por último, la Asociación Americana de Pediatría (AAP), define la bronquiolitis como una constelación de síntomas y signos clínicos que incluyen síntomas prodrómicos de vías altas respiratorias, y que se siguen de un incremento del esfuerzo respiratorio en niños menores de dos años⁴.

1.1.2 Epidemiología de la bronquiolitis

Se calcula que, aproximadamente, un 13% de los niños presentan una bronquiolitis aguda durante el primer año de vida⁵.

En la mayoría de los casos, las bronquiolitis se producen en epidemias anuales que se extienden entre los meses de octubre y abril, en climas templados. Es frecuente la diseminación a los contactos del hogar y guarderías

Las estimaciones de frecuencia de consultas y urgencias basadas en la revisión de bases de datos de sistemas sanitarios de Estados Unidos, se sitúan en un intervalo entre 4 – 20% para consultas y en el 2,6% para urgencias⁶.

En España, existe un proyecto denominado aBREVIADo, constituido por un panel de expertos que realizan el estudio sobre la variabilidad, idoneidad y adecuación de la bronquiolitis, con el fin de generar un consenso en esta entidad.

Entre sus datos, indican una frecuencia de entre 1–2% de las consultas a urgencias. Al considerar los estudios que revisaron, menos del 10% de los casos de bronquiolitis requerían ingreso¹.

Constituye la primera causa de hospitalización por problema respiratorio en menores de un año. En este grupo de edad, la tasa de hospitalización oscila entre 1-3,5% tanto a nivel nacional como en el resto de Europa. La mortalidad referida es inferior al 0,5% de los casos ingresados.

Se calcula que en torno a 37/1000 lactante menores de seis meses ingresan al año en España, como consecuencia del virus respiratorio sincitial⁷(VRS).

Un 5-16% de los pacientes ingresados ingresan en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)⁸.

En aquellos que ingresan la duración media de la hospitalización es de aproximadamente 3 días. La duración media de la oxigenoterapia de 56 horas⁵.

1.1.3 Etiología de la bronquiolitis

La bronquiolitis aguda, es un proceso de etiología viral. Cada vez se implican más virus, tanto de forma aislada como coinfección.

El principal responsable es el virus respiratorio sincitial, y le siguen en frecuencia descendente los rinovirus, adenovirus, metapneumovirus, virus influenza y parainfluenza, enterovirus y bocavirus¹.

1.1.3.1 Virus Respiratorio Sincitial

De los diferentes virus aislados, es bien conocido que el VRS ocupa un puesto importante, pues constituye la primera causa de bronquiolitis en todo el mundo y de hospitalización secundaria a infección respiratoria del tracto respiratorio inferior durante los dos primeros años de la vida^{9,10,11}.

Este virus fue aislado en la década de los 50 y recibe su nombre por su tendencia a formar agregados de células gigantes llamados sincitios en los cultivos de los tejidos.

Es un paramyxovirus con una única cadena de RNA y está constituido por 11 proteínas diferentes.

Existen dos tipos diferentes de VRS, el A y B¹¹, que se diferencian en variaciones antigénicas principalmente en la proteína G, la cual desempeña fundamentalmente funciones de adhesión del virus a las células que infecta.

Se han planteado hipótesis sobre la existencia de una relación entre el grupo del VRS y la gravedad de la bronquiolitis, aunque no se han confirmado¹².

Aunque la bronquiolitis por VRS es frecuentemente de carácter leve, en torno a un 0,5-2% de los casos, se produce una enfermedad severa que requiere hospitalización, particularmente en los niños entre 2 y 6 meses⁹.

En España, más del 85% de los ingresos respiratorios por VRS ocurren entre los meses de noviembre y marzo¹³.

En un estudio realizado en la provincia de Valladolid, tomando los datos del servicio de microbiología entre los años 1990 y 2000, se observó cómo los picos de incidencia en el aislamiento del VRS corresponden a los meses más fríos y húmedos, con dos picos, al final del año y comienzo del siguiente¹⁴.

Asimismo, otro estudio español también ponía de manifiesto la relación entre las variables meteorológicas y la epidemia de bronquiolitis por VRS, concretamente en este caso la temperatura y presión atmosférica¹⁵.

Respecto a la patogenia del VRS, el virus produce sobre la mucosa del tracto respiratorio gran necrosis celular.

En la infección por VRS se produce un desequilibrio entre ambas ramas de la inmunidad. La inmunidad innata a través de la producción de mediadores proinflamatorios y reclutamiento de neutrófilos eosinófilos y monocitos en la vía aérea y la adaptativa gracias a una respuesta celular excesiva de linfocitos T CD8 positivos y producción por parte de los linfocitos T CD4 de citocinas que llevan a la producción de inflamación pulmonar, bronquiolitis y sibilancias recurrentes.

Datos recientes en modelos experimentales en animales sugieren que el virus podría permanecer en estado latente en lugares inmunológicamente privilegiados del pulmón evadiendo de esta forma el sistema inmune¹⁶. De esta forma, podría mantener una estimulación constante del sistema inmune siendo responsable de la inflamación crónica y ejerciendo de fuente de contagio en nuevas epidemias en la comunidad.

Recientemente se ha utilizado un modelo murino, en el que con técnicas de PCR se ha conseguido demostrar la persistencia del virus hasta 100 días después de la inoculación intranasal y en ratones deplecionados de células T hasta cinco meses después de la infección lo que sugiere que podría permanecer en el pulmón gracias a su localización intracelular que le permitiese evadir la respuesta humoral neutralizando la acción de las inmunoglobulinas circulantes.

En general, la respuesta primaria a la infección es incompleta y no muy eficaz por lo que las reinfecciones son frecuentes a lo largo de la vida a pesar de que existan niveles elevados de anticuerpos neutralizantes. Normalmente el virus no se replica fuera del aparato respiratorio y la infección queda restringida a la mucosa respiratoria¹⁷.

1.1.3.2 Rinovirus

Los rinovirus se aíslan como segundo agente causal de la bronquiolitis según varios autores^{18,19}.

Son virus RNA que forman parte de la familia de los Picornavirus y dentro de su grupo se definen más de 100 serotipos, lo que explicaría la falta de una vacuna eficaz²⁰.

Es bien conocido el papel que desempeña como causa de infección de vías altas en todas las edades²¹, pero recientemente se ha conocido su importancia real como causante de infección de vías bajas en lactantes, o bien como desencadenante de exarcebaciones asmáticas en escolares²¹.

Estudios recientes aportan el concepto de que el rinovirus es un patógeno tanto de las vías aéreas altas como bajas y que es esta capacidad de infectar vías bajas lo que le confiere la posibilidad de contribuir a las exacerbaciones del asma.

Además, algunos estudios muestran que el nivel de partículas virales en el tracto respiratorio bajo es variable entre los individuos, pero que en el mismo sujeto, puede ser tan alto como el que existe en las vías respiratorias superiores²².

Por tanto, actualmente comienza a estar bien establecida la importancia que dicho virus juega en las infecciones del tracto respiratorio inferior²⁰, pudiendo llegar a representar un papel tan primordial en la epidemiología de las bronquiolitis como el VRS.

La infección por rinovirus, se asocia con un amplio espectro de pronósticos clínicos durante la infancia.

En los lactantes supone una causa importante de bronquiolitis, y en niños de edad superior a los 12 meses son patógenos que desencadenan episodios de sibilancias²³.

Un ejemplo que apoya su papel en las exacerbaciones asmáticas, es el que muestra un estudio en el que se inoculó en pacientes con rinitis alérgica (pero no asma activo en dicho momento) un antígeno del rinovirus, apreciándose un aumento de la hiperreactividad bronquial así como un aumento en la incidencia de reacciones asmáticas posteriormente (definidas como descenso de 15% de parámetros espirométricos aproximadamente seis horas después)²⁴.

Asimismo, los rinovirus, son lo virus más frecuentemente implicados tanto en niños como en adultos en las exacerbaciones asmáticas^{20,25}.

Este hecho queda reflejado de modo indirecto en el pico de asistencias hospitalarias por exacerbaciones asmáticas en función del patrón estacional del virus, que en nuestro medio ocurre en primavera y otoño²⁶.

1.1.3.3 Metapneumovirus

Otros virus que han sido descritos recientemente en Holanda son los metapneumovirus, que causan cuadros clínicos muy similares a los producidos por VRS²⁷.

Se ha comprobado que juegan un papel importante en las infecciones respiratorias durante la edad pediátrica, aunque todavía no se conoce bien la relación entre la bronquiolitis por metapneumovirus y el desarrollo de sibilancias posteriores²⁷.

Respecto a su epidemiología, García et al han publicado una serie de 200 lactantes menores de dos años ingresados en el hospital Severo Ochoa (Madrid) por enfermedad respiratoria. El metapneumovirus se aisló en el 9% de los niños y fue el tercer virus (tras VRS y adenovirus) en cuanto a frecuencia de aislamiento^{28,29}.

Además también se ha observado que la bronquiolitis por metapneumovirus es un factor de riesgo para el desarrollo de asma²⁸.

Es un virus con un claro patrón estacional, predominando al final del invierno y comienzo de la primavera en los climas templados³⁰.

.

1.1.3.4 Otros virus

Otros virus que han sido implicados en la etiología de la bronquiolitis son los adenovirus, y los virus influenza y parainfluenza.

Entre los nuevos virus, el bocavirus humano se aisló en muestras respiratorias de niños de Suecia, y posteriormente se ha ido detectando en todo el mundo³¹.

La evidencia actual está aumentando y pone de manifiesto la importancia cada vez mayor que tiene bocavirus como causa de infección de vías bajas inferiores³².

El aislamiento de nuevos virus es posible gracias a los avances en las técnicas de detección microbiológica, y se espera que en los próximos años puedan surgir nuevos agentes.

1.1.3.5 Coinfecciones

Cada vez se otorga mayor relevancia al papel de las coinfecciones de dos o más virus en un mismo paciente.

Si se analizan datos referentes a pruebas de detección genómica, se encuentra que en una proporción de entre el 9 y el 27 % de los casos de bronquiolitis puede existir coinfección por varios virus¹.

Sin embargo, el papel de las coinfecciones no está bien estudiado. Si bien podría modificar el curso natural de la enfermedad, no todos los autores están de acuerdo en ello.

Papadopoulos encontró un aumento de la gravedad en los pacientes que presentaban coinfección¹⁸.

También Aberle encontró mayor hipoxia y estancias más largas en las infecciones múltiples³³.

Sin embargo, otros autores no encontraron diferencias^{34,35}.

Un estudio español tenía como objetivo describir el impacto clínico de otros virus diferentes del VRS en una muestra de 318 lactantes hospitalizados por bronquiolitis, a lo largo de tres años. Para ello, se recogieron muestras de aspirado nasofaríngeo sobre las que se realizaron pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT PCR) para identificar 16 virus diferentes.

En el 86,5% de los casos se pudieron identificar uno o más virus, siendo en un 71,2% infecciones por un único virus y en un 28,7% coinfecciones.

El agente con mayor frecuencia aislado fue el VRS, seguido del rinovirus y el bocavirus¹¹.

Otro estudio español sobre 235 lactantes hospitalizados por bronquiolitis muestra cifras similares. En esta serie también es el VRS el agente más frecuentemente aislado, seguido del rinovirus. Muestra en este caso un porcentaje en torno al 36% de coinfecciones, ligeramente más alto que en el caso anterior³⁶.

La relación entre coinfección y gravedad ha sido un objetivo en varios estudios y, en general, la literatura revisada muestra que la coinfección no afecta al pronóstico de la bronquiolitis, aunque como antes se ha referido, existen opiniones contradictorias.

En una revisión realizada por Mansbach et al sobre 2207 pacientes, determinaron, utilizando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre muestras de lavado nasofaríngeo, que el 29,8% de los pacientes con bronquiolitis analizados presentaba coinfección de dos o más virus y que, en relación con la estancia media, que fue el parámetro que utilizaron como aproximación a la gravedad, la coinfección no empeoraba el pronóstico³⁷.

1.1.3.6 Diferencias clínicas entre VRS y Rinovirus

Se han llevado a cabo estudios para comparar el patrón clínico de la infección por ambos virus; sin embargo, no se han encontrado grandes diferencias clínicas entre VRS y rinovirus²¹ o entre VRS y los demás virus¹¹.

Podría explicarse porque las características clínicas tales como la afectación de las constantes vitales o demás parámetros recogidos en las escalas de gravedad, constituyen características propias que definen a la dificultad respiratoria, que resulta ser el criterio de inclusión de los pacientes en estos estudios. No obstante, sí se observan algunas diferencias, sobre todo en lo que respecta a la epidemiología, que a continuación se expondrán.

En cuanto a la época del año con mayor incidencia de infección, se encuentra que el VRS tiene un pico de incidencia mayor en invierno, a diferencia del rinovirus que se presenta con mayor frecuencia en primavera y otoño²⁶.

En general, aunque la infección varía según la zona geográfica, se asume que en Europa el VRS aparece durante los meses invernales con picos epidémicos³⁸.

En nuestro país el pico máximo de incidencia se da entre noviembre y febrero³⁹.

El predominio de uno u otro virus en diferentes meses constituiría un modo de aproximarse hacia la etiología concreta viral, sin embargo, no deja de ser una aproximación.

En la literatura aparecen estudios contradictorios sobre la mayor gravedad de las bronquiolitis asociadas a unos y otros virus.

Así Papadotopoulos establece una mayor gravedad de las bronquiolitis producidas por los rinovirus, frente al VRS¹⁸.

Sin embargo, otros autores no defienden la existencia de diferencias clínicas en función del virus que cause la bronquiolitis²¹.

Los estudios realizados defienden que las infecciones por VRS acontecen en niños de menor edad que las infecciones por otro tipo de virus¹¹.

1.1.4 Fisiopatología de la bronquiolitis

Para comprender las manifestaciones clínicas, es importante conocer lo que sucede en el pulmón de los pacientes.

La transmisión de los virus puede ser directa a través de las secreciones respiratorias e indirecta mediante fómites de pacientes infectados.

La infección se inicia a través de vías respiratorias altas y en varios días progresa hasta el tracto respiratorio inferior. El periodo de incubación varía entre 2 y 8 días.

Una vez en las vías respiratorias bajas, se produce la inflamación del epitelio de los bronquiolos con infiltración del espacio peribronquial por células inflamatorias que liberan sus mediadores y contribuyen al edema de la submucosa. Se produce la obstrucción parcial o total a nivel de la luz de la vía aérea por placas de moco, epitelio necrótico y fibrina.

El resultado es la formación de un mecanismo valvular en el que es más difícil la salida que la entrada del aire⁴⁰.

De este mecanismo deriva por un lado, el aumento de las resistencias al flujo aéreo, que va a manifestarse por taquipnea, disnea y disminución del volumen corriente y por otro lado, el trastorno de la ventilación perfusión con disminución de la ventilación manteniéndose la perfusión, lo que ocasiona una hipoxemia secundaria, característica de la enfermedad.

El nivel de obstrucción puede variar en un mismo paciente en un corto intervalo de tiempo, lo que hace preciso la vigilancia estrecha de estos pacientes, ante la posibilidad de que se produzca un empeoramiento brusco.

1.1.5 Características clínicas del episodio de bronquiolitis

Como se ha expuesto, la bronquiolitis es el primer episodio de dificultad respiratoria en un lactante menor de dos o incluso de un año. Se caracteriza por rinorrea, tos, dificultad respiratoria (como hallazgos principales en la exploración clínica), y secundariamente, dificultades en la alimentación. En ocasiones se acompaña de fiebre.

La tos es a menudo el síntoma predominante; puede ser seca, de intensidad variable, a veces emetizante, paroxística.

En ocasiones ha de plantearse el diagnóstico diferencial con la tosferina, si bien la tos de la bronquiolitis no cursa con el gallo típico de dicha entidad.

La dificultad respiratoria suele alcanzar su máxima expresividad clínica en 24-48 horas, mejorando posteriormente.

Está descrito, que especialmente en los lactantes menores de dos meses o con antecedentes de prematuridad, pueden producirse pausas de apnea como manifestación de la infección⁴¹.

Willwerth en su trabajo retrospectivo, encontró que presentaron apneas un 2,7% de los pacientes hospitalizados de su serie, y que éstas se asociaban a una menor edad, a una edad posconcepcional inferior, a la prematuridad y a haber referido apneas previamente a la consulta.

Determinaron como criterios de riesgo para presentar las apneas: la edad inferior a un mes en nacidos a término, edad inferior a 48 semanas de edad postconcepcional en prematuros, y las apneas previas. Estos criterios de riesgo presentaban una sensibilidad del 100% y un valor predictivo negativo de 100% para la apnea⁴².

La duración habitual de los síntomas de bronquiolitis es de 5 a 7 días; sin embargo, hasta un 9% puede seguir presentándolos a los 28 días.

La razón de que la recuperación pueda ser tan lenta, es que en esta patología se produce un daño ciliar que comienza a recuperarse tras 21 días del inicio de la infección, por lo que se recomienda explicar a los padres y/o cuidadores que la resolución de la bronquiolitis aguda puede tardar incluso algunas semanas⁵.

En la exploración física se objetivan principalmente signos de dificultad respiratoria, que se manifiesta en su comienzo como un aumento de la frecuencia respiratoria, denominado taquipnea.

La frecuencia respiratoria puede presentar diferentes valores en función de la edad del niño, tal y cómo se muestra en las siguientes tablas.

Tabla 1. Frecuencia respiratoria normal.

Frecuencia respiratoria normal	
< 1 año	13-60 rpm
Niño 1 a 3 años	24-40 rpm
Preescolar 4-5 años	22-34 rpm
Escolar 6-12 años	18-30 rpm
Adolescente 13-18 años	12-16 rpm

Fuente: Revista Gastrohnut Año 2011

Tabla 2. Frecuencia respiratoria máxima según la edad.

Frecuencia respiratoria máxima	
Menor de dos meses	Hasta 60 rpm
Dos meses -un año	Hasta 50 rpm
Uno- cuatro años	Hasta 40 rpm
Cuatro-ocho años	Hasta 30 rpm

Fuente: Revista Gastrohnut Año 2011

El aumento de la frecuencia respiratoria se acompaña del uso de la musculatura respiratoria accesoria. El tiraje se define como la acción de la musculatura respiratoria sobre las partes blandas de la caja torácica, y aumenta a medida que lo hace la dificultad respiratoria.

Ante una dificultad respiratoria de menor a mayor grado, encontraremos tiraje subcostal, intercostal y supraclavicular. Si la dificultad respiratoria se hace más intensa, comienzan a producirse movimientos no coordinados, con movimientos abdominales paradójicos y movimientos torácicos alternantes.

En la auscultación pulmonar, pueden objetivarse ruidos transmitidos de vías aéreas superiores, espiración alargada, sibilancias espiratorias e incluso inspiratorias, y en ocasiones, estertores inspiratorios o espiratorios, pudiendo existir un grado variable de hipoventilación.

Las sibilancias constituyen el signo guía de la bronquiolitis aguda, aunque no son un signo patognomónico de la misma. Por el contrario, constituyen un signo altamente inespecífico, que puede acompañar a otros procesos respiratorios.

Se calcula que aproximadamente un 25% de los niños menores de dos años tendrá en algún momento sibilancias, generalmente durante una infección viral, y que aproximadamente en la mitad de los casos estas recurrirán⁴³.

Constituyen un signo que puede encontrarse tanto en procesos que cursen con la obstrucción de vías respiratorias superiores (broncomalacia, traqueomalacia, anillos vasculares, cuerpos extraños, adenopatías, tumores...) como inferiores (bronquiolitis viral, crisis asmática, bronquiolitis obliterante, displasia broncopulmonar, discinesia ciliar...).

Para el diagnóstico diferencial, respecto a la clínica, es importante conocer el momento de aparición de las sibilancias, así como su relación con otros procesos.

Es diferente un comienzo inmediato tras el nacimiento, que orientaría a alguna patología de tipo congénito, que un comienzo tras el inicio de la guardería asociado a cuadros de tipo vírico.

También son datos importantes aquellos en relación con la intensidad del episodio, con su patrón o su gravedad.

Es de utilidad conocer la existencia de rasgos de atopia en el niño, historia familiar de enfermedades respiratorias o alérgicas, así como su exposición a tóxicos ambientales como el tabaco.

El término sibilancia, es una traducción de la palabra anglosajona “*wheeze*”, que los diccionarios traducen como “*resuello, jadeo o respiración dificultosa*”. Por tanto, el término engloba dos aspectos, por un lado la dificultad en la respiración, por otro, el aspecto sonoro.

Se pueden definir entonces como el ruido musical agudo audible con o sin fonendoscopio, generado por el flujo aéreo turbulento que se produce cuando las zonas marginales del flujo forman remolinos al chocar contra la mucosa inflamada y edematosa, que impide su circulación en líneas paralelas (flujo laminar normal silente). Si la velocidad del flujo es más alta y el calibre del tubo menor (bronquios periféricos), la turbulencia del flujo se traduce por un ruido más agudo, que son las sibilancias. No es de extrañar que sean un signo tan frecuente en la edad de la vida en la cual los bronquios son más pequeños⁴⁴.

El término sibilancia no es una palabra del vocabulario general, por lo que los padres en numerosas ocasiones tienen dificultades para referirse a este signo y se refieren a él como “pitos” o “ruidos en el pecho”.

Por otro lado en muchas ocasiones existe confusión respecto a la sintomatología percibida y explicada por los padres, lo que supone una dificultad añadida.

En un estudio británico, se les preguntó a padres de niños con estos síntomas, que entendían por el término sibilancia, y respondieron de formas muy diversas. Además si se les hacía definir los síntomas de su hijo en el Servicio de Urgencias, durante un episodio respiratorio, su apreciación difería con frecuencia de la del médico que atendía al niño, con una concordancia de tan sólo el 43%⁴⁵.

En otro estudio en el que se mostraban vídeos con niños con sibilancias a padres entrenados para reconocerlas sólo acertaban los casos más obvios y fallaban el 32% de los casos más leves⁴⁶.

1.1.6 Factores que predisponen a padecer un episodio de bronquiolitis aguda

Cabe destacar que no todas los niños que tienen contacto con los virus capaces de producir bronquiolitis llegan a padecerla.

En el caso del VRS, se calcula que en torno al 70% de los niños se infectan durante su primer año de vida y que la mayoría han tenido contacto con el virus a la edad de los dos años^{47,48}. Sin embargo, se calcula que, en el caso del VRS, el 20-30% de los niños infectados desarrolla bronquiolitis⁴⁹.

Se han descrito muchos factores en la literatura que aumentan el riesgo de padecer bronquiolitis o su gravedad

Algunos factores ampliamente descritos que aumentan el riesgo de padecer bronquiolitis aguda son las comorbilidades como la prematuridad, la displasia broncopulmonar o la cardiopatía congénita⁴.

Existe evidencia científica de que los principales factores de riesgo relacionados con el ingreso hospitalario y con bronquiolitis grave por VRS son la prematuridad, especialmente edad gestacional inferior a 32 semanas, edad menor a seis semanas durante la estación del VRS, cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica, enfermedad pulmonar crónica e inmunodeficiencia^{50,4}.

En líneas generales los estudios y las guías clínicas hacen referencia a que la menor edad cronológica en la estación de los virus respiratorios constituye un factor de riesgo para padecer bronquiolitis, así como para que ésta sea más grave. Según la Academia Americana de Pediatría, el riesgo de bronquiolitis severa aumenta si la edad es inferior a 4 a 12 semanas durante la epidemia. Además en este caso, el riesgo de apneas es mayor, lo que supone una mayor posibilidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica⁴.

Atendiendo a los factores externos modificables en el entorno de los individuos, la exposición al tabaco constituye un factor de riesgo bien establecido, tanto para la susceptibilidad para padecer un episodio de bronquiolitis como para que éste sea de mayor gravedad.

Especialmente el tabaquismo materno, aunque también el paterno, ha sido relacionado con una función pulmonar reducida al nacimiento así como con un mayor grado de

hiperreactividad bronquial, lo que hace que estos niños sean más susceptibles a infecciones más severas⁵¹.

En un estudio realizado por Bradley, se demuestra como en una cohorte de niños hospitalizados por bronquiolitis aquellos expuestos al humo del tabaco presentaban valores inferiores en cuanto a la saturación de oxígeno se refería, aunque no existían diferencias si sólo se atendía a la exposición intraútero⁵².

Pinero et al relacionan el número de cigarrillos durante la gestación con los días necesarios de oxigenoterapia³⁹.

Además, Carroll establece una relación dosis respuesta entre el tabaco materno gestacional y la incidencia de episodios de bronquiolitis así como su gravedad⁵³.

Asimismo, se describe en la literatura como otro factor de riesgo la lactancia artificial. Varios estudios confirman que la lactancia materna se asocia cuanto mayor es su duración a una mejor evolución del episodio de bronquiolitis^{54,55}.

En cuanto a los factores socio-demográficos, existe relación entre la incidencia de bronquiolitis y la juventud materna. Podría explicarse en relación con un menor nivel socioeconómico, o con un acceso reducido a los servicios de atención médica. Además se implican factores relativos al estado nutricional de la madre, y a su nivel de estrés. En un estudio de Koehroon encontró que tienen mayor riesgo de padecer bronquiolitis los hijos de madre de edad inferior a 20 años o los niños con bajo peso al nacimiento⁵¹.

Además, la asistencia a la guardería o la convivencia con hermanos mayores también se muestran como factores que incrementan el riesgo. Su explicación es que pueden actuar como una fuente de infección⁵³.

1.1.7 Factores que aumentan el riesgo de ingreso por bronquiolitis aguda

El grupo del proyecto aBREVIADo de bronquiolitis, revisó los estudios sobre los factores que aumentan la posibilidades de ingreso, que se muestran en la tabla a continuación, con sus correspondientes intervalos de Odds ratio (OR)

Tabla 3. Factores asociados al incremento del ingreso por bronquiolitis aguda.

Factor	OR
Displasia broncopulmonar	2,2- 22,4
Enfermedad pulmonar crónica	2,2-6,3
Cardiopatía congénita	2,3-2,8
RNPT en conjunto	1,6-4,3
Bajo peso al nacimiento	1,4-4,0
Ingreso neonatal	3,1
Tabaco gestacional	1,5-3,2
Hermanos mayores	1,4-2,4
Exposición al tabaco	0,8-2,7
Sexo masculino	0,8-1,7
Bajo nivel socioeconómico	1,6-2,3
Medio rural	1,3
Lactancia materna <1 mes	2,0-3,2

Fuente Adaptado de Ochoa SC, González de DJ ¹

En un trabajo publicado por Mansbach et al. en 2008, se valora el caso contrario, es decir, cuándo es seguro dar de alta a un paciente con bronquiolitis aguda visitado en urgencias. Según estos autores, los factores asociados con el alta segura a domicilio son la edad superior a 2 meses; la frecuencia respiratoria menor de 45 rpm (en pacientes de entre 0-2 meses), menor de 43 rpm (2-6 meses) y menor de 40 rpm (6-24 meses); la saturación de oxígeno inferior a 94% en la primera hora, no haber presentado historia de

intubación endotraqueal, ausencia de antecedentes de eccema y mantenimiento de una ingesta adecuada.

Se podría entonces decir que en los pacientes que no cumplen estos criterios el alta no es segura⁵⁶.

Willwerth establece los siguientes criterios de ingreso para los pacientes con bronquiolitis⁴²

- Edad menor a 6 semanas con cualquier grado de dificultad respiratoria.
- Comorbilidades tales como cardiopatía hemodinámicamente inestable, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, o prematuridad.
- Falta de respuesta a tratamiento o dificultad respiratoria importante (frecuencia respiratoria ≥ 60 rpm; saturación de oxígeno $\leq 92\%$)
- Episodios de apnea.
- Problemas mantenidos con la alimentación⁴².

1.1.8 Manejo de la bronquiolitis aguda en el servicio de urgencias

Desde el punto de vista práctico, el principal problema que plantea la bronquiolitis aguda es la falta de consenso y homogeneidad en su manejo diagnóstico-terapéutico.

Se han llevado cabo muchos estudios que muestran una amplia variación en cómo se diagnostica y trata la bronquiolitis, con diferencias en el manejo que se correlacionan más con los profesionales implicados que con la gravedad de los síntomas que presentan los pacientes⁴. Dichos estudios aportan variaciones en cuanto al uso de herramientas diagnósticas, ingresos, estancias medias lo que sugiere una falta de consenso y una necesidad de mejorar en el manejo de la entidad^{57,58}.

Para salvar estas diferencias se crean las guías clínicas, que son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales y a los pacientes a tomar decisiones basadas en la evidencia científica.

En su elaboración, se selecciona un panel de expertos en la materia, que revisan y analizan la bibliografía publicada hasta ese momento, con el fin de elaborar un “patrón oro” proponiendo un sistema de jerarquización de los niveles de evidencia.

Aunque en el caso de la bronquiolitis existen protocolos o guías de práctica clínica (GPC), estos presentan diferencias en la evaluación de la evidencia disponible y en sus recomendaciones.

Constituye una entidad en la que han surgido muchas variaciones en cuanto al manejo clínico se refiere. Muchas de las intervenciones terapéuticas actualmente no están aceptadas de forma generalizada; de hecho, tratamientos ampliamente utilizados, como los broncodilatadores inhalados, solo se recomiendan de forma tentativa, valorando individualmente la respuesta y tolerancia a los mismos. Por otro lado, se ha podido comprobar que incluso las recomendaciones que mayor grado de evidencia tienen son escasamente seguidas en la práctica clínica.

Existen muchas guías clínicas para el manejo de esta entidad, lo que refleja los numerosos intentos para paliar las diferencias en cuanto a su abordaje.

1.1.8.1 Monitorización del paciente con bronquiolitis

La pulsioximetría es entre los parámetros, el más fuertemente correlacionado con el pronóstico de la bronquiolitis⁴⁰.

Constituye una técnica no invasiva que mide la saturación de oxígeno de la hemoglobina.

El pulsioxímetro emite luz con dos longitudes de onda de 660 nm (roja) y 940 nm (infrarroja) que son características de la oxihemoglobina y la hemoglobina reducida respectivamente. La mayor parte de la luz es absorbida por el tejido conectivo, piel, hueso y sangre venosa en una cantidad constante, produciéndose un pequeño incremento de esta absorción en la sangre arterial con cada latido, lo que significa que es necesaria la presencia de pulso arterial para que el aparato reconozca alguna señal. Mediante la comparación de la luz que absorbe durante la onda pulsátil con respecto a la absorción basal, se calcula el porcentaje de oxihemoglobina.

La saturación de oxígeno inferior a 95% es el mejor predictor individual de ingreso hospitalario existiendo una relación estrecha entre la saturación menor de 95% tomando el biberón y la gravedad de la bronquiolitis⁵⁹.

En este estudio multicéntrico, un nivel de pulsioximetría de 94% se asociaba con un riesgo cinco veces mayor de posibilidad de hospitalización⁵⁶.

En la misma línea, otros estudios, corroboran la relación entre cifras bajas de saturación y mayor probabilidad de ingreso hospitalario, en este caso, tomando el límite de 95%^{60,61}.

Se recomienda monitorizar la saturación de oxígeno de los pacientes mediante pulsioximetría al menos en su valoración inicial y para el control de cambios clínicos, pues es el mejor método de monitorización no invasiva de la oxigenación del paciente.

Sin embargo, no está justificada la monitorización mantenida de la saturación de oxígeno de modo rutinario, solo se realizaría en casos de empeoramiento clínico significativo⁵.

La limitación de la monitorización continua de la saturación de oxígeno podría explicarse puesto que la saturación es un parámetro que se normaliza con retraso respecto a otros. Un estudio británico revela que la media de tiempo de retraso era de 66 horas después que otros problemas se resolvieran⁶².

Los límites superior e inferior que se consideran para la saturación de oxígeno están entre 94% y 92%. De tal forma que una saturación de oxígeno mayor de 94% permitiría manejar de modo ambulatorio al paciente, mientras que una saturación inferior a 92% implicaría la necesidad de oxigenoterapia. Valores intermedios entre 92-94% supondrían la necesidad de la valoración conjunta de otros parámetros como el trabajo respiratorio, la alimentación, la capacidad de manejo por parte de la familia⁵.

Otros parámetros cuya monitorización es recomendable son la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca⁵.

Además, se recomienda la monitorización de las apneas, que constituyen un signo de gravedad que acontece principalmente en episodios por bronquiolitis causados por VRS, en lactantes pequeños.

Un estudio previamente citado, muestra una incidencia en torno al 2,7% de los pacientes hospitalizados⁴².

En otro estudio del año 2009 se planteaba que los factores individuales del paciente influían en el riesgo de apnea, mostrando cifras inferiores al 1 % para niños nacidos a término previamente sanos en el caso de bronquiolitis VRS⁶³.

Se recomienda considerarlas en lactantes menores de un mes o con edad postmenstrual menor a 48 semanas si se tratase de prematuros, así como lactantes que ya las hayan presentado⁴².

1.1.8.2 Escalas de gravedad

Existen numerosas escalas que combinan signos clínicos y constantes vitales para valorar la gravedad de la bronquiolitis y la necesidad de tratamiento; sin embargo, a pesar de que son herramientas básicas muy útiles en el manejo diario de la bronquiolitis aguda, la mayor parte de las escalas no están validadas o lo están sólo en parte⁶⁴.

La falta de uniformidad dificulta las comparaciones entre estudios⁶⁵.

En la valoración de la gravedad y criterios de ingreso para bronquiolitis se han utilizado escalas que muestran buena precisión para valorar gravedad de crisis de broncoespasmo en niños menores de dos o tres años⁶⁶.

Una escala recomendada aunque clásicamente utilizada para valoración de crisis asmáticas es la de Wood- Downes modificada por Ferrés⁶⁷. Es sencilla, fácil de realizar, tiene gran precisión y está extendida su utilización en pacientes menores de tres años con crisis de broncoespasmo.

Tabla 4.- Índice de Wood- Downes modificado por Ferrés

	0	1	2	3
Cianosis	No	Si		
Ventilación	buena	disminuido	Muy disminuido	Tórax silente
Sibilancias	no	Final expiración	Toda expiración	Inspiración/expiración
Tiraje	no	Sub- intercostal	+supraclavicular- aleteo nasal	+supraesternal
F.respiratoria	<30rpm	30-45rpm	46-60rpm	>60rpm
F. cardiaca	<120lpm	>120lpm		

**Crisis leve: 0-3, Moderada: 4-7, Severa: 8-14*

En el estudio antes citado, realizado con el objetivo de determinar la validez de la escala de Wood- Downes modificada se sugiere que dicha escala presenta una correcta validez interna, reproducibilidad intra e interobservador, adecuada sensibilidad concluyendo que es adecuada para los pacientes hospitalizados por bronquiolitis aguda⁶⁴.

1.1.8.3 Pruebas complementarias

Existe importante variabilidad en las pruebas diagnósticas utilizadas por diferentes médicos⁶⁸.

Frecuentemente, en los servicios de urgencia existe una tendencia a la sobreutilización de diversas pruebas diagnósticas, que en muchas veces no son útiles, ni aportan beneficios para el manejo clínico de estos pacientes.

Analizaremos las pruebas más utilizadas en estos casos así como su necesidad de aplicación.

1.1.8.3.1 Técnicas rápidas de detección viral

El diagnóstico microbiológico en la bronquiolitis apenas influye en el manejo del paciente. Los signos y síntomas no permiten diferenciar los casos producidos por el VRS del resto y, aunque existen ciertos perfiles clínicos asociados a los distintos agentes etiológicos implicados, no está clara la capacidad predictiva ni la utilidad práctica de la identificación de dichos perfiles etiológicos¹.

Su mayor utilidad radica en la elaboración de estudios epidemiológicos o para el agrupamiento de pacientes ingresados⁵.

Para la detección rápida de infección por VRS existen pruebas que son aceptablemente válidas, presentando una sensibilidad moderada-alta y una alta especificidad en relación a otras pruebas de referencia (cultivo y/o PCR).

El enzimoimmunoensayo e inmuno fluorescencia permiten un diagnóstico en menos de 24 horas, con excelente fiabilidad.

Se basan en la detección de antígenos virales en las células respiratorias de las secreciones nasales obtenidas mediante aspirado nasofaríngeo⁶⁹.

Con ellas, un resultado positivo es válido, pero un resultado negativo no permite descartar con suficiente seguridad la presencia de infección.

Aunque en general, no se justifica el empleo rutinario de las técnicas rápidas de detección viral, existen situaciones en las que estas técnicas de detección rápida pueden resultar útiles. Por ejemplo es el caso de los lactantes febriles menores de tres meses que acuden a urgencias en época epidémica, en los cuales debido a su situación clínica resulta probable el uso de procedimientos diagnósticos, el ingreso o tratamientos con antibioterapia. Las técnicas de detección rápida permitirían ahorrar dichos procedimientos por tanto permitirían realizar un manejo más conservador.

Esta pruebas de detección viral, también pueden considerarse de utilidad en casos de epidemias a la hora de segregar a los pacientes en las salas de un hospital, sobre todo en aquellos casos en que son positivas, debido a la alta especificidad.

1.1.8.3.2 Radiografía de tórax.

En la bronquiolitis leve, suele ser normal, por lo que no debe realizarse de forma sistemática⁴. Además, su empleo tiene una relación riesgo beneficio desfavorable, puesto que implica radiación del paciente.

Los pacientes pueden mostrar alteraciones en la imagen, y los resultados son insuficientes para determinar si las alteraciones se correlacionan bien con la severidad de la bronquiolitis⁷⁰.

Se consideraría indicada en las siguientes circunstancias: dudas diagnósticas, lactantes con bronquiolitis moderada que requieran ingreso hospitalario, lactantes con patología cardíaca o pulmonar de base, con inmunodeficiencia, con sospecha clínica o analítica de neumonía, neumotórax o neumomediastino o en el caso de empeoramiento brusco del paciente.

Su uso indiscriminado implica una mayor utilización de antibióticos⁴ y no es útil para diferenciar una infección vírica de una bacteriana.

Un estudio prospectivo sobre niños entre 2 y 23 meses que acudían a un departamento de urgencias por bronquiolitis mostró este efecto perjudicial.

De los 265 niños con bronquiolitis no complicada en sólo dos casos se encontraron hallazgos en la radiografía poco consistentes con la bronquiolitis y en ningún caso ese hallazgo supuso cambios en el manejo agudo de la patología.

Después de revisar la radiografía, los médicos pautaban con mayor frecuencia antibióticos aunque los hallazgos no justificasen el tratamiento⁷¹.

Además en éste mismo estudio se analizó el coste de la realización de radiografía y se concluyó que su no realización era costo-efectiva sin comprometer la seguridad diagnóstica en los casos de bronquiolitis típica⁷².

1.1.8.3.3 Pruebas de cribado de infección bacteriana

Los pacientes que presentan bronquiolitis aguda tienen un riesgo muy bajo de presentar una infección coincidente, por este motivo, no se justifica el empleo rutinario de estas pruebas⁴.

La frecuencia de infección bacteriana en pacientes con bronquiolitis es del 0,3 al 7%, siendo la infección del tracto urinario la más frecuentemente asociada⁷³. Por tanto, pruebas como hemograma, proteína C reactiva (PCR) o procalcitonina (PCT) no deberían realizarse de forma rutinaria en el caso de una bronquiolitis típica. Además los hallazgos de leucocitosis o desviación izquierda, son también frecuentes en situaciones de estrés o hipoxia.

No existen criterios definidos acerca de cuándo deberían emplearse estos métodos diagnósticos, aunque su uso podría estar considerado en caso de fiebre persistentemente elevada, edad inferior a un mes o síntomas de gravedad clínica.

1.1.8.3.4 Gasometría

Aunque la gasometría capilar no debería realizarse de forma rutinaria, si se considera su uso en pacientes con sintomatología respiratoria grave o en aquellos en los que pudiera considerarse que están entrando en fallo respiratorio agudo⁵.

En cambio resulta de utilidad la medición transcutánea de la saturación de oxígeno puesto que se trata de un parámetro sensible para objetivar la oxigenación de los tejidos⁵

1.1.8.4 Tratamiento de la bronquiolitis aguda

La literatura publicada en relación con el tratamiento de la bronquiolitis aguda es muy abundante, con muchos ensayos clínicos realizados.

1.1.8.4.1 Medidas de soporte

Las medidas de soporte en la bronquiolitis aguda incluyen el aspirado de las secreciones en las vías respiratorias, la fluidoterapia y la oxigenoterapia.

En general están aceptadas y no se cuestionan, puesto que no parece ético realizar un estudio de casos y de controles en el que un grupo de pacientes no recibieran oxígeno.

Mantener un grado adecuado de hidratación y oxigenación, así como el mantenimiento de la vía aérea permeable y libre de secreciones, constituyen medidas muy importantes y benefician a los pacientes⁷⁴.

El aspirado de secreciones nasales se debe realizar cuando existan signos obstructivos de vías altas, e idealmente antes de proceder a la valoración del paciente o antes de que éste reciba alimentación o farmacológico inhalado.

La decisión de oxigenoterapia se basa en los hallazgos sugestivos de dificultad respiratoria durante la exploración clínica junto con los datos objetivados por la pulsioximetría. Los niños que presentan dificultad respiratoria grave con o sin cianosis y/o una saturación de oxígeno inferior o igual a 92% deben recibir oxígeno suplementario.

Otras medidas generales que se recomiendan son elevar el cabecero de la cuna o cama, fraccionar las tomas, mantener el grado de hidratación y nutrición adecuado y evitar el humo del tabaco⁵.

1.1.8.4.2 Nebulización con suero salino hipertónico

Se considera que el suero salino hipertónico es eficaz y útil en el manejo de la bronquiolitis aguda del niño hospitalizado, dado que la relación entre riesgos (no constatados) y beneficios (en días de hospitalización, mejoría clínica en los tres primeros días y potencial disminución de la hospitalización) y costes (prácticamente nulo, salvo la adquisición del nebulizador) es francamente favorable⁵.

El mecanismo de actuación del suero salino 3% o hipertónico es la generación de un gradiente osmolar, mediante el cual líquido desde dentro de la células hacia el epitelio, fluidificando de este modo las secreciones, lo que a su vez favorece su eliminación.

La evidencia actual se muestra a favor de que el suero salino hipertónico reduce el tiempo de estancia entre los niños hospitalizados por bronquiolitis y puede mejorar las puntuaciones en las escalas de gravedad tanto en pacientes ingresados como no ingresados.

Dada la ausencia de riesgos que conlleva su utilización en la bronquiolitis aguda, su uso es recomendable⁷⁵ y se ha introducido recientemente como una herramienta para su manejo.

1.1.8.4.3 Fármacos broncodilatadores

A pesar del gran uso que se hace de los broncodilatadores, la mayor parte de los estudios ponen en evidencia que el caso de la bronquiolitis aguda, no mejoran la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de oxigenoterapia, ni disminuyen el tiempo de recuperación tras el alta hospitalaria⁷⁶.

En la guías clínicas actuales, no se considera eficaz el uso del salbutamol inhalado pues aporta un relación beneficio- riesgo desfavorable, ya que existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo como mínimos cambios en puntuación clínica de las escalas de gravedad, sin diferencias en hospitalización)⁴.

Existen estudios que demuestran que el salbutamol no disminuye la duración del ingreso hospitalario en lactantes con bronquiolitis previamente sanos⁷⁷.

En cualquier caso, puede realizarse un ensayo terapéutico especialmente en pacientes mayores de seis meses de edad, dónde aumenta la frecuencia de crisis de broncoespasmo, suspendiéndose si en el plazo de 30 o 60 minutos no se objetiva mejoría⁷⁸.

No se considera eficaz el salbutamol oral, con una relación beneficio-riesgo muy desfavorable, ante la presencia de más efectos adversos que la vía inhalada y ningún beneficio demostrado. El uso de salbutamol oral se considera un uso inapropiado en la bronquiolitis⁵.

El uso de la adrenalina ha sido un tema muy controvertido, con un gran número de estudios y meta-análisis realizados tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.

La guía de la AAP⁴, especifica que la adrenalina es el broncodilatador preferido en urgencias y en pacientes hospitalizados, no así en el domicilio.

Sin embargo y pese a este hecho, los expertos consideran que no se debería emplear de forma rutinaria ya que existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica pequeña y transitoria)⁵.

Se puede considerar el ensayo terapéutico con adrenalina como opción de uso alternativo. Pero cualquier intento terapéutico tendrá que ser individualizado y monitorizado con criterios objetivos, especialmente como una opción de uso alternativo en bronquiolitis aguda de intensidad moderada-grave (especialmente en los menores de

6 meses) y en pacientes hospitalizados o atendidos en urgencias o en centros de salud, si hay posibilidad de observación.

En cualquier caso, si se decide realizar un ensayo terapéutico debería ser suspendido si tras su aplicación no se objetiva mejoría clínica.

1.1.8.4.4 Fármacos antibióticos

No recomienda el uso de antibióticos en el manejo de una bronquiolitis aguda, puesto que la incidencia de infección bacteriana en pacientes hospitalizados por bronquiolitis concretamente por VRS es baja ($<1\%$)⁷⁹.

La utilización indiscriminada de antibióticos en la bronquiolitis es inapropiada, por el claro predominio de riesgos (favoreciendo la exposición innecesaria y sus consecuencias sobre resistencias bacterianas, efectos adversos y costes) sobre beneficios⁵.

Se ha planteado la hipótesis de que la administración de macrólidos en el caso de bronquiolitis aguda podría disminuir la estancia hospitalaria o los requerimientos de oxígeno suplementario; sin embargo, esta hipótesis no ha podido confirmarse en los estudios realizados⁸⁰.

Debería plantearse la utilización de antibióticos ante la existencia de datos sugerentes de infección bacteriana como leucocitosis con importante desviación izquierda, elevación de la PCR (generalmente superior a 5 mg/dl) y/o elevación de la procalcitonina.

Siguiendo las recomendaciones de la revisión *Cochrane*, sólo se plantearía su uso en casos de posibles complicaciones o signos de fracaso respiratorio⁸¹.

1.1.8.4.5 Medidas de soporte ventilatorio

La ventilación no invasiva en modalidad CPAP puede utilizarse en aquellos pacientes con bronquiolitis aguda que presentan dificultad respiratoria grave, hipercapnia o apneas recurrentes⁵.

Se plantea como una estrategia de ventilación alternativa a la intubación endotraqueal, dado que puede mejorar el score clínico y la eliminación de CO₂ en niños con bronquiolitis grave que no responde a medidas habituales, especialmente si se utiliza el heliox.

Todos los trabajos que estudian la utilidad de la ventilación no invasiva en la bronquiolitis aguda encuentran efectos beneficiosos, sin describir problemas de tolerancia al tratamiento ni encontrar efectos secundarios importantes.

En un estudio español realizado por Martín -Torres et al, se analizó esta medida en 40 pacientes ingresados por bronquiolitis grave en la unidad de cuidados intensivos.

Se observó como la ventilación con presión positiva sobre la vía aérea es una medida efectiva tanto si se realiza con oxígeno a concentración del 21% como con heliox, siendo en este último caso mejor el resultado⁸².

Fuera de España también se ha corroborado este hecho, obteniéndose mejores resultados en pacientes sobre los que se ha utilizado esta estrategia de ventilación⁸³⁻⁸⁵.

Un trabajo retrospectivo sobre la ventilación de alta frecuencia (VAFO) en pacientes con bronquiolitis aguda con insuficiencia respiratoria hipercápica se encuentra que tras el paso de la ventilación mecánica convencional a la VAFO se observa un descenso de la presión media en la vía aérea (MAP) y de la FO₂ administradas, y un descenso de la presión parcial de CO₂ arterial⁸⁶.

Se debe considerar la ventilación mecánica en aquellos pacientes con bronquiolitis aguda con insuficiencia respiratoria, en aquellos que presenten apneas, en los que hayan fracasado otras medidas como la ventilación no invasiva (VNI) o en los que presenten signos de paro inminente.

1.1.8.4.6 Medidas que han demostrado no ser eficaces

Según la revisión de la *Cochrane*, no existe evidencia de que el uso de corticoide inhalado o sistémico aislado sea útil en la bronquiolitis.

Sin embargo, surgen datos de que la combinación entre corticoide a dosis altas y adrenalina nebulizada podría disminuir el número de ingresos, si bien es cierto que hay que estudiar en profundidad dicha relación, así como su seguridad⁸⁷.

No se recomienda el uso de bromuro de ipatropio nebulizado en la bronquiolitis aguda⁵. No se recomienda la realización de fisioterapia respiratoria en niños con bronquiolitis ni el uso de mucolíticos, antitusígenos o descongestionantes nasales para el tratamiento de la bronquiolitis aguda^{4,88}.

No se recomienda el uso de antileucotrienos en el episodio de bronquiolitis aguda

No se recomienda el uso de Ribavirina en los pacientes con bronquiolitis aguda a pesar de ser el único tratamiento específico frente a la bronquiolitis VRS positiva.

Previamente a 2003, la AAP recomendaba su uso en aquellos pacientes con bronquiolitis moderada o grave causada por VRS, que precisasen ventilación mecánica, o con una enfermedad de base que aumentase el riesgo de presentar complicaciones asociadas al VRS. A partir del año 2003 se considera que el balance beneficio- riesgo es desfavorable, dado su alto coste, dudosa efectividad.

Sin embargo, ya que en algún estudio se describe mejoría clínica, algunos clínicos utilizan Ribavirina en pacientes con infección muy grave por VRS, en pacientes de riesgo muy seleccionados, principalmente pacientes con enfermedad pulmonar o cardiaca grave e inmunodeprimidos^{89,90}.

1.1.8.5 Medidas para evitar la transmisión nosocomial

El lavado de manos es la medida más importante para evitar la transmisión nosocomial del VRS.

Las manos se deben descontaminar antes y después del contacto directo con los pacientes y después del contacto con objetos del entorno del paciente y tras quitarse los guantes.

Se recomienda utilizar geles alcohólicos para desinfectar las manos⁵.

El uso de guantes sin lavado previo de manos, no parece disminuir la incidencia de infección nosocomial.

Se recomienda aislar a los pacientes con bronquiolitis aguda o en su defecto establecer cohortes hospitalarias en función de su etiología⁵.

1.2 Sibilancias recurrentes

Las sibilancias en la infancia son un síntoma inespecífico que puede corresponder a muchas etiologías diferentes, representando la reducida capacidad de respuesta que presenta el pulmón inmaduro frente a diferentes estímulos, tal y como se ha mencionado con anterioridad.

La epidemiología y la historia natural de las sibilancias en el lactante, son importantes por tres razones que describimos a continuación.

La primera es porque la inmensa mayoría de los niños con asma, tienen un primer episodio de sibilancias antes de los tres años.

Segundo, porque los acontecimientos que se producen en las primeras semanas o meses de vida, como la exposición a alérgenos, las infecciones virales o la introducción de determinados alimentos, pueden ser críticos para el desarrollo de asma posteriormente.

La tercera razón es que los pacientes con sibilancias recurrentes representan un grupo heterogéneo que engloba varios patrones o fenotipos con diferentes características, factores de riesgo y pronóstico⁹¹.

La preocupación de los padres y los pediatras al enfrentarse con este síntoma radica en su posible evolución a la cronicidad y su relación con el asma. Lo más importante a efectos prácticos sería establecer en el momento de la consulta las posibilidades de que la sintomatología permanezca en el tiempo.

1.2.1 Estudios de prevalencia de sibilancias y asma

Los estudios de prevalencia sobre las sibilancias en los lactantes son escasos. Uno de los estudios más importantes en este sentido es el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL), iniciado en el año 2005.

Se trata de un estudio multicéntrico transversal diseñado para evaluar la prevalencia, severidad y características de las sibilancias en lactantes procedentes de América Latina, Península Ibérica y una ciudad de Holanda (Zwolle) durante el primer año de vida.

La información se recogía a través de un cuestionario con aspectos epidemiológicos, terapéuticos y ecológicos, dirigidos a población diana entre 12 y 15 meses. Sus resultados ya han sido publicados.

Los pacientes entrevistados fueron 30093. Del total, al menos un 45,2% tuvo un episodio de sibilancias durante el primer año de vida, y el 20,3% tuvieron sibilancias recurrentes. Se constató una mayor prevalencia de los países de Latinoamérica sobre los países europeos⁹².

En España, tal y como se muestra en la siguiente tabla, las prevalencias de una o más episodios de sibilancias están en torno a 28,7% y 39,1%; mientras que para las sibilancias recurrentes (tres o más episodios) se sitúan entre el 12,1-18,6%.

Tabla 5. Resultados de diferentes ciudades españolas dentro del estudio EISL en el primer año de vida. (Porcentajes)

	Nº	Tasa Respuesta	Episodio sibilancias	Sibilancias recurrentes	Sibilancias < 3 meses
Valencia	886	61%	28,7%	12,1%	10%
Cartagena	1172	71%	39,1%	16,2%	14,4%
Bilbao	996	70%	38,9%	18,6%	8,5%
La Coruña	930	72%	34,8%	13,8%	9,4%

Fuente: Adaptado de The EISL Study Group⁹²

El estudio EISL empleó una metodología basada en el estudio ISAAC, siglas correspondientes a International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

Este proyecto de investigación a nivel mundial surgió en el año 1992 con el fin de obtener datos epidemiológicos sobre prevalencia y factores de riesgo asociados al asma en la infancia. Engloba a centros de varios países no seleccionados de forma aleatoria. La población diana de este estudio son niños pertenecientes a dos grupos de edad: 6-7 años y 13-14 años.

En una primera fase (ISAAC fase I) se investigó sobre la prevalencia de asma y la rinoconjuntivitis alérgica utilizando test no invasivos y poco costosos. Esta fase ya ha concluido y sus datos están publicados, globalmente y por regiones, facilitando análisis comparativos entre ellas.

La segunda fase (ISAAC fase II) pretendía estudiar los factores de riesgo para la aparición del asma y la severidad de los síntomas clínicos, así como las diferencias entre las distintas regiones. Su fin además era analizar la asociación entre genotipos sospechosos o conocidos relacionados con el asma y los fenotipos, así como las diferencias poblacionales.

El ISAAC fase III constituye una repetición de la fase I, a partir de 2003, para poder analizar las tendencias y el comportamiento de las prevalencias a lo largo de los años del estudio.

1.2.2 Desencadenantes de episodios de sibilancias durante la infancia

Las sibilancias durante la infancia se presentan mayoritariamente en el contexto de una infección respiratoria, siendo los virus los principales responsables en su etiología²⁶.

Además las exacerbaciones asmáticas tanto en niños como en adultos también están muy relacionadas con infecciones respiratorias⁹³.

Gracias al desarrollo de técnicas de detección viral más sensibles, tenemos muchas fuentes de información que ligan las sibilancias, con infecciones. Tanto es así, que algunos estudios aportan cifras que muestran que hasta el 85% de los casos de exacerbación asmática en los niños y hasta el 50% de los episodios en los adultos pueden estar desencadenados por infecciones virales^{20,94}.1

1.2.3 Consecuencias de las infecciones virales sobre la salud del niño

Los virus juegan un papel importante en la historia natural de las enfermedades respiratorias sobre todo si consideramos dos aspectos.

Por un lado, como ya se ha explicado, son frecuentes desencadenantes de las exacerbaciones de asma tanto en niños como en adultos^{25,93}.

Por otro lado, el papel de los virus no se limita al episodio agudo, sino que pueden tener repercusión en la salud de los individuos a medio y largo plazo, dado que cada vez cobran más importancia los estudios que los implican en el desarrollo a largo plazo de enfermedades como el asma o la alergia⁹⁴.

Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales las infecciones víricas tempranas en la infancia, aumentan el riesgo de padecer asma no se han esclarecido aún lo suficiente. Se desconoce si estos virus son capaces por sí mismos de generar suficiente daño pulmonar cómo para aumentar la incidencia de asma a largo plazo, interactuando con los factores genéticos y ambientales que rodean al individuo o si simplemente actúan identificando aquellos sujetos que ya presentan una predisposición definida a estas enfermedades desde antes de padecer la infección⁴⁹.

Por tanto existen dos hipótesis:

La primera, o hipótesis consecucional, según la cual el propio virus persiste y afecta al sistema respiratorio o al sistema inmune todavía inmaduros en los primeros meses de vida y predispone a estos niños a infecciones recurrentes del tracto respiratorio, hiperreactividad bronquial y secuelas inmunológicas y pulmonares largo tiempo. El virus más estudiado ha sido el VRS, que en épocas precoces de la vida, puede ser responsable por sí mismo de las alteraciones inmunitarias, de la función pulmonar y/o de la regulación del tono de la vía aérea que se observan más adelante.

Sin embargo, no existe suficiente evidencia para demostrar que las sibilancias recurrentes sean exclusivamente el resultado de una infección viral, y otros factores pueden participar en su desarrollo⁹⁵.

La segunda hipótesis para explicarlo es la hipótesis causal, que defiende que existen desde el nacimiento factores tales como una función pulmonar disminuida, alteraciones inmunitarias y/o una susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad

pulmonar. La bronquiolitis, en combinación con estos factores alteraría o aumentaría la predisposición a padecer sibilancias recurrentes o asma en etapas más tardías. En este caso la infección respiratoria de vías bajas sería un marcador que pondría de manifiesto estas anormalidades previas.

A continuación, presentamos una tabla en la que se recogen estudios realizados sobre las sibilancias recurrentes después de episodios de bronquiolitis. Los estudios en ocasiones muestran conclusiones dispares⁴⁹.

Tabla 6. Estudios realizados sobre sibilancias recurrentes tras bronquiolitis .

Autor principal	Año	Diseño estudio	N sujetos	Resultados respecto a pacientes no expuestos
Pullan y Hey	1982	Retrospectivo Hospitalario	241	No diferencias significativas en cuanto a sibilancias a la edad de 10 años
Murray	1992	Prospectivo Hospitalario	146	Incremento significativo de sibilancias a la edad de 5 años
Stein	1999	Prospectivo Extrahosp		Incremento de sibilancias a la edad de 11 pero no a los 13 años
Noble	1997	Prospectivo Hospitalario	108	Incremento significativo de sibilancias a la edad de 10 años
Sigurs	2000	Prospectivo Hospitalario	140	Mayor probabilidad sibilancias a los 7 años
Larouch	2000	Retrospectivo Hospitalario	84	Mayor probabilidad de asma en adultos jóvenes
Gómez	2004	Retrospectivo Hospitalario	103	Mayor prevalencia de sibilancias o asma en adultos jóvenes
Pilippo-Savolainen	2004	Prospectivo Hospitalario	153	Mayor probabilidad asma en adultos jóvenes
Henderson	2005	Restrospectiv Hospitalario	13971	Mayor probabilidad de sibilancias y de asma hasta los 7 años
Fjaerli	2005	Retrospectivo Hospitalario	121	Mayor prevalencia sibilancias a los 7 años
Sigurs	2005	Prospectivo Hospitalario	138	Mayor prevalencia de sibilancias a los 13 años
Carrol	2009	Prospectivo Extrahosp	90341	Relación dosis- respuesta entre severidad y posterior desarrollo de asma
Bacharier	2012	Prospectivo Hospitalario	206	El 50% de los pacientes desarrollaron asma a los 6 años

Fuente: Adaptado y modificado Singh AM et al⁴⁹.

A pesar de que cada vez aparecen más estudios que defienden el papel de nuevos virus como los rinovirus en los episodios de bronquiolitis, exacerbaciones asmáticas y en la evolución posterior hacia asma²⁰; la mayoría de los estudios que implican a los virus como factores etiológicos fundamentales se han realizado con el virus respiratorio sincitial.

Se han desarrollado muchos trabajos para determinar concretamente el papel de este virus en el desarrollo de sibilancias recurrentes, hiperreactividad bronquial y evolución hacia asma después de un episodio de bronquiolitis, sobre todo cuando ésta presenta una gravedad suficiente para precisar de hospitalización, puesto que niños que han presentado dicho antecedente de bronquiolitis VRS positiva, tienen un riesgo mayor de padecer sibilancias recurrentes o asma que el que presentan los niños de la población general. En algunos niños, estas sibilancias tendrán carácter transitorio, pero en muchos otros la bronquiolitis representa el inicio de asma infantil⁴¹.

Algunos de estos estudios ponen de manifiesto que la bronquiolitis VRS grave padecida en los primeros seis meses de vida induce una respuesta inmune de tipo Th 2 que da lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias y predispone al desarrollo de sibilancias y asma alérgico en la infancia y adolescencia⁹⁵.

En concordancia con estos trabajos, en modelos animales, concretamente en ratones, ilustran que la infección por VRS induce por sí misma a los recién nacidos a desarrollar una respuesta Th2 y un fenotipo asma like, caracterizado por hiperreactividad bronquial asociada a producción aumentada de IL 13, eosinofilia en la vía aérea e hiperproducción de moco después de la reinfección por el virus.

Otros estudios en animales observan que la infección por el VRS y la sensibilización alérgica juntas contribuyen al desarrollo de un grado mayor de hiperreactividad bronquial.

En modelos experimentales de infección por VRS sobre ratones, se observa que éste, por sí sólo, sin ningún alérgeno como coadyuvante, es capaz de inducir alteraciones crónicas en la vía aérea, definidas como hiperreactividad bronquial persistente e infiltrados pulmonares crónicos hasta cinco meses después de la inoculación del virus.

Por tanto se demuestra la existencia de una correlación histológica con las alteraciones funcionales de la vía aérea que se habían observado previamente⁹⁶.

El desconocimiento de los mecanismos subyacentes, dificulta la predicción de la evolución de un niño tras padecer una primera infección de vías respiratorias bajas.

Aún se desconoce si la infección viral a una edad temprana causa diferencias a nivel de la función pulmonar que se observan más tarde en la vida o si estas anomalías pulmonares están ya presentes en el niño en el momento de la infección y le predisponen a padecer infecciones severas del tracto respiratorio inferior⁴¹.

A pesar del amplio número de estudios realizados, los resultados para intentar esclarecer la relación entre bronquiolitis y asma, no son siempre coincidentes. En algunos estudios, estas sibilancias tienden a disminuir a medida que pasa la edad, mostrando que este efecto es transitorio y que no existe incremento significativo a la edad escolar y adolescencia⁴¹.

En cuanto a los resultados respecto a la mayor incidencia de sensibilización alérgica son bastante controvertidos⁹⁷.

Hay mucha más evidencia que apoya la relación del VRS con el asma posterior que la que lo relaciona con el riesgo de sensibilización alérgica. De hecho, como se ha comentado los resultados de los estudios son controvertidos y en muchas ocasiones no muestran un incremento significativo de la atopia después de una bronquiolitis por VRS.

Además del VRS también se han llevado a cabo estudios que demuestran que las sibilancias asociadas a la infección por rinovirus constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de asma, de modo que aproximadamente un tercio de los niños con ellas se convertirán en asmáticos. Aunque es importante que la mayoría de estos estudios se han realizado con lactantes con alto riesgo de atopia o asma o en niños hospitalizados, lo que puede interferir con los resultados y dificultar la comprensión de las relaciones²³.

Uno de los estudios realizados en este sentido fue publicado en *Journal Allergy Clinical Immunology*. En él, se trataba de evaluar de forma prospectiva, en una cohorte de 285 niños seguidos desde el nacimiento hasta la edad de 3 años y predispuestos genéticamente a padecer asma o alergias, la relación entre las infecciones víricas y el desarrollo de sibilancias posteriores de modo recurrente.

En este estudio se confirmó la relación entre infección por VRS y sibilancias persistentes y el rinovirus se presentó como uno de los virus más significativamente asociados al aumento de la prevalencia de las sibilancias a los tres años.

Además una conclusión interesante de este estudio fue que los niños con broncoespasmo severo o moderado tenían más probabilidades de padecer sibilancias recurrentes a la edad de tres años si el episodio inicial estaba causado por rinovirus a edad inferior al año que aquellos niños infectados por VRS²⁶.

Otro de los estudios que apoyan este hecho fue publicado en la revista *Allergy* en el año 2009. Se trata de un estudio retrospectivo sobre una cohorte de niños en Finlandia, que ingresaron en el hospital por un episodio de bronquiolitis durante el periodo comprendido entre agosto 1988 y diciembre de 2001. El objetivo de este estudio fue la comparación del desarrollo de sibilancias recurrentes que requirieran medicación de control a largo plazo en el grupo de niños infectados por VRS y en el grupo de niños con un virus diferente a éste.

Las conclusiones de este estudio fueron que las bronquiolitis asociadas a otro virus diferente al VRS estaban asociadas con un riesgo sustancialmente incrementado de sibilancias recurrentes posteriores cuando las comparábamos con las que se producen tras un episodios causado por VRS, y lo más importante, que estas diferencias no estaban explicadas por factores como la edad de los dos grupos o diferencias en cuanto a la epidemiología estacional.

Este estudio presentaba algunas limitaciones. La primera era que no se aislaron por rutina los rinovirus y enterovirus, y por tanto, no se puede determinar la etiología viral en la mayoría de los niños del grupo VRS negativo. La segunda era que al tratarse de un estudio con carácter retrospectivo, era difícil la recogida de información sobre las características genéticas y ambientales que rodean a los sujetos, como por ejemplo la historia materna de asma o atopia (importantes factores predictivos de la evolución

hacia asma). La tercera era que esta cohorte (como la mayoría de los estudios en este sentido) se centraba sólo en niños hospitalizados⁹⁸.

En otro estudio realizado por Midulla et al y publicado en la revista *European Respiratory Journal* se corroboraba nuevamente el hecho de que la bronquiolitis en niños menores de 12 meses causada por el rinovirus, constituye un importante predictor de modo independiente del desarrollo de asma⁹⁹.

Otro estudio publicado en esta misma revista recientemente, mostraba que los niños hospitalizados por bronquiolitis seguidos hasta la edad de 6 años presentaban mayor riesgo de asma con respecto a los infectados por VRS¹⁰⁰.

Por tanto, aunque los estudios epidemiológicos destinados a dilucidar la relación entre infecciones virales tempranas y asma se han centrado durante muchos años en el VRS, los nuevos avances técnicos hacen posible observar la contribución del papel del rinovirus en el pronóstico de los niños.

En resumen, no sólo aparecen nuevos virus capaces de repercutir a largo plazo en el pronóstico de estos pacientes, si no que en ocasiones presentan más riesgos que el conocido VRS.

Se abre una nueva posibilidad que puede ayudar a conocer mejor el pronóstico de los pacientes en función de la etiología de las infecciones tempranas que sufran; aunque todavía existen muchas limitaciones dado que las herramientas diagnósticas no siempre están al alcance de modo universal.

1.2.4 ¿Todas las sibilancias son asma?

Las sibilancias repetidas o persistentes constituyen el signo guía que lleva al médico hacia el diagnóstico de asma, pero no todos los niños que presentan sibilancias asmáticos.

A lo largo de la infancia, especialmente durante el primer año de vida, muchos niños presentan sibilancias en el contexto de infecciones víricas, dado entre otros factores, el pequeño tamaño de las vías aéreas. Sin embargo, la relación de estos primeros episodios con el desarrollo de asma posteriormente en la vida no se comprende todavía del todo bien, a pesar de la cantidad de estudios realizados sobre este tema.

El primer estudio epidemiológico realizado para intentar esclarecer si un primer episodio de sibilancias representaba la primera manifestación del asma en los niños se realizó en Copenhague en 1953 y se basó en objetivar si la edad de admisión en el hospital por un episodio de broncoespasmo era un factor determinante sobre las sibilancias posteriores. Muestra que a menor edad, menor riesgo de sibilancias posteriormente¹⁰¹.

En 1964 en un estudio longitudinal en Australia concluyó que los niños que presentaban episodios más severos de asma en la infancia tenían en la edad adulta más probabilidades de continuar siendo asmáticos¹⁰².

En 1972 comenzó un estudio prospectivo en Nueva Zelanda, que englobaba pacientes desde el nacimiento hasta los 26 años, y en él se determinaron factores de riesgo para presentar sibilancias persistentes. Dichos factores eran la sensibilización al polvo doméstico, el género femenino, la exposición al humo del tabaco y el comienzo precoz de los episodios de broncoespasmo¹⁰³.

Posteriormente, en 1980 comenzó el estudio de Tucson, en Arizona, Estados Unidos. Se trataba de un estudio prospectivo en el que se seguía a una cohorte de 1246 niños desde el nacimiento junto con sus familias, con el fin de esclarecer las complejas relaciones entre los potenciales factores de riesgo, las infecciones respiratorias de vías bajas y las

alteraciones crónicas pulmonares en la infancia y la edad adulta temprana. Actualmente continúan en seguimiento 974 sujetos¹⁰⁴.

De toda esta cohorte, finalmente se obtuvieron datos del seguimiento a los 3 y 6 años de 826 niños de modo completo. En el resto de pacientes (420 niños), los datos quedaron recogidos de forma incompleta.

Los estudios sobre la cohorte de Tucson, han permitido describir los diferentes fenotipos asmáticos, elaborar un índice predictivo de asma, describir el pronóstico de niños que padecieron una infección de vías bajas por VRS así como evaluar los posibles factores de riesgo en las infecciones respiratorias durante los primeros tres años de edad¹⁰⁴.

Se evaluaron varios factores de riesgo mediante cuestionarios dirigidos a los padres de los niños y se midieron de forma objetiva diversos parámetros a lo largo del estudio y en diferentes etapas.

Respecto a los cuestionarios dirigidos a los padres a lo largo del primer año de vida, se preguntaron datos acerca de la etnia, de la historia familiar de asma y de atopia, el nivel socioeconómico y la prevalencia del tabaquismo materno.

Sobre un porcentaje de los recién nacidos se determinaron los niveles de IgE en sangre de cordón. Los niveles de IgE en sangre total se determinaron en a la edad de 9 meses y seis años.

Igualmente se comprobó en 176 pacientes la función pulmonar antes de sufrir infecciones del tracto respiratorio bajo y a la edad de seis años. También se realizaron pruebas de sensibilización alérgica cutáneas a los seis años de edad.

Estos niños de la cohorte de Tucson, fueron clasificados por Martínez en cuatro grupos en función del patrón de sibilancias que presentasen. Estos grupos son los siguientes:

- Controles: aquellos que nunca habían presentado sibilancias
- Sibilantes transitorios: sibilantes en al menos una ocasión, antes de los tres años pero no a los seis.
- Sibilantes tardíos: aquellos que no había presentado episodios a los tres años pero si antes de los seis.
- Sibilantes persistentes: aquellos que presentaron sibilancias antes de los tres años y continuaron haciéndolo a la edad de seis.

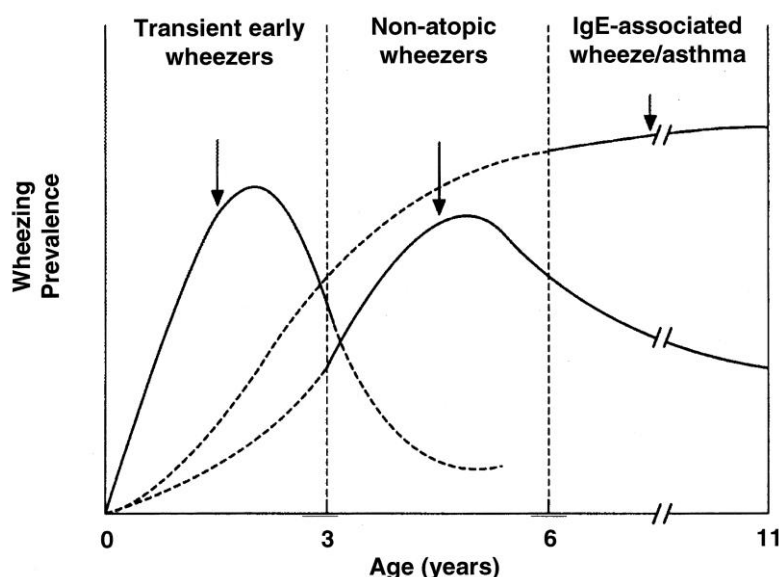
1.2.5 Fenotipos de los pacientes con sibilancias en los primeros años de vida

Las sibilancias constituyen un signo clínico muy frecuente en pediatría. En un artículo de 2012, se muestran cifras en torno al 27 % de los niños han sufrido algún episodio de sibilancias antes de la edad de 9 años¹⁰⁵.

Una de las características más típicas de las sibilancias es su recurrencia, por lo que, ante la persistencia de dicha sintomatología los padres y pediatras se preguntan frecuentemente acerca del pronóstico a medio y largo plazo de estos los niños.

Durante el tiempo que se han estudiado estas cohortes de niños con sibilancias se han establecido varios grupos, denominados fenotipos, que comparten una manifestación clínica común, como es la presencia de sibilancias y que se diferencian en cuanto a características de su historia clínica, pronóstico y evolución.

Figura 1. Prevalencia de fenotipos de pacientes con sibilancias en función de la edad



Fuente: Castro-Rodríguez JA, García-Marcos L.¹⁰⁶.

Sin embargo, debe de tenerse en cuenta que no existe una línea que limite perfectamente uno u otro fenotipo y que pueden darse algunos casos en los que los pacientes presenten características de dos fenotipos diferentes.

A continuación se describen los diferentes fenotipos.

1.2.5.1 Sibilancias transitorias

A este fenotipo pertenecen a la mayoría de los niños menores de tres años con sibilancias.

Suelen aparecer antes del primer año de vida y en la mayoría de los casos las sibilancias desaparecerán antes de los 6 años de edad.

1.2.5.1.1 Características fundamentales de las sibilancias transitorias.

- Ausencia de historia familiar o personal de atopia
- Función pulmonar reducida al nacimiento.

Esta disminución de la función pulmonar ya es evidente desde poco después del nacimiento y está presente antes de que cualquier infección ocurra. Se abre por tanto la posibilidad de que este hecho sea el reflejo de una condición congénita en la vías aéreas pequeñas que predisponga a que estos niños presenten sibilancias de forma temprana en la vida⁹¹.

En comparación con los sujetos control va mejorando discretamente con la edad, aunque en algunos estudios, como en el de la cohorte de Tucson, se ha observado que permanece disminuida hasta edades superiores a los 18 años, experimentando ligera mejoría con la edad¹⁰⁷. A pesar de esto, el crecimiento somático de la vía aérea hace que los síntomas disminuyan conforme crece el individuo.

La función pulmonar reducida en estos niños, podría explicarse por cambios funcionales o estructurales en la vía aérea por disminución de las resistencias o aumento de la

compliance o distensibilidad mecánica lo que les predispondría a experimentar sibilancias en presencia de infecciones respiratorias.

1.2.5.1.2 Factores implicados en el fenotipo de sibilancias transitorias

Tabaquismo pasivo ambiental.

El efecto del tabaco sobre la patología respiratoria en los niños ha sido objeto de muchas investigaciones, y es un factor de riesgo común y evitable de sibilancias y asma en la infancia.

Existen datos sobre la prevalencia de la exposición ambiental en EEUU, en los que se calcula que 15 millones de niños, lo que representa hasta un 25 % de la población de esa edad, están expuestos de modo cotidiano al humo de tabaco y por tanto se encuentran en riesgo de padecer efectos adversos sobre la salud¹⁰⁸.

Sobre su efecto concreto en patologías como las sibilancias recurrentes o el asma, ya en 1998 en un meta-análisis publicado por Strachan y Cook los autores examinaron el efecto del tabaco pasivo en niños y determinaron que si cualquiera de los padres fumaba, el riesgo de asma durante la infancia se situaba en torno a un 40%. El tabaco materno postnatal aumentaba el riesgo de asma y de sibilancias alrededor del 30% antes de los 6 años y del 13% durante la edad escolar¹⁰⁹.

En un meta-análisis más reciente, de 2007 la exposición al humo del tabaco en el hogar demuestra un incremento del riesgo en torno a 33% de padecer asma en edad escolar. Sin embargo, el tabaquismo materno postnatal representa el mayor riesgo dentro de las diferentes exposiciones, al aumentar la incidencia de sibilancias en torno a un 65-70% para niños menores de 4 años y en menor medida para niños mayores¹¹⁰.

Otro estudio reciente concluyó que el tabaquismo materno gestacional se asociaba con riesgo de sibilancias de 1 a 4 años, además, la continuación del hábito tabáquico más allá de los tres primeros meses de la gestación, se identificó como un factor de riesgo independiente de la exposición postnatal¹¹¹.

En el meta-análisis más reciente revisado, del año 2012, se estudiaba el efecto del tabaco materno prenatal, postnatal así como el de otros miembros de la familia. En él se determinó que el efecto del tabaquismo pasivo sobre la incidencia de sibilancias y de asma era sustancialmente mayor que las estimaciones previas. Los datos que se encontraron fueron que el tabaquismo materno, especialmente el prenatal y en menores de dos años, incrementaba el riesgo de asma en torno a un 20-85%¹¹².

Aunque la exposición ambiental es un claro factor de riesgo para padecer asma o sibilancias recurrentes, es el tabaquismo materno se muestra como el factor más importante.

Representa una de las exposiciones adversas más frecuentes durante el embarazo y se asocia de modo importante con retraso en el crecimiento intrauterino y con bajo peso al nacimiento¹¹³.

Tabla 7. Exposición al tabaquismo pasivo e incidencia de sibilancias

Exposición al tabaco	Edad	N estudios	OR	95% IC
Prenatal materno	<2	14	1,41	1.19-1.67
Materno	<2	4	1,7	1.24-2.35
Paterno	<2	0		
Ambiental	<2	10	1,35	1.10-1.64
Prenatal materno	3-4	8	1,28	1.14-1.44
Materno	3-4	4	1,65	1.20-2.28
Paterno	3-4	0		
Ambiental	3-4	4	1,06	0.88-1.27
Prenatal materno	5-18	5	1,52	1.23-1.87
Materno	5-18	3	1,18	0.99-1.40
Paterno	5-18	1	1,39	1.05-1.85
Ambiental	5-18	5	1,32	1.12-1.56

Fuente: Burke H ¹¹²

El mecanismo mediante el cual se produce la relación entre tabaquismo materno y el incremento del riesgo de sibilancias o asma en edad escolar no se conoce bien. Podría explicarse por efectos intrauterinos directos del tabaco durante la gestación o por otros factores como condiciones socio-económicas o relativas al estilo de vida, difíciles de medir.

El hecho de que el tabaquismo materno gestacional tenga mayor peso que el paterno sobre el riesgo de asma, sugiere que la relación está en gran parte explicada por efectos intrauterinos directos que aún no se comprenden totalmente¹¹⁴.

Estudios recientes muestran que pudieran generarse diferentes patrones de metilación en los niños de las madres que fumaron durante el embarazo, lo que puede alterar el correcto desarrollo del pulmón¹¹⁵.

El tabaquismo materno se ha implicado como un factor de riesgo para pertenecer al fenotipo de sibilancias transitorias, pues se ha comprobado que los hijos de madres fumadoras durante el embarazo, presentan valores inferiores de modo significativo respecto a los de los hijos de madres no fumadoras en cuanto parámetros espirométricos se refiere.

Al menos en parte, parece que este efecto se debe al menor tamaño de las vías aéreas en estos niños⁹¹.

Sin embargo, los efectos del tabaco gestacional son difíciles de establecer de modo totalmente independiente a los efectos del tabaquismo materno postnatal. La complejidad aumenta al intentar medir independientemente la repercusión del tabaco gestacional, si se tiene en cuenta que es difícil que una madre fumadora durante la gestación abandone el hábito después del nacimiento.

En un estudio publicado en *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, se evidenció en un subgrupo de madres que habían abandonado el tabaco inmediatamente al nacimiento de su hijo, que la exposición intraútero era un factor independiente de riesgo para padecer asma y sibilancias¹⁰⁸.

Pese a que la evidencia que sustenta el efecto del tabaco gestacional materno de modo independiente al tabaco postnatal continua creciendo, todavía son necesarios más estudios que ayuden a determinar su peso específico.

Tipo y duración de la lactancia

Está comprobado que la lactancia materna aporta muchos beneficios tanto al niño como a la madre, incluyendo la protección sobre las enfermedades que cursan con sibilancias durante la infancia temprana¹¹⁶.

Además según los estudios, queda bien establecido que la lactancia materna reduce la incidencia de las infecciones del tracto respiratorio inferior, y que atenúa su severidad¹¹⁷.

En la reducción de las infecciones se implica factores inmunológicos presentes en la leche, como la inmunoglobulina A, o incluso otros factores que podrían actuar en la maduración de los órganos, incluido el pulmón¹¹⁸.

La lactancia materna de duración superior a los tres meses se ha establecido como factor protector frente a la incidencia de sibilancias y su recurrencia en varios estudios durante la infancia temprana^{119,120}.

Sin embargo, la relación entre la alimentación con lactancia materna y el desarrollo de enfermedades alérgicas tales como asma o eccema atópico en niños mayores (edades superiores a 5-6 años) o adultos, así como en niños con riesgo familiar de asma o atopia, permanece controvertida.

Se han realizado estudios y meta-análisis al respecto con resultados contradictorios. En algunos de ellos se encuentra que ejerce un papel protector frente al desarrollo de asma¹²¹, mientras que en otros no tiene efecto alguno¹²². Algunos estudios incluso lo muestran como factor de riesgo para el asma en infancia tardía o edad adulta^{118,123}.

En algunos estudios, como el realizado por Gdalevich et al en 2001 se mostraba como la lactancia materna durante al menos tres meses, ejercía un efecto protector sobre el desarrollo de asma en niños pequeños, y que además esta protección era mayor en aquellos niños que presentaban historia familiar de atopia¹²⁴. Dado que en la mayoría de los casos de este estudio se trataba de niños entre 2 y 5 años, pudiera atribuirse dicho efecto a la protección de la lactancia sobre las sibilancias de etiología vírica.

En un estudio realizado por Silvers et al publicado en *Journal of Pediatrics* se observó un efecto protector en los niños entre 2 y 6 años, particularmente de la lactancia materna exclusiva, sobre el asma (definiéndolo como asma diagnosticado alguna vez por un médico o situación en que se hayan presentado síntomas de broncoespasmo en los 12 meses previos). Además este efecto protector era más acusado en niños con atopia. Aunque no se encontró relación entre la lactancia materna y la atopia, era mucho más probable que niños atópicos desarrollasen asma a la edad de 4,5, y 6 años que los niños no atópicos, pero si se alimentaban al menos tres meses con lactancia materna exclusiva, su riesgo se reducía aproximadamente al de los niños no atópicos¹²⁵.

Sin embargo, otros meta-análisis, no aportan suficiente evidencia en cuanto a que la lactancia materna pueda ejercer efecto protector sobre enfermedades que cursen con sibilancias en niños de edad superior a 5 años o más o incluso la contradicen.

Cabe citar otros estudios como el de Wright et al en el que se defendía que el riesgo de asma o de sibilancias recurrentes era diferente en el caso de niños atópicos hijos de madre asmática con respecto al resto de la población. Durante los primeros años de vida, la lactancia materna se comportaba como un factor protector, reduciendo la incidencia de las sibilancias recurrentes a pesar de la historia materna de asma o la atopia del niño. Sin embargo, en edades más tardías, en torno a 6-13 años, la lactancia materna, actuaba aumentando el riesgo de asma, aunque sólo en aquellos niños atópicos hijos de madre asmática, incluso con relación dosis- respuesta¹¹⁸.

Siguiendo esta línea, otro estudio del año 2007 publicado en la revista *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, defiende la misma idea. La lactancia materna (en este caso durante más de 4 meses) actuaba en los niños hijos de madre con antecedentes de asma como un factor de riesgo en la evolución hacia asma durante la adolescencia.

Este estudio mostraba unos resultados interesantes. Cuando se introducía una leche artificial de forma temprana, entre los 2 y los 4 meses, los pacientes a la edad de 11 años mostraban en los parámetros de la espirometría valores de capacidad vital forzada (FCV) menores que los pacientes con lactancia materna prolongada, de lo cual se puede inferir que la leche materna presenta propiedades que puedan favorecer el crecimiento del pulmón, aunque este efecto favorecedor disminuía a medida que aumenta la edad del paciente.

Sin embargo, parece que los antecedentes maternos modificaban dicho efecto favorecedor de la lactancia materna sobre los factores espirométricos, de tal forma, que en los hijos de madres asmáticas, no se observaba ninguna mejora en los valores de FCV e incluso se producía un empeoramiento de los flujos en la espirometría, sugiriendo que la lactancia materna podría en este subgrupo de niños alterar el crecimiento del pulmón. En los hijos de madres atópicas pero no asmáticas se encontraba una situación intermedia en la que existía mejoría de la FCV pero ligera disminución en los parámetros funcionales¹²⁶.

Los mecanismos por los cuales se produce este efecto diferenciador entre madres asmáticas y no asmáticas no se conoce, aunque experimentos recientes en ratones muestran que estos mecanismos pueden ser independientes de la atopia y que pueden deberse a sustancias de la propia leche materna que medien un mayor grado de susceptibilidad de los pulmones frente a la obstrucción de la vía aérea¹²⁶. Se ha demostrado en otros estudios, como ratones hijos de madre no asmática, cuando no son alimentados por su auténtica madre sino por otra hembra asmática en este caso, desarrollan en mayor grado hiperreactividad de la vía aérea e inflamación eosinofílica de la vía aérea¹²⁷.

Se puede resumir que aunque el efecto protector de la lactancia materna sobre las sibilancias recurrentes en la infancia temprana está bien documentado, los resultados en cuanto a la extensión del efecto protector en edades más avanzadas permanece controvertido, sobre todo en sujetos con carga familiar de atopia de tal forma que no existe suficiente evidencia como para fomentar la lactancia materna con el argumento de que protege frente a enfermedades asmáticas en etapas de infancia tardía y edad adulta, sino que son necesarios más estudios¹²⁸.

Asistencia a guarderías o presencia de hermanos mayores.

Son varios los estudios que relacionan la convivencia con hermanos mayores con la presencia de sibilancias recurrentes, hasta la edad de dos años, aunque no en edades superiores¹²⁹.

La asistencia a guardería antes de los seis meses o incluso del año de edad, podría actuar como un factor de riesgo para padecer sibilancias recurrentes durante los primeros años de vida, dada la mayor frecuencia de infecciones respiratorias que padecen los niños escolarizados^{119,120}.

A partir de dicha edad, la frecuencia de asma se asociaría de modo inverso con haber acudido a guardería previamente¹³⁰.

En algunos estudios, los antecedentes de asma maternos modifican dicho efecto, de tal forma que el riesgo de asma y de sibilancias recurrentes se encuentra disminuído en el caso de los niños que no presentan ningún antecedente de asma materno, actuando de este modo la asistencia a guardería como factor protector. Sin embargo, en el caso de que existan antecedentes maternos, la asistencia a guardería pierde el efecto protector sobre el desarrollo de asma a la edad de seis años y aumenta el riesgo de sibilancias durante los primeros seis años¹³¹.

La presencia de hermanos mayores, se comporta, al igual que la asistencia a guardería como una fuente de infecciones en edades tempranas, en edades inferiores a los dos años¹²⁹.

Sexo varón.

La mayor frecuencia de sibilancias recurrentes parece depender de factores estructurales, dado que algunos estudios muestran cómo los niños presentan mayor cantidad de músculo liso bronquial y una vía respiratoria más estrecha, lo que genera mayor propensión a desarrollar obstrucciones al flujo respiratorio¹³².

Edad joven materna

La mayor prevalencia de sibilancias transitorias en relación inversa a la edad materna, parece explicarse por el menor crecimiento somático que se da también con mayor frecuencia en recién nacidos de esas madres, aunque la explicación no está clara totalmente¹³³.

Bajo peso al nacimiento.

En los niños nacidos a término (edad gestacional superior a 37 semanas), el bajo peso al nacimiento se asocia con un riesgo incrementado de síntomas respiratorios en los primeros siete años de la vida.

El bajo peso en sí mismo no parece ser es la causa del incremento de la patología, sino que exposiciones adversas en la vida fetal y en la infancia temprana asociadas al bajo peso, ponen en marcha una respuesta que puede causar la alteración del crecimiento del pulmón, generando pequeñas vías aéreas, disminución del volumen pulmonar y como consecuencia incremento del riesgo de asma o de sibilancias recurrentes¹³⁴.

Además se ha comprobado que los niños a término con bajo peso para su edad gestacional presentan al compararlos con niños a término y peso adecuado, valores más bajos en parámetros de función pulmonar, de forma independiente al crecimiento somático tras el nacimiento. Esto sugiere que la eventual alteración de la estructura pulmonar en niños con bajo peso para su edad gestacional está determinada intraútero y no se recupera a pesar del crecimiento somático que pueda darse durante el primer año¹³⁵.

1.2.5.2 Sibilancias atópicas

A este fenotipo pertenecen alrededor del 20% de los niños menores de tres años presentan sibilancias recurrentes, desencadenadas en la mayoría de los casos, al igual que en el fenotipo de sibilancias transitorias por infecciones víricas. Sin embargo, en este grupo, la sintomatología permanece a la edad de 6 años.

1.2.5.2.1 Características fundamentales de las sibilancias atópicas

En cuanto a lo que se refiere a los antecedentes familiares de asma y de atopia, está ya comprobado en varios estudios su relación con las sibilancias recurrentes¹³⁶.

En la bibliografía revisada se encuentra fundamentalmente el asma materno como factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes, como muestra un estudio publicado en la revista *New England*⁹¹.

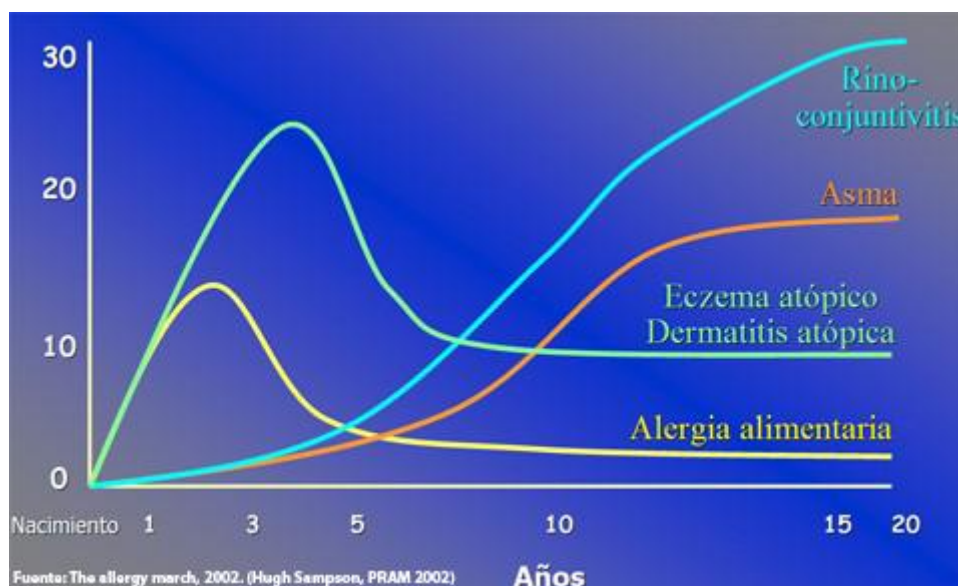
En lo relativo a los antecedentes de atopia, también está descrita una asociación en la bibliografía pero los artículos muestran resultados dispares y en general la fuerza de asociación entre la atopia y el desarrollo de sibilancias recurrentes es más débil que en el caso del asma¹³⁷.

Muchos de los pacientes que comienzan con asma de modo temprano en la vida, presentan manifestaciones atópicas acompañantes, tales como eccema, rinitis, o sensibilización alérgica que por otro lado, son relativamente frecuentes en la infancia.

La sensibilización atópica acontece en individuos genéticamente predispuestos a producir inmunoglobulinas frente a antígenos. De hecho, esta sensibilización alérgica, se produce en gran parte de los casos siguiendo una secuencia temporal en la que frecuentemente aparece primero la sensibilización frente a antígenos alimentarios y posteriormente aeroalergenos, con los que tiene contacto el paciente, dependiendo por tanto del lugar en el éste viva¹³⁸.

Además existe un fenómeno denominado “marcha alérgica” según el cual se produce una evolución clínica desde el eccema, pasando por la alergia hasta el asma que puede ser útil para determinar la posible evolución de los pacientes¹³⁹.

Figura 2. La marcha alérgica



Fuente: The Allergy march 2002 (Hugh Sampson, PAM 2002)

Por otro lado en algunos estudios se ha sugerido la determinación de los niveles de IgE total en el cordón umbilical al nacimiento como posible predictor de sibilancias recurrentes, dado que es conocido su valor en el desarrollo de sintomatología atópica como por ejemplo dermatitis atópica. A pesar de ello, no se ha definido como marcador de riesgo en la evolución hacia asma¹⁰⁶.

Sin embargo, estos pacientes con sibilancias recurrentes presentan niveles séricos aumentados de IgE a los 9 meses, aunque no se sabe si esta sensibilización alérgica tiene lugar previamente a la aparición de los episodios de sibilancias o si influye de algún modo en el desarrollo posterior del asma⁹¹.

Los estudios prospectivos muestran que aquellos niños que desarrollan tempranamente sintomatología asmática, tienen mayor probabilidad de sensibilizarse a alergenitos alimentarios y a aeroalergenitos durante la infancia que los sujetos no asmáticos, por lo que se piensa que la sensibilización alérgica jugaría un papel importante en el desarrollo de asma posterior¹⁰⁶.

La diferenciación respecto al fenotipo de sibilancias transitorias en cuanto a las características clínicas de los episodios es difícil porque ni presentan episodios de broncoespasmo más graves ni éstos son más frecuentes. Además se añade a esta dificultad el hecho de que las pruebas alérgicas a estas edades pueden ser todavía negativas.

Algunos estudios sugieren que la función pulmonar de estos niños al nacimiento es normal y que a los tres años se muestra reducida, lo que indica que existen importantes cambios en la fisiología respiratoria que se producen de forma temprana en la vida¹⁴⁰.

Para los niños con sibilancias recurrentes la sensibilización alérgica precoz incrementa la sintomatología respiratoria, la inflamación crónica de la vía aérea y el deterioro de la función pulmonar⁴⁴.

1.2.5.3 Sibilancias persistentes no atópicas

Representan un grupo poblacional en el que las sibilancias tienden a mantenerse a la edad de los seis años y desaparecer hacia la adolescencia.

Podría englobar en algunos casos a niños con sibilancias transitorias que persisten más allá de los 6 años¹⁰⁶.

Del total de los niños que continúa presentando sibilancias a la edad de 3 años, representarían el 40%.

1.2.5.3.1 Características fundamentales de las sibilancias persistentes no atópicas

No presentan historia personal de asma o de alergia, por lo que también se les denomina sibilancias persistente no atópicas¹⁴¹.

Los desencadenante fundamentales de los episodios de broncoespasmo son las infecciones víricas¹⁰⁶.

Este grupo de niños se caracteriza además por una función pulmonar normal al año y baja a los seis años.

Los sibilantes persistentes a la edad de los seis años presentan una función pulmonar significativamente menor que los controles, que permanecía reducida en la espirometría de los 18 años. En los estudios previos de función pulmonar antes del año, no existían diferencias significativas entre ambos grupos, lo cual parece indicar que se produce un deterioro en la función pulmonar entre el uno y los seis años¹⁴².

En este fenotipo se han implicado muy activamente las infecciones respiratorias importantes tempranas, especialmente por el VRS.

En un estudio longitudinal realizado por Stein et al sobre la cohorte de Tucson, se demostraba que la infección por VRS antes de los tres años de edad constituía un factor de riesgo para las sibilancias persistentes posteriores durante los 10 primeros años de la vida, aunque el riesgo disminuía con la edad y no se extendía más allá de los 13 años, independientemente del historial de atopia¹⁴³.

Se ha comprobado que los niños que presentan antecedentes de infección por VRS, muestran en las pruebas funcionales respiratorias valores inferiores a los sujetos sanos y una mayor respuesta a broncodilatadores.

Para explicarlo, existen dos hipótesis. La primera es que existe una función pulmonar menor al nacimiento. La segunda, es que la interacción del virus con el sistema inmune en algún momento del desarrollo altera el crecimiento del pulmón¹⁴⁴.

En otro estudio, Welliver et al encontraron una alta prevalencia entre los valores de IgE específica para VRS y parainfluenza en las secreciones de niños que padecieron dichas infecciones y posteriormente sibilancias recurrentes, siendo esta prevalencia más alta que en los niños con estas infecciones que nunca habían padecido sibilancias. En niños con infección por VRS confirmada durante los primeros seis meses de vida, la frecuencia de sibilancias persistentes a los 7 u 8 años estaba directamente relacionada con el nivel de IgE específico en las secreciones de su nasofaringe durante el episodio inicial¹⁴⁵.

1.2.5.4 Sibilancias en niñas obesas con menarquia precoz

Recientemente Castro-Rodríguez et al haciendo referencia a datos de la cohorte de Tucson, definen un nuevo fenotipo que engloba a niñas que cumplen dos características: se convierten en obesas entre los 6 y 11 años de edad y presentan la menarquia antes de los 11 años¹⁴⁶.

Este subgrupo presenta un riesgo siete veces superior de incidencia de asma que las niñas de su misma edad que permanecen en peso normal de modo independiente a la actividad física o la constitución alérgica.

Se sospecha que la mayor cantidad de tejido graso en estas niñas, generaría un incremento de la producción de hormonas femeninas las cuáles ejercerían un efecto negativo sobre el desarrollo pulmonar y el tono de las vías aéreas.

Esta relación entre sexo femenino, obesidad, edad postpuberal y asma, también se ha comprobado en otros estudios realizados por Varraso et al en Francia, Herrera-Trujillo et al en México y García Marcos et al en España.

A continuación, se presenta una tabla con las principales características diferenciales de los fenotipos.

Tabla 8. Características principales de los diferentes fenotipos

	Sibilantes transitorios	Sibilantes persistentes no atópicos	Sibilantes persistentes atópicos	Sibilancias niñas obesas
Persistencia de las sibilancias	3 años	edad adulta	edad adulta	desde la pubertad
Tabaquismo materno prenatal	+++	-	+	-
Infecciones respiratorias	++++	++	++	+-
Hermanos/guarderí	++++	++	+/-	-
Historia personal o familiar atopia	-	-	+++	-
Función pulmonar nacimiento	muy baja	+/-	normal	normal
Función pulmonar 6 años	baja	+/-	baja	normal
Función pulmonar 11-18 años	baja	+/-	muy baja	baja

Fuente: Adaptado de Castro-Rodríguez JA, García-Marcos L.¹⁰⁶.

1.2.6 Prevalencia de los diferentes fenotipos

Como antes se ha citado, el grupo más numeroso lo componen los niños que pertenecen al fenotipo de sibilancias transitorias, constituyendo hasta el 60% del total de los niños que presentan sibilancias recurrentes.

Respecto a la prevalencia de los fenotipos de sibilancias persistentes, atópicos y no atópicos, parece que es variable entre las diferentes regiones del mundo.

El estudio ISAAC muestra una mayor prevalencia de las sibilancias persistentes y el asma en los niños procedentes de los países desarrollados y también en aquellos procedentes de regiones en vías de desarrollo (por ejemplo, 25% en Australia y Nueva Zelanda o 23% Brasil).

Esta evidencia pone en duda la “teoría higiénica”, mediante la cual sólo se explicaría, el aumento de la prevalencia del asma en los países desarrollados pero no en aquellos en vías de desarrollo.

Esto puede ser debido a que los diferentes fenotipos coexistan en los diferentes países.

En los países en vías de desarrollo, la prevalencia aumenta a expensas de los niños que presentan un fenotipo de sibilancias persistentes no atópicas, si se tienen en cuenta que en dichos países es muy alta la incidencia de infecciones respiratorias con las que suponemos se relaciona dicho fenotipo, mientras que en los países desarrollados la prevalencia aumentaría a expensas de las sibilancias atópicas, mostrando el efecto que tienen sobre la inmunidad la baja incidencia de infecciones¹⁰⁶.

En España según un estudio realizado por García Marcos, el 62,4% de los niños asmáticos son atópicos¹⁴⁷.

1.3 Índice pronóstico de asma.

1.3.1 Justificación de la elaboración de un índice predictivo

El asma es la enfermedad crónica más prevalente en la población infantil, sin embargo, resulta para los médicos un trastorno difícil de diagnosticar en la infancia temprana, concretamente en la edad preescolar¹⁴⁸.

Los datos objetivos sobre de la importancia de este trastorno muestran que hasta un 40% de los niños pequeños de todo el mundo han presentado un primer episodio de síntomas asmáticos, englobando como tales, las sibilancias, tos o dificultad respiratoria⁹¹.

Por otro lado, atendiendo al consumo de recursos sanitarios, se ha observado en estudios estadounidenses que en la población de niños preescolares, las visitas a los centros de salud, departamentos de urgencias, y los ingresos hospitalarios eran considerablemente mayores que en los niños escolares y adolescentes¹⁴⁹.

En un estudio suizo también se hace referencia al control de la sintomatología asmática en función de la edad de los pacientes, y se concluye que existe peor control en la población de los niños menores de tres años en cuanto a afectación de calidad de vida, implicación en actividades familiares y visitas al pediatra o al hospital¹⁵⁰.

La justificación de crear un índice capaz de predecir el pronóstico de un niño que presenta sibilancias recurrentes durante los primeros años de la infancia, está en que podría ser útil para elaborar estrategias de intervención temprana y modular el curso natural de la enfermedad. Permitiría además tener mejor controlado el grupo de enfermos, de gran importancia dada la alta prevalencia del asma y el gran número de recursos que consume. Esto puede convertirse en prioritario para optimizar el uso de los recursos del sistema de salud.

Como antes se ha anticipado, la definición de asma no es fácil, ya que puede manifestarse a cualquier edad, con un rango de fenotipos variado, con diferente curso clínico e intensidad. Las sibilancias son una de las principales manifestaciones clínicas del asma, frecuentes en los niños menores de tres años, generando una heterogeneidad clínica considerable¹⁵¹.

En la mayoría de los casos, estos síntomas serán transitorios. Sin embargo, en un porcentaje nada desdeñable, se desarrollará asma posteriormente.

Se calcula que un 30% de niños con sibilancias en la infancia, continuarán con sintomatología a los 6 años¹⁰⁴.

1.3.2 Métodos para predecir la evolución hacia el asma

Se han desarrollado métodos complejos, invasivos y muy caros que pretenden predecir la evolución del asma. Son poco prácticos para una enfermedad con alta prevalencia que se maneja fundamentalmente en servicios de atención primaria.

Consisten fundamentalmente en test de screening genéticos y de valoración de parámetros inflamatorios, y no predicen con suficiente seguridad la evolución hacia asma¹⁵². Dentro de estos métodos, la mejor forma de medir la inflamación de la vía aérea es mediante la broncoscopia y posterior análisis de la muestra recogida por biopsia o por lavado broncoalveolar, lo que resulta muy invasivo en niños¹⁴⁸.

Debido a estas razones expuestas, sería de gran utilidad, predecir la evolución a asma mediante las características clínicas y no tener que precisar de complejos y caros biomarcadores¹⁴⁸.

1.3.3 Índices predictivos de asma

Se han desarrollado varios índices pronósticos para evaluar mediante características clínicas de los pacientes que presentan sibilancias recurrentes, el riesgo, a priori, del desarrollo posterior de asma.

El más utilizado de ellos es el índice Predictivo de Castro- Rodríguez, que fue creado hace una década utilizando los datos de 1246 niños la cohorte de Tucson. Se basa en factores encontrados durante los tres primeros años de vida para predecir la continuación de las sibilancias en la edad escolar¹⁵³.

Se diferencian dos índices, el estricto y el amplio¹⁴⁸.

Tabla 9. Criterios del índice predictivo de Castro-Rodríguez.

Criterios del Índice predictivo de Castro	
Criterios mayores	Criterios menores
Asma en padre o madre	Diagnostico médico de rinitis alérgica <3 años
Eccema atópico <3 años	Sibilancias no desencadenadas por catarros <3 años
	Eosinofilia <3 años

Fuente: José A. Castro- Rodríguez¹⁴⁴.

A continuación, se expone la metodología y los criterios de recogida de los parámetros que el índice de Castro comprende

- Diagnóstico médico de **asma paterno o materno:**

Dato que se obtuvo al inicio de esta cohorte, los a través de un cuestionario completado por los padres sobre su propia historia respiratoria.

- Marcadores de **atopia:**

El eccema atópico se definió como aquel eccema diagnosticado por un médico durante el año previo a las encuestas de los 2 y 3 años.

La rinitis alérgica se presenta como una situación en la que el niño manifiesta síntomas de estornudos o rinorrea en ausencia de infección respiratoria de vías altas y en relación con alguna sustancia, que el médico hubiera etiquetado de alergia, durante el año previo a las encuestas de los 2 y 3 años.

- **Datos de asma y sibilancias**

Se recogieron datos referentes a la presencia y frecuencia de las sibilancias a la edad de 2 y 3 años así como su relación o no con los procesos infecciosos.

Además se recoge la historia de los síntomas respiratorios obstructivos hasta la edad de los 13 años.

Para etiquetarlo como asma el paciente ha de haber sido diagnosticado por un médico o ha debido presentar al menos tres episodios de sibilancias durante el año previo si es que no existe el diagnóstico de asma como tal.

- **Eosinofilia sanguínea**

Se recogieron muestras a la edad de 10,9 +/- 0,6 meses y se consideró que existía eosinofilia cuando la cifra de eosinófilos suponía más del 4% del total de las células blancas sanguíneas.

A continuación se presenta una tabla en la que aparecen los porcentajes del cumplimiento de cada uno de los criterios del índice predictivo de Castro en los niños de la cohorte de Tucson sobre los que se realizó.

Tabla 10. Frecuencia de cumplimiento de los criterios del índice de Castro-Rodríguez en los niños de la cohorte de Tucson

	Niños %	Niñas %	Total %
Sibilante temprano	57%	50,6%	53,8%
Sibilante temprano frecuente	14,3%	7,3% (551)	10,70%
Criterios mayores			
Asma padres	23,1%	22,2%	22,7%
Dermatitis atópica	13,2%	10,8%	12%
Criterios menores			
Rinitis alérgica	18,3%	15,6%	16,9%
Sibilancias	17,9%	12,1%	14,9%
Eosinofilia	9,7%	10,9%	10,3%

Fuente: Castro-Rodríguez JA.¹⁵³.

1.3.4 Aplicación del Índice Predictivo de Castro a la población general.

Para definir un índice estricto positivo, se hace necesario que se cumplan al menos uno de los criterios mayores (es decir historia materna o paterna de asma o eccema atópico) y dos de los criterios menores (rinitis alérgica, sibilancias en ausencia de catarro o eosinofilia sanguínea) y además que el paciente sea considerado lo que denominan un “sibilante temprano frecuente”, o lo que es lo mismo, que haya presentado en las encuestas que se realizaron a los dos y tres años, al menos 3 episodios de sibilancias.

Lo que diferencia al índice más amplio, es precisamente este último punto, y es que al igual que en el estricto se ha de cumplir al menos un criterio mayor y al menos dos criterios menores, pero en este caso el paciente solo es reconocido como un “sibilante

temprano”, entendiéndose como tal que haya presentado tan solo en una ocasión un episodio de sibilancias a la edad de 2 o 3 años¹⁵³. Por tanto, la única diferencia entre ambos es la situación del niño al que se quiere aplicar el algoritmo predictor.

La ventaja de la utilización de este índice predictivo es que los parámetros que se utilizan, son fácilmente obtenidos en la práctica clínica habitual para pronosticar el riesgo del desarrollo de asma posterior en niños.

Como era de esperar el índice más estricto, que requiere un mayor número de episodios de sibilancias, presenta un valor predictivo positivo aceptable (probabilidad de que un niño con índice positivo tenga asma en la edad escolar) y una especificidad muy alta aunque con baja sensibilidad¹⁵³.

El índice amplio, tiene una mayor sensibilidad pero su valor predictivo positivo y su especificidad son mucho menores.

Cuando se aplicaba el índice estricto a la población del estudio, en un 76% de los casos se desarrollaba posteriormente asma activo si el índice era positivo; mientras que cuando el índice era negativo, en el 95% de los casos no se desarrollaba asma¹⁵⁴. Cuando el índice que se aplicaba era el amplio, se desarrollaba asma en el 59% de los sujetos que lo cumplían¹⁵⁵.

Si se consigue un índice predictivo que pronostique con seguridad la evolución de los niños, se podrán efectuar sobre la población general estrategias de intervención temprana como puede ser tratar de modo más agresivo aquellos pacientes en los que se espera una evolución hacia el asma más probable.

Además un índice predictivo debe de ser sencillo de aplicar, validado en diferentes poblaciones y debe ser capaz de mejorar el pronóstico de los pacientes a los que se aplique.

Figura 3. Algoritmo predictor de asma.

¿Cómo predecir si un lactante con episodios de sibilancias u obstrucciones bronquiales recurrentes será un futuro asmático?

Si un niño **menor de 3 años** presenta:

Sibilancias frecuentes (>3 episodios/año) + 1 Criterio mayor o 2 criterios menores.



Tiene un **API positivo**, con un **77%** de certeza se puede asegurar que va a presentar asma atópica en la edad escolar.

Si por el contrario no cumple los criterios y el **API es negativo**, con un **68%** de certeza se puede asegurar que los episodios de sibilancias van a desaparecer con el tiempo y ese niño no será un futuro asmático atópico

Los niños con API positivo tienen 7 veces más riesgo de tener asma en edad escolar que los niños con API negativo.

Fuente: Adaptado de Castro-Rodríguez JA¹⁴⁴

1.3.5 Otros índices predictivos de asma

Después de la creación del API, se desarrollaron nuevos scores con el mismo objetivo que el anterior, es decir, predecir cuáles son los niños en etapa preescolar que tendrían posteriormente asma en edad escolar.

Estos índices predictivos son los que describiremos a continuación.

1.3.5.1 Índice de Kurukulaaratchy et al (2003)

Este índice se realizó tomando los datos de una cohorte de 1456 niños de la isla de Wight (Reino Unido)¹⁵⁴.

Para realizarlo, se tuvieron en cuenta cuatro factores: historia familiar de asma, infecciones respiratorias recurrentes en el segundo año de vida, sensibilización atópica a los cuatro años de edad y ausencia de síntomas nasales recurrentes en el primer año. La presencia de estos factores, confiere un alto riesgo de sibilancias persistentes a la edad de 10 años¹⁴⁸.

1.3.5.2 Índice de Devulapalli (2008)

Este autor establece un índice utilizando los datos de 449 niños de un estudio noruego de casos y controles que se realizó durante 10 años a partir de enero de 1992¹⁵⁵.

Aporta un sistema basado en scores de gravedad de los síntomas de enfermedad obstructiva de la vía aérea que presentan los niños desde el nacimiento a la edad de dos años, argumentando que en los índices predictivos creados hasta el momento no se tenía en consideración la severidad de los síntomas que presentaban los pacientes.

Estos ítems de gravedad se basan en criterios clínicos que se presentan en los niños y son los siguientes: número de episodios de enfermedad obstructiva, número de meses con sintomatología persistente de obstrucción de vía aérea y número de ocasiones en las que por este motivo ha precisado atención en un servicio de urgencias. De tal forma que presentando scores iguales o superiores a cinco (dentro de un rango de uno a doce posibles) hacia los dos años de edad, representan un alto riesgo de presentar asma a los 10 años.

También se recogen en este trabajo datos sobre historia familiar de asma, alergia u otras enfermedades, exposiciones ambientales (mascotas, tabaco...) datos sobre la salud del niño y aspectos del tratamiento que sigue.

1.3.5.3 Índice de Caudri (2009)

Este equipo desarrolló un score clínico utilizando los datos de 3963 pacientes pertenecientes al estudio PIAMA (Prevention and index of asthma and mite allergy), correspondiente a una cohorte de niños seguidos anualmente desde el nacimiento hasta la edad de ocho años, en Holanda¹⁵⁶.

Concretamente se tomaron los datos de aquellos pacientes que habían reportado la sintomatología de sibilancias o tos nocturna (en ausencia de infección respiratoria de vías altas), hasta la edad de los cuatro años, para predecir el riesgo de continuar con la sintomatología a la edad de los siete u ocho años.

Establecieron un score basado en los siguientes ocho parámetros:

- sexo varón,
- parto postérmino
- nivel educacional de los padres
- utilización de medicación inhalada;
- frecuencia de las sibilancias;
- episodios de sibilancias o de dificultad respiratoria fuera del contexto de un cuadro catarral.
- infecciones respiratorias
- eccema

A continuación presentamos una tabla comparativa entre los índices anteriores.

Tabla 11. Diferencias entre los diferentes índices predictivos

	API	Isla Wight	Devulapalli	PIAMA (Caudri)
Año publicación	2000	200367321	2008	2009
País	EEUU	Reino Unido	Noruega	Países Bajos
Número sujetos	1246	1456	449	3963
Edad a la que predice	6 - 13	10	10	1 -8
Número parámetros	5	4	1	8
Parámetros				
Score obstrucción vía aérea			+ (1-5)	
AF asma	+	+		+
Eccema	+			+
Síntomas nasales	+	+		
Sibilancias sin catarros	+			+
Eosinofilia	+			
Prick positivo		+		
Infecciones respiratorias		+		+
Sexo				+
Uso medicación				+
Educación padres				+
Nacimiento postérmino				+

Fuente: Adaptado de Castro-Rodríguez JA.¹⁴⁸.

1.3.6 Problemas para aplicar estos índices a la población general

Estos índices de predicción de asma, se ajustan a diversos parámetros que no son iguales entre sí, por lo que se explica que puedan tener mayor o menos éxito en función de la población a la que se apliquen.

No todos tienen el mismo número, y ni siquiera se refieren a los mismos parámetros. Además en caso de coincidir un parámetro con otro, puede que su significado sea diferente entre las distintas poblaciones en las que se aplique el índice, por ejemplo qué se entiende por definición de infección respiratoria.

Existen también diferencias en cuanto a la construcción de los modelos de predicción. Por ejemplo en el índice de Castro se ha utilizado un modelo más sencillo de criterios mayores y menores con un análisis univariante, mientras que en el PIAMA se utiliza un análisis multivariante con Odds Ratio diferentes para los predictores individuales, que les aportan un peso específico a los diferentes factores, haciendo que los análisis sean más complicados.

A continuación se presentan las diferencias en cuanto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivos y negativos.

Tabla 12. Diferencias en sensibilidad, especificidad y valores predictivos entre los diferentes índices predictivos

Riesgo de asma	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
6 a 8 años	22	97	77	90
API 11 a 13 años	15	97	47	85
6 a 13 años	16	97	77	68
Kurukulaaratchy	10	98	83	64
Caudri	60	76	23	94

Fuente: Castro-Rodríguez JA.¹⁴⁸.

Recientemente el grupo de Tucson ha modificado la puntuación de Castro Rodríguez para iniciar un ensayo clínico sobre la prevención de las sibilancias en niños de riesgo de sibilancias atópicas¹⁵⁷.

El índice de Castro modificado por Guilbert incluye la sensibilización a uno o más aeroalergenos como criterio mayor y sustituye a la rinitis alérgica diagnosticada por un médico por la sensibilización a la leche, el huevo o el cacahuete como criterio menor¹⁶¹. Se define índice predictivo positivo como la existencia de un criterio mayor y dos menores.

Este índice puede aplicarse a niños de edad comprendida entre 24 y 35 meses que han presentado tres o más episodios de sibilancias de duración mayor de 24 horas durante el año previo, y en los que al menos uno de dichos episodios fue confirmado por un médico.

Aún no se dispone de datos sobre la sensibilidad y especificidad de este índice modificado.

A su vez, también Piipo- Savolainen y sus colaboradores han realizado una variación, incluyendo el tabaco familiar, fundamentalmente materno como criterio mayor¹⁵⁸.

A continuación, esta tabla refleja las diferencias fundamentales entre las variaciones del índice predictivo de Castro

Tabla 13. Modificaciones sobre el índice predictivo de Castro- Rodríguez

	IPA original (Castro-Rodríguez)	IPA modificado (Guilbert)	IPA modificado (Piipo-Savolainen)
Criterios mayores	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres
	Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los 3 primeros años de vida	Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los 3 primeros años de vida	Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los 3 primeros años de vida y/o alergia alimentaria
		Sensibilización alérgica a más de un neumoaérgeno	Tabaquismo familiar*
Criterios menores	Diagnóstico médico de rinitis alérgica en los primeros 3 años de vida	Alergia alimentaria a leche, huevo o cacahuete	Sensibilización alérgica a neumoaérgenos**
	Sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros 3 años de vida	Sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros 3 años de vida	Sibilancias asociadas a virus diferentes del VRS en los primeros 3 años de vida
	Eosinofilia periférica igual o superior al 4% en los primeros años de la vida	Eosinofilia periférica igual o superior al 4% en los primeros años de la vida	Eosinofilia periférica igual o superior al 4% en los primeros años de la vida

*Tabaquismo fundamentalmente en la madre

**También se considera criterio menor un Prick test positivo Ig E específica en sangre periférica

Fuente: Perez Yarza et al.¹⁵⁹

A pesar de la existencia de estos índices, en la mayor parte de los casos, los médicos utilizan de forma instintiva varios parámetros en la toma de decisiones basadas en experiencia personal.

Aunque el propósito original del índice predictivo de asma fue identificar aquellos niños en edad preescolar con sibilancias recurrentes que tenían mayor riesgo de desarrollar asma más adelante en la vida, la mayoría de guías clínicas del asma americanas recomiendan usarlo como medio que ayude a decidir si se debe iniciar una terapia de control en niños con sibilancias recurrentes de edad de 0 a 4 años¹⁴⁸. La recomendación de iniciar el tratamiento no modifica el curso natural del asma, aunque si disminuye la morbilidad¹⁶⁰.

Las sibilancias constituyen un síntoma tan frecuente en pediatría que hacen necesaria la utilización de los algoritmos predictores de su recurrencia. En primer lugar como herramienta para dar una información a la familia sobre el pronóstico del niño. En segundo lugar, para definir aquellos individuos que más pueden beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento, así como para diseñar nuevos fármacos con el fin de modificar el desarrollo de la enfermedad.

2 Justificación

Las sibilancias recurrentes constituyen un motivo frecuente de consulta en pediatría.

Los niños que han padecido una infección de vías respiratorias bajas durante los primeros años de vida tienen mayor riesgo de padecer sibilancias posteriormente. Estos síntomas generan gran ansiedad y preocupación en los padres o cuidadores por su relación con el asma de inicio infantil.

Además, en ocasiones los síntomas precisan una medicación de control, cuyos posibles efectos adversos preocupan a las familias, lo que puede interferir con la adherencia al tratamiento.

Este trabajo pretende determinar cuáles son los factores de riesgo más importantes en nuestra población y cómo se comporta el Índice Predictivo de Asma elaborado por Castro- Rodríguez (el más utilizado) para determinar qué pacientes continuarán con la sintomatología.

3 Hipótesis

Los niños que han padecido un episodio de bronquiolitis durante los primeros meses de vida, presentan un alto riesgo de sibilancias posteriores.

Las características clínicas del episodio de bronquiolitis condicionan la evolución a sibilancias recurrentes y el consumo de recursos sanitarios.

Las sibilancias recurrentes a los tres años están directamente influenciadas por factores ambientales modificables como la exposición pasiva del niño al tabaco y la duración y el tipo de lactancia.

Las sibilancias que persisten a los 6 años se relacionan en mayor medida con factores intrínsecos al individuo, como los antecedentes personales y familiares, que con factores extrínsecos modificables.

El manejo de la bronquiolitis aguda en los servicios de urgencias de pediatría presenta una gran variabilidad y escaso grado de adecuación a las guías clínicas.

El Índice Predictivo de Asma de Castro-Rodríguez es un predictor sensible y específico del desarrollo de asma en niños con sibilancias recurrentes a los tres años.

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

El objetivo de este trabajo es describir e identificar factores pronósticos en la evolución de una cohorte de niños que padecieron un episodio de bronquiolitis, a largo de un periodo de seis años.

4.2 Objetivos específicos

- Describir el manejo clínico de los casos de bronquiolitis diagnosticados en el Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en comparación con las guías clínicas publicadas al respecto.
- Identificar los factores que influyen en sucesivas asistencias sanitarias por episodios de dificultad respiratoria en el Servicio de Urgencias a lo largo del periodo de seguimiento.
- Conocer los factores que inciden en el desarrollo de sibilancias recurrentes a la edad de tres y seis años tras padecer un episodio de bronquiolitis aguda.
- Analizar el comportamiento del Índice Predictivo de Castro en la cohorte.

5 Metodología

5.1 Diseño

Estudio retrospectivo de cohortes de ámbito hospitalario.

5.2 Participantes

Se incluyeron en el estudio 311 niños diagnosticados de bronquiolitis en el Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre los meses de octubre 2007 y marzo 2008. Esta cohorte se incluyó de forma prospectiva en un estudio previo promovido por la Sociedad Española de Pediatría¹⁶¹.

5.3 Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes con edad inferior a dos años en el momento del diagnóstico, que presentaron el primer episodio de sibilancias o dificultad respiratoria o diagnóstico de bronquiolitis en el periodo de estudio.

5.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron de nuestra muestra los pacientes que fallecieron durante el periodo de seguimiento.

5.5 Variables a estudio

5.5.1 Variables dependientes

Las **variables dependientes** a estudio fueron:

1. El **número de asistencias urgentes hospitalarias** a lo largo del periodo de seguimiento de 3 años. Considerando como tal, cualquier asistencia urgente en el Servicio de Pediatría de HUMV con diagnóstico de broncoespasmo, crisis de broncoespasmo, crisis asmática o asma del lactante independientemente de haber precisado ingreso o no. Se consideró reasistencia precoz cuando está se producía durante el primer mes tras el diagnóstico.

2. **El desarrollo de sibilancias recurrentes o asma del lactante a los 3 años.**

Para el diagnóstico de asma del lactante se utilizó la definición propuesta por el III Consenso Pediátrico Internacional en 1998. El "asma del lactante" se define como aquella situación en la que se producen tres o más episodios de sibilancias y/o tos, en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma es el más probable, tras haber excluido otros procesos menos frecuentes¹⁶².

Para estimar los episodios posteriores de sibilancias que precisaron atención a nivel hospitalario o a nivel de atención primaria después de la bronquiolitis, se revisaron las historias clínicas del hospital o de la base de datos de OMI catalogadas por un médico como episodio de broncoespasmo, asma del lactante o crisis asmática.

3. **La persistencia de sibilancias recurrentes a los 6 años de vida**, analizada en la subcohorte de niños con sibilancias recurrentes a la edad de 3 años.

Dicha variable fue recogida a través de entrevista telefónica con apoyo de la historia electrónica de atención primaria y la historia de atención especializada.

Las preguntas utilizadas fueron

-¿Ha presentado su hijo/a algún episodio de asma o de sibilancias en los últimos 12 meses?

-¿Ha precisado su hijo/a medicación de control para el asma en los últimos 12 meses?

-¿Ha precisado su hijo/a salbutamol inhalado en los últimos 12 meses?

4. El **Índice predictivo de Castro Rodríguez**

Este índice pronóstico pretende evaluar el riesgo de persistencia de las sibilancias, al aplicarlo a niños de tres años que hayan padecido varios episodios de broncoespasmo. Fue creado por el autor que le da nombre a partir de los datos de la cohorte de Tucson. Para considerarlo positivo deben de cumplirse al menos un criterio mayor o dos criterios menores¹⁵³.

Aunque existen variaciones sobre este índice, se decidió aplicar en este trabajo el índice original.

5.5.2 Variables independientes

Las **variables independientes** fueron:

1. **Síntomas y signos respiratorios** por los que consultan (tos; sibilancias; dificultad respiratoria, fiebre...)
2. **Pruebas diagnósticas** realizadas en el Servicio de Urgencias ante el diagnóstico de bronquiolitis.
3. **Factores de riesgo intrínseco o no modificables** (edad gestacional, edad al diagnóstico, sexo, prematuridad, bajo peso al nacimiento, edad materna al nacimiento, patología respiratoria previa, dermatitis atópica, antecedentes familiares de asma y/o atopia, gravedad del primer episodio)

Se consideró prematuridad al nacimiento en una semana < 37. y bajo peso al nacimiento al peso inferior a 2500 gramos.

Los antecedentes de dermatitis atópica, en caso de no estar recogidos en la historia clínica, se obtuvieron a través de entrevista telefónica mediante la pregunta ¿Ha sido el niño/a diagnosticado de dermatitis atópica?

Los antecedentes familiares de atopia y de asma se recogieron a través de la encuesta telefónica mediante las cuestiones:

¿Algún familiar de primer grado (madre, padre o hermanos) está o ha estado diagnosticado de asma? En caso afirmativo, ¿Cuál de ellos?

¿ Algún familiar de primer grado (madre, padre o hermanos) padece rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica?. En caso afirmativo, ¿Cuál de ellos?

La gravedad del primer episodio de bronquiolitis valorada mediante el índice de Wood- Downes modificado por Ferrés⁶⁷

Este índice que clasifica al paciente en tres categorías leve, moderada o grave en función de la puntuación obtenida evaluando 6 parámetros clínicos objetivos y fáciles de determinar puntuados de 0 a 3.

4. **Factores de riesgo extrínseco o modificables:** variables relacionadas con la escolarización (edad de escolarización, etc), número de hermanos y lugar entre ellos, tabaco gestacional (materno o paterno), tabaco postgestacional (materno o paterno),y lactancia materna (tipo y duración).

Dichas variables se recogieron a través de entrevista telefónica.

La exposición al tabaco se recogió cómo el número de cigarros que consumían al día tanto la madre como el padre durante la gestación y posteriormente a la misma.

En cuanto a la lactancia se preguntó sobre qué tipo de lactancia había recibido el niño desde el nacimiento (lactancia materna exclusiva, lactancia mixta, lactancia artificial) en el caso de la lactancia materna exclusiva se recogió además su duración en meses.

5.6 Fuentes de datos

Para la recogida de información se utilizaron las siguientes fuentes de datos:

- Historia clínica realizada en el Servicio de Urgencias en el momento en el que se diagnosticó la bronquiolitis y en las sucesivas ocasiones en que el niño precisó asistencia en este servicio por sintomatología respiratoria.
- Historia clínica del hospital en caso de ingresos o seguimiento por las consultas de especialidades.
- Base de datos informatizada de atención primaria: OMI-AP.
- Entrevista telefónica con la familia realizada por el propio equipo investigador para completar la recogida de datos sobre lactancia, escolarización, antecedentes familiares de asma y/o atopia y tabaquismo (ver anexo).

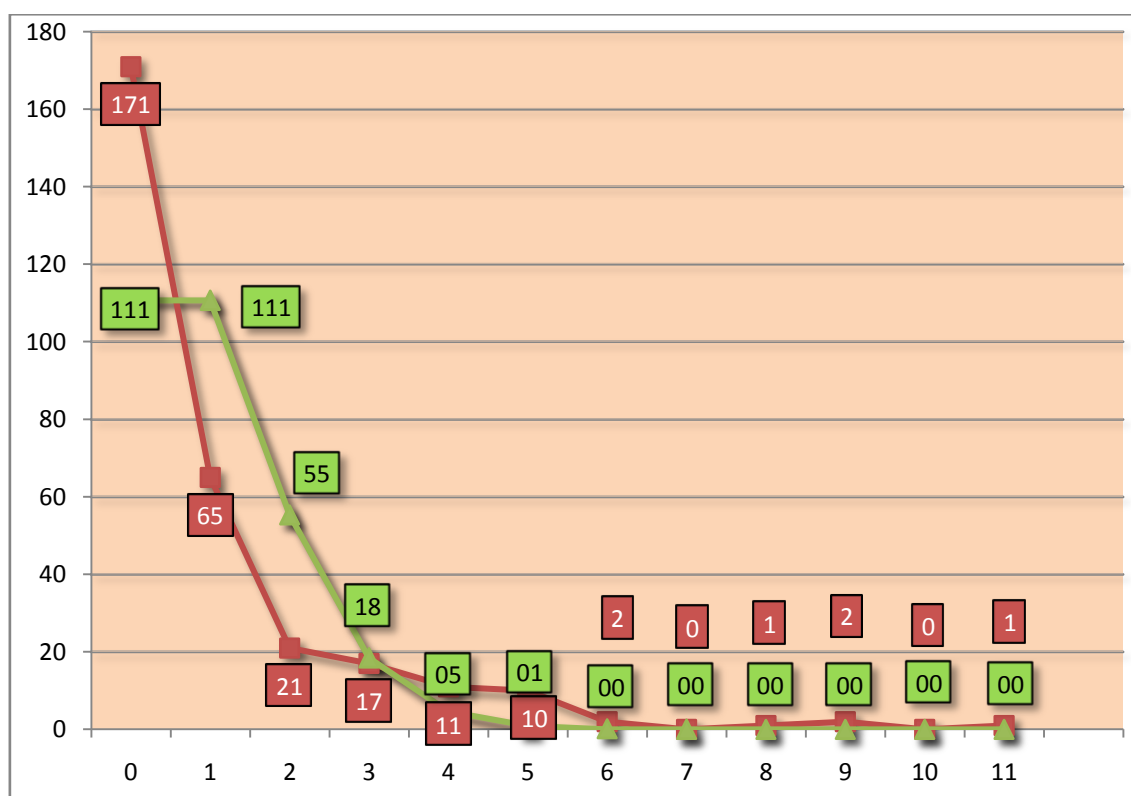
5.7 Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó media y desviación estándar y las cualitativas mediante porcentajes. En el análisis bivalente se compararon las medias de variables continuas mediante ANOVA o test de Kruskal-Wallis, según si las distribuciones eran aproximadamente normales o no. Las variables categóricas se compararon mediante la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Para identificar los factores que incidían en el desarrollo de sibilancias a los 3 años y su persistencia a los 6 años, se ha realizado un análisis de regresión logística no condicional paso a paso, utilizando como medida de asociación la Odds Ratio (OR) ajustada por potenciales confusores, con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). El modelo logístico el análisis de interacciones se realizó partiendo de modelos máximos (incluyendo todas las posibles interacciones para la variable exposición a estudio y todos los potenciales factores de confusión). La decisión de mantener o excluir los términos de interacción se realizó en base a las pruebas de significación estadística.

Para valorar los factores asociados al número de posteriores asistencias urgentes durante el periodo de estudio se ha desarrollado un análisis de regresión de Poisson con ceros inflados, utilizando como medida de asociación la incidencia relativa (IR) ajustada por potenciales confusores, con su intervalo de confianza al 95%. La decisión de aplicar el modelo de ceros inflados se tomó tras comprobar la existencia de sobredispersión en la variable de recuento (número de asistencias urgentes) como refleja la figura. Se observaron 171 casos sin reasistencia urgente cuando lo esperado bajo la distribución de Poisson era 110,7.

Figura 4- Distribución del número de asistencias posteriores a urgencias esperadas (verde) y observadas (rojo)



El modelo de Poisson con ceros inflados asume la existencia de dos grupos con valor de recuento cero. Uno en el que la probabilidad de obtener un valor de recuento cero es 1 y otro en el que es menor de 1. Con esta premisa, el modelo de ceros inflados combina dos submodelos:

1. Un modelo logístico que predice la probabilidad de pertenecer a cada uno de los dos grupos citados.
2. Un modelo de Poisson que predice el recuento en los individuos con probabilidad de cero distintas de 1.

Por último para comparar el modelo ajustado por ceros inflados con el de Poisson se realiza la prueba de Vuong [Vuong, 1989]. Esta prueba compara las verosimilitudes de ambos modelos. Si se obtiene un valor positivo y estadísticamente significativo indica que el modelo de ceros inflados mejora el ajuste proporcionado por el modelo de Poisson. Una prueba de Vuong no estadísticamente significativa indica que ambos modelos ajustan igual, por lo que se opta por el ajuste más sencillo que proporciona el modelo de Poisson estándar.

Para evaluar la validez del índice predictivo de Castro en la serie se calcularon los parámetros de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y se contruyó la Curva Roc.

Todos los análisis estadísticos se han realizado mediante los paquetes PASW statistic vs 18 y STATA/SE versión 10.

5.8 Aspectos éticos

Esta investigación ha utilizado datos de la historia clínica y datos contenidos en el sistema de información de atención primaria (OMI-AP) y atención especializada. En este sentido, se siguen las recomendaciones del Procedimiento de acceso a la documentación clínica de los centros del Servicio Cántabro de Salud (enero, 2006) y la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (LOPD, 1999). Tras construir y depurar la base de datos y previamente al análisis, se ha omitido cualquier información que pudiera identificar al paciente. En este estudio no se ha realizado ninguna toma de muestras, por lo tanto no se ha producido ni siquiera la “intervención mínima” que podría requerir el consentimiento. En las encuestas telefónicas, se informaba previamente del objeto del estudio, la respuesta lleva implícito por tanto el consentimiento

6 Resultados

6.1 Características de la muestra. Datos generales

En el estudio se analizó una cohorte de 311 niños menores de dos años diagnosticados de bronquiolitis en el Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, durante el periodo de tiempo comprendido entre de octubre de 2007 y marzo de 2008.

A continuación describimos las principales características de los niños incluidos y del episodio clínico de bronquiolitis.

6.1.1 Características de los niños diagnosticados de bronquiolitis

6.1.1.1 Edad y sexo

El rango de edad al diagnóstico de los niños que componen la muestra se encuentra entre la semana de vida y los 22 meses, con una media de 4 ,95 meses al diagnóstico (DE 4,154).

En la tabla 14, se recoge la distribución de los casos en función de los grupos de edad, dividiéndolos en cinco grupos: menores de un mes o neonatos, de uno a tres meses, de cuatro a seis meses, de siete a doce meses y mayores de doce meses.

Los lactantes de edades comprendidas entre el mes y los tres meses constituyeron el grupo más numeroso, con 118 casos, lo que supone el 37,9% de la muestra. En cambio, el grupo menos numeroso fue el de los neonatos, que representaban el 5,8% del total de casos.

La cohorte presenta un predominio del masculino con un 60,5 % de niños y un 39,5% de niñas.

6.1.1.2 Comorbilidades

En la siguiente tabla (tabla 15) se muestra la prevalencia en la muestra de diferentes comorbilidades que se encontraban presentes en el periodo perinatal, concretamente la prematuridad, el bajo peso y la displasia broncopulmonar.

La más frecuente entre ellas fue la prematuridad, que se encontraba en 33 pacientes, lo que supone un 10,6% del total muestral, seguida del bajo peso. La presencia de una determinada comorbilidad no excluye la posibilidad de presentar otra.

En la tabla 16, se puede observar el número y porcentaje de los pacientes de la cohorte según el número de comorbilidades que presentasen. El 60,77% de los pacientes de la muestra no presentaba ninguna comorbilidad, frente al 25,72%, que sufría al menos una.

6.1.2 Características familiares

6.1.2.1 Edad materna

La edad materna (dato recogido en 277 de los casos) presenta un rango de edad entre 18 y 45 años, con una media de edad de 30,66 (DE: 5,16)

6.1.2.2 Antecedentes familiares de asma y de atopia

En la tabla 17, se muestra la prevalencia del asma en madre, padre o hermanos. En el caso del asma materno, la prevalencia fue del 10,54% de los casos analizados. En el caso del padre, fue del 12,15% y en los hermanos del 17,9%.

En cuanto a los antecedentes de atopia, tal y como puede observarse en la tabla 18, estaban presentes en el 7,39% de las madres, 6,74% de los padres y 11,31% de los hermanos.

6.1.2.3 Convivencia con hermanos

La tabla 19 muestra que la mayoría de pacientes de los que pudimos obtener el dato, convivían con al menos un hermano, siendo el 39,93% hijos únicos. Con mayor frecuencia tenían un sólo hermano mayor, frente a dos o más. (45,05% vs 15,02%).

6.1.3 Factores externos modificables implicados en el riesgo de bronquiolitis

6.1.3.1 Tabaquismo

En la tabla 20 se recoge la prevalencia de la exposición al tabaco en función de que fumase un solo progenitor, ambos o ninguno de ellos, durante el embarazo y posteriormente al mismo. De todos los casos analizados (279), encontramos que con mayor frecuencia no fumaba ninguno de los padres, tanto durante la gestación como posteriormente a ella (46,95% y 44,4% respectivamente). Por el contrario, lo menos frecuente fue que fumasen ambos (16,3% durante el embarazo y 19,4% posteriormente al mismo).

En la parte inferior de la tabla se muestra el número medio de cigarrillos diarios consumidos por el padre o la madre durante el embarazo o en el periodo posterior al mismo. Al evaluar la media de cigarros/día se observan diferencias significativas entre el consumo materno (1,74 (DE: 3,59) cigarrillos/día) y el paterno (6,09 (DE: 8,38) $p<0,0001$). Posteriormente al embarazo la media de cigarros diarios consumidos al día por las madres aumenta hasta 3,33 (DE: 6,77) cigarros /día, mientras que la de los padres apenas se modifica, con 5,9(DE:8,27) cigarros al día.

La prevalencia de tabaquismo materno gestacional en los casos analizados fue del 26,88%, y postnatal del 33,69%. Respecto a los datos paternos, durante el embarazo la prevalencia se situaba en el 44,09% mientras que posteriormente prácticamente no se modificó (43,01%).

6.1.3.2 Lactancia

La tabla 21 muestra la distribución del modo de alimentación en la cohorte dividiéndola en lactancia exclusiva, y en este caso con diferentes duraciones, lactancia mixta y lactancia artificial. No se ha considerado la lactancia exclusiva por un periodo menor de un mes.

En un 42,81% de los casos, los niños fueron alimentados desde el nacimiento con lactancia artificial, representando la opción más frecuente de alimentación. En el resto de casos, los pacientes recibieron una lactancia exclusiva o mixta, de duración variable. En el caso de la lactancia materna exclusiva, obtenemos que el 36,30% tenía esta forma de alimentación, siendo más frecuentes duraciones inferiores a los 6 meses, que superiores o iguales a los 6 meses (31,85% vs 14,72%)

La lactancia materna exclusiva en el momento del diagnóstico de la bronquiolitis estaba presente en el 25,1% de los pacientes en los que se pudo recoger el dato; mientras que el 32,5% tomaban lactancia mixta.

En los 136 pacientes de la muestra alimentados con lactancia materna, se observa que la duración media fue de 6,69 meses (DE:6,40), con un rango desde el mes a los 36 meses.

6.1.3.3 Escolarización o asistencia a guardería

En la tabla 22 se exponen los datos relacionados con la edad de escolarización (incluyendo como tal asistencia a guardería o aula de dos años). Se ha dividido la muestra en cuatro grupos de edad, conforme a la edad a la que se inició la escolarización.

La mayoría de niños a una edad inferior a los dos años había iniciado la escolarización (53,46%) siendo el rango más frecuente de edad en la que ésta se iniciaba el de 13 a 24 meses (29,39% total de la muestra).

En el momento del diagnóstico, 36 niños (14,50% de los niños en los que pudo recogerse esta información) asistían a guardería o estaban escolarizados.

6.1.4 Características de los episodios de bronquiolitis

6.1.4.1 Distribución temporal del primer episodio de bronquiolitis

En la tabla 23, se muestra la distribución de los casos en función del mes en el que se diagnosticaron.

El mes con mayor número de bronquiolitis diagnosticadas en el Servicio de Urgencias fue diciembre de 2007 con un total de 130 casos, seguido de enero de 2008 con 61 casos. En los meses otoñales los casos fueron menos numerosos con 28 pacientes diagnosticados en octubre de 2007 y 19 en noviembre.

Respecto a la estación del año, el invierno presentó el mayor número de casos (59,16% del total). En otoño la incidencia disminuyó al 36,66%, mientras que la primavera fue la estación con un menor número de casos con un 4,18 % (tabla 24)

6.1.4.2 Gravedad de los episodios

En cuanto a la gravedad, en torno al 13 % del total de los casos correspondía a bronquiolitis moderadas o severas, siendo el resto leves.

En otoño la proporción de bronquiolitis moderadas o severas se situó en 18,42% de los casos diagnosticados en esa estación. Sin embargo, en el resto del año, los casos moderados y graves constituyeron el 9,18% de los diagnósticos de bronquiolitis (tabla 25).

6.1.5 Características de los ingresos por bronquiolitis

Al analizar los datos relativos a los ingresos, encontramos que 114 pacientes de la cohorte, ingresaron en el momento del diagnóstico lo que supone un 36,66% del total de los casos.

6.1.5.1 Incidencia del ingreso en función de la edad del paciente

La tabla 26, muestra la estratificación por grupos de edad. Puede observarse que mientras que la mayoría de los neonatos (88,9% vs 11,1%) y casi la mitad de los menores de 3 meses que debutaron con bronquiolitis ingresaron, la proporción de ingresos respecto a las altas, disminuye de forma considerable a medida que va aumentando la edad de los pacientes, reflejando que la edad supone un criterio de gravedad de la bronquiolitis.

6.1.5.2 Incidencia de los ingresos según el mes

Los ingresos por bronquiolitis según el mes en que fue diagnosticada se muestran en la tabla 27.

El mes de diciembre fue el mes en el que se produjeron más ingresos, con un total de 55 ingresos del total de 130 casos que se diagnosticaron, lo que supone que casi la mitad de los pacientes diagnosticados ingresaron. Respecto al total de casos a lo largo de los 6 meses de recogida, el mes de diciembre abarcó el 48,25% de los ingresos totales.

6.2 Manejo de la Bronquiolitis en el Servicio de Urgencias

6.2.1 Sintomatología al diagnóstico

En la tabla 28, aparecen reflejados los principales síntomas que presentaron los pacientes durante el episodio de bronquiolitis aguda.

Se observa que la tos constituyó el síntoma más frecuente en la cohorte, afectando al 85% del total de pacientes. El siguiente síntoma en orden descendente de frecuencia fue la rinorrea, presente en el 69% de los pacientes.

Respecto a la temperatura en el momento del diagnóstico de bronquiolitis en urgencias, la febrícula (37°C - $37,9^{\circ}\text{C}$) y la fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) constituyeron hallazgos inconstantes, presentes en el 49,19% de los casos. La mayoría de los pacientes referían febrícula (36,01%). No se había medido la temperatura en urgencias al diagnóstico en un 11,58% de los pacientes.

Con menor frecuencia, aproximadamente un tercio de los pacientes (33,76%), presentaron rechazo de las tomas, seguido de vómitos, en un 13,50%.

Entre los síntomas y signos menos frecuentes están aquellos que confieren mayor gravedad al episodio, presentándose en orden de mayor a menor frecuencia, las apneas (1,29%), el aspecto séptico y como signo menos frecuente, la deshidratación (0,64% del total).

Si atendemos a la sintomatología presentada en función de los diferentes grupos de edad de la cohorte (tabla 29), la tos fue el síntoma más frecuente en todos los intervalos de edad, seguido por la rinorrea, excepto en el caso de los neonatos. El rechazo de tomas fue un síntoma con tendencia a disminuir a medida que aumentaba la edad exceptuando en aquellos pacientes de edades comprendidas entre los 4 y 6 meses. Por otro lado, los vómitos estaban presentes en los diferentes intervalos de edad en porcentajes similares a partir de edades superiores a los cuatro meses. En estos casos se referían con menor frecuencia que en los pacientes de edades inferiores a los 3 meses.

Respecto a las apneas, se registraron sólo cuatro casos, concretamente en el intervalo de 1 a 3 meses y de 4 a 6 meses de edad. Por último, el aspecto séptico en la exploración se encontró únicamente en pacientes de edades inferiores a 6 meses.

6.2.2 Exploración física al diagnóstico

Los hallazgos en la exploración física están recogidos en 291 casos y se reflejan en la tabla 30. En la mayoría de los casos la ventilación era normal (68,04%) y no existía tiraje o éste era leve (54,61%).

Respecto a la presencia de las sibilancias, están recogidas en 294 casos. En la mayor parte de los casos se trataba de sibilancias durante la espiración (49,32%) o al final de la misma (45,58%).

6.2.3 Monitorización inicial del paciente en el Servicio de Urgencias

6.2.3.1 Saturación de oxígeno

En la tabla 31, se muestra en cuántos pacientes se determinó la saturación de oxígeno. Observamos cómo éste parámetro se obtuvo en la mayoría de los pacientes, concretamente un 68,17%.

Además, muestra de forma estratificada la determinación de la saturación de oxígeno en función de la edad de los pacientes así como del ingreso.

En la mayoría de los pacientes de cada grupo de edad se realizó la medición y al analizarlo en función del ingreso, la determinación se realizó más frecuentemente cuando el paciente ingresaba que cuándo se manejaba ambulatoriamente (85,96% vs 57,87 %)

Si observamos lo que ocurría con los valores de saturación de oxígeno, en la mayor parte de las ocasiones este valor era superior al 92%. Tan sólo en el 8,49% de los casos el valor era inferior a 92%. (Tabla 32)

En la tabla 33, se muestra la distribución de los valores de saturación de oxígeno en rangos superior e inferior a 94% y 92% respectivamente, en pacientes ingresados como no ingresados. Se observa cómo en la mayor parte de las determinaciones en pacientes ingresados la saturación era superior a 92% o 94%, sucediendo lo mismo con los pacientes ingresados.

6.2.3.2 Frecuencia respiratoria

En cuanto a la medición de la frecuencia respiratoria, se observa cómo es una constante medida con menor frecuencia a la anterior, tan sólo en un 56,91% de los casos. El grupo de edad en que más frecuentemente se realizó la medición es el de los mayores de un año. (Tabla 34)

La mayor parte de los pacientes en los que se determinó esta constante vital, presentaban una frecuencia respiratoria < 45 rpm tal y como muestra la tabla 35.

6.2.4 Pruebas complementarias

En la tabla 36 se presentan las diferentes pruebas complementarias realizadas ante el diagnóstico de bronquiolitis en el servicio de urgencias, así como los porcentajes en los que estas se utilizan.

Puede observarse cómo la prueba complementaria a la que se recurrió con una mayor frecuencia fue la gasometría, que se realizó casi en la mitad de los casos (45,01%).

No se realizó ninguna prueba complementaria en casi una cuarta parte de los pacientes diagnosticados (24,16%).

Otras pruebas a las que se recurrió con relativa frecuencia fueron la detección del virus respiratorio sincitial, realizada sobre un 26,37% de los pacientes, y la radiografía de tórax, llevada a cabo sobre casi un 19 % de los pacientes.

En orden descendente, el hemograma y la determinación de la proteína C reactiva se realizaron casi en porcentajes iguales, sobre un 9,97% y 9,65% respectivamente de los

pacientes, y por último, las pruebas a las que se recurrió con una menor frecuencia fueron el hemocultivo y la procalcitonina (1,29%).

La tabla 37 compara el porcentaje de pacientes ingresados a los que se les realizaron cada una de las pruebas complementarias con el porcentaje de pacientes ambulatorios a los que también se les realizaron. Sobre los pacientes que ingresaron se realizaron más frecuentemente todas las pruebas complementarias, al compararlos con los pacientes ambulatorios.

La tabla 38, representa respecto al total de pruebas realizadas, qué porcentaje de cada una de ellas se realizó sobre los pacientes en función de que fueran ingresados o dados de alta. La mayor parte de las pruebas complementarias excepto la gasometría se realizaron sobre pacientes que ingresaban.

Las siguientes tablas hacen referencia a cada prueba complementaria en particular.

6.2.4.1 Radiografía de tórax

La tabla 39 aporta datos en cuanto a las radiografías de tórax, analizando su realización en función de la edad y de la temperatura del paciente al diagnóstico.

Se observa que el intervalo de edad en el que a los pacientes se realizó con mayor frecuencia una radiografía fue en los neonatos; mientras que en el intervalo en el que menos se realizó fue en el caso de los lactantes mayores de un año (55,56% vs 10%).

La segunda parte de la tabla muestra la realización de esta prueba en función de la temperatura de los pacientes en urgencias.

A medida que aumentaba la temperatura, aumentó la frecuencia con la que se solicitaba una radiografía. En 4 pacientes a los que se les realizó radiografía de tórax, no estaba medida la temperatura.

En la tabla 40, se muestra respecto al total de las radiografías realizadas, el porcentaje realizado sobre cada una de las categorías. Casi la mitad de todas las radiografías realizadas se hicieron sobre pacientes que en urgencias presentaban febrícula.

La tabla 41, refleja el porcentaje de las imágenes radiológicas en las que se describieron hallazgos. Podemos observar cómo la detección de alguna alteración fue un hecho frecuente, descrito en algo más del 70% de las imágenes radiológicas.

En la mayor parte de los casos se trataban de infiltrados, (hasta en un 54,24%); por el contrario, las imágenes radiológicas menos frecuente fueron las atelectasias (23,73%). La presencia de una alteración radiológica no excluía la posibilidad de presentar otra.

Al analizar la relación entre la presencia de algún hallazgo radiológico en las radiografías de tórax y el ingreso, no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0,212$). Tampoco se encontró relación con ninguno de los hallazgos en particular.

6.2.4.2 Técnicas rápidas de detección viral

En cuanto a la detección del virus respiratorio sincitial (tabla 42), se observa que en el grupo de los pacientes menores de tres meses la detección del VRS se realizó en más de un tercio de los casos, porcentaje que se reduce en los pacientes mayores de esa edad, en los que se determinó en menos del 20% de los casos.

Por otro lado, esta prueba se llevó a cabo sobre un 70% de los pacientes que ingresaron; frente al 1% de los pacientes a los que se les dio el alta.

El porcentaje sobre el total de los test para VRS que se realizó sobre pacientes de edad mayor y menor a 3 meses y según el ingreso, se exponen en la tabla 43.

Puede observarse cómo la mayoría de estas determinaciones se realizaron sobre pacientes menores de tres meses (58,54% vs 41,46%).

Respecto al ingreso, destaca que la casi el 100% de los test corresponden a pacientes que ingresaron.

La tabla 44 representa los resultados en la prueba de detección de VRS, del total de las determinaciones y según la edad del paciente y el ingreso.

En la mayoría de los casos las determinaciones fueron positivas en todas las categorías exceptuando las que se realizaron sobre pacientes ambulatorios, con resultados negativos.

6.2.4.3 Gasometría

Respecto a la gasometría, los datos aparecen reflejados en la tabla 45.

Puede observarse que los neonatos constituyeron el grupo en el que con mayor frecuencia se recurría a esta prueba (72,22%) y cómo se realizó en un menor número de casos a medida que aumentaba la edad de los pacientes, hasta estabilizarse en cerca del 40% para pacientes de edades superiores a 4 meses

En la tabla 46 se observa respecto al total de gasometrías realizadas, el porcentaje de las mismas en cada rango de edad, siendo el rango de edad entre 1 a 3 meses el que concentraba mayor número de determinaciones (41,43%), por ser también probablemente el grupo más numeroso.

6.2.4.4 Hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina

En la tabla 47 se revisan tres pruebas complementarias en conjunto (hemograma, PCR y procalcitonina) y el porcentaje en el cada una de ellas se realizó en función de características como la edad, la temperatura o el ingreso.

En cuanto a la edad, el porcentaje de las pruebas realizadas en los pacientes menores de tres meses, fue entre 4 y 5 veces superior al de edades mayores

Respecto a la temperatura, las pruebas complementarias se realizaron con menor frecuencia en pacientes con temperatura normal al diagnóstico; sin embargo los porcentajes son similares, en torno al 12-14 %, en los pacientes que presentaban febrícula o fiebre con excepción de la procalcitonina.

Cabe destacar que en todas las categorías de edad los porcentajes de realización de los hemogramas y PCR fueron similares.

Hemos analizado también cómo se distribuyen la totalidad de hemogramas, determinaciones de proteína C reactiva y procalcitonina realizadas, en los diferentes grupos creados en base a características clínicas concretamente la edad del paciente, la temperatura al diagnóstico y la afectación del estado general.

En cuanto a la edad, puede en la mayoría de ocasiones, estas pruebas invasivas se solicitaron en niños menores de 3 meses.

La mayor parte de los casos tanto el hemograma como la PCR se realizaron mayoritariamente sobre pacientes con febrícula o fiebre al diagnóstico.

6.2.5 Tratamiento de la bronquiolitis aguda

En la tabla 48 se muestran los tratamientos más utilizados en el servicio de urgencias ante un episodio de bronquiolitis.

El tratamiento más frecuentemente prescrito fue el salbutamol inhalado, utilizado sobre prácticamente el 82% de los casos.

El oxígeno suplementario fue necesario en cerca del 40% de los pacientes y el lavado de la vía aérea se llevó a cabo sobre un 37,30% del total..

En la siguiente tabla se muestra el uso de cada uno de los fármacos broncodilatadores estratificado en función de la edad, (tabla 49)

Se observa como el salbutamol oral se utilizó en un bajo número de pacientes, únicamente pertenecientes a las franjas de edad de 1 a 3 meses y de 4 a 6 meses.

El salbutamol inhalado ha sido ampliamente usado, sobre todo en los intervalos de edad superiores a un mes; mientras que el uso de la adrenalina se encontraba más limitado que el del salbutamol en todos los rangos de edad, utilizándose en menor medida conforme aumentaba la edad de los pacientes.

El uso de salbutamol inhalado y adrenalina estratificado en función de la saturación de oxígeno (tabla 50) muestra que no existía diferencia significativa entre los porcentajes de uso del salbutamol en función de la saturación, con cifras en todos los casos entre el 80 y 90%.

En cuanto al uso de la adrenalina, su uso aumentaba cuánto menor era la saturación de oxígeno.

Existen casos en los que se prescribe salbutamol o adrenalina, en los que la determinación de la saturación no se ha realizado, por tanto estos casos no aparecen en la tabla.

Por último, la tabla 51 se refiere a la utilización de antibiótico oral o intravenoso en la bronquiolitis, en función de características como la edad, la temperatura, el ingreso o las pruebas complementarias realizadas, así como en relación a sus hallazgos.

Puede observarse que los pacientes menores de tres meses, al igual que los pacientes con fiebre, fueron los que con mayor frecuencia recibieron antibiótico oral y que la antibioterapia tanto oral como intravenosa fue más frecuente en los pacientes ingresados.

Respecto a las radiografías de tórax, el tratamiento antibiótico tanto oral como intravenoso fue más frecuente en el grupo de pacientes a los que se les realizó una radiografía.

El tratamiento antibiótico se pautó con mayor frecuencia ante el hallazgo de atelectasia, en torno a un 30-35% tanto en el caso de la vía oral como intravenosa.

6.3 Factores relacionados con las asistencias urgentes tras un episodio de bronquiolitis

6.3.1 Factores intrínsecos

Al analizar la influencia de factores de riesgo intrínseco sobre el número de asistencias a urgencias tras un episodio de bronquiolitis aguda se observa que el antecedente de bajo peso al nacer aumenta un 40% el riesgo, aunque con significación limítrofe.

En cuanto a la edad, el único grupo en el que prácticamente se alcanza la significación estadística es en el de niños mayores de 12 meses, en los que se multiplica por 2,47 el riesgo de acudir posteriormente.

El sexo por su parte no mostró asociación (Tabla 52).

6.3.2 Factores familiares

6.3.2.1 Antecedentes familiares de asma y atopia

Al analizar los antecedentes familiares de asma (tabla 53) y de atopia (tabla 54) no se observó asociación significativa con ninguna de las categorías analizadas. Solo en el caso del asma, la presencia de antecedentes familiares de asma valorada globalmente presentó una IR de 1,18 con significación limítrofe (IC95% 0,87-1,59)

6.3.2.2 Convivencia con hermanos

El número de hermanos mayores no mostró asociación significativa con el riesgo de precisar nuevas asistencias urgentes (tabla 55).

6.3.3 Factores externos modificables

En cuanto al tabaquismo, los datos se reflejan en la tabla 56. Solamente se muestra una asociación estadísticamente significativa en el caso del tabaquismo materno gestacional, pero apenas asocia un ligero aumento de riesgo de posteriores atenciones urgentes (OR 1, 09) tras el ajuste por potenciales confusores.

En lo que respecta a la lactancia materna (tabla 57), se obtiene que los niños alimentados desde el nacimiento con lactancia artificial presentan un 35% más de probabilidades de volver a acudir a urgencias tras un episodio de sibilancias. En contraposición, la lactancia materna exclusiva durante 3 meses disminuye este riesgo en un 30% y si la lactancia se mantiene hasta los 6 meses la disminución es aún mayor, hasta un 62%.

Por último, al comparar posteriores asistencias a urgencias en función del tipo de lactancia, todas las categorías evaluadas muestran una asociación significativa, cuando se toma como referencia la lactancia durante 6 meses. Así por ejemplo, la lactancia artificial, en comparación con la lactancia materna exclusiva, prácticamente triplica las posibilidades de precisar nueva asistencia (IR 2,93). También se observa un aumento del riesgo en el caso de la lactancia materna de duración entre 1 y 5 meses, y en menor medida la lactancia mixta, IR 2,38.

La escolarización/asistencia a guardería no mostró relación, ni valorada de forma dicotómica ni al analizar la edad de escolarización (tabla 58).

6.3.4 Factores relacionados con la situación clínica del paciente al diagnóstico

Analizamos a continuación la influencia de distintos parámetros clínicos sobre la probabilidad de precisar nueva atención urgente a lo largo del periodo de seguimiento debido a sibilancias.

En la tabla 59, se muestra la probabilidad de asistir nuevamente a urgencias con posterioridad a un episodio de bronquiolitis en relación con el valor de saturación de oxígeno determinado mediante pulsioximetría en el episodio agudo. Podemos observar cómo un valor de saturación menor del 92% duplica la OR de modo significativo tras el ajuste por potenciales confusores.

Respecto a la repercusión que tiene la frecuencia respiratoria (tabla 60), observamos que cuando se encuentra entre 45-60 rpm, aumenta en un 50% la OR para la posterior asistencia a urgencias de modo significativo, mientras que niveles superiores a 60 rpm, muestran un aumento del 75% pero sin alcanzar la significación estadística.

La temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ no presenta relación tal y como aparece en la tabla 61.

Para analizar la influencia de la gravedad, se ha utilizado un índice global que reúne los parámetros de frecuencia respiratoria, ventilación, presencia de sibilancias, de tiraje y estado de conciencia. A medida que aumenta un punto en la escala, aumenta también en un 14% el riesgo de precisar nueva asistencia urgente, de modo significativo.

Por último, cuando analizamos la influencia del ingreso sobre siguientes visitas a urgencias, tanto en el análisis crudo como en el ajustado, aumenta un 43 y 37% respectivamente y de forma significativa el riesgo de nueva visita posterior a urgencias. (Tabla 62).

En la misma tabla también se muestra como padecer una bronquiolitis moderada o grave, aumenta en un 50% el riesgo

Otros factores analizados, como la realización de pruebas complementarias, no intervienen de modo significativo en posteriores visitas a urgencias.

6.4 Factores relacionados con las sibilancias a los tres años

6.4.1 Factores intrínsecos

En la tabla 63, se muestra la influencia de la edad al diagnóstico de la bronquiolitis, del sexo y del bajo peso al nacimiento en relación con el desarrollo de sibilancias a los tres años.

Se observa como padecer la enfermedad con una edad superior al año supone el mayor riesgo, seguido por el rango de los 4 a los 6 meses. Sin embargo ninguno de los riesgos presenta una asociación estadísticamente significativa.

En cuanto al sexo, los niños tienen alrededor de un 76% de riesgo adicional de desarrollar asma del lactante respecto a las niñas, efecto que se mantiene tras el análisis ajustado (OR 1,76(1,01-3,08).

El bajo peso al nacer (≤ 2500 gramos) aumenta el riesgo de desarrollo de sibilancias a los tres años, tanto en el análisis crudo como tras el ajuste por potenciales confusores, presentando una significación limítrofe OR: 2,30 (0,88-5,99).

La presencia de dermatitis atópica, no muestra relación significativa.

6.4.2 Factores familiares

6.4.2.1 Antecedentes familiares de asma

La tabla 64 muestra la relación de los antecedentes familiares de asma. La mayor asociación para el desarrollo de sibilancias a los 3 años se encuentra con los antecedentes maternos. Ser hijo de madre asmática, duplica el riesgo (OR 2,41(0,94-6,19)) tras el ajuste por factores de confusión.

Seguidamente se asocia la historia paterna de asma, que también aumenta el riesgo, aunque con una fuerza de asociación menor (OR 1,93(0,85-4,41).

No ha observado sin embargo relación con el antecedente de asma en hermanos ni con el número de familiares asmáticos.

Globalmente, la presencia de cualquier antecedente de asma aumenta un 63% el riesgo de desarrollo de asma del lactante con significación limítrofe.

Al analizar posibles interacciones en la relación entre asma materno y desarrollo de sibilancias a los 3 años, se obtuvo interacción significativa con el tabaco materno gestacional ($p=0,001$) y postgestacional ($p=0,002$). Al estratificar el análisis ajustado por la variable de interacción a estudio se observó que mientras en no fumadoras el asma materno multiplicaba por 4 el riesgo (OR=4,43 IC95% (1,49-13,23)) en el grupo de madres fumadoras el antecedente de asma se comportó como un factor de protector (OR=0,08 IC95% (0,01-0,96)). El resto de interacciones evaluadas (lactancia exclusiva 3 meses, lactancia exclusiva 6 meses, duración de la lactancia materna, tabaco materno gestacional, tabaco materno post gestacional y sexo) no presentaron significación estadística.

6.4.2.2 Antecedentes familiares de atopia

En la tabla 65, de modo similar a lo observado con el asma, la presencia del antecedente de atopia materna constituye el principal riesgo asociado al desarrollo de asma del lactante, multiplicándolo por 3,8 de forma estadísticamente significativa.

La atopia paterna también muestra asociación triplicando el riesgo el riesgo.

Sin embargo, el antecedente de atopia en hermanos no modifica el riesgo, con una OR 0,97 sin asociación estadísticamente significativa.

Por último, la presencia de antecedentes de atopia evaluada globalmente, (madre, padre o hermano) duplica el riesgo de sibilancias recurrentes presentando una asociación estadísticamente significativa.

Si se analizan separadamente el grupo de madres no asmáticas, se obtiene una prevalencia de sibilancias recurrentes en sus hijos cuando no existe atopia del 50,6%, incrementándose hasta el 75% cuando la madre presenta dicho antecedente.

Lo que sucede con las madres asmáticas es similar, si la madre es asmática pero no atópica, la prevalencia a los tres años es del 56,3%; en cambio, si presenta ambos antecedentes la incidencia de asma del lactante se eleva al 81,8%

Al analizar la interacción asma materna-atopia materna no se encuentra asociación estadísticamente significativa ($p=0,885$).

6.4.2.3 Convivencia con hermanos

En la tabla 66 se muestra lo que sucede con respecto al número de hermanos. En líneas generales, la presencia de hermanos mayores constituye un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias a los 3 años.

El mayor riesgo, con una asociación estadísticamente significativa tanto en el análisis crudo (OR 1,81) como en el ajustado lo constituye tener un hermano mayor (OR 2,11)

Al evaluar la influencia de tener dos o más hermanos se pierde la significación estadística, aunque la OR ajustada es muy similar a la del caso anterior.

6.4.3 Factores externos modificables

6.4.3.1 Tabaco

Los datos referentes a la exposición al tabaco aparecen reflejados en la tabla 67. El tabaquismo materno gestacional es el factor relacionado que presenta la mayor asociación con el desarrollo de sibilancias durante los 3 primeros años, multiplicando por 2,5 el riesgo de modos significativo. Sin embargo, el tabaquismo paterno durante la gestación no presenta asociación.

Al evaluar la influencia del tabaquismo postnatal, el tabaquismo materno sigue constituyendo un factor de riesgo aunque de menor magnitud que el gestacional, multiplicando por 1,85 el riesgo tras el análisis ajustado.

Al igual que lo observado a nivel gestacional, el tabaco paterno postnatal, tampoco parece influir en las sibilancias recurrentes en los tres primeros años.

Globalmente, la exposición al tabaco ambiental, sea por parte de la madre, del padre o de algún otro cuidador, multiplica el riesgo de sibilancias recurrentes por 1,46, aunque no alcanza la significación estadística.

6.4.3.2 Lactancia

La influencia de la lactancia materna sobre el desarrollo de sibilancias a los tres años se muestra en la tabla 68.

La lactancia exclusiva tanto durante 3 como durante 6 meses reduce el riesgo de desarrollo de asma de lactante respecto a periodos más breves; sin embargo esta asociación no es estadísticamente significativa.

En cambio, los niños que reciben solo la lactancia artificial presentan un 40% más de riesgo de desarrollar asma, aunque tampoco se alcanza la significación estadística.

6.4.3.3 Escolarización o asistencia a guardería

La asistencia a guardería antes de los dos años (tabla 69) se comporta como un factor protector para el desarrollo de sibilancias recurrentes a los 3 años, disminuyendo el riesgo para desarrollarlo, un 22% tras el análisis ajustado, aunque sin asociación estadísticamente significativa.

Al estratificar por rangos de edad, no se observa asociación estadísticamente significativa para ninguno de los grupos de edad.

6.4.4 Influencia de las características del episodio de bronquiolitis

En cuanto a repercusión de la gravedad del primer episodio en la evolución a medio plazo hacia las sibilancias a los tres años, no se obtienen resultados significativos. Aunque los niños que debutan con cuadros moderados o graves presentan mayor incidencia de desarrollo de asma que los que lo hacen con cuadros leves (60% frente a 52,3%), no se encuentra una asociación significativa ni en el análisis crudo, ni tras el ajuste. (Tabla 70)

No se ha encontrado resultados significativos al analizar la relación del ingreso y del resultado de las pruebas de detección de VRS con las sibilancias posteriores.

6.5 Factores relacionados con las sibilancias a los seis años

6.5.1 Factores intrínsecos

En la tabla 71 se muestra la relación entre diferentes factores propios del individuo con el riesgo de presentar sibilancias a los 6 años de edad, concretamente la edad, sexo, bajo peso al nacimiento y antecedentes de dermatitis atópica

En cuanto a la edad a la que se diagnosticó la bronquiolitis, tomando como referencia al grupo de niños con edad inferior a 3 meses, los demás grupos de edades superiores presentan menor riesgo de sibilancias a los seis años. Sin embargo, en ninguno de los casos esta asociación es significativa ni es lineal según los rangos de edad.

Respecto al sexo, los varones presentan tal y como muestra la OR ajustada una disminución del riesgo de casi un 60% respecto a las mujeres para las sibilancias a los 6 años, y esta asociación es prácticamente significativa tras el ajuste estadístico.

Las sibilancias a los 6 años aumentan en un 73% en el caso de los niños que han presentado bajo peso al nacimiento, sin alcanzar la significación estadística al ajustar por variables confusoras.

La última parte de la tabla refleja cómo el antecedente de dermatitis atópica prácticamente triplica el riesgo de presentar sibilancias a los 6 años tras realizar el ajuste por variables confusoras.

6.5.2 Factores familiares

6.5.2.1 Antecedentes familiares de asma

En la tabla 72 destaca la influencia del asma materno en las sibilancias a los 6 años, como se puede observar multiplica casi por 10 el riesgo de presentarlas. Además esta relación es estadísticamente significativa.

Los antecedentes en el padre o en los hermanos también se comportan como factores de riesgo, aunque de menor magnitud y sin alcanzar la significación.

Por último, la presencia de antecedentes de primer grado con asma multiplica por 3 el riesgo de presentar sibilancias a los 6 años, mientras que al analizar este factor según el número de familiares afectados, el riesgo aumenta a medida que también aumenta el número de familiares afectados. La presencia de un sólo familiar multiplica por 2; mientras que si se trata de dos familiares aumenta hasta multiplicarse por 9.

Al analizar posibles interacciones en la relación entre asma materno y sibilancias a los 6 años sólo se obtuvo interacción significativa con la duración de la lactancia exclusiva ($p=0,019$), aunque la falta de tamaño muestral impidió la realización de análisis estratificado. El resto de interacciones evaluadas (lactancia exclusiva 3 meses, lactancia exclusiva 6 meses, duración de la lactancia materna, tabaco materno gestacional, tabaco materno post gestacional y sexo) no alcanzaron significación estadística.

6.5.2.2 Antecedentes familiares de atopia

La relación entre sibilancias a los 6 años y antecedentes de atopia aparece en la siguiente tabla (tabla 73).

Sucede algo similar al caso anterior, los antecedentes maternos también multiplican por 10 la OR de modo significativo.

Si entre los familiares de primer grado dos de ellos presentan atopia, el riesgo también se multiplica por 10 de modo prácticamente significativo, al ajustar por variables confusoras.

Por último, la presencia de familiares afectos duplica la OR, con significación limítrofe.

6.5.2.3 Convivencia con hermanos

La convivencia con hermanos mayores (tabla 74) actúa como protectora disminuyendo en un 65% el riesgo cuando se trata de un hermano de modo significativo, y en un 70% si son más hermanos, aunque en este caso no se alcanza la significación.

6.5.3 Factores externos modificables

6.5.3.1 Tabaco

Los datos referentes al tabaquismo se exponen a en la tabla 75.

Aunque el tabaquismo materno tanto gestacional como postnatal reduce las sibilancias a los 6 años respecto a los hijos de madres no fumadoras, esta relación presenta una asociación de poca magnitud y no alcanza la significación estadística. Lo mismo sucede con el tabaquismo ambiental.

Sin embargo, el tabaco paterno, casi multiplica por dos la OR tras el ajuste estadístico, aunque tampoco alcanza la significación estadística.

Al analizar posibles interacciones en la relación entre tabaco materno (gestacional o postgestacional) y las sibilancias a los 6 años no se obtuvo interacción significativa con ninguna de las variables evaluadas (lactancia exclusiva 3 meses, lactancia exclusiva 6 meses, duración de la lactancia materna, tabaco materno gestacional, tabaco materno postgestacional).

6.5.3.2 Lactancia

Al analizar lo que sucede con el tipo de lactancia y la presencia de sibilancias a los 6 años, tal y como muestra la tabla 76, no se observa una asociación significativa con ninguno de los tipos de lactancia analizados, si bien en los casos en que la lactancia materna exclusiva se prolonga hasta los 6 meses, aumenta el riesgo de sibilancias a los 6 años.

En la última parte de la tabla se compara el efecto de los distintos tipos de lactancia, tomando como referencia la lactancia artificial. Aunque la menor incidencia de asma se asocia a la lactancia exclusiva durante 1-5 meses, no se observa relación significativa con ninguna de estas categorías a la edad de seis años.

Al analizar posibles interacciones en la relación entre lactancia materna y las sibilancias a 6 años no se obtuvo significación estadística con ninguna de las variables evaluadas (asma materno, tabaco materno gestacional, tabaco materno postgestacional).

6.5.3.3 Escolarización o asistencia a guardería

La escolarización en menores de 2 años disminuye las sibilancias a los 6 años (30% frente a 35,7%), aunque este factor no muestra una asociación significativa.

Tampoco se observa asociación al analizar por grupo de edad de escolarización, tal y como muestra la tabla 77.

6.6 Índice Predictivo de Castro

En la tabla 78 se encuentran los datos referentes al índice predictivo de asma.

Al aplicarlo en nuestra muestra, obtenemos que su sensibilidad se encuentra en torno al 88,60%, su especificidad es del 63%.

En cuanto a lo que se refiere a los valores predictivos, positivos y negativos, podemos observar cómo cuando el índice predictivo es positivo al aplicarlo sobre un niño, éste tiene una probabilidad de continuar presentando sibilancias a los seis años del 46,58% (VPP).

Sin embargo, resulta más útil cuándo el resultado es negativo, ya que entonces según el índice predictivo negativo, la probabilidad de no presentar asma asciende al 92,06%

La figura 5 muestra la curva ROC que relaciona la sensibilidad con el complementario de la especificidad. La curva se aleja de forma moderada de la diagonal, por tanto aporta información para la clasificación.

.

7 Tablas

7.1 Descripción muestral

7.1.1 Características intrínsecas de los niños diagnosticados

Tabla 14. Distribución de la población a estudio en grupos de edad y sexo al diagnóstico

	Número de casos	Porcentaje del total de casos
Grupos de edad		
Neonatos	18	5,80%
1- 3 meses	118	37,90%
4-6 meses	85	27,30%
7-12 meses	70	22,50%
>12 meses	20	6,40%
Sexo		
Niño	188	60,50%
Niña	123	39,50%
Total casos	311	100%

Tabla 15. Comorbilidades en la población a estudio

	Nºcasos/Nº total	Porcentaje
Prematuridad	33/311	10,61%
Bajo peso	32/311	10,29%
Displasia broncopulmonar	5/311	1,61%

Tabla 16. Número de comorbilidades en la población a estudio

Nº comorbilidades	Nº casos/Nº total	Porcentaje
Sin comorbilidad	189	60,77%
1	80/311	25,72%
2	34/311	10,93%
3	7/311	2,25%
4	1/311	0,32%

7.1.2 Características familiares

Tabla 17. Antecedentes familiares de asma

	Madre	Padre	Hermanos
Si	31 (10,54%)	35 (12,15%)	51 (17,9%)
No	263 (89,46)	253 (87,85%)	234 (82,11%)
Datos analizados	294 (94,53%)	288 (92,60%)	285 (100%)

Tabla 18. Antecedentes familiares de atopia

	Madre	Padre	Hermanos
Si	21 (7,39%)	19 (6,74%)	31 (11,31%)
No	263 (92,61%)	263 (93,26%)	243 (88,69%)
Datos analizados	284 (91,3%)	282 (90,7%)	274 (100%)

Tabla 19. Convivencia con hermanos

	Hermanos	Número de casos	Porcentaje
No tiene hermanos		117	39,93%
Tiene hermanos	1	132	45,05%
	2 ó más	44	15,02%
Datos analizados		293	100%

7.1.3 Factores externos modificables

7.1.3.1 Tabaco

Tabla 20. Exposición al tabaquismo y consumo medio de cigarrillos por parte de los padres

	Gestación	Postnatal
Consumo de tabaco en los casos analizados		
No	131 (46,95%)	124 (44,4%)
Un progenitor	103 (36,92%)	101 (33,2 %)
Dos progenitores	45 (16,13%)	54 (19,4%)
Nº analizados	279(100%)	279(100%)
Número de cigarrillos/día medio de cigarrillos consumidos		
Madre	1,74 (DE 3,594)	3,33 (DE 5,770)
Padre	6,09 (DE 8,387)	5,9 (DE 8,276)
Prevalencia de la exposición al tabaco de los casos analizados		
Madre	75 (26,88%)	94 (33,69%)
Padre	123 (44,09%)	120 (43,01%)
Nº analizados	279(100%)	279(100%)

7.1.3.2 Lactancia

Tabla 21. Tipo y duración de la lactancia en la población a estudio

	Número de casos	Porcentaje
LME mayor de un mes	106	36,30%
LME 1-5 meses	93	31,85%
LME 6 meses	43	14,72%
Mixta	31	10,62%
Artificial	125	42,81%
Total analizados	292	100%

7.1.3.3 Escolarización o asistencia a guardería

Tabla 22. Escolarización a edad menor de dos años

	Número casos	Porcentaje
Escolarizados < 24 meses	131	53,46%
1-6 meses	38	15,51%
7-12 meses	21	8,57%
13-24 meses	72	29,39%
No escolarizados	114	46,53%
Nº analizados	245	100%

7.2 Características de los episodios de bronquiolitis

7.2.1 Distribución temporal de los episodios de bronquiolitis en urgencias según el mes de diagnóstico

Tabla 23. Distribución de los episodios según el mes de diagnóstico sobre el total de los episodios

	Número de casos	Porcentaje
Octubre	28	9,00%
Noviembre	19	6,11%
Diciembre	130	41,80%
Enero	61	19,61%
Febrero	32	10,29%
Marzo	41	13,18%
Total	311	100,00%

7.2.2 Distribución temporal de los episodios según la estación

Tabla 24. Distribución de los episodios según la estación del año en que se diagnostica

	Número de casos	Porcentaje
Primavera	13	4,18%
Otoño	114	36,66%
Invierno	184	59,16%
Total	311	100,00%

7.2.3 Gravedad del episodio en función de la estación

Tabla 25. Distribución de los casos moderados/graves según la estación.

	Nºmoderado-grave/Nº total	Porcentaje
Otoño	21/114	18,42%
Resto del año	18/197	9,18%
Total	41/311	13,18%

7.3 Características de los ingresos por bronquiolitis

7.3.1 Distribución de los ingresos según la edad del paciente

Tabla 26. Ingreso en función del grupo de edad del paciente

	No ingresado	Ingresado
Neonato	2 (11,1%)	16 (88,9%)
1-3 Meses	60(50,8%)	58 (49,2%)
4-6 Meses	61 (71,8%)	24 (28,2%)
7-12 Meses	58 (82,9%)	12 (17,1%)
12-24 Meses	16 (80%)	4 (20%)
Total 311	197 (63,34%)	114 (36,66%)

7.3.2 Distribución temporal de los ingresos según el mes

Tabla 27. Ingresos mensuales

	Nº ingresos/Nº casos	Porcentaje
Octubre 2007	6/28	21,43%
Noviembre 2007	3/19	15,79%
Diciembre 2007	55/130	49,23%
Enero 2008	22/61	39,34%
Febrero 2008	11/32	34,38%
Marzo 2008	17/41	43,90%

7.4 Manejo de la bronquiolitis en el Servicio de Urgencias

7.4.1 Sintomatología al diagnóstico de bronquiolitis

Tabla 28. Presentación de signos y síntomas al diagnóstico de bronquiolitis

	Nºcasos/Nºtotal	Porcentaje
Tos	265/311	85,21%
Rinorrea	215/311	69,13%
Temperatura		
≤37°C	122/311	39,23%
37,1-37,9°C	112/311	36,01%
≥38°C	41/311	13,18%
No consta temperatura	36/311	11,58%
Rechazo de las tomas	105/311	33,76%
Vómitos	42/311	13,50%
Aspecto séptico	5/311	1,60%
Apnea	4/311	1,29%
Deshidratación	2/311	0,64%

Tabla 29. Sintomatología referida en función de los grupos de edad

Rango de edad	≤ 1 mes	1- 3 meses	4-6 meses	7-11 meses	≥ 12 meses
Nº total cada rango	18	118	85	70	20
Temperatura					
<37°C	6(42,86%)	54(49,54%)	32(43,83%)	25(38,46%)	5(35,71%)
37°C-37,9°C	7(50,00%)	40(36,70%)	33(45,21%)	26(40,00%)	6(42,86%)
≥38°C	1(7,14%)	15(13,76%)	8(10,96%)	14(21,54%)	3(21,43%)
Nºanalizados	14	109	73	65	14
Tos	13(72,22%)	100(84,75%)	77(90,59%)	58(82,86%)	17(85%)
Rinorrea	14(77,78%)	83(70,34%)	54(63,53%)	53(75,71%)	11(55%)
Vómitos	3(16,67%)	20(16,95%)	9(10,59%)	8(11,43%)	2(10%)
Rechazo tomas	10(55,56%)	30(25,42%)	29(34,12%)	14(0,2%)	2(10%)
Deshidratación	1(5,56%)	1(0,85%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)
Apneas	0(0,00%)	2(1,69%)	2(2,35%)	0(0,00%)	0(0,00%)
Aspecto séptico	1(5,56%)	3(2,54%)	1(1,18%)	0(0,00%)	0(0,00%)

7.4.2 Hallazgos en la exploración física.

Tabla 30. Hallazgos en la exploración física al diagnóstico

	Nºcasos/Nº válidos	Porcentaje
Ventilación		
Normal	198	68,04%
Hipoventilación	89	30,58%
Tórax silente	4	1,37%
Datos válidos	291	
Sibilancias		
Teleespiratorias	134	45,58%
Toda la espiración	145	49,32%
Espiratorias e inspiratorias	15	5,10%
Datos válidos	294	
Tiraje		
No/leve intercostal	156	54,61%
Intercostal/supraesternal	126	43,30%
Intenso/aleteo	9	3,09%
Datos válidos	291	

7.4.3 Determinación de constantes en el momento de diagnóstico

7.4.3.1 Saturación de oxígeno

Tabla 31. Determinación de la saturación de oxígeno según la edad y el ingreso

	Nº determinaciones/Nº total	Porcentaje
Total pacientes	212/311	68,17%
Grupo de edad		
< 1 mes	13/ 18	72,22%
1-3 meses	83 /118	70,34%
4-6 meses	49 /85	57,65%
7-12 meses	53/70	75,71%
>12 meses	14/20	70%
Ingreso		
Si	98/114	85,96%
No	114/197	57,87%

Tabla 32. Distribución de los valores de saturación de oxígeno en las determinaciones

	Nº/Nºtotal determinaciones	Porcentaje
SaturaciónO₂ ≥94%	177/212	83,49%
SaturaciónO₂ < 94%	33/212	15,57%
SaturaciónO₂ ≥92%	192/212	90,57%
SaturaciónO₂ <92%	18/212	8,49%
Nº válidas	210/212	99,06%
No consta valor	2/212	0,94%

Tabla 33. Distribución de los valores de saturación de oxígeno en pacientes según el ingreso

	Ingresados		No ingresados	
	Nº det./Nº total	%	Nº det/Nº total det.en	%
	det. en ingreso		no ingreso	
O₂ ≥94%	76/98	77,55%	101/114	88,60%
O₂ < 94%	21/98	21,43%	12/114	10,57%
O₂ ≥92%	83/98	84,69%	109/114	95,61%
O₂ <92%	14/98	14,29%	4/114	3,51%
No válidos	1/98	1,02%	1/144	
Total det.	98		114	

*Det: determinaciones

7.4.3.2 Frecuencia respiratoria

Tabla 34. Determinación de la frecuencia respiratoria según la edad

	Nº determinaciones/Nº total	Porcentaje
Total de pacientes	177 /311	56,91%
Grupo de edad		
< 1 mes	11 /18	61,11%
1-3 meses	66 /118	55,93%
4-6 meses	44 /85	51,76%
7-12 meses	42 /70	60%
>12 meses	14 /20	70%

Tabla 35. Distribución de los valores de la frecuencia respiratoria en las determinaciones realizadas

Intervalos	Nº/Nº total determinaciones	Porcentaje
<45 rpm	139/177	78,53%
45-60 rpm	34/177	19,21%
>60 rpm	4 /177	2,26%

7.4.4 Pruebas complementarias en el episodio de bronquiolitis

Tabla 36. Realización de pruebas complementarias en el servicio de urgencias ante el diagnóstico de bronquiolitis

	Nº casos/Nº total	Porcentaje
No pruebas	75/311	24,16%
Radiografía tórax	59/311	18,97%
Detección VRS	82/311	26,37%
Gasometría	140/311	45,01%
Hemograma	31/311	9,97%
PCR	30/311	9,65%
Procalcitonina	4/311	1,29%
Hemocultivo	4/311	1,29%

Tabla 37. Comparación entre la realización de pruebas complementarias en pacientes que precisaron o no ingreso hospitalario

	Ingresados		Pacientes no ingresados	
	Nº/Nº ingresos	%	Nº/Nº no ingresos	%
Radiografía	46/114	40,35%	13/197	6,60%
Test VRS	80/114	70,17%	2/197	1,06%
Gasometría	58/114	52,88%	82/197	41,62%
Hemograma	19/114	16,67%	12/197	6,09%
PRC	18/114	15,79%	12/197	6,09%
PCT	4/114	3,51%	0	
Hemocultivo	3/114	2,63%	1/197	0,51%

Tabla 38. Porcentaje de cada prueba que se realiza en ingresados y en no ingresados sobre el total de cada una de las pruebas complementarias

	Ingresados		Pacientes no ingresados	
	Nº/Nº total prueba	%	Nº/Nº total prueba	%
Radiografía	46/59	77,97%	13/59	22,03%
Test VRS	80/82	97,56%	2/82	2,43%
Gasometría	58/140	41,43%	82/140	58,57%
Hemograma	19/31	61,29%	12/31	38,71%
PRC	18/30	60%	12/30	40%
PCT	4/4	100,00%	0/4	0,00%
Hemocultivo	3/4	75%	1/4	25%

7.4.4.1 Radiografía de tórax

Tabla 39. Realización de radiografía de tórax según la edad y la temperatura al diagnóstico

	Nºradiografías/Nº total rango	%
Grupo de edad		
<1 mes	10/18	55,56%
1 a 3 meses	15/118	12,71%
4 a 6 meses	16/85	18,82%
7 a 12 meses	16/70	22,86%
>12 meses	2/20	10%
Temperatura		
<37°C	11/122	9,02%
37-37,9°C	29/112	25,89%
≥38°C	15/41	36,59%
No consta T ^a	4/36	11,11%

Tabla 40. Radiografías realizadas en cada rango de edad y temperatura respecto al total de radiografías realizadas

	N° radiografías/N° total	Porcentaje
Grupo de edad		
<1 mes	10/59	16,95%
1 a 3 meses	15/59	25,42%
4 a 6 meses	16/59	27,12%
7 a 12 meses	16/59	27,12%
>12 meses	2/59	3,39%
Temperatura		
<37°C	11/59	18,64%
37-37,9°C	29/59	49,15%
≥38°C	15/59	25,42%
No consta T ^a	4/59	6,78%

Tabla 41. Hallazgos en las radiografías

	N° hallazgos/N° total	Porcentaje
Hallazgos	42/59	71,19%
Hiperinsuflación	15 /59	25,42%
Atelectasias	14 /59	23,73%
Infiltrados	32/59	54,24%
No hallazgos	10/59	16,95%

7.4.4.2 Técnicas rápidas de detección viral

Tabla 42. Realización de detección del VRS según la edad y el ingreso

	Nºdeterminaciones/Nº total rango	Porcentaje
Grupo de edad		
<3 meses	48 /136	35,29%
>3 meses	34/175	19,43%
Ingreso		
Si	80/ 114	70,18%
No	2/197	1,02%

Tabla 43. Determinaciones VRS realizadas en cada rango de edad y según el ingreso respecto al total de determinaciones realizadas

	Nº detecciones/Nº total detecciones	Porcentaje
Edad		
<3 meses	48/82	58,54%
>3 meses	34/82	41,46%
Ingreso		
Si	80/82	97,56%
No	2/82	2,44%

Tabla 44. Distribución de los resultados de la prueba de detección viral según la edad y el ingreso

	Positiva	Negativa	Indeterminada
Edad			
<3 meses	26/48 (54,17%)	19/48 (39,58%)	3/48 (6,25%)
>3 meses	16/34 (47,06%)	13/34 (38,24%)	5/34 (14,70%)
Ingreso			
Si	42/80 (52,50%)	30/80 (37,50%)	8 /80(10%)
No	0	2/2(100%)	0
Total	42/82(51,22%)	32/82(39,02%)	8/82(9,76)
determinaciones			

7.4.4.3 Gasometría

Tabla 45. Realización de gasometría según grupo edad del paciente

	Nº realizado/Nº total rango	Porcentaje
Grupo de edad		
< 1mes	13/18	72,22%
1-3 meses	58/118	49,15%
4-6 meses	33/85	38,82%
7-12 meses	28/70	40%
>12 meses	8/20	40%

Tabla 46. Gasometrías realizadas en cada grupo de edad respecto al total de gasometrías realizadas

	Nº gasometrías/Nº total gasometrías	Porcentaje
Grupo de edad		
< 1mes	13/140	9,29%
1-3 meses	58/140	41,43%
4-6 meses	33/140	23,57%
7-12 meses	28/140	20,00%
>12 meses	8/140	5,71%

7.4.4.4 Hemograma, proteína c reactiva y PCR

Tabla 47. Realización de hemograma, PCR y procalcitonina en función de grupo de edad y temperatura del paciente

	Hemograma	PCR	PCT
	Nº/Nº rango	Nº/Nº rango	Nº/Nº rango
Grupo de edad			
<3 meses	21/85(24,71%)	20/78(25,64%)	3/70(4,29%)
>3 meses	10/196(5,10%)	10/178(5,62%)	1/176(0,57%)
Temperatura			
<37°C	9/122(7,38%)	9/122(7,38%)	0/98 (0,00%)
37-37,9°C	16/112(14,29%)	16/112(14,29%)	1/112 (0,90%)
≥38°C	5/41(12,20%)	5/41(12,20%)	2/41(4,88%)
No consta T ^a	1/36(2,78)	0	1/3(2,78%)

7.4.5 Tratamiento de Bronquiolitis aguda

7.4.5.1 Alternativas terapéuticas

Tabla 48. Diferentes terapias en la bronquiolitis en el Servicio de Urgencias

Tratamiento	Nºtratamiento aplicado/Nºtotal	Porcentaje
Oxígeno	128/311	41,16%
Lavado vía aérea	116/311	37,30%
Fisioterapia respiratoria	9/311	2,89%
Antitérmicos	52/311	16,72%
Sueroterapia intravenosa	7/311	2,25%
Salbutamol inhalado	255/293	81,99%
Adrenalina nebulizada	21/311	6,75%
Bromuro de Ipatropio	3/311	0,96%
Corticoide oral	38/311	12,22%
Corticoide inhalado	1 /311	0,32%
Antibiótico oral	15/311	4,82%
Antibiótico intravenoso	7/311	2,25%
CPAP	1/311	0,32%

7.4.5.1.1 Broncodilatadores beta-adrenérgicos

Tabla 49. Uso de los diferentes fármacos broncodilatadores según el grupo de edad

	Salbutamol		Adrenalina
	oral	inhulado	
Grupo edad			
≤1 mes	0	10/18 (55,56%)	2/18 (11,11%)
1-3 meses	3/118(2,54%)	93/118 (78,81%)	14 /118(11,86%)
4-6 meses	2/85 (2,35%)	70/85 (82,35%)	3/85 (3,53%)
7-11 meses	0	67/70 (95,71%)	1/70 (1,43%)
≥12 meses	0	15/20 (75%)	1/20 (0,50%)

Tabla 50. Uso de los diferentes fármacos brocodilatadores según el valor de la saturación de oxígeno

	Salbutamol inhalado	Adrenalina
Saturacion O₂ ≥94%	127 (81,1%)	9 (6,29%)
Saturación O₂ < 94%	42 (89,36%)	7 (14,89%)
Saturacion O₂ ≥ 92%	172 (91,07%)	13 (6,81%)
Saturación O₂ < 92%	16 (88,89%)	3 (16,67%)

7.4.5.1.2 Antibióticos

Tabla 51. Uso de antibiótico oral o intravenoso según grupo de edad, temperatura al diagnóstico, ingreso, realización de radiografía de tórax y hallazgos radiológicos.

	A. oral/Nº total	A. intravenoso/Nº total
Grupo edad		
<1 mes	1/18 (5,56%)	2/18 (11,11%)
1-3 meses	8 /118(6,78%)	3 /118(2,54%)
4-6 meses	4/85 (4,71%)	0/85
7-12 meses	2/70 (2,86%)	1/70 (2,86%)
>12 meses	0/20	1/20 (5 %)
Temperatura		
<37°C	3/122 (2,46%)	3 /122(2,46%)
37°C-37,9°C	6 /112(5,36%)	3 /112(2,68%)
≥38°C	6 /41(14,63%)	1 /41(2,44%)
Ingreso		
Si	11/114 (9,65%)	7/144 (6,14%)
No	4 /197(2,03%)	0/197 (0%)
Radiografía		
Sí	9 /59(15,25%)	7/59 (11,86%)
No	6/59(10,17)	0
Hallazgos radiológicos		
Hiperinsuflación	1 /15(6,67%)	4/15 (26,67%)
Atelectasias	5 /14(35,71%)	4 /14(28,57%)
Infiltrados	5 /32(15,63%)	5/32(15,63%)

7.5 Factores relacionados con posteriores visitas a urgencias tras un episodio de bronquiolitis

7.5.1 Factores intrínsecos

Tabla 52.- Influencia de factores intrínsecos en posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
Sexo			
Hombre	0,97 (0,72- 1.29)	1,07 (0,79- 1.45)	0.673
Mujer	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, lactancia exclusiva 6 meses, número de hermanos mayores, BPN y tabaco materno postgestacional</i>			
Edad diagnóstico			
Neonato	1(Referencia)	1(Referencia)	
1-3 meses	1.72 (0,73-4,02)	1,41 (0,59-3,40)	0,440
4-6 meses	2.17 (0,91-5,10)	2,01 (0,83-4,85)	0,120
7-12 meses	1,25 (0,51-3,08)	1,30 (0,51-3,31)	0,580
Más de 12 meses	2,85 (1,35-7,17)	2,47 (0,96-6,35)	0,060
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, lactancia exclusiva 6 meses, número de hermanos mayores, BPN y tabaco materno postgestacional</i>			
Bajo peso			
Sí	1,52 (1,06-2,17)	1,42 (0,98-2,06)	0,062
No	1(Referencia)	1 (Referencia)	
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, lactancia exclusiva 6 meses, número de hermanos mayores y tabaco materno postgestacional</i>			

7.5.2 Factores familiares

Tabla 53. Influencia de antecedentes familiares de asma en posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
Asma materna			
Sí	1,01 (0,68-1,50)	0,83 (0,55-1,26)	0,377
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, BPN, edad gestacional, tabaco materno postgestacional y LME 6 meses</i>			
Asma paterna			
Sí	1,35 (0,97-1,88)	1,12 (0,78-1,62)	0,543
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, BPN, edad gestacional, tabaco materno postgestacional y LME 6 meses</i>			
Asma en hermanos			
Sí	1,04 (0,75-1,45)	1,03 (0,73-1,44)	0,867
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, tabaco materno postgestacional y LME 6 meses</i>			
Antecedentes familiares de asma			
Sí	1,26 (0,95-1,67)	1,18 (0,87-1,59)	0,278
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, BPN, edad gestacional, tabaco materno postgestacional y LME 6 meses</i>			

Tabla 54. Influencia de antecedentes familiares de atopía en posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
Atopia materna			
Sí	0,86 (0,53-1,39)	0,67 (0,40-1,13)	0,132
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, tabaco materno postgestacional y LME seis meses</i>			
Atopia paterna			
Sí	0,96 (0,60-1,55)	0,84 (0,52-1,35)	0,469
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, tabaco materno postgestacional y LME seis meses</i>			
Atopia hermanos			
Sí	0,81 (0,48-1,36)	0,87 (0,49-1,54)	0,635
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, tabaco materno postgestacional y LME seis meses</i>			
AF atopía			
Sí	0,85 (0,60-1,20)	0,71 (0,49-1,03)	0,073
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, tabaco materno postgestacional y LME 6 meses</i>			

Tabla 55. Influencia del número de hermanos mayores en posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
Nº de hermanos mayores			
0	1(Referencia)	1 (Referencia)	
1	0,93 (0,68-1,26)	0,72 (0,51-1,02)	0,066
2 o más	1,11 (0,74-1,65)	1,09 (0,72-1,66)	0,687
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, LME 6 meses, gravedad primer episodio, BPN, edad gestacional y tabaco materno postgestacional</i>			

7.5.3 Factores externos modificables

7.5.3.1 Tabaco

Tabla 56. Influencia del tabaco en posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
Tabaco materno gestacional			
Sí	0,97 (0,93-1,01)	1,09 (1,01-1,17)	0,023
No	1(Referencia)	1 (Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, LME 6 meses y tabaco materno postgestacional (si/no)</i>			
Tabaco paterno gestacional			
Sí	1 (0,99-1,02)	0,99 (0,97-1,01)	0,495
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, LME 6 meses y tabaco materno postgestacional (si/no)</i>			
Tabaco materno postnatal			
Sí	0,97 (0,95-1)	0,96 (0,94-0,99)	0,005
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, LME 6 meses y tabaco materno postgestacional (si/no)</i>			
Tabaco paterno postnatal			
Sí	1 (0,99-1,02)	1,02 (1-1,03)	0,069
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por gravedad primer episodio, edad gestacional, LME 6 meses y tabaco materno postgestacional (si/no)</i>			

7.5.3.2 Lactancia

Tabla 57. Influencia de la lactancia en posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
Lactancia exclusiva 6 meses			
Sí	0,46 (0,27-0,78)	0,38 (0,21-0,68)	0,21
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, gravedad primer episodio, bajo peso al nacimiento, edad gestacional y tabaco materno postgestacional</i>			
Lactancia exclusiva 3 meses			
Sí	0,84 (0,60-1,18)	0,70 (0,47-1,02)	0,063
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma,, gravedad primer episodio, bajo peso al nacimiento, edad gestacional y tabaco materno postgestacional</i>			
Lactancia artificial			
Sí	1,27 (0,95- 1,69)	1,35 (1-1,82)	0,052
No	1(Referencia)	1 (Referencia)	
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, gravedad primer episodio, bajo peso al nacimiento, edad gestacional y tabaco materno postgestacional</i>			
Tipo de lactancia			
LME >5 meses	1(Referencia)	1(Referencia)	
LME 1-5 meses	2,38 (1,32- 4,28)	2,70 (1,42-5,11)	0,002
L mixta	1,98 (1,03-3,80)	2,38 (1,13-5,01)	0,022
L artificial	2,40 81,39-4,16)	2,93 (1,59-5,40)	0,001
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma,, gravedad primer episodio, bajo peso al nacimiento, edad gestacional y tabaco materno postgestacional</i>			

7.5.3.3 Escolarización

Tabla 58. Influencia de la escolarización en posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
Asistencia a guardería < 2 años			
Sí	0,91 (0,65-1,26)	0,99 (0,69-1,47)	0,954
No	1(Referencia)	1(Referencia)	
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, LME 6 meses, gravedad primer episodio, bajo peso al nacimiento, edad gestacional y tabaco materno postgestacional</i>			
Edad de escolarización/guardería			
1-6 meses	1(Referencia)	1(Referencia)	
7-12 meses	1,37 (0,74-2,54)	1,60 (0,76-3,39)	0,220
13-24 meses	0,87 (0,51-1,47)	1,23 (0,68-2,25)	0,496
Más de 24 meses	1,09 (0,67-1,78)	1,31 (0,73-2,36)	0,364
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, LME 6 meses, gravedad primer episodio, bajo peso al nacimiento, edad gestacional y tabaco materno postgestacional</i>			

7.5.4 Factores relacionados con la situación clínica en urgencias

Tabla 59. Relación entre la saturación de oxígeno en urgencias al diagnóstico y posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
O ₂ ≤92%	2,57 (1,74-3,79)	2,33 (1,53-3,56)	<0,005
O ₂ >92%	1 (Referencia)	1 (Referencia)	
<i>Ajustado por LME 6 meses y edad gestacional</i>			

Tabla 60. Relación entre la frecuencia respiratoria al diagnóstico posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
>60 rpm	0,97 (0,31-3,03)	1,74(0,51-5,85)	0,374
45-60 rpm	1,57 (1,10-2,25)	1,57(1,10-2,26)	0,015
<45 rpm	1 (Referencia)	1 (Referencia)	
<i>Ajustado por LME 6 meses y edad gestacional</i>			

Tabla 61. Relación entre la temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
$T^a \geq 38^{\circ}\text{C}$	0,97 (0,62-1,58)	0,94 (0,61-1,46)	0,788
$T^a < 38^{\circ}\text{C}$	1 (Referencia)	1 (Referencia)	
<i>Ajustado por LME 6 meses y edad gestacional</i>			

Tabla 62. Relación entre ingreso y gravedad y posteriores visitas a urgencias

Variable	IR crudo	IR ajustado	p (modelo ajustado)
Ingreso			
Sí	1,43 (1,09-1,87)	1,37 (1,03-1,82)	0,032
No	1 (Referencia)	1 (Referencia)	
<i>Ajustado por bajo peso al nacimiento, edad gestacional, antecedentes familiares de asma ,LME 6 meses y tabaco materno gestacional</i>			
Gravedad			
Grave/Moderado	1,75 (1,28-2,39)	1,50 (1,05-2,12)	0,024
Leve	1 (Referencia)	1 (Referencia)	
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma, LME 6 meses, número de hermanos mayores, bajo peso al nacimiento y tabaco materno postgestacional.</i>			

7.6 Factores relacionados con las sibilancias a los tres años

7.6.1 Factores intrínsecos

Tabla 63. Factores intrínsecos relacionados con las sibilancias a los tres años

	N asma /N total	ORcrudo (IC95%)	ORajustada(IC95%)
Edad diagnóstico			
Neonato	6/16(37,5%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
1-3 Meses	57/113(50,4%)	1,70 (0,58-4,98)	1,38(0,43-4,07)
4-6 Meses	48/78(61,5%)	2,68 (0,78-8,09)	3,19(0,93-11,03)
7-12 Meses	32/63(50,8%)	1,72(0,56-5,31))	2,01(0,58-6,93)
>12 Meses	13/20 (65,0%)	3,10(0,79-12,14)	3,77(0,83-17,17)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma o atopia, tabaco durante la gestación, edad gestacional y nº de hermanos mayores</i>			
Sexo			
Mujer	53/117(45,3%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Hombre	103/173(59,5%)	1,78(1,11-2,85)	1,76(1,01-3,08)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma o atopia, tabaco durante la gestación, LME 3 meses y edad gestacional</i>			
Bajo peso al nacimiento			
No	131/251(52,2%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	21/30 (70,0%)	2,14(0,94-4,85)	2,30 (0,88-5,99)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma o atopia, tabaco durante la gestación, LME 3 meses</i>			

7.6.2 Factores familiares

Tabla 64. Influencia de los antecedentes familiares de asma

	N asma /N total	ORcrudo(IC95%)	ORajustada(IC95%)
Asma materna			
No	127/246 (51,60%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	20/29(69,00%)	2,08(0,91-4,75)	2,41(0,94-6,19)
<i>Ajustado por bajo peso al nacer, tabaco durante la gestación, número de hijos y LME 3 meses</i>			
Asma paterna			
No	124/239(51,9%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	20/31(64,5%)	1,69 (0,77-3,67)	1,93(0,85-4,41)
<i>Ajustado por tabaco durante la gestación, número de hijos y LME 3 meses</i>			
Asma hermanos			
No	116/224(51,80%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	28/44(63,6%)	1,63(0,84-34,18)	1,40(0,59-3,27)
<i>Ajustado por bajo peso al nacer, tabaco durante la gestación, número de hijos, LME 3 meses y sexo</i>			
Total de antecedentes de asma			
Ninguno	85/175(48,6%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
1	50/80(62,5%)	1,77(1,03-3,03)	1,52(0,82-2,81)
2 o más	9/12(75,0%)	3,18 (0,83-12,13)	3,63(0,58-19,34)
<i>Ajustado por tabaco durante la gestación, número de hijos y LME 3 meses</i>			
Antecedentes familiares de asma			
No	85/175(48,6%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	59/92(64,1%)	1,89(1,13-3,18)	1,63(0,92-2,67)
<i>Ajustado por tabaco durante la gestación, número de hijos y LME 3 meses y sexo</i>			

Tabla 65. Influencia de los antecedentes familiares de atopía

	N asma /N total	OR crudo (IC95%)	OR ajustada(IC95%)
Atopia materna			
No	127/249(51,0%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	15/19(78,9%)	3,60(1,16-11,12)	3,80 (1,17-12,36)
<i>Ajustado por edad gestacional, tabaco gestacional, número de hijos y LME 3 meses</i>			
Atopia paterna			
No	130/250(52,0%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	11/16(68,8%)	2,03(0,69-6,02)	3,32(0,98-11,27)
<i>Ajustado por edad gestacional, tabaco gestacional, número de hijos y LME 3 meses</i>			
Atopia hermanos			
No	124/230(53,9%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	15/28(53,6%)	0,99(0,45-2,17)	0,97(0,40-2,36)
<i>Ajustado por edad gestacional, tabaco gestacional, número de hijos y LME 3 meses</i>			
Total de familiares con atopía			
Ninguno	103/201(51,2%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
1	32/50(64,0%)	1,69(0,89-3,21)	2,26(1,09-4,68)
2 o más	3/6(63,7%)	1,90(0,34-10,62)	2,00 (0,34-11,8)
<i>Ajustado por edad gestacional, tabaco gestacional, número de hijos y LME 3 meses</i>			
Antecedentes familiares de atopía			
No	103/201(51,2%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	36/56(64,3%)	1,17(0,96-3,16)	2,22(1,11-4,45)
<i>Ajustado por edad gestacional, tabaco gestacional, número de hijos y LME 3 meses</i>			

Tabla 66. Influencia del número de hermanos mayores

	N asma /N total	OR crudo (IC95%)	ORajustada(IC95%)
N hermanos mayores			
0	51/111(45,9%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
1	74/122(70,7%)	1,81 (1,08-3,05)	2,11(1,14-3,92)
2 o más	23/39(59,0%)	1,69 (0,81-3,54)	2,09 (0,88-4,96)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma o atopia, tabaco durante la gestación, LME 3 meses y edad gestacional</i>			

7.6.3 Factores externos modificables

7.6.3.1 Tabaco

Tabla 67. Influencia del tabaquismo en las sibilancias a los 3 años

	N asma /N total	OR crudo (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
Tabaco materno gestacional			
No	99/196 (50,5%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	48/72(66,7%)	1,96(1,11-3,45)	2,55 (1,26-5,17)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de atopía, edad gestacional, nº hijos, peso al nacer y LME 3 meses</i>			
Tabaco paterno gestacional			
No	73/143(51,0%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	72/120(60,0%)	1,48(0,88-2,35)	1,20 (0,68-2,14)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de atopía, nº hijos, edad gestacional y LME 3 meses</i>			
Tabaco materno postnatal			
No	90/177(50,8%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	56/90(62,2%)	1,87(0,97-3,47)	1,85(1,00-3,45)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de atopía, antecedentes familiares de atopía, nº hijos, edad gestacional y LME 3 meses</i>			
Tabaco paterno postnatal			
No	79/147(53,7%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	66/116(56,96%)	1,14(0,70-1,86)	1,02(0,58-1,79)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de atopía, antecedentes familiares de atopía, nº hijos, edad gestacional y LME 3 meses</i>			
Tabaco ambiental			
No	79/147(53,7%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	66/116(56,96%)	1,33(0,82-2,16)	1,46(0,82-2,61)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de atopía, antecedentes familiares de atopía, nº hijos, edad gestacional y LME 3 meses</i>			

7.6.3.2 Lactancia

Tabla 68. Influencia de la lactancia en las sibilancias a los 3 años

	N asma /N total	ORcrudo(IC95%)	ORajustada(IC95%)
LME 6 meses			
No	133/237(53,1%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	19/43(44,2%)	0,79(0,55-1,12)	0,75(0,37-1,52)
<i>Ajustado por bajo peso al nacer, tabaco durante la gestación y sexo</i>			
LME 3 meses			
No	115/200 (57,5%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	37/80 (43,3%)	0,64(0,38-1,07)	0,79(0,45-1,37)
<i>Ajustado por bajo peso al nacer, tabaco durante la gestación y sexo</i>			
Lactancia artificial			
No	64/131(48,9%)	1(Referencia)	1(Referencia)
Sí	70/115(60,9%)	1,63(0,98-2,61))	1,40(0,82-2,38)
<i>Ajustado por bajo peso al nacer, tabaco durante la gestación y sexo.</i>			
Tipo de lactancia			
LME > 5meses	19/42(45,2%)	0,53(0,26-1,08)	0,65(0,31-1,43)
LME1-5meses	31/59(52,5%)	0,72(0,41-1,26)	0,79 (0,44-1,40)
L mixta	14/30(46,7%)	0,56(0,25-1,26)	0,56(0,24-1,29)
L. artificial	70/115(60,9%)	1(Referencia)	1(Referencia)
<i>Ajustado por bajo peso al nacer, tabaco durante la gestación y sexo</i>			

7.6.3.3 Escolarización o asistencia a guardería

Tabla 69. Influencia de la escolarización en las sibilancias a los 3 años

	N asma /N total	ORcrudo(IC95%)	ORajustada(IC95%)
Escolarización < 2 años			
No	62/107(57,9%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	62/122(50,8%)	0,75 (0,46-1,27)	0,78(0,44-1,40)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma o atopia, tabaco durante la gestación, LME 3 meses y edad gestacional</i>			
Edad de escolarización/guardería			
1-6 meses	18/36(50,0%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
7-12 meses	10/19(52,6%)	1,11 (0,37-3,38)	0,80(0,23-2,75)
13-24 meses	34/67(50,7%)	1,03 (0,46-2,32)	0,87 (0,35-2,14)
≥24 meses	63/109(57,8%)	1,37 (0,64-2,92)	1,15 (0,50-2,64)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma o atopia número de hermanos mayores, LME 3 meses y edad gestacional</i>			

7.6.4 Influencia de las características del episodio de bronquiolitis

Tabla 70. Influencia de la gravedad del episodio en las sibilancias a los 3 años

	N asma /N total	OR crudo(IC95%)	ORajustada(IC95%)
Gravedad al diagnóstico			
Leve	131/249(52,3%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Moder/grave	21/35 (60,0%)	1,35(0,66-2,78)	1,07 (0,49-2,66)
<i>Ajustado por LME 3 meses y edad gestacional</i>			

7.7 Factores relacionados con las sibilancias a los seis años

7.7.1 Factores intrínsecos

Tabla 71. Factores intrínsecos relacionados con sibilancias a los seis años

	N asma /N total	OR crudo (IC95%)	ORajustado(IC95%)
Edad			
<3 meses	19/55 (34,5%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
4-6 meses	13/44 (29,50%)	0,79 (0,34-1,87)	0,82 (0,29-2,30)
7-12 meses	8/30 (26,70 %)	0,69 (0,26-1,84)	0,74 (0,24-2,29)
≥12 meses	5/12 (41,70%)	1,35 (0,38-4,84)	0,84 (0,16-4,44)
<i>Ajustado por edad gestacional, antecedentes familiares de asma y de atopia, tabaco gestacional y número de hermanos mayores</i>			
Sexo			
Mujer	18/46 (39,1%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Hombre	27/95 (28,4%)	0,62 (0,39-1,30)	0,42 (0,17-1,01)
<i>Ajustado por edad gestacional, antecedentes familiares de asma y de atopia, tabaco gestacional y número de hermanos mayores</i>			
Bajo peso			
No	38/122 (31,1%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	6/16 (37,5%)	1,33 (0,45-3,85)	1,73 (0,53-5,60)
<i>Ajustado por LME 3 meses, número hermanos mayores y edad gestacional</i>			
Dermatitis atópica			
No	22/91 (24,2%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	21/42(50%)	3,13 (1,45-6,67)	2,69 (1,17-6,18)
<i>Ajustado por LME 3 meses, tabaco gestacional y antecedentes asma y atopia</i>			

7.7.2 Factores familiares

Tabla 72. Influencia de los antecedentes familiares de asma

	N asma /N total	OR crudo(IC95%)	OR ajustado(IC95%)
Asma materna			
No	30/116 (25,9%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	13/19 (68,4%)	6,25 (2,17-16,67)	9,97 (2,84-34,98)
<i>Ajustado por tabaco postnatal, LME 3 meses y número hijos</i>			
Asma paterna			
No	33/114 (28,9%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	8/18 (44,4%)	1,96 (0,71-5,26)	1,91 (0,68-5,39)
<i>Ajustado por tabaco postnatal, LME 3 meses y número hijos</i>			
Asma hermanos			
No	35/108 (32,4%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	6/24 (25%)	0,69 (0,25-1,89)	1,17 (0,38-3,56)
<i>Ajustado por tabaco postnatal, LME 3 meses y número hijos</i>			
Total de antecedentes asma			
Ninguno	20/80 (25,00%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
1	15/43 (34,88%)	1,61 (0,72-3,60)	2,43 (1,00-5,94)
2 o más	6/9 (75,3%)	6,00 (1,37-26,24)	9,78 (1,75-54,72)
<i>Ajustado por tabaco postnatal, LME 3 meses y número hijos</i>			
Antecedentes familiares de asma			
No	20/80 (25%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	21/52 (40,4%)	2,04 (0,96-4,35)	3,12 (1,35-7,22)
<i>Ajustado por tabaco postnatal, LME 3 meses y número hijos</i>			

Tabla 73. Influencia de los antecedentes familiares de atopía

	N asma/N total	ORcrudo(IC95%)	OR ajustado(IC95%)
Atopia materna			
No	31/116 (26,7%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	12/15 (80%)	11,11 (2,35-50)	10,10 (2,52-39,76)
<i>Ajustado por LME 3 meses, tabaco postnatal y número hijos</i>			
Atopia paterna			
No	37/119 (31,1%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	4/11 (36,4%)	1,27 (0,35-4,55)	1,14 (0,31-4,24)
<i>Ajustado por LME 3 meses, tabaco postnatal y número hijos</i>			
Atopia hermanos			
No	37/113 (32,7%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	4/15 (26,7%)	0,75 (0,22-2,50)	0,99 (0,28-3,53)
<i>Ajustado por LME 3 meses, tabaco postnatal y número hijos</i>			
Total de antecedentes atopía			
Ninguno		1 (Referencia)	1 (Referencia)
1	13/32 (40,63%)	1,94 (0,83-4,51)	1,91 (0,77-4,76)
2 o más	3/4 (75,00%)	8,50 (0,84-85,68)	10,23 (0,97-108,10)
<i>Ajustado por LME 3 meses, tabaco postnatal y número hijos</i>			
Antecedentes familiares de atopía			
No	24/92 (26,1%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	16/36 (44,4%)	0,44 (1,01-5)	2,33 (0,98-5,54)
<i>Ajustado por LME 3 meses, tabaco postnatal y número hijos</i>			

Tabla 74. Influencia del número de hermanos mayores en las sibilancias a los seis años.

	N asma/N total	OR crudo (IC95%)	OR ajustado(IC95%)
Número de hermanos mayores			
0	25/50 (50%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
1	15/66 (22,7%)	0,29 (0,13-0,65)	0,34 (0,13-0,88)
2 o más	4/20 (20%)	0,25 (0,073-0,85)	0,29 (0,08-1,10)
<i>Ajustado por LME 3 meses, edad gestacional y antecedentes de asma y/o atopia</i>			

7.7.3 Factores externos modificables

7.7.3.1 Tabaco

Tabla 75. Influencia del tabaquismo en las sibilancias a los seis años

	N asma /N total	OR crudo (IC95%)	OR ajustado(IC95%)
Tabaco materno gestacional			
No	32/90 (35,6%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	11/44 (25%)	0,60 (0,27-1,35)	0,77 (0,31-1,94)
<i>Ajustado por LME 3 meses, número hijos y antecedentes familiares de asma y/o atopía</i>			
Tabaco paterno gestacional			
No	18/65 (27,7%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	25/67 (37,3%)	1,56 (0,75-3,23)	1,94 (0,84-4,45)
<i>Ajustado por LME 3 meses, número hijos y antecedentes familiares de asma y/o atopía</i>			
Tabaco materno postgestacional			
No	30/82 (36,5%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	13/51 (25,5%)	0,60 (0,27-1,28)	0,82 (0,34-2,01)
<i>Ajustado por LME 3 meses, número hijos y antecedentes familiares de asma y/o atopía</i>			
Tabaco paterno postgestacional			
No	21/71 (36,1%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	22/61 (29,6%)	0,75 (0,36-1,55)	1,87 (0,82-4,30)
<i>Ajustado por número de hijos, LME 3 meses y antecedentes de asma y atopía</i>			
Tabaco ambiental			
No	18/54 (33,3%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	26/81 (32,1%)	0,95 (0,45-1,97)	0,85 (0,36- 2,04)
<i>Ajustado por número de hijos, LME 3 meses y antecedentes de asma y atopía</i>			

7.7.3.2 Lactancia

Tabla 76. Influencia de la lactancia en las sibilancias a los seis años

	N asma/N total	OR crudo (IC95%)	OR ajustado(IC95%)
Lactancia materna exclusiva 6 meses			
No	17/119 (31,09%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	8/19 (42,10%)	1,61 (0,60-4,34)	1,38 (0,48-3,96)
<i>Ajustado por tabaco postnatal, sexo y bajo peso al nacer</i>			
Lactancia materna exclusiva 3 meses			
No	32/103 (31,07%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	13/35 (37,14%)	1,31 (0,59-2,92)	0,89 (0,35-2,27)
<i>Ajustado por tabaco postnatal, sexo y antecedentes de asma o atopia</i>			
Lactancia artificial			
No	21/60 (35%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	23/63 (36,5%)	1,07 (0,51-2,22)	1,09 (0,5-2,38)
<i>Ajustado por tabaco postnatal, número de hijos y sexo</i>			
Tipo de lactancia			
LME >5 meses	8/19 (42,1%)	1,27 (0,45-3,60)	0,99 (0,30-3,32)
LME 1-5 meses	10/44 (22,7%)	0,51(0,21-1,22)	0,31 (0,11-0,93)
L mixta	4/12 (33,3%)	0,87(0,24-3,21)	0,86 (0,19-3,85)
L artificial	23/63 (36,5%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
<i>Ajustado por antecedentes familiares de asma y de atopia, número de hijos, tabaco postgestacional y sexo</i>			

7.7.3.3 Escolarización o asistencia a guardería

Tabla 77. Influencia de la escolarización en las sibilancias a los seis años

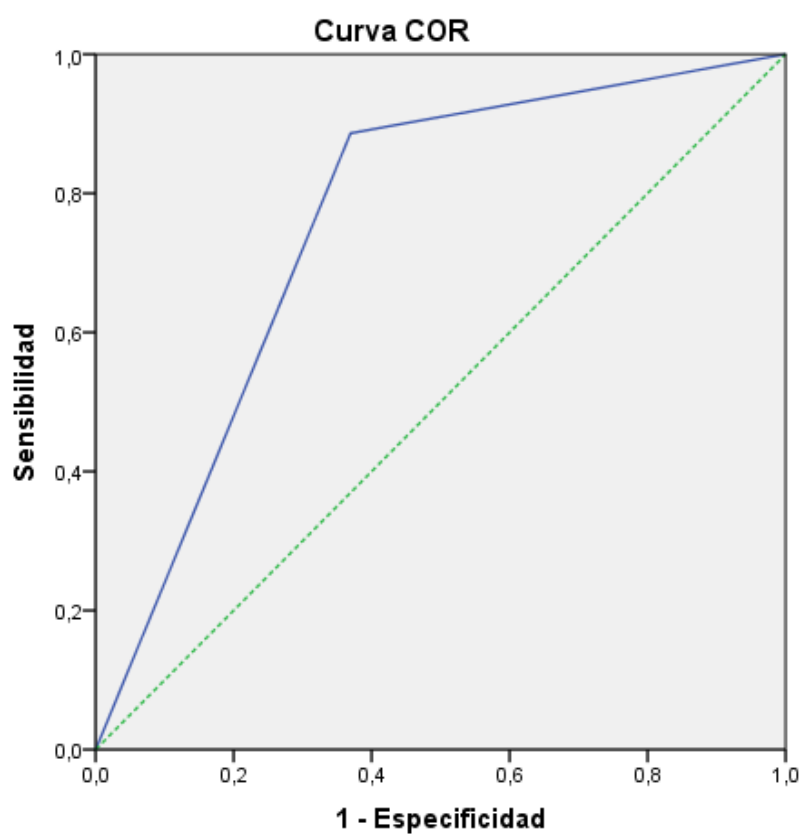
	N asma/N total	ORcrudo(IC95%)	ORajustado(IC95%)
Asistencia a guardería antes de los dos años			
No	20/56 (35,7%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si	18/60 (30%)	0,81 (0,35-1,67)	0,83 (0,34-2,00)
<i>Ajustado por LME 3 meses, antecedentes familiares de asma y/o atopia, número de hijos, tabaco postgestacional y edad gestacional</i>			
Edad de escolarización/ guardería			
1-6 meses	5/18 (27,8%)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
7-12 meses	3/10 (30%)	1,11(0,20-6,11)	0,59 (0,08-4,50)
13-24 meses	10/32 (31,3%)	1,18(0,33-4,22)	1,44 (0,36-5,87)
Más de 24	20/56 (35,7%)	1,44(0,45-4,64)	1,37 (0,38-4,96)
<i>Ajustado por antecedentes de asma o de atopia, número de hijos, tabaco postgestacional y sexo</i>			

7.8 Índice predictivo de asma

Tabla 78. Parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos del Índice Predictivo de Castro sobre nuestra muestra

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
88,60%	63%	0,4658	0,9206

Figura 5. Curva ROC



8 Discusión

8.1 Discusión de la metodología

8.1.1 Población de estudio

El estudio se ha llevado a cabo sobre una cohorte de 311 pacientes con diagnóstico de bronquiolitis aguda en un servicio de urgencias de pediatría, lo que podría limitar su validez externa, dado que al tratarse de una cohorte hospitalaria no se han incluido casos leves diagnosticados en atención primaria.

Sin embargo, más del 85% de los casos registrados corresponden a bronquiolitis leves con lo que parece poco probable que con esta estrategia hayamos seleccionado una cohorte de casos más graves que los existentes en la población general y que la cohorte no sea representativa.

Por otra parte, una de las fortalezas de este estudio reside en haber recogido prácticamente todos los casos de los niños que acuden al servicio de urgencias en una epidemia de bronquiolitis en Cantabria, con excepción de una pequeña minoría que pudiera haber acudido al hospital de Laredo. Nuestra comunidad, únicamente cuenta con un servicio de urgencias pediátrico, que concentra más del 90% de los casos.

8.1.2 Diseño

Para la identificación de factores pronósticos en la evolución tras el episodio de bronquiolitis, se ha seleccionado una cohorte concurrente, incluyendo sólo niños recién diagnosticados, lo que ha permitido el seguimiento de un grupo de pacientes uniforme y en un estadio precoz de la enfermedad durante un largo periodo de tiempo.

8.1.3 Recogida de datos

Una posible limitación presente en nuestro estudio está relacionada con el tipo de diseño, puesto que al tratarse de una colección retrospectiva de datos, su calidad puede estar influida por el grado de cumplimentación de la historia.

Para minimizar este problema, se han utilizado y contrastado distintas fuentes de datos disponibles a nuestro alcance; informe de urgencias, informe de hospitalización, episodios en atención primaria a través de OMI y se ha completado la información mediante entrevista telefónica (datos referentes al consumo de tabaco, tipo y duración de la lactancia, escolarización y antecedentes familiares)

8.1.3.1 Datos recogidos mediante entrevista telefónica

La entrevista telefónica permite obtener datos no reflejados en la historia clínica de forma directa; sin embargo, no está totalmente exenta del riesgo de cometer sesgos, por ejemplo sesgo de memoria, cuando hacemos referencia a exposiciones pasadas.

Además los familiares entrevistados pueden infradeclarar una exposición que ha demostrado ser desfavorable para la salud como es el tabaquismo, al sentirse observados.

Sin embargo, al menos en cuanto al tabaquismo se refiere, existen estudios que demuestran que la entrevista telefónica constituye un método de investigación válido del hábito de consumo¹⁶³.

8.1.3.2 Valoración de las comorbilidades y de la historia neonatal

Estos datos, así como ingresos durante el periodo neonatal se recogieron de la historia clínica con lo que podría incurrir en un sesgo de pérdida de información en aquellos pacientes nacidos fuera de Cantabria. La pérdida de estos datos puede minimizarse con la búsqueda de la información a través de diferentes fuentes disponibles.

8.1.3.3 Valoración de la gravedad

La mayor parte de las variables analizadas son variables objetivas, sólo en el caso de la gravedad del episodio encontramos que aunque la escala de gravedad utilizada (Wood Downes modificada) es la más utilizada en la bronquiolitis, puede no ser totalmente objetiva porque algunos de los ítems de los que consta están sujetos a una valoración subjetiva.

8.1.3.4 Valoración de las recurrencias.

En el registro de los episodios posteriores de sibilancias que precisaron atención a nivel hospitalario o a nivel de atención primaria, es poco probable la pérdida de información hospitalaria dentro nuestra comunidad, pero hipotéticamente podríamos haber infraestimado las asistencias posteriores de pacientes trasladados fuera de Cantabria o que acudiesen a centros privados.

8.2 Discusión de los resultados

8.2.1 Características de la muestra

7.2.1.1 Características intrínsecas de los niños diagnosticados de bronquiolitis

8.2.1.1.1 Edad y sexo

En este trabajo obtenemos una muestra con predominio de varones, tal y como se describe en otras series.

El sexo masculino, no sólo se asocia en otros estudios con mayor riesgo para padecer una bronquiolitis de mayor gravedad, sino que también influye en la propia incidencia y duración.

Recientemente, Falherman et al, publicaron un estudio en el que seleccionaron una cohorte de 123.264 niños menores de dos años con bronquiolitis entre los recién nacidos entre 1996 y 2004 de un hospital de California. En este estudio, se identificó el sexo masculino como un factor de riesgo para padecer la propia bronquiolitis y/o para que ésta tuviera mayor duración¹⁶⁴.

En nuestro país en un estudio publicado en 2012 realizado en la provincia de Salamanca también muestra este predominio masculino, con un 52,5% de varones en su serie¹¹⁹. Este centro se englobaba dentro del estudio EISL.

En esta línea, la revisión sobre características epidemiológicas del grupo del proyecto aBREVIADo, realizada sobre 32 artículos, recoge también esta mayor predisposición a padecer bronquiolitis en varones¹.

Algunos estudios apuntan que la mayor susceptibilidad de los varones podría ser consecuencia del menor flujo espiratorio (especialmente en vía periférica) que desde el nacimiento presentan los niños respecto a las niñas¹³⁵, probablemente mediada por diferencias estructurales en el pulmón ambos sexos, de tal modo que los niños tendrían mayor espesor de la pared bronquial y mayor cantidad de músculo liso bronquial.

Respecto a la edad en la que se produce el episodio de bronquiolitis aguda, en nuestra muestra, el grupo mayoritario de edad es el de los lactantes de 1 a 3 meses, constituyendo los menores de 5 meses el 65% de la serie.

La revisión realizada por el grupo del proyecto aBREVIADo, identificó la edad inferior a los tres meses al inicio de la epidemia como factor de riesgo para adquirir la infección con una fuerza de asociación (OR) que oscilaba entre 3 y 8¹.

Diversos estudios muestran que la edad inferior a tres meses, incluso a seis, además de aumentar la incidencia, constituye un factor que puede incrementar la gravedad del episodio.

Voets et al realizaron un estudio prospectivo en un servicio de urgencias, que incluyó a pacientes con un lavado nasofaríngeo positivo a VRS, para determinar los factores predictores de ingreso y de gravedad. Sus resultados muestran que la edad menor de 6 meses, multiplica por 3,7 el riesgo de padecer una bronquiolitis severa⁶⁰.

Otro trabajo en la misma línea, identificó también la edad inferior a 6 meses como factor de riesgo para ingresar en una unidad de cuidados intensivos⁴⁰.

En nuestro estudio encontramos que los niños diagnosticados de bronquiolitis con edades iguales o inferiores a 3 meses presentan mayor incidencia de episodios moderados o graves (14,9% frente a 11,1%), aunque esta asociación no alcanzó la significación, probablemente en relación con el bajo número de casos moderados y graves del que disponemos.

La relación entre la gravedad de la bronquiolitis y la edad podría ser debida al calibre más estrecho de las vías aéreas de los niños menores de tres meses, lo que explicaría la mayor rapidez e intensidad de la obstrucción que se produce en este grupo de edad. Además, estos niños presentan una musculatura respiratoria, menos desarrollada, lo que hace que su mecánica respiratoria sea menos eficaz, produciendo un agotamiento más rápido.

8.2.1.1.2 Bajo peso al nacimiento

El bajo peso al nacimiento constituye otro factor frecuentemente implicado no sólo en la incidencia y en la gravedad de la bronquiolitis, sino en el mayor riesgo de la patología respiratoria en general¹¹⁴.

Varios estudios hacen referencia a que el bajo peso para la edad gestacional se asocia con disminución de la función pulmonar en la infancia^{165,135}, lo que se ha relacionado con el desarrollo posterior de otras enfermedades respiratorias^{166,91}.

En el estudio de cohortes llevado a cabo por Koehoorn et al, que recoge los episodios de bronquiolitis entre las 12.474 visitas médicas de los niños de menos de un año en Georgia, se observó que el bajo peso aumentó la incidencia y la gravedad de la bronquiolitis⁵¹ lo cual pudiera estar mediado por una inmadurez del propio sistema respiratorio que favorecería el desarrollo de infección¹⁶⁷⁻¹⁶⁸.

Carroll et al, publican un estudio con el fin de determinar el impacto de las visitas médicas por bronquiolitis e identificar factores de riesgo para padecerla en niños sanos. Se trata de un estudio retrospectivo realizado en Tennessee Medicaid sobre una cohorte de 103.670 niños durante su primer año de vida. Sus resultados muestran que incluso en los niños con peso normal al nacimiento, el peso más alto era protector frente a la incidencia de bronquiolitis y su gravedad⁵³.

Una posible explicación se basa en que en los recién nacidos con bajo peso existe una alteración de la función pulmonar determinada in útero, que no se recupera a pesar del catch up del crecimiento somático del primer año de vida¹⁶⁵.

Sin embargo, los resultados son discrepantes en la literatura, mostrando en ocasiones la asociación inversa.

Así, un estudio holandés realizado sobre una cohorte de 298 recién nacidos sanos seguidos durante el primer año, obtuvo que el peso al nacer superior a 4 kilos se comportaría como factor de riesgo para adquirir una infección de vías respiratorias bajas por VRS¹⁶⁹. Este hallazgo probablemente se deba a una alteración en la inmunidad producida en relación a un parto más allá del término, que suele asociarse con fetos grandes¹⁷⁰.

En nuestro estudio, alrededor de un 10% de los pacientes presentan peso al nacimiento inferior a los 2500 gramos.

Esta cifra es superior a la obtenida en un amplio estudio realizado para evaluar la evolución del riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer en España entre los años 1996-2005. Sobre un total de 3856664 niños se obtuvo una prevalencia de niños con bajo peso del 6,6%¹⁷¹.

8.2.1.1.3 Prematuridad

La prematuridad definida como una edad gestacional menor a 37 semanas resulta una comorbilidad frecuente, con una incidencia que varía entre el 5 y el 15% según las diferentes regiones del mundo¹⁷².

En nuestra muestra, cerca de un 10% de los niños son prematuros, por lo que es representativa de la población general.

Los prematuros, especialmente aquellos con displasia broncopulmonar, suelen tener anomalías en su función pulmonar que pueden persistir y es esta afectación de su función pulmonar la que se traducirá en mayor riesgo de sibilancias recidivantes así como mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias¹⁷³.

Además hay que tener en cuenta el menor tamaño de la vía aérea y la falta de anticuerpos neutralizantes transferidos en el último periodo de la gestación¹⁷².

Por todo ello la prematuridad, representa un factor de riesgo produciendo un aumento tanto en la incidencia de la bronquiolitis como en su gravedad.

8.2.1.2 Factores familiares

8.2.1.2.1 Antecedentes familiares de asma y de atopia.

Aunque el asma es una enfermedad crónica muy frecuente, y se han publicado muchos estudios para analizar su prevalencia. La dificultad de definición de la enfermedad hace que resulte difícil la comparación fiable de la prevalencia en diferentes zonas geográficas.

El Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II) en nuestro país aporta cifras de prevalencia entre el 1 y 5% de la población.

La prevalencia de asma en los familiares de primer grado de los pacientes de la serie es superior al compararla con los datos publicados sobre la prevalencia de asma en España.

8.2.1.2.2 Convivencia con hermanos

En nuestra muestra podemos observar cómo la mayoría de los pacientes, conviven con hermanos, concretamente un 60%.

Datos españoles del año 2008, reflejan un número medio de hijos de 1,40, con lo que parece que nuestra muestra es representativa en cuanto al número de hermanos de la población general (www.ine.es).

En la bibliografía revisada, la convivencia con hermanos también se asocia a un aumento de la incidencia de un episodio de bronquiolitis^{169,1}.

En esta línea, el estudio de Carroll muestra como el riesgo de los niños para padecer bronquiolitis es de un 20 a un 30% mayor si conviven con hermanos⁵³.

El mayor riesgo que se da debido a la convivencia con hermanos mayores parece estar explicado por una mayor exposición a los agentes infecciosos.

8.2.1.3 Factores externos modificables

8.2.1.3.1 Tabaco

La literatura referente a la exposición al humo del tabaco es extensa. El tabaco constituye un factor modificable que actúa como desencadenante de episodios de sibilancias¹¹². Sus efectos nocivos repercuten en la incidencia, gravedad y pronóstico de la bronquiolitis.

Los datos consultados del Instituto Nacional de Estadística del año 2009, muestran cómo al analizar la población global, la prevalencia del tabaquismo se encuentra en el 26,16% (www.ine.es).

Sin embargo, al analizar el rango de población que comprende de los 16 a los 44 años, dentro del que se encuentran con mayor probabilidad los padres de los pacientes de nuestra serie, las cifras de consumo de tabaco son mayores, aumentando hasta el 31,56% y si nos centramos en las mujeres, 27,68%.

En un estudio español del 2005 sobre la modificación de la prevalencia del tabaquismo materno gestacional entre los años 1995 y 2002, se muestran cifras en torno a 27-28% de tabaquismo materno gestacional¹⁷⁴.

Estas cifras contrastan con otras aportadas por estudios más recientes, como el realizado por Jiménez- Muro et al, en la provincia de Zaragoza, publicado en 2012, que muestra que el 31% de las mujeres de su serie fumaban antes de quedarse embarazadas, disminuyendo la prevalencia hasta el 18,2% durante el embarazo¹⁷⁵.

En la misma línea, otro estudio realizado sobre una muestra de 750 niños de Salamanca, identifica una prevalencia de tabaco materno durante la gestación del 13,2% y tabaquismo postgestacional en torno a 20,5%¹¹⁹.

Al analizar la prevalencia de la exposición al tabaco materno gestacional encontramos en nuestro estudio que alrededor de un 26% de los casos en los que tenemos recogida dicha información, estuvieron expuestos durante el embarazo, lo que es coincidente con

algunos artículos españoles y extranjeros revisados, en los que se muestran datos cercanos al 30% de exposición al tabaco materno gestacional^{176,177,174}.

Sin embargo, al comparar nuestra cifra con otros estudios recientes anteriormente citados, encontramos una alta prevalencia del tabaco materno en nuestra muestra.

Esta diferencia podría tener varias explicaciones.

La primera razón podría residir en un efecto positivo de las medidas antitabaco emprendidas en los últimos años en España, con las leyes de los años 2006 y 2011, gracias a las cuáles pudiera haberse producido una disminución de la prevalencia.

Otra explicación podría ser que nos encontrásemos ante una población con mayor tasa de tabaquismo que la de la población general. Un factor asociado al consumo de tabaco es el nivel social bajo, pero no hemos analizado este dato en nuestro trabajo.

Por último, quizá haya mejorado el control obstétrico de las embarazadas, obteniendo mayores tasas de abandono del tabaquismo durante la gestación.

La prevalencia del tabaco materno en nuestro estudio, aumenta en el periodo postnatal, y el número de pacientes expuestos está en torno al 33% de los casos en que tenemos recogida dicha información.

El aumento de prevalencia en etapa postnatal, refleja el hecho de que sea más probable que una madre cese el consumo de cigarrillos durante la gestación volviendo posteriormente a retomar el hábito, que el que se produzca la situación inversa¹⁰⁸. Si continúa fumando durante el embarazo, probablemente siga haciéndolo después por lo que el peso específico del tabaquismo materno gestacional será difícil de valorar de modo independiente al postnatal¹⁷⁷.

En cualquier caso, en nuestro porcentaje de tabaquismo postnatal es superior al de la población femenina española entre los 16 -44 años del año 2009.

Algunos autores defienden que el tabaco materno gestacional, es una causa de

disminución del calibre de la vía aérea lo que explicaría la mayor predisposición a los episodios de sibilancias en los niños expuestos al humo del tabaco de sus madres durante la gestación¹⁷⁷.

Probablemente la disminución de la función pulmonar y el incremento de la hiperreactividad ocasionada por el tabaco puedan explicar también su relación con el desarrollo de infecciones respiratorias de características más graves^{178 179}.

En el estudio de Carroll et al antes comentado, también se observan estos resultados, de forma que se establece una relación dosis respuesta entre el tabaco materno gestacional y la incidencia de episodios de bronquiolitis así como su gravedad^{53,180}

8.2.1.3.2 Lactancia

La lactancia materna ejerce una influencia protectora no sólo a corto sino también a largo plazo sobre la salud del niño. Concretamente, es bien conocido su papel protector sobre la incidencia de infecciones respiratorias de vías bajas en la infancia^{181, 182, 183, 184}.

A mediados del siglo XX, comenzó una campaña de promoción de la lactancia materna en los países desarrollados, tras una caída muy importante en este beneficioso hábito. España se ha sumado a esta tendencia de promoción de la lactancia materna en los últimos veinte años, con un aumento en las tasas de amamantamiento.

Actualmente, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), todos los niños deberían ser amamantados de modo exclusivo hasta los 6 meses de vida, manteniendo la lactancia junto con otros alimentos hasta los dos años. La Academia Americana de Pediatría también recomienda la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses y posteriormente hasta el año¹⁸⁵.

La literatura revisada muestra que en torno al 80% de los niños están alimentados con lactancia materna exclusiva a la salida de las maternidades, si bien este porcentaje disminuye notablemente durante el primer trimestre de vida.

No podemos contrastar este dato con el de nuestra cohorte, porque sólo conocemos el porcentaje de lactancias exclusivas mantenidas más de un mes, y sabemos que el primer mes representa un punto clave en el que muchas mujeres abandonan la lactancia exclusiva.

Otro momento clave en la reducción de la lactancia exclusiva es el 4º-5º mes en el que se produce el regreso de la mujer a su puesto de trabajo.

Al comparar nuestros datos con lo de otras series publicadas en nuestro país, podemos observar que nuestro porcentaje de niños alimentados con lactancia artificial desde el nacimiento o desde primer mes de vida es alto, cercano al 43%, lo que contrasta con otras cifras de poblaciones españolas.

La siguiente tabla muestra el porcentaje de niños con lactancia materna al inicio, y a los 3 y 6 meses de vida según trabajos realizados en distintas regiones españolas.

Tabla 79. Situación de la lactancia materna exclusiva al nacimiento, 3 y 6 meses de edad

Región, autonomía País	Año	N	Porcentaje lactancia materna exclusiva		
			Inicio	3 meses	6 meses
Centro-Norte España	1992-93	1175	80	27	4
Córdoba ciudad	1995	561	77	25	10
Asturias	1996	418	51	15	9
Pueblo Aragón	1988	345	80	34	11
Pueblo Cataluña	1998	88	81	59	3
Denia (Alicante)	1996-99	1385	85	52	15
España	2006	1988		41	19
	1999	10487	84	55	25
Comarca Cataluña	2000	200	78	67	39
Gran Canaria	2001	545	53	25	9
Encuesta Nacional salud	2001	5280	61	42	
Andalucía	2004	1087	82	41	6

***Fuente: Manual de lactancia materna. Grupo de lactancia materna de la AEP.
Editorial panamericana***

Como podemos ver en esta tabla, respecto a los porcentajes del total de España del año 2006, nos encontramos en nuestra serie con una menor prevalencia de lactancia materna exclusiva a los 6 meses, (19 vs 14,72%). Las otras regiones muestran porcentajes variables y podríamos decir que nuestra serie se encuentra en una posición intermedia.

8.2.1.3.3 Escolarización o asistencia a guardería

Al igual que lo que sucede en el caso de la convivencia con hermanos, la asistencia a guardería actúa como fuente de infección por lo que los niños escolarizados presentan mayor riesgo de padecer una bronquiolitis^{169,21,186}.

Los datos referentes a la escolarización no obligatoria en España durante el curso 2009-2010 muestran porcentajes de escolarización a los dos años del 44,8% (www.ine.es)

Nuestro porcentaje de escolarización es ligeramente superior al de la población general.

8.2.2 Manejo de la bronquiolitis en el Servicio de Urgencias

La bronquiolitis aguda es una entidad muy prevalente y constituye la primera causa de hospitalización en lactantes. Sin embargo, en los diferentes centros no existe una homogeneidad en cuanto a su manejo, a pesar de que existen guías publicadas.

Un reciente estudio publicado en *European Journal Pediatrics* pone de manifiesto la existencia de dicha variabilidad¹⁸⁷.

Según un estudio de la revista *Evidencias en Pediatría*, en muchos de los casos analizados se aprecia la diferencia entre el manejo que debería realizarse según las diferentes guías y lo que se hace realmente, tanto en lo que se refiere a los métodos diagnósticos como a los tratamientos realizados.

Algunas de las razones expuestas para explicar las diferencias entre las prácticas habituales y las recomendaciones de las guías clínicas, según exponen los autores del artículo anterior, son las similitudes existentes entre los episodios de bronquiolitis y las crisis de asma, la fuerza de costumbre en las prácticas clínicas, las presiones familiares que pretenden un tratamiento farmacológico para cualquier tipo de patología y el miedo a problemas legales en caso de mala evolución sin haber prescrito ninguna medicación.

8.2.2.1 Monitorización del paciente

Aunque la mayoría de las guías clínicas revisadas recomiendan la monitorización inicial de la saturación de oxígeno, en nuestra serie, encontramos que en más de un 30% de los casos no se realizó la medición en urgencias, a pesar de tratarse de un método no invasivo.

Son muchos los estudios que relacionan ciertos límites en el valor de la saturación de oxígeno con la posibilidad de ingreso^{59,56,60}, y en algunos casos lo consideran como el parámetro más relacionado con el pronóstico de la bronquiolitis⁴⁰.

Si se analiza la medición de la saturación de oxígeno en función de la edad, obtenemos que el rango de edades en el que menos se determina es en el de 4 a 6 meses. Este hecho no puede explicarse por una menor gravedad del episodio en este grupo, puesto que al analizar este factor se observa una distribución bastante homogénea de la gravedad.

Ante la importancia que otorgan los estudios a la determinación de la saturación inicial de oxígeno resulta llamativo que en nuestra población, más un 10% de los pacientes que finalmente ingresan no tuvieran registrado un valor de saturación de oxígeno al diagnóstico en urgencias. Podría explicarse porque esta determinación se realizó pero cuando el paciente estaba ya en la planta de ingreso.

Otro parámetro clínico útil para evaluar la gravedad en los casos de bronquiolitis es la frecuencia respiratoria ya que la normalidad de este parámetro, se ha correlacionado con la ausencia de infección del tracto respiratorio inferior o neumonía (sea viral o bacteriana)⁴.

Un estudio en el hospital de Rochester también asocia la taquipnea (junto con la hipoxemia) con una peor evolución de la enfermedad, en este caso, referido a bronquiolitis VRS¹⁸⁸.

En nuestro estudio dicho parámetro se evalúa o registra todavía en menor medida que la saturación de oxígeno.

Sin embargo, estas carencias en la monitorización de los pacientes parece que están siendo solucionadas como consecuencia de la implantación en nuestro Servicio de Urgencias de un sistema de *triage*, mediante el cual se toman las constantes básicas de los pacientes a su llegada a urgencias y se establece el nivel de gravedad.

8.2.2.2 Pruebas complementarias

8.2.2.2.1 Radiografía de tórax

La realización de pruebas de imagen ante el diagnóstico de bronquiolitis, concretamente la radiografía de tórax, no se recomienda de modo rutinario en las guías clínicas⁴; sin embargo, en nuestra cohorte se realizó una radiografía de tórax casi al 20% de los pacientes.

La radiografía constituye una herramienta diagnóstica útil cuando no hay mejoría clínica en un paciente ingresado o cuando el diagnóstico es dudoso. Fuera de estas situaciones, constituye una prueba complementaria no exenta de efectos secundarios, por lo que su uso debería de estar bien justificado.

En las bronquiolitis de carácter leve, con frecuencia las imágenes son normales y no supondrán la necesidad de modificar el tratamiento⁴.

Hasta en un 71% de las radiografías realizadas en nuestra muestra presentaron hallazgos, en la mayoría de los casos de infiltrados. Esta proporción de hallazgos es elevada y contrasta con otros estudios revisados.

En un estudio realizado sobre 265 niños que acudieron a un departamento de urgencias por bronquiolitis, se encontraron en la radiografía hallazgos poco compatibles con la bronquiolitis tan sólo en dos de los casos, sin que además supusieran una necesidad de cambio en el manejo de la bronquiolitis⁷².

Otro estudio, llevado a cabo en el hospital de Leganés, en el que se realizó radiografía a 227 pacientes con bronquiolitis, se observó que en la mayoría de los casos las imágenes eran normales¹⁸⁹.

Además, en ocasiones las atelectasias pueden no ser distinguibles de las consolidaciones, lo cual pudiera hacer más frecuente el uso de antibióticos aunque no fuese necesario⁶⁹.

Una posible explicación a estas discrepancias radica en que en nuestra cohorte, no sólo se clasifican como hallazgos los infiltrados o las atelectasias, sino también la hiperinsuflación, lo cual podría traducirse en un aumento de las placas con hallazgos.

Así en un estudio francés sobre 232 pacientes con bronquiolitis, se realizó radiografía rutinaria en 277 de ellos encontrándose que en el 62,4% de las imágenes se observaba hiperinsuflación, en 19,9% condensaciones y 17,7% atelectasias.

Además en muchos de los casos la información está recogida del propio informe de urgencias y en muchas de las ocasiones los hallazgos en las pruebas de imagen están descritos por un médico de familia y/o pediatra, que pudiera haber sobrevalorado hallazgos que un radiólogo especialista consideraría normales, traduciendo una falta de concordancia.

Por otro lado en nuestra serie, en pacientes ingresados el número de radiografías que se realizaron fue casi cuatro veces mayor que las que se realizaron en pacientes ambulatorios, lo cual podría deberse al hecho de que se trate de pacientes más graves, o con una peor evolución, en cuyo caso estaría justificado el uso.

Sin embargo, los estudios que correlacionan la gravedad de la bronquiolitis con los hallazgos radiológicos tales como consolidaciones o atelectasias son controvertidos. Aunque los lactantes con bronquiolitis pueden presentar hallazgos radiológicos en las imágenes, los datos son insuficientes para correlacionar dichos hallazgos con la gravedad de la enfermedad.

Atendiendo a la temperatura al diagnóstico, el grupo de pacientes en el que con mayor frecuencia se solicitó una radiografía, fue el de los pacientes con febrícula, a pesar de que algunos estudios ponen de manifiesto que ante un paciente que presenta una

temperatura inferior a 38°C tenemos un 92% de posibilidades de obtener como resultado una prueba de imagen normal¹⁸⁹.

Dado que en nuestro caso, se recogió la temperatura al diagnóstico en un sólo momento, (la llegada al servicio de urgencias), no contamos con la temperatura máxima, ni en el hospital ni fuera del mismo, con lo que no podemos descartar que la temperatura recogida no represente el pico máximo que motivó la realización de la radiografía.

Otra razón que se utiliza en ocasiones como argumento para no recomendar el uso rutinario de radiografías de tórax es que la realización de excesivas pruebas complementarias, comporta un aumento de la probabilidad de que se prescriban antibióticos no indicados, tal y como muestran algunos artículos^{71,190}.

Nuestros resultados muestran que los pacientes a los que se les realizó la radiografía fueron tratados más frecuentemente con antibiótico, aunque podría explicarse porque los hallazgos radiológicos (tan frecuentes en nuestra serie) predispusieran al médico a tratar con un antibiótico episodios que, en el caso de no haber realizado la prueba, se hubiesen manejado con tratamiento sintomático únicamente, de forma similar a lo que sucede en otros estudios⁴⁰.

8.2.2.2 Detección de VRS

La detección del VRS no es una prueba que modifique el manejo de los pacientes con bronquiolitis aguda⁴, pero es útil para determinar medidas de aislamiento.

En general el VRS es el agente predominante en muchas de las series revisadas, con variaciones en la epidemiología y la severidad y con una mayor incidencia en pacientes hospitalizados y pacientes menores.

En nuestra cohorte, más del 90% de las determinaciones se realizaron sobre pacientes hospitalizados, probablemente debido a que en la práctica clínica esta prueba tiene el objeto de identificar dos poblaciones de pacientes (bronquiolitis VRS positiva y otras) para evitar la transmisión cruzada en compañeros de habitación.

En cuanto a la edad de los pacientes, en la mayoría de las ocasiones en nuestra población, los test se realizaron sobre lactantes menores de tres meses, lo que puede explicarse porque ante un lactante con clínica dudosa y detección viral positiva, se han de llevar a cabo menos estudios complementarios que resultarían más agresivos¹⁹¹.

Los porcentajes de detección del VRS en nuestro estudio, son similares a los que aparecen en otras series. Los trabajos que se centran en bronquiolitis en pacientes ingresados menores de dos años, obtienen que la prevalencia de infección por VRS se sitúa en torno al 56%; mientras que, al analizar este dato en pacientes ambulatorios desciende alrededor del 51%¹.

Por tanto, en relación a las recomendaciones de las guías y de estudios observacionales publicados, la realización de la prueba de detección del VRS, en nuestra cohorte parece realizarse adecuadamente.

8.2.2.2.3 Determinaciones analíticas en sangre. Hemograma, PCR y procalcitonina

Otra prueba realizada en ocasiones ante un diagnóstico de bronquiolitis es la analítica sanguínea.

Se ha demostrado que los lactantes pequeños con fiebre y una infección viral reconocida como es la bronquiolitis, presentan un menor riesgo de infección bacteriana invasiva que aquellos lactantes en los que no se ha reconocido dicha infección viral^{192,193}.

En el caso de la bronquiolitis, tal y como muestran algunos estudios, es también poco frecuente la coinfección bacteriana.

Dichos estudios comparan la incidencia de infección bacteriana en lactantes febriles menores de 3 meses con y sin bronquiolitis, encontrándose una significativa menor incidencia en el caso de aquellos que padecían bronquiolitis^{194,193}.

El uso extendido de antibióticos intravenosos en pacientes con signos típicos de bronquiolitis, motivó la realización de un estudio sobre 2396 lactantes, cuyo objetivo era determinar la frecuencia de coinfección en el caso de infecciones respiratorias de vías bajas producidas por VRS.

Una vez analizados los cultivos de orina y hemocultivos se concluyó que la presencia de coinfección en el caso de una bronquiolitis típica era poco frecuente, y no justificaba el uso de empírico de antibioterapia de amplio espectro¹⁹⁵.

En la misma línea, otro estudio realizado sobre 21.216 pacientes, con el fin de detectar el riesgo de bacteriemia en niños de 3 a los 36 meses con fiebre elevada ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), encontró una baja tasa de bacteriemia, concluyendo que no era necesario obtener una muestra sanguínea para el cultivo¹⁹⁶.

Por último, más recientemente, en un estudio realizado sobre 218 lactantes menores de tres meses con fiebre y bronquiolitis no se objetivó ninguna infección bacteriana seria¹⁹³.

La única infección bacteriana a la que hace referencia algún estudio, de modo predominante sobre otras, es la infección del tracto urinario.

Centrándonos en el VRS, los autores de otro estudio, establecieron como baja, aunque no insignificante la tasa de coinfección de bronquiolitis VRS positiva e infección urinaria bacteriana. Para ello realizaron un estudio multicéntrico prospectivo durante tres años, que englobó a 1248 pacientes menores de 60 días con bronquiolitis y temperatura mayor de 38°C , a los que se realizó detección de VRS, cultivos urinarios, punciones lumbares y hemogramas.

Se concluyó que los lactantes menores de 60 días diagnosticados de bronquiolitis VRS positiva, presentaban una menor probabilidad padecer una infección bacteriana que los que tenían una bronquiolitis VRS negativa; aunque, la tasa de infección bacteriana, continuaba siendo apreciable, especialmente en relación con una infección urinaria⁷⁴.

Ante la extensa bibliografía existente, parece razonable limitar la realización de éstas pruebas complementarias, que además resultan agresivas para el paciente, a los casos en

los que están verdaderamente justificadas, adecuándonos de este modo a lo que las guías clínicas recomiendan.

En nuestro estudio, las situaciones en las que se recurre tanto a hemograma como PCR son similares, mientras que la realización de la procalcitonina está más restringida.

Se realizaron hemogramas y cuantificaciones de PCR en el 10 y 15% de pacientes con febrícula y con fiebre. En menor medida se realizaron sobre pacientes con temperatura normal al diagnóstico (7%) .

Al igual que sucede en el caso de las radiografías de tórax, la temperatura tan sólo está tomada en el momento del diagnóstico, y en ocasiones, quizá no se ha realizado la medición en el momento en el cuál el paciente presentaba el pico febril. Probablemente los pacientes pudieran haber presentado una temperatura superior a la determinada en urgencias, siendo éste el valor de temperatura, y no el tomado al diagnóstico el que favoreciese que el médico realizase mayor número de hemogramas o PCR, en el caso de los pacientes que presentan febrícula.

En cuanto a la relación entre la edad del paciente y la realización de analítica sanguínea y/o PCR, encontramos que estas pruebas complementarias se realizan alrededor de cinco veces más en los lactantes menores de tres meses, probablemente por la inespecificidad de los síntomas en este rango de edad, la dificultad para realizar un diagnóstico diferencial y la mayor gravedad asociada a estas edades.

8.2.2.3 Tratamiento

8.2.2.3.1 Oxígeno terapia

La oxigenoterapia constituye una medida fundamental en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, sin embargo, hay controversias respecto a la cifra de saturación de oxígeno a la que está indicado iniciarla.

Además, no existen unos criterios claros en cuanto al valor de la saturación de oxígeno que determinen el alta de los lactantes con bronquiolitis, de forma que las prácticas varían de modo amplio^{58, 197, 198}.

En las guías españolas consultadas, se recomienda valorar la necesidad de oxígeno en función de los signos de dificultad respiratoria y los datos de la pulsioximetría, considerando su retirada cuando supera los 94% respirando aire ambiente⁵.

Según la AAP el límite inferior a partir de cuál ha de iniciarse es la saturación de oxígeno menor de 90%, aunque ha de tenerse en cuenta además el trabajo respiratorio del paciente⁴.

8.2.2.3.2 Broncodilatadores

El papel de los broncodilatadores en el tratamiento de la bronquiolitis aguda continúa siendo controvertido.

El uso del salbutamol inhalado de modo rutinario, tiene una relación beneficio-riesgo desfavorable.

Las guías clínicas recomiendan realizar un ensayo terapéutico, especialmente en pacientes mayores de seis meses, que debería suspenderse en caso de no producirse ninguna mejoría⁶⁸.

La controversia surge porque en algunos estudios se ha puesto de manifiesto que en pacientes ambulatorios se producía una mejoría de los parámetros clínicos tras el salbutamol inhalado^{199,200}. Sin embargo, otros autores como Klassen²⁰¹, comprobaron que tras una única nebulización con salbutamol el score clínico tan solo mejoró en los 30 primeros minutos, y que dicha mejoría no se mantuvo hasta los 60 minutos. Gadowski et al, no encontraron diferencias entre los grupos tratados con salbutamol o placebo²⁰².

A pesar de la controversia en torno al uso de este fármaco, actualmente la evidencia parece indicar que no tiene efecto sobre el ingreso de los pacientes o la duración de la estancia media por lo que las guías clínicas no recomiendan su uso^{203, 204}.

La falta de respuesta al salbutamol puede producirse por una falta de receptores pulmonares beta-agonistas o por inmadurez del músculo liso bronquiolar.

Además, según el propio mecanismo fisiopatológico de la bronquiolitis, la obstrucción está mediada fundamentalmente por inflamación de los bronquiolos terminales y los alveolos con edema de la vía aérea y acumulación de detritus, ante lo cual el salbutamol no ejerce ninguna acción⁷⁶.

En nuestro estudio, se produce un uso importante del salbutamol, y aunque no podemos determinar los casos en lo que este se utiliza en forma inhalado o nebulizada, en total se aplica sobre casi el 82% de los pacientes, a pesar de que la bibliografía revisada no lo justifica de modo generalizado.

En comparación con un estudio multicéntrico recientemente publicado llevado a cabo sobre 5647 casos de bronquiolitis distribuidos en 91 hospitales y centros de salud españoles, el uso de salbutamol continúa siendo en nuestra unidad superior, pues en dicho estudio se muestra como se utiliza sobre un 64,1% de pacientes ambulatorios y un 63,2 % pacientes que precisan atención en urgencias²⁰⁵.

En cuanto al uso de la adrenalina nebulizada, en nuestra cohorte, se observa en menor medida que el salbutamol.

A este respecto, también se recomienda llevar a cabo un ensayo terapéutico⁴.

La justificación para la utilización del uso de adrenérgicos en la bronquiolitis aguda sería su potencial efecto vasoconstrictor sobre los receptores alfa del árbol bronquial junto al efecto beta broncodilatador.

La controversia sobre la eficacia de los broncodilatadores o sobre la superioridad de uno sobre otro es un tema ampliamente estudiado, no siempre con resultados coincidentes en la bibliografía.

El siguiente artículo publicado en 2001, tiene como finalidad analizar y actualizar las recomendaciones terapéuticas en el tratamiento de la bronquiolitis. En él se determina que la adrenalina es ligeramente superior al salbutamol y al placebo en pacientes hospitalizados, según resultados basados en la mejoría de la puntuación clínica. También disminuye el porcentaje de ingresos²⁰⁴.

En cambio, en comparación con el uso de suero salino hipertónico, en un reciente estudio, la adrenalina, no se muestra como superior al mismo en pacientes hospitalizados con bronquiolitis severa en cuanto a duración media del ingreso, suplemento de oxígeno, y necesidad de soporte ventilatorio se refiere²⁰⁶.

Asimismo, una revisión más reciente, con meta-análisis, muestra como, sobre pacientes ambulatorios, la adrenalina parece reducir el riesgo de ingreso en el primer día en comparación con el placebo, debiéndose tratar a 15 pacientes para evitar un ingreso. Respecto al salbutamol, no se encuentran diferencias. En pacientes hospitalizados, la estancia media es ligeramente inferior en el caso de los pacientes que reciben adrenalina respecto a los que reciben salbutamol, aunque ninguno de los dos broncodilatadores se muestra eficaz respecto a placebo para disminuir la estancia media.

En la revisión de la Cochrane, sobre 19 estudios, con un total de 2256 pacientes, se corrobora este dato²⁰⁷.

Otros ensayos clínicos de gran tamaño y revisiones sistemáticas de la bibliografía muestran que la adrenalina no mejora significativamente los requerimientos de oxígeno, ni los scores de gravedad ni los días de hospitalización en pacientes hospitalizados por bronquiolitis, por lo que la evidencia actual no aconseja utilizar de forma rutinaria la adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis.

Por tanto, se considera que debe realizarse un ensayo terapéutico, al igual que sucede en el caso del salbutamol, antes de indicar su uso, suspendiéndolo si no se produce mejoría, especialmente en pacientes menores de seis meses (en los que más se utiliza en nuestra serie).

8.2.2.3.3 Otras medidas utilizadas

Otras medidas realizadas sobre pacientes de nuestra serie que no están recomendadas en las guías clínicas fueron la fisioterapia respiratoria, la administración de salbutamol oral, corticoides y bromuro de ipatropio.

Ninguna de dichas medidas ha demostrado ninguna utilidad en el manejo de la bronquiolitis aguda^{4,5,208}.

Los glucocorticoides sistémicos o inhalados no se consideran actualmente indicados en el tratamiento de la bronquiolitis aguda y, la evidencia actual no aporta suficientes datos de relevancia clínica que influyan en el número de ingresos o la duración de la hospitalización⁸³.

Sin embargo, a pesar de las recomendaciones actuales, la utilización de corticoides para el tratamiento de la bronquiolitis ha sido en los últimos años una cuestión controvertida.

Se han realizado un importante número de ensayos al respecto y actualmente parece que la evidencia se posiciona hacia una ineficacia del uso de glucocorticoides en cualquier vía de administración^{5,208}.

Los corticoides utilizados son variables y han ido cambiando. En los últimos años se hace bastante referencia a la dexametasona.

En este trabajo en el que se compara la asociación de corticoide asociado a salbutamol nebulizado se utiliza la dexametasona, sin encontrar ninguna mejoría²⁰⁹.

También se estudia su efecto por sí sólo en este trabajo, sin encontrar mejoría en la necesidad de ingreso hospitalario o situación respiratoria²¹⁰.

8.2.3 Factores relacionados con posteriores visitas a urgencias

Los estudios publicados sobre visitas a urgencias tras un episodio de bronquiolitis se centran fundamentalmente en revisiones de visitas urgentes a corto plazo.

Existen pocas referencias bibliográficas sobre estudios a medio plazo, dado que se trata de una enfermedad aguda autolimitada. Sin embargo, hay evidencia de la relación entre los episodios de bronquiolitis en la primera infancia y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes, lo que a su vez puede motivar nuevas visitas a urgencias¹⁵¹.

Nuestro análisis pretende determinar si existe algún factor capaz de predecir la reasistencia a urgencias tras un episodio de bronquiolitis durante un plazo medio de tiempo, en nuestro caso 4 años.

La bronquiolitis constituye la primera causa de hospitalización en lactantes¹. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, tras una visita al servicio de urgencias, es posible dar el alta al paciente.

El tiempo durante el cual los pacientes se recuperan totalmente de esta patología es en general prolongado, entre 2 y 4 semanas, lo que aumenta la probabilidad de acudir nuevamente al servicio de urgencias²¹¹ dado que además, en muchos casos el empeoramiento clínico no es fácil de predecir.

En un reciente estudio publicado en *Journal Asthma*, se pone de manifiesto que aquellos pacientes que asistían en tres o más ocasiones al servicio de urgencias, presentaban mayor riesgo de continuar con síntomas posteriormente²¹².

Por otro lado, las visitas recurrentes a urgencias son un fenómeno relativamente frecuente en pediatría.

En otro reciente estudio el asma o la bronquiolitis se posicionan, entre otras, como enfermedades que precisan varias visitas a los servicios de urgencias (OR 2,17)²¹³.

8.2.3.1 Factores intrínsecos

8.2.3.1.1 Edad y sexo

En cuanto al corto plazo se refiere, un estudio muestra como uno de cada seis pacientes que son dados de alta del servicio de urgencias con el diagnóstico de bronquiolitis, vuelve a precisar atención urgente dentro de las dos semanas posteriores²¹⁴.

En él se ponen de manifiesto tres factores independientes que aumentan el riesgo: la edad inferior a dos meses, el sexo varón y la historia previa de ingreso en un hospital. Es lógico pensar que dichos factores puedan determinar mayor riesgo de precisar nueva atención en urgencias, puesto que los tres son a su vez factores de riesgo para padecer una bronquiolitis de mayor gravedad.

En la misma línea, en nuestro estudio encontramos un aumento de riesgo asociado a la gravedad del paciente y al antecedente de bajo peso al nacimiento, ambos factores íntimamente relacionados a la edad del niño y a la posibilidad de ingresos previos.

Sin embargo no encontramos relación con el sexo del niño.

Dentro de los factores intrínsecos al propio paciente, nuestro estudio muestra cómo la edad superior a los 12 meses presenta un mayor riesgo de precisar nueva visita a urgencias.

Sin embargo, otros estudios identifican las edades inferiores como un factor asociado a una mayor gravedad del episodio de bronquiolitis⁸, lo que podría a su vez condicionar una tasa mayor de nueva asistencia precoz a urgencias, tal y como ya se mencionó anteriormente. Además es esperable que un factor que altere el crecimiento de una estructura en desarrollo como el pulmón, sea más perjudicial cuanto más inmaduro es, luego padecer la bronquiolitis en edades tempranas condicionaría mayor probabilidad de sibilancias recurrentes, tal y como se muestra en este estudio sobre sibilancias recurrentes²¹⁵.

Una posible explicación a nuestros resultados podría ser que los niños diagnosticados de bronquiolitis a la edad de 12 meses, no presentasen realmente un episodio de bronquiolitis, sino episodios de broncoespasmo, con más tendencia a recurrir. Sin embargo este dato no puede confirmarse dadas las limitaciones del carácter

retrospectivo de la recogida de datos y la dificultad que entraña en ocasiones el diagnóstico diferencial.

8.2.3.2 Factores externos modificables

8.2.3.2.1 Tabaco

En cuanto al tabaco, en nuestros resultados no obtenemos una asociación significativa con la las visitas posteriores a urgencias por sintomatología respiratoria..

Basándonos en la evidencia sobre el tabaquismo, cabría esperar que al actuar como un irritante para el sistema respiratorio, generase más episodios de broncoespasmo que precisasen atención urgente.

8.2.3.2.2 Lactancia

La asociación más destacable obtenida en nuestro estudio es la que se presenta con la lactancia materna exclusiva de larga duración (más de 5 meses), que disminuye un 62% el riesgo de volver a precisar asistencia urgente tras un episodio de bronquiolitis. Este hecho, aunque en menor medida también se da en el caso de la lactancia materna exclusiva por un periodo de tiempo menor, concretamente 3 meses.

La lactancia materna durante un periodo inferior a tres meses se ha visto implicada en diversos estudios como factor de riesgo para presentar sibilancias recurrentes¹¹⁹.

En cuanto al papel de la lactancia en la disminución de infecciones respiratorias en duraciones iguales o mayores a los 6 meses, los resultados son más controvertidos.

En la reciente revisión de la *Cochrane* de 2012, de nuevo se recomienda una duración de la lactancia materna exclusiva durante 6 meses, y no durante 4 meses como se hacía antes de 2001. Sin embargo, esta recomendación se basa en la disminución de las infecciones gastrointestinales que se produce en niños lactantes en países desarrollados y subdesarrollados; sin que exista evidencia clara de que ocurra lo mismo con las infecciones respiratorias²¹⁶.

También se ha publicado que la lactancia materna durante los primeros 6 meses disminuye la incidencia de otitis media y neumonía, frente a la lactancia durante los 4 primeros meses, sin aclarar lo que ocurre con otro tipo de infecciones respiratorias²¹⁷.

Por tanto nuestros resultados en el caso del papel de la lactancia hasta los 3 meses estarían sustentados por la bibliografía existente, al disminuir por un lado las infecciones respiratorias y por otro las sibilancias postbronquiolitis, parece lógico pensar que disminuyan las visitas a urgencias.

En cuanto a la lactancia materna durante 6 meses, como hemos dicho la bibliografía es controvertida.

Sin embargo, también pueden entrar en consideración otros factores no analizados que pudieran modificar la relación haciendo menos frecuentes las visitas a urgencias.

Por ejemplo entre estos factores podríamos citar la asistencia a guardería. Una madre que no trabaje fuera del hogar y que no precise dejar a su hijo en una institución, quizá esté más predispuesta y tenga mayores facilidades para mantener la lactancia materna durante mayor tiempo. Además en la asistencia a urgencias también están implicados otros factores demográficos no analizados como la cercanía, la accesibilidad o el horario de la atención.

Cuando en nuestros resultados se comparan diferentes tipos de lactancia, se obtiene que la lactancia mixta tiene una influencia protectora sobre la lactancia materna exclusiva de 1-5 meses lo que podría deberse a que en el caso de la lactancia mixta, esta se prolongase por más tiempo, obteniéndose más beneficio por la duración de la lactancia que por la exclusividad de la misma.

La disminución de la morbilidad respiratoria que ejerce la lactancia materna podría explicarse por su efecto sobre el desarrollo del sistema respiratorio. También se describe cómo podría ejercer un papel a través de factores inmunorreguladores sobre el sistema inmunitario. Se ha observado como en aquellos niños alimentados con lactancia materna exclusiva se retrasa la involución del timo²¹⁸.

8.2.3.3 Factores relacionados con la situación clínica en urgencias

Al analizar aspectos relacionados con la monitorización del paciente en urgencias, encontramos que tanto la saturación de oxígeno menor de 92% como la frecuencia respiratoria entre 45-60 rpm son dos factores que aumentan el riesgo de precisar nueva atención urgente.

Sin embargo, al analizar la polipnea > 60 rpm no se alcanza la significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes que la presentaban.

Ambos parámetros están descritos en la literatura en relación a un peor pronóstico de la bronquiolitis aguda. De este modo las saturaciones de oxígeno inferiores a 94% se relacionan con la gravedad del episodio⁵⁹ y con la posibilidad de ingreso en el hospital^{56,60,61}.

El aumento de la frecuencia respiratoria traduce una respiración superficial generada por una disminución del volumen corriente a causa de la dificultad en la entrada y la salida del aire²¹⁹. También es un parámetro relacionado por tanto con la gravedad del proceso.

Dado que ambos parámetros se encuentran relacionados con la gravedad del proceso podrían condicionar una mayor tasa de nuevas visitas a urgencias, precoces o tardías, puesto que la mayor gravedad del propio episodio de bronquiolitis también está implicada en un mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes.

Por último, para valorar globalmente la gravedad del paciente hemos utilizado un índice global combinando diversos parámetros clínicos objetivados en urgencias. Dicho índice muestra una asociación positiva, con la probabilidad de volver a acudir a urgencias. No hemos encontrado estudios previos que utilicen este índice para evaluar el riesgo de reingresos.

En otros trabajos publicados sobre factores pronósticos en la bronquiolitis aguda si se utiliza la escala de Wood- Downes y Wood- Downes modificada por Ferrés, como herramientas para valorar la gravedad del episodio^{39,220}. La más utilizada es la escala de Wood Downes²²¹.

En cuanto a la temperatura, en nuestros resultados no parece influir sobre posteriores asistencias sanitarias del paciente. Probablemente se deba a que la temperatura es una constante vital con gran variabilidad al cabo del día, y tan sólo tenemos una determinación puntual, en un momento de la asistencia en urgencias que puede no corresponder a la temperatura máxima.

8.2.4 Sibilancias a los tres y seis años

Como se ha expuesto previamente en la introducción, en torno al 60% de los niños que durante los primeros años de vida presentan sibilancias recurrentes, se mostrarán asintomáticos en la edad escolar. Este subgrupo de niños representa el fenotipo de las sibilancias transitorias.

Sin embargo, en un 40% de todos los niños con sibilancias recurrentes, la sintomatología persiste a los 6 años.

Tanto la recurrencia como la persistencia de las sibilancias en la infancia es un tema que preocupa a pediatras y padres debido a su cronicidad y su relación con el asma.

El asma presenta una distribución mundial, con cerca de 300 millones de individuos afectados. Su prevalencia global varía mundialmente entre los diferentes países, encontrándose entre el 1-18%²²².

Además, constituye la enfermedad crónica más prevalente en la edad infantil²²³.

El estudio ISAAC muestra que la prevalencia del asma infantil en el mundo es mayor del 12% y existe una enorme variabilidad en función de la edad y la zona geográfica²²⁴.

En España, los síntomas compatibles con asma son más frecuentes en zonas costeras, especialmente en el norte del país²²⁵, y la prevalencia oscila entre el 7,1 y el 15,3%, con una media de aproximadamente el 10%.

A nivel de las diferentes regiones españolas, los estudios realizados muestran una prevalencia de síntomas asmáticos muy variable (3- 26%)^{226,227}.

Nuestra comunidad autónoma no se encuentra entre los centros españoles participantes en el estudio ISAAC (A Coruña, Asturias, Bilbao, San Sebastián, Barcelona, Cartagena, Castellón, Valencia, Madrid, Pamplona y Valladolid).

Sin embargo, tenemos datos de un estudio realizado en Cantabria, sobre una muestra de 2253 adolescentes entre 13 y 14 años de los núcleos urbanos de Santander y Torrelavega.

Este estudio, llevado a cabo durante el curso 2001-2002 muestra prevalencias de asma en torno al 16,7%, de las más altas publicadas en este país, concordante con las

publicadas dentro del estudio ISAAC en las ciudades (también costeras) de Cádiz (14,3%) o Barcelona (14,3%).

No hemos encontrado estudios de prevalencia similares sobre población de seis años en nuestra comunidad autónoma.

Según los datos del estudio ISAAC de 2002, la prevalencia de asma en el grupo de edad de 6-7 años en España, en niñas es del 8,2% y en niños es 10,7%²²⁸.

Nuestro estudio pretende determinar los factores que pueden estar implicados en las sibilancias recurrentes a los tres años y a los seis años tras una bronquiolitis aguda, dado que un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma durante las primeras décadas de la vida es precisamente haber padecido un episodio de bronquiolitis. Sin embargo, la mayoría de los lactantes estarán asintomáticos al llegar a la edad escolar²²⁹.

Varios factores pueden favorecer la evolución a sibilancias recurrentes y asma tras esta circunstancia. En algunos de los casos, constituyen factores modificables, mientras que en otros casos son factores intrínsecos al propio individuo o a su familia imposibles de modificar.

En el estudio de la relación entre infecciones de vías respiratorias bajas y desarrollo de asma y sibilancias durante la infancia, existen pocos datos epidemiológicos con diseños prospectivos es decir, desde el nacimiento y con población no seleccionada por antecedentes.

En nuestro caso, el 49% de los niños que componen la cohorte, han presentado al menos tres episodios de sibilancias a la edad de tres años. De ellos, un 29% continuaban con sibilancias a la edad de seis años

Se trata de una prevalencia alta de recurrencia. Podemos explicarlo porque factores que pueden modificar la historia natural de las sibilancias, como son el tabaco o la lactancia artificial, haciéndolas más frecuentes, son más frecuentes que en la población general.

Además, dado el carácter retrospectivo del estudio los episodios de recurrencia pueden no presentar características totalmente homogéneas, pudiendo estar sobrediagnosticados en algunos casos.

En este estudio, los factores intrínsecos que se han evaluado son el sexo, la edad a la que padecieron la bronquiolitis, la historia familiar de asma y de atopia y la convivencia con hermanos mayores.

Como factores de riesgo modificables, se ha determinado la influencia del tabaquismo pasivo, tanto en la madre como en el padre, el tipo y duración de lactancia recibida y la edad de escolarización.

A continuación discutimos nuestros principales resultados en relación al conocimiento previo del tema y a las aportaciones de otros investigadores.

8.2.4.1 Factores intrínsecos

8.2.4.1.1 Edad y sexo

En cuanto a la influencia de la edad a la que se padece la bronquiolitis sobre las sibilancias recurrentes a los tres años, se observa que el grupo de mayores de un año es el que presenta una mayor predisposición hacia las mismas. Dado el carácter retrospectivo de la recogida de datos, es posible que en los niños con debut tardío, se haya diagnosticado como bronquiolitis lo que realmente es una primera crisis asmática.

El segundo grupo que evoluciona más frecuentemente a asma del lactante es el del rango de edad de 4 a 6 meses. En cambio, la menor incidencia de asma la presenta el grupo de los pacientes de menor edad, lo que podría deberse a un sobrediagnóstico en este grupo, etiquetándose con más frecuencia de bronquiolitis casos que en realidad son infecciones respiratorias de vías altas con mínima repercusión baja.

Por otra parte, en los pacientes más jóvenes, se tiende a ser más conservador, buscando con mayor frecuencia asistencia hospitalaria urgente, lo que también facilitaría el diagnóstico. Serían necesarias, pruebas o criterios más específicos para el correcto diagnóstico de este primer episodio que constituye una bronquiolitis.

Respecto al sexo, numerosos estudios publicados muestran que el sexo masculino es un factor de riesgo de desarrollo de sibilancias recurrentes transitorias (que es el fenotipo que engloba hasta el 60% de los pacientes con sibilancias de repetición).

Además, el sexo masculino también se relaciona con mayor incidencia de bronquiolitis, tal y como hemos mencionado previamente¹¹⁶. Coincidiendo con este hecho, en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes que acuden a urgencias por un episodio de bronquiolitis son varones (59,5%).

Si se analiza la prevalencia de las sibilancias a los 3 años se obtiene que los niños presentan un riesgo un 76% mayor de padecerlas que las niñas.

Sin embargo, posteriormente se invierte la relación y cuando analizamos lo que sucede a los 6 años el sexo varón constituye un factor protector prácticamente significativo para el desarrollo de sibilancias persistentes a la edad de 6 años. La bibliografía consultada muestra como a estas edades, el asma o las sibilancias persistentes aún son más frecuentes en niños que en niñas, si bien a partir de la adolescencia esta relación comienza a invertirse, y en la edad adulta, el asma es más prevalente en el sexo femenino.

8.2.4.1.2 Bajo peso al nacimiento

En cuanto a otras características intrínsecas potencialmente asociadas al desarrollo de sibilancias recurrentes, cabe destacar la influencia del bajo peso al nacimiento, entendiendo como tal el límite de 2500 gramos, que es el tomado por la Asociación Española de Pediatría (protocolos AEPED 2008).

Existen estudios que muestran que el bajo peso se relaciona con una mayor incidencia de infecciones respiratorias y sibilancias¹³¹.

Como ya se ha mencionado, en muchos casos el bajo peso al nacimiento está en relación con agresiones que sufre el feto en la época prenatal, que condicionan una peor maduración de los órganos como el pulmón en este caso¹³⁴, lo cual podría traducirse en una mayor predisposición a sufrir patología respiratoria.

En consonancia con estos estudios, en este trabajo hemos encontrado que los niños nacidos con bajo peso presentan sibilancias a los tres años en el 70% de los casos, frente a 52% del grupo de referencia. El bajo peso duplica el riesgo de sibilancias a los tres años, aunque no alcanza la significación estadística tras el ajuste por potenciales confusores.

En el caso de las sibilancias a los seis años, lo que sucede es similar y nuestros hallazgos concuerdan con la bibliografía existente.

Recientemente un meta-análisis confirma lo descrito previamente y concluye que el peso ≤ 2500 gramos al nacimiento se relaciona con un incremento en el desarrollo de asma tanto en niños como en adultos, reflejando las alteraciones que pueden suponer factores prenatales²³⁰.

8.2.4.1.3 Antecedentes personales de dermatitis atópica

Por otro lado, los antecedentes de dermatitis atópica, constituyen una característica importante que manifiesta la tendencia hacia la atopia que presenta un individuo. Es característico el fenómeno de la “marcha alérgica”, según el cual estos rasgos de atopia se van manifestando con diferentes formas clínicas conforme aumenta la edad de los individuos. En un principio predominan las manifestaciones digestivas, posteriormente la dermatitis atópica y finalmente el asma y la rinoconjuntivitis alérgica.

La atopia se describe en la literatura como un factor que aumenta el riesgo de asma²³¹ y supone el factor más implicado en el fenotipo de sibilancias atópicas, al que corresponden hasta el 20% de los niños que presentan durante los primeros años sibilancias recurrentes.

Nuestros resultados van en consonancia con lo descrito ya que aumentan significativamente el riesgo de que las sibilancias persistan a los seis años. Al analizar lo que sucede a los tres años, no hemos encontrado relación significativa.

8.2.4.2 Factores familiares

8.2.4.2.1 Antecedentes de asma y atopia

Nuestro trabajo muestra que tanto los antecedentes de asma como los de atopia en familiares de primer grado incrementan el desarrollo de sibilancias recurrentes a los 3 y 6 años, aunque en ambos casos su influencia varía de forma importante en función del familiar afectado.

En general, la influencia de los antecedentes familiares de asma sobre las sibilancias recurrentes en la infancia es un tema ampliamente estudiado en la literatura.

Bjerg et al obtuvieron, en una población de estudio de 3430 niños suecos de entre 7 y 8 años que la presencia del antecedente de asma en la madre o en el padre multiplicaba por entre 3,5 el riesgo de desarrollo de asma en la descendencia. Ahora bien, si el asma estaba presente en ambos progenitores el riesgo aumentaba hasta multiplicarse por 10. Los antecedentes de atopia también mostraron asociación con el desarrollo de asma, pero de menor magnitud. En este trabajo los antecedentes familiares se recogieron, como en nuestro caso, por encuesta, mientras que los datos referentes a su enfermedad actual se obtuvieron mediante cuestionario previamente validado¹³⁷.

En la misma línea, en otro estudio publicado por Midodzi, sobre una muestra de 2711 niños se analizaba la influencia de factores prenatales, perinatales y de la infancia temprana, para determinar el riesgo de recurrencia de sibilancias en los primeros diez años de vida. Se obtuvo que la presencia de antecedentes paternos y maternos de asma multiplicaba por siete el riesgo de sibilancias persistentes, entendiendo como tales al menos dos episodios en edad preescolar o escolar. En este estudio no se analizaban los antecedentes de atopia¹³⁰.

Previamente, Arshad et al realizaron un estudio de cohortes en una población de 1373 niños nacidos en la isla de Wight en 1989, valorados a la edad de 1, 2, 4 y 10 años identificando la historia familiar de asma como un factor importante en el desarrollo de asma y sibilancias a los 10 años de edad²³².

Por otra parte, en el meta-análisis de Burke et al publicado en 2003 la mayoría de los estudios analizados encontraron Odds Ratio superiores a 2 al analizar la influencia de los antecedentes familiares de asma. Al analizar separadamente la influencia de la atopía sin asma, los resultados fueron discrepantes²³³.

Los datos de mayor repercusión en nuestro estudio los encontramos al analizar separadamente los familiares de primer grado, y obtenemos que el mayor peso está en los antecedentes maternos.

Encontramos que el asma materno aumenta en 2,4 veces la probabilidad de padecer sibilancias recurrentes a los tres años llegando hasta multiplicar por 10 el riesgo a los 6 años.

Sin embargo la bibliografía revisada muestra resultados dispares.

En consonancia con nuestros resultados, existen estudios publicados que encuentran que el asma materno es un factor de riesgo mayor que el paterno en el desarrollo de sibilancias persistentes o asma en la descendencia.

Asimismo, otro trabajo, realizado en nuestro país¹¹⁹, muestra que el asma materno duplica el riesgo de padecer durante el primer año de vida sibilancias recurrentes (entendiendo como tales la presencia de más de tres episodios), mientras que el asma paterno no muestra asociación significativa.

En la misma línea, Litonjua et al han observado un incremento en la prevalencia de asma si uno de los progenitores era asmático, con un OR = 4,1 si era asmática la madre (IC 95 %, 1,0-11,7) y de 2,7 (IC 95 %, 1,2-6,1), si era el padre²³⁴.

Así, ya en 1995, se publicó en *New England Journal of Medicine*, un estudio de cohortes en el que se enroló a 1246 recién nacidos de los que 826 completaron 6 años de seguimiento con el fin de determinar los factores que influían en el desarrollo de sibilancias recurrentes. Encontraron que entre otros, la historia materna de asma era un determinante importante en el pronóstico de los niños, multiplicando el riesgo por 1,6

en el caso de las sibilancias recurrentes transitorias, hasta por 4 en el caso de sibilancias recurrentes persistentes⁹¹.

Más recientemente, el meta-análisis de Lim et al publicado en 2010, que engloba 33 estudios desde 1966 a 2009, muestra que, mientras los antecedentes maternos de asma triplican el riesgo, los paternos presentan una menor fuerza de asociación ($OR=2,4$)²³⁵.

Por otro lado, Kurzius-Spencer et al, objetivan una fuerte correlación entre la hiperreactividad bronquial de origen paterno y la de su descendencia, que no se da en el caso de las madres²³⁶.

También Raby et al, que estudiaron una cohorte de 1041 niños asmáticos objetivaron que los antecedentes de asma en el padre generaban mayor hiperreactividad bronquial en los niños que los de la madre²³⁷.

Por último, el estudio de Bjerg antes citado, publicado en *Pediatrics* en el año 2007, muestra también que la Odds Ratio para el asma paterno es ligeramente superior que para el asma materno (3,7 vs 2,8)¹³⁷.

Por último, otros trabajos publicados no encuentran diferencias en cuanto a la fuerza de asociación en función de que el antecedente de asma sea materno o paterno^{238,239}.

Pese a la controversia sobre si es el antecedente paterno o materno de asma el que tiene mayor peso, en ninguno de los artículos citados aparece una explicación definitiva. Se barajan interacciones inmunitarias madre-hijo ya desde etapa prenatal o diferente expresión de los genes según se trate de origen materno o materno.

Existen varias hipótesis no excluyentes que pueden explicar la mayor importancia de los antecedentes de asma maternos frente a los paternos. Probablemente, la influencia materna comienza precozmente, incluso intraútero, mientras que la paterna no aparece hasta la primera infancia, aumentando con la edad a partir de entonces.

El estudio de Litonjua et al muestra como los antecedentes paternos de asma adquieren mayor importancia en los niños de más edad, mientras que los antecedentes de asma

materno se asocian con asma infantil a todas las edades²³⁴. Estos resultados se repiten también en los trabajos de Dold²⁴⁰.

Otro reciente estudio también concluye que el grado de control del asma materno durante la gestación también parece influir sobre el padecimiento de bronquiolitis y posteriormente el desarrollo de asma²⁴¹.

En cuanto a las interacciones que pueden surgir entre los antecedentes de atopia o asma y la lactancia, al evaluar la prevalencia de sibilancias a los tres años en niños con madre asmática, esta fue discretamente superior si habían lactado de forma exclusiva durante al menos tres meses (71,4%) que si no habían completado este periodo de lactancia materna exclusiva (68,2%), aunque la interacción entre asma materna y lactancia materna exclusiva, no fue estadísticamente significativa. En cuanto a lo que sucede a los seis años, no encontramos relaciones significativas.

En la bibliografía, revisada existen distintos estudios con resultados similares aunque realizados sobre niños o adolescentes seguidos durante más tiempo.

Así por ejemplo, Wrigth et al, defienden que, aunque en edades tempranas la lactancia actúa como factor protector frente a las sibilancias en todos los niños, el riesgo de asma más allá de los seis años es mayor en hijos atópicos de madre asmática si han recibido lactancia materna¹¹⁸.

Más recientemente, Guilbert et al, al estudiar el efecto de la lactancia materna durante más de cuatro meses y el desarrollo de asma en la adolescencia, obtienen que aunque en general la lactancia materna mejora los parámetros espirométricos, en hijos de madre asmáticas no se observa dicha mejoría y en algunos casos se observa incluso empeoramiento de los parámetros, lo que refuerza la idea del efecto modulador del asma materno sobre la relación lactancia-asma¹²⁶.

La mejora de los parámetros espirométricos la explican por un posible efecto beneficioso sobre la maduración y el desarrollo pulmonar.

Nuestros resultados, en los que el factor más destacable entre los antecedentes asmáticos es el asma de origen materno, podrían verse afectados porque al realizarse la

recogida de antecedentes por entrevista telefónica mayoritariamente a las madres, no puede descartarse la existencia de un sesgo de memoria, como consecuencia de que recuerden mejor sus propios antecedentes que los del padre del niño.

Otro aspecto destacable en nuestros resultados en la relación entre asma materna y sibilancias a los tres años, es el efecto diferencial en función del sexo del niño.

En nuestro estudio el riesgo se multiplica por cinco cuando se trata de niñas, perdiendo, en el caso de los niños, la fuerza de asociación estadísticamente significativa (OR 1,15).

En la bibliografía revisada, existen algunos estudios que ponen de manifiesto que la influencia del asma en la madre pudiera estar condicionada por el sexo.

En 1998, Whithers et al publicaron un estudio de cohortes con 2289 niños seguidos desde la infancia temprana hasta la edad de 11-14 años. En sus resultados encontraron que el asma materno se relacionaba con sibilancias persistentes, aunque sólo en niñas¹³⁶.

En la misma línea, el estudio de la cohorte de la isla de Wight, previamente comentado, encontró que en niñas los antecedentes maternos duplicaba el riesgo de desarrollo de asma, perdiéndose esta asociación en niños¹³⁷.

Este efecto diferencial del asma materna en función del sexo del niño, probablemente puede explicarse como una mayor susceptibilidad a los efectos genético en mujeres^{242,243}.

Pese a la influencia de los antecedentes maternos y paternos, la presencia de sibilancias en los hermanos no muestra resultados significativos, lo que concuerda con el estudio de Bjerg et al, publicado en *Pediatrics* en 2007, que no encuentran asociación con el antecedentes de asma en hermanos, si se toma de forma aislada, ni un incremento del riesgo en el caso de que los padres estén también afectados de asma^{137,137}.

También hay que destacar que en nuestro estudio a medida que aumenta el número de familiares de primer grado afectados, va incrementándose el riesgo de desarrollar

sibilancias recurrentes. De manera que el riesgo aumenta en un 52% para un sólo familiar afectado y se multiplica por 3,63, en el caso de varios familiares afectados, aunque sin alcanzar la significación estadística.

En resumen, aunque nuestros resultados van en consonancia con la bibliografía revisada en cuanto a la importancia de los antecedentes familiares de asma, destacando el asma materno, como factor muy importante en las sibilancias en la descendencia, adquiriendo mayor peso en los pacientes de mayor edad.

La explicación a este hecho que tenemos es que al comienzo de la infancia, pueden tener mayor repercusión factores externos al individuo para el desarrollo de sibilancias, y es posteriormente cuando el peso de estos factores va en disminución, cuando se manifiesta más llamativamente los factores genéticos, entre los cuales destacan los antecedentes maternos de asma.

En cuanto a los antecedentes de atopia, en nuestro trabajo se comportan como un factor de riesgo de desarrollo de sibilancias recurrentes con mayor fuerza de asociación que los de asma, tanto al analizar antecedentes maternos como paternos (OR 3,8 y 3,32 respectivamente). Estos resultados son consistentes con los de Cortés Álvarez et al, que en un estudio prospectivo sobre 60 pacientes con un primer episodio de sibilancias, reflejan el hecho de que la historia personal o familiar de alergia o de dermatitis atópica son predictores importantes en el pronóstico de niños con sibilancias²⁴⁴.

Sin embargo, en el meta-análisis de Burke se concluye que la atopia constituye un factor de riesgo cuando va unida a la presencia de asma; pero excluyendo al asma, los resultados en relación con otras características atópicas son inconsistentes²³³.

Más recientemente, el estudio de Bjerg et al corrobora estos resultados¹³⁷.

Una posible explicación a nuestros resultados podría ser que los padres encuestados telefónicamente recuerden mejor la atopia grave que el asma lo que llevaría a una infraestimación del mismo.

8.2.4.2.2 Convivencia con hermanos

Al analizar la influencia de convivir con hermanos, distintos estudios han mostrado un aumento del riesgo durante los primeros años de vida. Sin embargo, esta situación se invierte más tarde.

Así por ejemplo Taveras et al realizaron un estudio sobre 1372 madres gestantes y sus hijos determinaron que la convivencia con hermanos mayores se asociaba con un mayor riesgo de sibilancias y asma en niños menores de dos años²⁴⁵.

Ball y cols estudiaron también una cohorte de 1035 niños para evaluar el efecto de la convivencia con hermanos y la asistencia a guardería. A los dos años, ambos factores aumentaban el riesgo de padecer sibilancias; sin embargo, protegían frente al desarrollo de asma y sibilancias recurrentes posteriormente en la infancia¹²⁹.

En la misma línea, en nuestro trabajo la presencia de hermanos presenta una fuerte asociación duplicando el riesgo de desarrollo de sibilancias a los tres años.

Dado que, en la mayor parte de los casos, los episodios de sibilancias están causados por infecciones virales, probablemente el riesgo se derive de la mayor probabilidad de adquirirlas que supone el contacto con hermanos mayores.

En cambio, al analizar las sibilancias a los seis años, obtenemos cómo la presencia de hermanos mayores ejerce una influencia protectora, disminuyendo de modo significativo el riesgo de desarrollarlas.

La explicación a este hecho es que las infecciones que se producen en la infancia, podrían influir en la maduración del sistema inmune del niño; de tal forma que las infecciones que estimulan una respuesta inmuno Th 1- like durante el periodo crítico de maduración del sistema inmune inhibiría la respuesta Th 2 predominante que hay en los recién nacidos.

8.2.4.3 Factores externos modificables

8.2.4.3.1 Tabaco

El tabaquismo es una exposición frecuente que resulta perjudicial para la salud, especialmente en lo que a la patología respiratoria se refiere. Son numerosas las publicaciones que relacionan la exposición al humo del tabaco con la clínica de asma¹⁰⁸^{246,247} y con la hiperreactividad bronquial en el niño²⁴⁸.

El efecto de la exposición al humo del tabaco sobre la obstrucción bronquial muestra un descenso en los parámetros espirométricos. Existen publicaciones que relacionan el efecto de la exposición al humo de tabaco en niños asmáticos con la función pulmonar²⁴⁹.

Un meta-análisis reciente publicado en 2014 encontró que el tabaquismo materno prenatal estaba asociado con un incremento en las sibilancias en menores y mayores de seis años. Esta asociación también pudo comprobarse en 3 estudios que analizaban por separado tan sólo el tabaco gestacional. Las exposiciones postnatales, tanto maternas como paternas, se asociaban a sibilancias en menores de 6 años, aunque resulta difícil separarlas de las exposiciones prenatales. Además en este meta-análisis no pudo esclarecerse relación clara entre exposición exclusivamente postnatal y sibilancias²⁵⁰.

En nuestros resultados, el tabaquismo materno gestacional, que multiplica por 2,55 la OR en el análisis ajustado, es el factor relativo al tabaco más asociado al desarrollo de sibilancias a los tres años.

Sin embargo, este efecto puede ser explicado, al menos en parte, por la continuación del hábito tabáquico en la etapa posterior al embarazo, dado que es poco probable que una madre que haya fumado durante la gestación no siga haciéndolo con posterioridad a ésta.

En un meta-análisis que toma 79 estudios prospectivos, se establece que tanto el tabaquismo durante la gestación como el postnatal, son factores que incrementan la incidencia de patología respiratoria. En dicho trabajo se establecen a su vez los riesgos

para cada exposición por separado y las conclusiones que se obtienen son que el tabaco materno gestacional tiene especial relevancia para aumentar la incidencia de asma mientras que el postnatal se implica sobre todo en los episodios de sibilancias, actuando de esta forma como agente irritativo¹⁰⁹.

Por otra parte, Pelegrini et al observan que el tabaquismo materno gestacional durante los últimos tres meses de gestación se asocia con la presencia de sibilancias durante el primer año de vida, aunque no de sibilancias recurrentes lo que explican por un bajo número en su muestra de madre fumadoras. La OR en este caso para el episodio de sibilancias fue de 1,6 (0,96-2,68)¹¹⁹.

En otro estudio prospectivo se analizaron 4574 pacientes para evaluar la relación entre el tabaco en los padres y las sibilancias desde el año a los cuatro años. Se concluyó que el tabaquismo materno gestacional se asociaba con un mayor riesgo de sibilancias de 1 a 4 años, además, la continuación de hábito tabáquico más allá de los tres primeros meses de la gestación, se identificó como un factor de riesgo independiente de la exposición postnatal¹⁰⁸.

En cuanto a los resultados a más largo plazo, Goksor et al comunicaron que la exposición al humo del tabaco, tanto prenatal como postnatal, aumentaba el riesgo de desarrollar asma entre los 17 y 20 años de edad, con un OR de 3,5 (IC 95%: 1,1-11,3) y 3,4 (IC 95%: 1,2-10,1) respectivamente²⁵¹.

Respecto a nuestros resultados sobre el tabaco paterno, encontramos que la prevalencia apenas varía desde el periodo gestacional al postnatal y que su consumo no influye significativamente en el desarrollo de sibilancias recurrentes, lo que coincide con otro estudio publicado en el que la exposición al tabaco paterno en los hijos de madre no fumadora, no se asociaba consistentemente al riesgo de sibilancias¹⁰⁸.

Hay pocos estudios publicados que evalúen la influencia del tabaquismo paterno, centrándose la mayoría de ellos en la madre. Entre los que consideran su efecto, alguno establece una relación entre el tabaquismo paterno y las sibilancias del lactante o el asma posterior, aunque con menor fuerza de asociación que el tabaquismo materno¹⁰⁸.

En general, los estudios revisados otorgan mayor peso a la influencia del tabaquismo materno lo que coincide con nuestros resultados.

Así por ejemplo, Jurado et al realizaron un estudio sobre 484 padres y madres de niños entre 3 y 6 años para determinar los efectos de la exposición prenatal y postnatal paterna y materna sobre la sintomatología respiratoria en los niños, concluyendo que el efecto del tabaquismo materno, prenatal y postnatal, es más importante que el paterno²⁵².

Más recientemente, un estudio publicado en la revista Thorax, muestra, al analizar el tabaquismo materno y paterno en relación a los síntomas asmáticos en niños entre 6- 14 años, fuerzas de asociación más elevadas en el caso del tabaquismo materno²⁵³.

Podíamos explicar estos hallazgos mediante dos razones no excluyentes.

La repercusión del tabaquismo materno en el desarrollo de sibilancias parece estar mediada principalmente por efectos intrauterinos, que generan alteraciones en el sistema respiratorio de los pacientes que les puedan hacer más vulnerables a presentar episodios de sibilancias en respuesta a infecciones o aumentar el riesgo de asma en etapas más tardías de la vida. Apoyan este hecho los estudios de función pulmonar en hijos de madres fumadoras que muestran valores espirométricos inferiores a los hijos de aquellas madre no fumadoras, que en ocasiones se mantiene incluso hasta la adolescencia⁹¹. Además, la madre es, por lo general, el cuidador principal y por ello la que pasa más tiempo con el niño, lo que provoca que éste esté más expuesto al tabaquismo materno que al paterno.

Nuestros resultados a los 6 años contradicen la bibliografía puesto que el tabaquismo materno, tanto gestacional como postgestacional, no incrementa la prevalencia de sibilancias, aunque no alcanzan la significación. Sin embargo, el tabaquismo paterno se comporta como factor de riesgo.

No hemos encontrado una explicación concreta a este hecho. Existen datos que no han sido analizados en nuestro estudio como el tiempo que pasan cada uno de los progenitores con sus hijos que pudieran alterar los resultados.

Además, es posible que nuestros datos referentes al tabaquismo estén infraestimados como consecuencia de su obtención retrospectiva y por encuesta, dado que fumar es una práctica desaconsejada.

Sería de mayor utilidad para evaluar el efecto del tabaquismo pasivo en las patologías en general disponer de métodos objetivos para medir dicha exposición.

El mejor biomarcador de consumo de tabaco activo y de la exposición pasiva es la cotinina (principal metabolito de nicotina) dado que su vida media es más larga que la de la nicotina²⁵⁴.

Tanto la nicotina como la cotinina pueden determinarse en sangre, orina, sangre de cordón, pelo y leche materna. Por tanto estas determinaciones poco invasivas podrían ser más representativas de la exposición real al tabaquismo que las reflejadas en el cuestionario, tal y cómo se ha realizado ya en otros estudios.

8.2.4.3.2 Lactancia

Es bien conocida la protección que ejerce la lactancia materna durante la infancia frente al desarrollo de diversas enfermedades²⁵⁵ y las recomendaciones de su mantenimiento durante los dos primeros años de vida²¹⁶.

Centrándonos en nuestro estudio, un número importante de trabajos avalan su papel protector en el desarrollo de sibilancias y asma en la infancia temprana^{256, 257, 258}.

En general, este efecto protector en la infancia temprana se debe a que en la mayoría de las situaciones, los episodios de sibilancias están causados por agentes infecciosos¹²⁸ frente a los que la lactancia materna ejerce un papel protector. También se han implicado algunos factores de crecimiento que pueden ayudar a madurar órganos entre los cuáles pudiera estar el pulmón¹¹⁸.

En nuestro estudio, la lactancia materna exclusiva durante más de 3 meses y especialmente durante más de seis meses, disminuyen el riesgo de presentar sibilancias recurrentes a la edad de tres años, aunque no presentan una fuerza de asociación estadísticamente significativa.

Estos resultados están en consonancia con los de otros estudios.

Así en el trabajo, antes citado, realizado en la provincia de Salamanca, la lactancia materna exclusiva durante un periodo inferior a los tres meses, se presenta como un factor de riesgo para padecer un episodio de sibilancias durante el primer año de vida y para que este episodio recurra, con una fuerza de asociación de 1,33 y 1,53 (0,98- 2,38) respectivamente¹¹⁹.

En la misma línea, en el siguiente estudio, también objetivaron que la lactancia materna durante un periodo mayor de tres meses protegía frente al desarrollo de sibilancias recurrentes en el primer año de vida¹¹⁶.

Otros autores, limitan el efecto protector de la lactancia materna al fenotipo de sibilantes no atópicos.

Así, Nwaru et al, recientemente han publicado un estudio con el objetivo de evaluar la relación entre la duración de la lactancia materna y el tiempo al que se introduce la alimentación complementaria, con el desarrollo de asma o de alergias a la edad de cinco años. Concluyen que la duración, más que la exclusividad de la lactancia materna, protege frente al desarrollo de sibilancias no atópicas, aunque no protege frente al desarrollo de asma atópico²⁵⁹.

En nuestro estudio, se ha tomado el límite temporal de seis meses, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Comité de Lactancia de la Asociación Española de Pediatría. Además, se analiza el efecto de la lactancia materna exclusiva durante tres meses, puesto que es una edad en la que muchas mujeres se incorporan a sus puestos de trabajo y deciden optar por una lactancia mixta o artificial.

En nuestro caso, los resultados se invierten cuando analizamos lo que sucede a los 6 años. A esta edad, pese a que no son resultados significativos, la lactancia materna tanto de duración 6 meses como 3 meses, se comporta aumentando el riesgo de sibilancias recurrentes.

Existe en la literatura mucha controversia, y aparecen estudios que defienden que la lactancia materna continúa comportándose como un factor protector en esas edades, mientras que otros incluso abogan por lo contrario, o admiten un efecto diferencial en el caso de hijos de madres con antecedentes de atopía.

Silvers et al, defiende que la lactancia materna, particularmente la exclusiva, protege frente al asma más allá de los seis años, siendo este efecto más pronunciado a partir de los tres años en el caso de niños atópicos¹²⁵.

Por el contrario, Wright et al encuentran en los dos primeros años de vida la lactancia materna exclusiva disminuye las tasas de sibilancias recurrentes independientemente de la presencia de asma materno o de atopía. Sin embargo, en niños mayores de seis años la lactancia materna exclusiva es independiente de la prevalencia de sibilancias recurrentes, excepto en hijos de madres asmáticas en los que se asocia con un aumento de la Odds Ratio especialmente si el niño es atópico¹¹⁸.

En la misma línea, Guilbert et al, al analizar los efectos de la lactancia materna sobre la función pulmonar, concluyen que los niños en los que se introduce una fórmula artificial de modo temprano, presentan valores disminuidos en parámetros espirométricos en comparación con niños con lactancia materna exclusiva, y que además la relación entre la alimentación y la función pulmonar era diferente en función de los antecedentes maternos de asma o de atopía¹²⁶.

Por tanto, aunque no está claro el efecto protector de la lactancia materna a medio plazo, sí parece existir beneficio en los primeros años de vida y por tanto podría promoverse con el fin de disminuir la prevalencia de sibilancias en la edad preescolar.

8.2.4.3.3 Escolarización o asistencia a guardería

Los niños escolarizados presentan una mayor exposición a los agentes infecciosos y a consecuencia de los mismos, la asistencia a guarderías es un factor desencadenante de sibilancias recurrentes en la primera infancia. Sin embargo, esta tendencia se invierte en edades más tardías, tal y como muestra la bibliografía revisada.

Así por ejemplo, Midodzi et al refieren en un estudio que la asistencia a guarderías se comporta como un factor de riesgo para las sibilancias en etapas preescolares, no siendo así en la edad escolar¹³⁰, lo que también confirman otros autores como Rusconi²⁶⁰, o Ball¹²⁹.

En la misma línea, García-Marcos et al, consideran la asistencia a guarderías como uno de los factores de riesgo fundamentales para el desarrollo de sibilancias durante el primer año tanto en zonas desarrolladas como subdesarrolladas¹²⁰.

También en nuestro país, Pellegrini et al objetivan que la asistencia a guardería se relaciona con las sibilancias recurrentes en el primer año de vida, con una Odds Ratio de 1,71 (1,08- 2,72)¹¹⁹.

En nuestro estudio, tanto a la edad de tres años como de seis años, la escolarización o asistencia a guardería a edad menor de 24 meses se muestra protectora, pero sin alcanzar asociaciones significativas en ninguno de los casos.

8.2.4.4 Gravedad del episodio de bronquiolitis

En cuanto a la influencia de la gravedad del episodio inicial de bronquiolitis, no hemos encontrado una asociación con el desarrollo de sibilancias recurrentes tras el ajuste estadístico, probablemente por la baja incidencia de casos graves registrada en nuestra muestra, que obligó al análisis conjunto de casos graves y moderados.

La mayoría de estudios se centran en las bronquiolitis producidas por el virus respiratorio sincitial, que ha sido el más estudiado. En ellos se pone de manifiesto que, especialmente en edades mayores de 6 meses, el padecimiento de una bronquiolitis grave predispone al desarrollo de asma y sibilancias en la infancia y en la adolescencia. Se implican mecanismos inmunitarios, a través de una inducción de una respuesta inmune de tipo Th2 que da lugar a cambios inflamatorios en personas susceptibles y predispone al desarrollo de sibilancias y asma^{97,261}.

Estos datos son concordantes con los modelos animales en ratones que muestran que la infección en sí misma puede inducir el desarrollo de una respuesta Th2 y un fenotipo asma-like.

8.2.5 Índice Predictivo de Castro

Este índice es el más utilizado para intentar predecir el pronóstico de los niños con sibilancias recurrentes. Constituye una herramienta muy útil, porque las sibilancias en los niños son muy frecuentes y generan gran ansiedad en los padres sobre una probable evolución hacia asma.

En nuestro estudio hemos intentado analizar cómo se comporta este índice para intentar predecir la persistencia de las sibilancias a los 6 años en los niños en nuestra muestra

Cuando aplicamos este índice en nuestra población, se tuvieron en cuenta a aquellos pacientes que tuvieron un total de tres o más episodios de sibilancias previos a los tres años.

La sensibilidad es alta comparada con los valores de referencia del API¹⁴⁸. Resulta en comparación con los valores en otras poblaciones, menos útil cuando el índice es positivo, puesto que tan sólo en un 46% evolucionará a asma. Sin embargo, su valor predictivo negativo es cercano al que se obtiene en otras poblaciones y permite determinar que en el 92% de los casos en los que el índice sea negativo, las sibilancias no persistirán a los seis años.

Otro estudio similar al nuestro en el que también se pretendía analizar el comportamiento de este índice, en este caso en un hospital de Bogotá, para predecir el asma a los 5-6 años, los resultados que obtuvieron fueron los siguientes: sensibilidad 71,4%, especificidad 33%; valor predictivo positivo 23,8%²⁶².

La recogida de datos clínicos en base a la documentación del paciente no afecta a los criterios mayores del índice de Castro; sin embargo, si puede afectar a los criterios menores, ya que los pacientes en los que no se han realizado determinadas analíticas tendrán valores perdidos.

Por ejemplo la eosinofilia sanguínea es un criterio que únicamente puede confirmarse con una analítica, y no todos los pacientes tenían una analítica realizada. Esta circunstancia ha podido influir en los resultados obtenidos en nuestra muestra.

Al analizar estas limitaciones nos planteamos que quizá fuese interesante obtener otros parámetros clínicos en un índice predictivo que pudiesen recogerse tan sólo mediante entrevista clínica o exploración física para no precisar de pruebas complementarias y poder realizarlo en la misma consulta.

9 Conclusiones

1.-La hipoxemia, la polipnea y la gravedad, son las variables clínicas más fuertemente relacionadas con el riesgo de precisar una nueva asistencia posterior en el servicio de urgencias. La monitorización inicial de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno no se realiza de forma sistemática. Estaría indicado establecer su recogida de manera regular a cualquier lactante que acuda con signos y síntomas sugestivos de bronquiolitis aguda.

2.-El bajo peso al nacimiento y la lactancia artificial incrementan el riesgo de asistencia a urgencias tras un episodio de bronquiolitis aguda por patología respiratoria.

3.-El uso del salbutamol inhalado como tratamiento en los episodios de bronquiolitis es superior al que recomiendan actualmente las guías clínicas. Debería promoverse una indicación individualizada.

4.-La mitad de los pacientes con bronquiolitis presentan sibilancias a los tres años y en más de la cuarta parte éstas persisten hasta los seis años.

5.-La prevalencia de los factores clásicamente asociados a las sibilancias recurrentes en esta cohorte de pacientes (tabaquismo materno, lactancia artificial, escolarización en menores de 24 meses, y bajo peso al nacimiento) es superior a la descrita en la población general.

6.-Los factores más relacionados con el desarrollo de sibilancias a los tres años tras una bronquiolitis son los antecedentes maternos y paternos de atopia, seguidos, en menor medida, de los antecedentes maternos de asma. Otros factores asociados son el tabaquismo materno, la convivencia con un hermano mayor y el sexo masculino.

7.-A los seis años, la persistencia de las sibilancias está muy relacionada con los antecedentes maternos de atopia y de asma. Cualquier antecedente de asma en familiares de primer grado y la historia personal de dermatitis atópica también incrementan el riesgo, aunque con una menor influencia. Sin embargo, no se encuentra relación con los factores de riesgo externos modificables (tabaquismo lactancia y escolarización).

8.-El índice predictivo de Castro- Rodríguez presenta mayor utilidad para descartar recurrencia (valor predictivo negativo =92%) que para identificar a los niños con riesgo de padecer sibilancias recurrentes (valor predictivo positivo= 47%).

10 Bibliografía

1. Ochoa SC, Gonzalez de DJ. [Consensus conference on acute bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of the scientific evidence]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:222.
2. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;137:11-13.
3. Kieninger E, Regamey N. Rhinoviruses: markers of, or causative for, recurrent wheeze and asthma? *Eur Respir J*. 2012;39:238-239.
4. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774-1793.
5. Nebot MS, Teruel GC, Cubells CL, Sabadell MD, Fernandez JP. [Acute bronchiolitis clinical practice guideline: recommendations for clinical practice]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:208-210.
6. Mansbach JM, Emond JA, Camargo CA, Jr. Bronchiolitis in US emergency departments 1992 to 2000: epidemiology and practice variation. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21:242-247.
7. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003;131:867-872.
8. Lopez GA, Casado FJ, Martin Sobrino MA, Espinola DB, de la Calle CT, Serrano A, et al. [Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:116-122.
9. Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S179-S184.
10. Bueno CM, Calvo RC, Vazquez Alvarez MC, Parra CE, Molina AC, Rodrigo GG, et al. [Viral respiratory tract infections in the first six months of life]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:400-405.
11. Calvo C, Pozo F, Garcia-Garcia ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Perez-Brena P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:883-887.
12. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol*. 2007;79:1951-1958.
13. Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:874-879.

14. Blanco d, V, Eiros Bouza JM, Mayo IA, Bachillar Luque MR, Blanco d, V, Sanchez PA, et al. Respiratory syncytial virus infection: a decade of contributions. *Infez Med.* 2012;20:169-175.
15. Hervas D, Reina J, Hervas JA. Meteorologic conditions and respiratory syncytial virus activity. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:e176-e181.
16. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJ. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:801-805.
17. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S119-S126.
18. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1285-1289.
19. Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, Carquin J, Brodard V, Lina B, et al. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J Clin Virol.* 2006;35:463-466.
20. Friedlander SL, Busse WW. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:267-273.
21. Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:995-999.
22. Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, Burchell L, Sedgwick JB, Busse WW, et al. Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis.* 2002;185:734-743.
23. Kieninger E, Regamey N. Rhinoviruses: markers of, or causative for, recurrent wheeze and asthma? *Eur Respir J.* 2012;39:238-239.
24. Lemanske RF, Jr., Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest.* 1989;83:1-10.
25. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ.* 1995;310:1225-1229.
26. Lemanske RF, Jr., 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;116:571-577.
27. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de GR, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7:719-724.

28. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Brena P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:863-871.
29. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellan A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:458-464.
30. Kroll JL, Weinberg A. Human metapneumovirus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:447-453.
31. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:12891-12896.
32. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Soderlund-Venemo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol*. 2012;22:46-64.
33. Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and interferon-gamma response. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:605-610.
34. Brouard J, Freymuth F, Vabret A, Jokic M, Guillois B, Duhamel JF. [Viral co-infections in immunocompetent infants with bronchiolitis: prospective epidemiologic study]. *Arch Pediatr*. 2000;7 Suppl 3:531s-535s.
35. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:213-217.
36. Salvador GC, Moreno DA, Pinero JA, Alfayate MS, Iborra Bendicho MA. [Aetiology of bronchiolitis in hospitalised children in South-East Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:386-390.
37. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:700-706.
38. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S13-S18.
39. Pinero Fernandez JA, Alfayate MS, Menasalvas RA, Salvador GC, Moreno DA, Sanchez-Solis de QM. [Epidemiology, clinical features and medical interventions in children hospitalized for bronchiolitis]. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:391-396.

40. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010;125:342-349.
41. Wennergren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J*. 2001;18:1044-1058.
42. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med*. 2006;48:441-447.
43. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:474-496.
44. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:155-161.
45. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child*. 2000;82:327-332.
46. Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child*. 2001;84:31-34.
47. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140:543-546.
48. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354:847-852.
49. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Jr., Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:108-119.
50. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006;368:312-322.
51. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2008;122:1196-1203.
52. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115:e7-14.
53. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008;122:58-64.
54. Dornelles CT, Piva JP, Marostica PJ. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis. *J Health Popul Nutr*. 2007;25:336-343.

55. Chatzimichael A, Tsalkidis A, Cassimos D, Gardikis S, Tripsianis G, Deftereos S, et al. The role of breastfeeding and passive smoking on the development of severe bronchiolitis in infants. *Minerva Pediatr.* 2007;59:199-206.
56. Mansbach JM, Clark S, Christopher NC, LoVecchio F, Kunz S, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of bronchiolitis: predicting safe discharges from the emergency department. *Pediatrics.* 2008;121:680-688.
57. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr.* 1998;157:215-220.
58. Willson DF, Horn SD, Hendley JO, Smout R, Gassaway J. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. *Pediatrics.* 2001;108:851-855.
59. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1991;145:151-155.
60. Voets S, van BG, Hachimi-Idrissi S. Clinical predictors of the severity of bronchiolitis. *Eur J Emerg Med.* 2006;13:134-138.
61. Somech R, Tal G, Gilad E, Mandelberg A, Tal A, Dalal I. Epidemiologic, socioeconomic, and clinical factors associated with severity of respiratory syncytial virus infection in previously healthy infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45:621-627.
62. Unger S, Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis. *Pediatrics.* 2008;121:470-475.
63. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr.* 2009;155:728-733.
64. Duarte-Dorado DM, Madero-Orostegui DS, Rodriguez-Martinez CE, Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma.* 2013;50:1056-1061.
65. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, et al. Management of bronchiolitis in infants and children. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003;1-5.
66. Pavon D, Castro-Rodriguez JA, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:423-427.
67. Ferres MJ, Mangues Bafalluy MA, Farre RR, Julia BA, Bonal de FJ. [Subcutaneous adrenaline versus inhaled salbutamol in the treatment of childhood asthmatic crisis]. *An Esp Pediatr.* 1987;27:37-40.

-
68. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2005;115:878-884.
 69. Savon C, Goyenechea A, Valdivia A, Chacon D, Cancio R, Angel-Perez L, et al. Detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions by 24-well plate precentrifugation assay using a monoclonal antibody against F protein. *Arch Med Res*. 2000;31:93-96.
 70. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics*. 2004;114:874-877.
 71. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150:429-433.
 72. Yong JH, Schuh S, Rashidi R, Vanderby S, Lau R, Laporte A, et al. A cost effectiveness analysis of omitting radiography in diagnosis of acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:122-127.
 73. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113:1728-1734.
 74. Martinon-Torres F. Current treatment for acute viral bronchiolitis in infants. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1355-1371.
 75. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD006458.
 76. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD001266.
 77. Patel H, Platt RW, Pেকেles GS, Ducharme FM. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr*. 2002;141:818-824.
 78. Grimaldi M, Cornet B, Milou C, Gouyon JB. [Prospective regional study of an epidemic of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis]. *Arch Pediatr*. 2002;9:572-580.
 79. Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, Kesson A, Duncan G, Isaacs D. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Arch Dis Child*. 2004;89:363-367.
 80. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr*. 2012;161:1104-1108.

81. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD005189.
82. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics*. 2008;121:e1190-e1195.
83. Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 2008;122:e1249-e1255.
84. Khoshoo V, Ross G, Kelly B, Edell D, Brown S. Benefits of thickened feeds in previously healthy infants with respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:301-302.
85. Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD004873.
86. Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Chabernaude JL, et al. [Effects of nasal continuous positive airway pressure ventilation in infants with severe acute bronchiolitis]. *Arch Pediatr*. 2006;13:1397-1403.
87. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004878.
88. Figuls M, Gine-Garriga M, Granados RC, Perrotta C. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004873.
89. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 1996;97:137-140.
90. Shah PS, Ohlsson A, Shah JP. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003699.
91. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133-138.
92. Mallol J, Garcia-Marcos L, Sole D, Brand P. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65:1004-1009.
93. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA(2) LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66:458-468.

-
94. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S78-S86.
 95. Lorente F, Laffond E, Moreno E, Davila I. [Viral infection and asthma: immunologic mechanisms]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001;29:126-133.
 96. Jafri HS, Chavez-Bueno S, Mejias A, Gomez AM, Rios AM, Nassi SS, et al. Respiratory syncytial virus induces pneumonia, cytokine response, airway obstruction, and chronic inflammatory infiltrates associated with long-term airway hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis*. 2004;189:1856-1865.
 97. 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;161:1501-1507.
 98. Valkonen H, Waris M, Ruohola A, Ruuskanen O, Heikkinen T. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy*. 2009;64:1359-1365.
 99. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J*. 2012;39:396-402.
 100. Koponen P, Helminen M, Paasilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*. 2012;39:76-80.
 101. BOESEN I. Asthmatic bronchitis in children; prognosis for 162 cases, observed 6-11 years. *Acta Paediatr*. 1953;42:87-96.
 102. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:14-20.
 103. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349:1414-1422.
 104. 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;111:661-675.
 105. Robison RG, Singh AM. Chapter 11: the infant and toddler with wheezing. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33 Suppl 1:S36-S38.
 106. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36:280-290.
 107. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370:758-764.

-
108. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:429-436.
 109. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53:204-212.
 110. 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;115:1394-1400.
 111. Duijts L, Jaddoe VW, van der Valk RJ, Henderson JA, Hofman A, Raat H, et al. Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children: the Generation R Study. *Chest*. 2012;141:876-885.
 112. 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;129:735-744.
 113. Jaddoe VW, Verburg BO, de Ridder MA, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, et al. Maternal smoking and fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the generation R study. *Am J Epidemiol*. 2007;165:1207-1215.
 114. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:5-14.
 115. Breton CV, Byun HM, Wang X, Salam MT, Siegmund K, Gilliland FD. DNA methylation in the arginase-nitric oxide synthase pathway is associated with exhaled nitric oxide in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:191-197.
 116. Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr*. 2007;151:347-51, 351.
 117. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di SS, Faldella G, Silvestri M, et al. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum Dev*. 2013;89 Suppl 1:S51-S57.
 118. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 2001;56:192-197.
 119. Pellegrini-Belinchon J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, Garcia-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:164-171.

120. Garcia-Marcos L, Mallol J, Sole D, Brand PL. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:878-888.
121. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax*. 2009;64:604-609.
122. Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. *Pediatrics*. 2006;117:e787-e792.
123. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360:901-907.
124. 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;139:261-266.
125. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr*. 2012;160:991-996.
126. Guilbert TW, Stern DA, Morgan WJ, Martinez FD, Wright AL. Effect of breastfeeding on lung function in childhood and modulation by maternal asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:843-848.
127. Leme AS, Hubeau C, Xiang Y, Goldman A, Hamada K, Suzaki Y, et al. Role of breast milk in a mouse model of maternal transmission of asthma susceptibility. *J Immunol*. 2006;176:762-769.
128. Brew BK, Allen CW, Toelle BG, Marks GB. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25:507-518.
129. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343:538-543.
130. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology*. 2008;13:537-545.
131. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1239-1243.
132. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1084-1092.

-
133. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1992;136:1258-1268.
 134. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359:61-73.
 135. Lum S, Hoo AF, Dezateux C, Goetz I, Wade A, DeRooy L, et al. The association between birthweight, sex, and airway function in infants of nonsmoking mothers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2078-2084.
 136. Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB. The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:352-357.
 137. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski MS, Platts-Mills T, Lundback B, Ronmark E. Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children. *Pediatrics.* 2007;120:741-748.
 138. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy.* 2005;60:1280-1286.
 139. Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:282-289.
 140. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet.* 2002;359:1904-1908.
 141. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy.* 1994;24:522-529.
 142. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1253-1258.
 143. 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;354:541-545.
 144. Castro-Rodriguez JA. [Assessing the risk of asthma in infants and pre-school children]. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:453-456.
 145. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr.* 1986;109:776-780.
 146. Castro-Rodriguez 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;163:1344-1349.
147. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez 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;16:471-477.
148. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:212-216.
149. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. *Pediatrics*. 2009;123 Suppl 3:S131-S145.
150. Kuehni CE, Frey U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eur Respir J*. 2002;20:880-889.
151. Puig C, Friguls B, Gomez M, Garcia-Algar O, Sunyer J, Vall O. [Relationship between lower respiratory tract infections in the first year of life and the development of asthma and wheezing in children]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:514-521.
152. Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy*. 1999;54 Suppl 49:24-28.
153. Castro-Rodriguez 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;162:1403-1406.
154. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J*. 2003;22:767-771.
155. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland 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;63:8-13.
156. Caudri D, Wijga A, CM AS, 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;124:903-910.
157. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Jr., Sorkness C, Szeftler 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;25:286-310.
158. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies--wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr*. 2008;97:5-11.

159. Perez-Yarza EG, Sardon PO, Korta MJ. [Recurrent wheezing in three year-olds: facts and opportunities]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:369-382.
160. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1127-1135.
161. Ochoa SC, Gonzalez de DJ. [Management of acute bronchiolitis in spanish emergency wards: variability and appropriateness analysis (aBREVIA Do project)]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:167-176.
162. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25:1-17.
163. Garcia de Albeniz XA, Guerra-Gutierrez F, Ortega-Martinez R, Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA. [Smoking among a cohort of Spanish university graduates. The SUN Project]. *Gac Sanit*. 2004;18:108-117.
164. Flaherman VJ, Ragins AI, Li SX, Kipnis P, Masaquel A, Escobar GJ. Frequency, duration and predictors of bronchiolitis episodes of care among infants ≥ 32 weeks gestation in a large integrated healthcare system: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:144.
165. Hoo AF, Stocks J, Lum S, Wade AM, Castle RA, Costeloe KL, et al. Development of lung function in early life: influence of birth weight in infants of nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:527-533.
166. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med*. 2006;355:1682-1689.
167. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*. 2003;143:S112-S117.
168. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:458-465.
169. Houben ML, Bont L, Wilbrink B, Belderbos ME, Kimpen JL, Visser GH, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. *Pediatrics*. 2011;127:35-41.
170. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Respir Res*. 2008;9:78.

-
171. Luque Fernandez MA. [Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]]. *Gac Sanit.* 2008;22:396-403.
 172. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med.* 2002;96 Suppl B:S1-S7.
 173. Carraro S, Filippone M, Da DL, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: The earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 3:S3-S5.
 174. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E. [Tobacco smoking during pregnancy in Spain: an analysis according to years, autonomous communities and maternal characteristics]. *Med Clin (Barc).* 2005;124:86-92.
 175. Jimenez-Muro A, Samper MP, Marqueta A, Rodriguez G, Nerin I. [Prevalence of smoking and second-hand smoke exposure: differences between Spanish and immigrant pregnant women]. *Gac Sanit.* 2012;26:138-144.
 176. Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, Arshard SH, Matthews S, Ewart S. Long-term effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy, and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children. *J Asthma.* 2008;45:688-695.
 177. Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology.* 2003;8:266-285.
 178. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:483-490.
 179. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. Group Health Medical Associates. *J Pediatr.* 1991;118:207-214.
 180. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics.* 2007;119:1104-1112.
 181. Sinha A, Madden J, Ross-Degnan D, Soumerai S, Platt R. Reduced risk of neonatal respiratory infections among breastfed girls but not boys. *Pediatrics.* 2003;112:e303.
 182. Nafstad P, Jaakkola JJ, Hagen JA, Botten G, Kongerud J. Breastfeeding, maternal smoking and lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 1996;9:2623-2629.
 183. Cushing AH, Samet JM, Lambert WE, Skipper BJ, Hunt WC, Young SA, et al. Breastfeeding reduces risk of respiratory illness in infants. *Am J Epidemiol.* 1998;147:863-870.

-
184. Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:237-243.
 185. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129:e827-e841.
 186. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in the first year of life and illnesses of the upper and lower respiratory tract in children with a familial history of atopy. *Pediatrics.* 1999;104:495-500.
 187. Ochoa SC, Gonzalez de DJ. Management of acute bronchiolitis in emergency wards in Spain: variability and appropriateness analysis (aBREVIADo Project). *Eur J Pediatr.* 2012;171:1109-1119.
 188. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 1999;104:463-467.
 189. Garcia Garcia ML, Calvo RC, Quevedo TS, Martinez PM, Sanchez OF, Martin d, V, et al. [Chest radiograph in bronchiolitis: is it always necessary?]. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:219-225.
 190. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet.* 1998;351:404-408.
 191. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:119-126.
 192. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, Jr., McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1207-1214.
 193. Luginbuhl LM, Newman TB, Pantell RH, Finch SA, Wasserman RC. Office-based treatment and outcomes for febrile infants with clinically diagnosed bronchiolitis. *Pediatrics.* 2008;122:947-954.
 194. Bilavsky E, Shouval DS, Yarden-Bilavsky H, Fisch N, Ashkenazi S, Amir J. A prospective study of the risk for serious bacterial infections in hospitalized febrile infants with or without bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:269-270.
 195. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:322-324.
 196. Greenes DS, Harper MB. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:258-261.

197. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1996;129:390-395.
198. Weiss J, Annamalai VR. Discharge criteria for bronchiolitis patients. *Pediatrics*. 2003;111:445.
199. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care*. 1992;8:184-188.
200. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1990;117:633-637.
201. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1991;118:807-811.
202. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 1994;93:907-912.
203. Gonzalez de DJ, Ochoa SC. [Consensus conference on acute bronchiolitis (IV): Treatment of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:285.
204. Martinon-Torres F, Rodriguez NA, Martinon Sanchez JM. [Acute bronchiolitis: evaluation of evidence-based therapy]. *An Esp Pediatr*. 2001;55:345-354.
205. Ochoa SC, Gonzalez de DJ. Overuse of bronchodilators and steroids in bronchiolitis of different severity: Bronchiolitis-study of variability, appropriateness, and adequacy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013.
206. Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013;368:2286-2293.
207. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD003123.
208. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD004878.
209. Lopez RE, Hernandez-Sierra JF, Torres-Ruvalcaba BA, Martinez-Puente E, del CM-G. [Comparative clinical study of dexamethasone vs. nebulized salbutamol in acute bronchiolitis]. *Gac Med Mex*. 2007;143:189-192.
210. Mesquita M, Castro-Rodriguez JA, Heinichen L, Farina E, Iramain R. Single oral dose of dexamethasone in outpatients with bronchiolitis: a placebo controlled trial. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37:63-67.

211. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:997-1000.
212. Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Soyer O, Sackesen C, et al. Recurrent wheezing in the first three years of life: short-term prognosis and risk factors. *J Asthma*. 2013;50:370-375.
213. Angoulvant F, Jumel S, Prot-Labarthe S, Bellettre X, Kahil M, Smail A, et al. Multiple health care visits related to a pediatric emergency visit for young children with common illnesses. *Eur J Pediatr*. 2013;172:797-802.
214. Norwood A, Mansbach JM, Clark S, Waseem M, Camargo CA, Jr. Prospective multicenter study of bronchiolitis: predictors of an unscheduled visit after discharge from the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2010;17:376-382.
215. Pérez Cid L SJVBQCVDLGMGJCDAyc. La bronquiolitis grave en lactantes menores de seis meses es un factor de riesgo para las sibilancias recurrentes. *Rev Pediatr Aten Primaria* 15, 229-237. 5-9-2013.

Ref Type: Magazine Article

216. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003517.
217. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics*. 2006;117:425-432.
218. Hasselbalch H, Engelmann MD, Ersboll AK, Jeppesen DL, Fleischer-Michaelsen K. Breast-feeding influences thymic size in late infancy. *Eur J Pediatr*. 1999;158:964-967.
219. Ramos Fernandez JM, Cordon MA, Galindo ZR, Urda CA. [Validation of an acute bronchiolitis severity scale.]. *An Pediatr (Barc)*. 2013.
220. Hernando PM, Lopez-Herce CJ, Bellon Cano JM, Villaescusa JU, Santiago Lozano MJ, Sanchez GA. [Prognostic factors for bronchiolitis complications in a pediatric intensive care unit]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:27-33.
221. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child*. 1972;123:227-228.
222. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469-478.
223. Blasco Bravo AJ, Perez-Yarza EG, de MP, Bonillo PA, Diaz Vazquez CA, Moreno GA. [Cost of childhood asthma in Spain: a cost evaluation model based on the prevalence]. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:145-153.

-
224. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12:315-335.
225. Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de AN, Batlles-Garrido J, et al. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:659-666.
226. Onate VE, Perez-Yarza EG, Emparanza Knorr JI, Figueroa dIP, Sardon PO, Sota B, I, et al. [Current prevalence of asthma in schoolchildren in San Sebastian (Spain)]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:224-228.
227. Roman Pinana JM, Osona Rodriguez de TB, Figuerola MJ. [Prevalence of current asthma in Majorca. Value of a bronchial hyperresponsiveness test in combination with a questionnaire]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:229-234.
228. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-1307.
229. Mikalsen IB, Halvorsen T, Eide GE, Oymar K. Severe bronchiolitis in infancy: can asthma in adolescence be predicted? *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:538-544.
230. 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. *Heart Lung Circ*. 2014.
231. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:269-280.
232. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*. 2005;127:502-508.
233. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24:160-169.
234. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:176-181.
235. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2010;5:e10134.
236. Kurzius-Spencer M, Holberg CJ, Sherrill DL, Carrozzi L, Di PF, Baldacci S, et al. Segregation analysis of bronchial hyperresponsiveness in a general population in north Italy. *Am J Med Genet A*. 2004;125A:232-239.

-
237. Raby BA, Van SK, Celedon JC, Litonjua AA, Lange C, Weiss ST. Paternal history of asthma and airway responsiveness in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:552-558.
238. Jenkins MA, Hopper JL, Flander LB, Carlin JB, Giles GG. The associations between childhood asthma and atopy, and parental asthma, hay fever and smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7:67-76.
239. London SJ, James GW, Avol E, Rappaport EB, Peters JM. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology*. 2001;12:577-583.
240. Dold S, Wjst M, von ME, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1992;67:1018-1022.
241. Mattes J, Murphy VE, Powell H, Gibson PG. Prenatal origins of bronchiolitis: protective effect of optimised asthma management during pregnancy. *Thorax*. 2014;69:383-384.
242. Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA*. 1992;268:3437-3440.
243. Rubio RL, Gago RB, Almirall Collazo JJ, Bell HL, Fernandez FL. Comparative study of progesterone, estradiol and cortisol concentrations in asthmatic and non-asthmatic women. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1988;16:263-266.
244. Cortes AN, Martin Mateos MA, Plaza Martin AM, Giner Munoz MT, Piquer M, Sierra Martinez JI. Risk factors of developing asthma in children with recurrent wheezing in the first three years of life. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35:228-231.
245. Taveras EM, Camargo CA, Jr., Rifas-Shiman SL, Oken E, Gold DR, Weiss ST, et al. Association of birth weight with asthma-related outcomes at age 2 years. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:643-648.
246. Friguls B, Garcia-Algar O, Puig C, Figueroa C, Sunyer J, Vall O. [Perinatal exposure to tobacco and respiratory and allergy symptoms in first years of life]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:585-590.
247. Haberg SE, Stigum H, Nystad W, Nafstad P. Effects of pre- and postnatal exposure to parental smoking on early childhood respiratory health. *Am J Epidemiol*. 2007;166:679-686.
248. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I. Factors affecting bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *J Asthma*. 2008;45:730-734.
249. Suarez Lopez de Vergara RG, Galvan FC, Oliva HC, Aguirre-Jaime A, Vazquez MC. [Environmental tobacco smoke exposure in children and its relationship with the severity of asthma]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:35-42.

-
250. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: A systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol*. 2014.
251. Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr*. 2007;96:1030-1035.
252. Jurado D, Munoz C, Luna JD, Munoz-Hoyos A. Is maternal smoking more determinant than paternal smoking on the respiratory symptoms of young children? *Respir Med*. 2005;99:1138-1144.
253. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*. 2012;67:941-949.
254. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev*. 1996;18:188-204.
255. Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States. *Pediatrics*. 2004;113:e435-e439.
256. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:49-54, 54.
257. 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;114:755-760.
258. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Epton MJ, Pattemore PK, Ingham T, et al. Breastfeeding protects against adverse respiratory outcomes at 15 months of age. *Matern Child Nutr*. 2009;5:243-250.
259. Nwaru BI, Takkinen HM, Niemela O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:78-86.
260. Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, Piffer S, Lombardi E, Bonci E, et al. [Risk factors in the pre-, perinatal and early life (first year) for wheezing in young children]. *Epidemiol Prev*. 2005;29:47-51.
261. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-141.
262. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a

sample of preschoolers with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:1175-1181.

11 Anexos

11.1 Anexo I. Valoración de sibilancias recurrentes a los tres años

1) Datos

- Número de historia clínica:
- Número en la base de datos:
- Teléfono de contacto:

2) Episodio de bronquiolitis

- Fecha de diagnóstico:
- Gravedad:
- Ingreso:

3) Factores intrínsecos

- Fecha de nacimiento:
- Sexo: mujer/ varón
- Peso al nacimiento:
- Semanas de gestación:
- Edad materna al parto:
- Ingreso en neonatal Si/ No
- Motivo del ingreso en neonatal:
- Antecedentes personales de dermatitis atópica Si/No
- Alergia alimentaria Si/No

4) Factores familiares

- Asma en padre Si/No
- Asma en madre Si/No
- Asma en hermanos Si/No
- Atopia madre (rinitis o dermatitis) Si/No
- Atopia padre (rinitis o dermatitis) Si/No
- Atopia hermanos (rinitis o dermatitis) Si/No
- Número de hermanos y posición que ocupa entre los mismos

5) Factores externos modificables**5.1) Tabaco**

Tabaco materno gestacional (número de cigarros/día)

Tabaco paterno gestacional (número de cigarros/día)

Tabaco materno postnatal (número de cigarros/día)

Tabaco paterno postnatal (número de cigarros/día)

Tabaco ambiental Si/No

5.2) Lactancia

Lactancia materna exclusiva Si/No

Lactancia materna exclusiva duración en meses

Lactancia mixta desde el nacimiento Si/ No

Lactancia artificial desde el nacimiento Si/No

5.3) Escolarización o asistencia a guardería

Escolarización < 2 años: Si/No

Edad de escolarización en meses

6) Episodios de sibilancias posteriores

- Número de visitas a urgencias del hospital y fecha
- Número de visitas en Atención Primaria y fecha

11.2 Anexo II. Valoración de sibilancias persistentes a la edad de seis años.

1) **Datos**

Historia clínica:

Número en base datos:

Teléfono contacto:

2) Índice Predictivo de Castro (uno mayor o dos menores) SI / NO

Criterios **mayores**:

- Dermatitis atópica (< 3 años)
- Asma padre o madre

Criterios **menores**:

- Eosinofilia >4% (<3 años)
- Sibilancias independientemente de resfriados
- Rinitis alérgica (< 3 años)

3) Historia actual

¿Ha presentado algún episodio de sibilancias o crisis en los últimos 12 meses? SI/NO

¿Ha precisado salbutamol en los últimos 12 meses? SI/NO

¿Precisa en la actualidad tratamiento de mantenimiento para el asma?

11.3 Anexo III. Valoración de asistencias posteriores en un periodo de tres años

- Número de historia clínica
- Número base de datos
- Visitas urgentes al Servicio de urgencias de Pediatría del Hospital Marqués de Valdecilla. Fechas