

Sibilancias recurrentes en menores de tres años: evidencias y oportunidades

E.G. Pérez Yarza, O. Sardón Prado y J. Korta Murua

Unidad de Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

El grupo de niños menores de 3 años presenta una elevada incidencia y prevalencia de episodios de sibilancias recurrentes, con distintos subgrupos que expresan diferentes respuestas inflamatorias ante agentes desencadenantes diversos, subgrupos que difieren en etiopatogenia e inmunopatología. Los métodos diagnósticos de los que se dispone en la actualidad (óxido nítrico exhalado a respiraciones múltiples, óxido nítrico en el condensado de aire exhalado, esputo inducido, lavado broncoalveolar y biopsia endobronquial) permiten identificar el patrón inflamatorio y realizar un tratamiento que resulte más eficaz y más seguro.

Se revisan las distintas opciones terapéuticas, entre las que se incluyen los glucocorticoides inhalados cuando el fenotipo inflamatorio es eosinofílico y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos cuando el fenotipo inflamatorio es de predominio neutrofílico.

De acuerdo con las recomendaciones actuales, tanto el diagnóstico como la terapia iniciada en los niños de esta edad deben revisarse regularmente, de tal modo que si el beneficio no está claro, el tratamiento debe suspenderse y considerar un diagnóstico o tratamiento alternativo. El inicio del tratamiento deberá ser determinado en función de la intensidad y de la frecuencia de los síntomas, con el objetivo de disminuir la morbilidad y aumentar la calidad de vida del paciente.

Palabras clave:

Sibilancias recurrentes. Asma del lactante. Glucocorticoides inhalados. Antileucotrienos. Preescolares.

RECURRENT WHEEZING IN THREE YEAR-OLDS: FACTS AND OPPORTUNITIES

The 3 year-old group of children has an increased incidence and prevalence of recurrent wheezing episodes. There are different subgroups, who give different inflammatory responses to different triggering agents, and subgroups that differ in aetiopathology and immunopathology.

Current diagnostic methods (exhaled nitric oxide in multiple breaths, nitric oxide in exhaled air condensate, induced sputum, broncho-alveolar lavage and endobronchial biopsy), enable the inflammatory pattern to be identified and to give the most effective and safe treatment.

The various therapeutic options for treatment are reviewed, such as inhaled glucocorticoids when the inflammatory phenotype is eosinophilic, and leukotriene receptor antagonists, when the inflammatory phenotype is predominantly neutrophilic.

In accordance with the current recommendations, for the diagnosis as well as for the therapy initiated in children of this age, they must be regularly reviewed, so that if the benefit is not clear, the treatment must be stopped and an alternative diagnosis and treatment considered. The start of treatment should be determined depending on the intensity and frequency of the symptoms, with the aim of decreasing morbidity and increasing the quality of life of the patient.

Key words:

Recurrent wheezing. Infant asthma. Inhaled glucocorticoids. Antileukotrienes. Pre-school children.

INTRODUCCIÓN

El III Consenso Pediátrico Internacional¹ definió en 1998 el "asma del lactante" 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 frecuentes. Esta definición, conceptualmente estratégica, mantiene su actualidad (consenso PRACTALL, 2008)², ya que incluye la expresión de la enfermedad (sibilancias, tos), la recurrencia de los episodios (tres o más) y la ausencia de otras afecciones (sibilancias y tos no suponen asma)³.

Correspondencia: Dr. E.G. Pérez-Yarza.

Unidad de Neumología Infantil. Hospital Donostia.

P.º Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. España.

Correo electrónico: eduardo.gonzalezperez-yarza@osakidetza.net

Recibido en julio de 2008.

Aceptado para su publicación en julio de 2008.

En relación con estas últimas, la radiografía simple de tórax, el test del sudor, las pruebas alérgicas, las inmunoglobulinas (Ig), en especial la IgE, la tomografía computarizada (TC) pulmonar, la pH-metría esofágica, la fibrobroncoscopia, etc., permitirán descartar otras enfermedades que presentan los síntomas del asma en menores de 3 años de edad, como son las malformaciones pulmonares, vasculares, cardiopatías congénitas, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, displasia broncopulmonar y otras neumopatías intersticiales, bronquiolitis obliterante, aspira-

ciones por reflujo gastroesofágico, cuerpos extraños, tuberculosis pulmonar y otras infecciones, etc. (tabla 1).

BASES DEL TRATAMIENTO: FENOTIPOS EPIDEMIOLÓGICOS E INMUNOPATOLOGÍA

La mayoría de los estudios epidemiológicos longitudinales consideran el asma como una enfermedad inflamatoria heterogénea con diferentes fenotipos y expresión clínica, y esta disparidad se relaciona con la edad, el sexo, la genética y la exposición ambiental. El conocimiento de la existencia de diversos fenotipos en el asma, con independencia de la edad^{4,5}, amplía el concepto de la enfermedad como síndrome y abre el debate a las modificaciones en las intervenciones terapéuticas.

En general se distinguen tres fenotipos epidemiológicos en lactantes según los datos obtenidos a partir de la cohorte de Tucson⁶⁻⁸ (tabla 2). Además, un nuevo fenotipo se ha relacionado con el sexo femenino y la adolescencia, ajeno al contexto de esta revisión⁹.

Niños con sibilancias precoces transitorias

Presentan, en el primer año de edad, episodios de sibilancias recurrentes que se normalizan antes de los 3-5 años¹⁰, con independencia de las intervenciones terapéuticas realizadas. Por lo general no tienen antecedentes familiares de asma ni sensibilización alérgica. Se ha descrito la existencia de una función pulmonar anormal al nacimiento (medidas mediante espirometría parcial forzada, V_{máx}FRC), análisis del asa flujo-volumen a respiración corriente (t_{PTF}/t_E) o pletismografía corporal antes de los 3 años de edad, con *software* adecuado para medir las resistencias específicas de la vía aérea (sRaw) sin interrumpir el flujo aéreo¹¹. Esta función pulmonar anormal persiste durante años¹².

Los niños con sibilancias precoces transitorias también presentan asociadas otras variables, como son la prematuridad, el sexo masculino, el contacto con hermanos y otros niños en la guardería, el tabaquismo durante el embarazo y la exposición posnatal al humo del tabaco¹³.

Niños con sibilancias no atópicas

El cuadro se inicia antes del año de edad y los episodios se prolongan más allá de los 3-5 años. El comienzo de la clínica se relaciona con infecciones virales, y destacan el rinovirus (RV)¹⁴ y el virus respiratorio sincitial (VRS)¹⁵, además de metaneumovirus humano (hMP)¹⁶. A diferencia del grupo anterior, la función pulmonar es normal en el momento del nacimiento y se deteriora posteriormente¹⁷. Se ha descrito la existencia de hiperrespuesta bronquial a la metacolina y se asume que en este grupo podría existir una respuesta exagerada del sistema inmunitario, junto con alteraciones histológicas o funcionales de las vías aéreas¹⁸.

Este fenotipo expresa menos gravedad, persistencia y prevalencia que el asma atópica clásica, sobre todo en

TABLA 1. Exploraciones relacionadas con el diagnóstico diferencial

Prick test/IgE total y específicas (aeroalérgenos y alérgenos alimentarios)	Atopia
Radiografía de tórax	Malformaciones congénitas, bronquiectasias, enfermedad pulmonar crónica, adenopatías
Esofagograma	Compresiones extrínsecas (anomalías vasculares)
TC pulmonar	Bronquiectasias, malformaciones congénitas o adquiridas
pH-metría	Reflujo gastroesofágico
Fibrobroncoscopia	Malformaciones de VAS, cuerpo extraño, signos inflamatorios macroscópicos, patrón inflamatorio (LBA, biopsia) y remodelado (biopsia)
Test del sudor	Fibrosis quística
Inmunoglobulinas	Inmunodeficiencias
Cepillado nasal	Discinesia ciliar primaria

IgE: inmunoglobulina E; LBA: lavado broncoalveolar; VAS: vía aérea superior.

TABLA 2. Fenotipos epidemiológicos de lactantes con sibilancias recurrentes según datos de la Cohorte de Tucson

Fenotipo sibilancias (%)	Edad (años)			
	< 3	6	11-13	16
Sibilancias precoces transitorias (60%)				
Sibilancias	+	-	-	-
Función pulmonar anormal	+	+	+	+
HRB/variabilidad PEF	?	?	-	-
Sibilancias persistentes no atópicas (20%)				
Sibilancias	+	+	-	-
Función pulmonar anormal	-	+	+	+
HRB/variabilidad PEF	+	?	-	-
Sibilancias persistentes atópicas (20%)				
Sibilancias	-	+	+	+
Función pulmonar anormal	-	+	+	+
HRB/variabilidad PEF	-	+	+	+

HRB: hiperrespuesta bronquial; PEF: pico de flujo espiratorio.

países desarrollados, en relación con los cuales García-Marcos et al¹⁹ han comunicado que al menos el 40% de los escolares asmáticos no son atópicos.

Niños con sibilancias persistentes atópicas

Se manifiestan a partir del primer año de edad y tienen antecedentes personales de atopia (IgE elevada, eosinofilia en sangre periférica, dermatitis atópica, alergia alimentaria) y/o antecedentes familiares en primer grado (asma, alergia alimentaria, dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergia medicamentosa, etc.). La función pulmonar es normal en el momento del nacimiento pero, en general, se deteriora de forma significativa antes de los primeros 6 años de vida, se prolonga a lo largo de los 18 años y puede no recuperarse en la vida adulta²⁰. Se ha descrito la existencia de hiperrespuesta bronquial en este grupo, y se ha considerado que la sensibilización alérgica precoz incrementa el riesgo de la morbilidad obstructiva e inflamación de la vía aérea e implica un mayor riesgo de deterioro de la función pulmonar²¹.

Recientemente, Spycher et al²² han estudiado una cohorte de 1.650 casos de menores de 5 años y los han observado hasta los 18 años. Mediante el análisis de clases latentes, han descrito tres fenotipos de lactantes con sibilancias (niños con sibilancias atópicas persistentes, niños con sibilancias persistentes no atópicas y niños con sibilancias virales transitorias) y dos fenotipos en relación con la tos (tos persistente y tos transitoria). La principal diferencia con los fenotipos descritos en la cohorte de Tucson se encuentra en el grupo de los niños con sibilancias precoces transitorias. Han comunicado que en este grupo, de acuerdo con lo publicado por Lau et al, no

existía una función pulmonar anormal en el momento del nacimiento. Las sibilancias se asociaban únicamente a las infecciones virales, el FEV_{0,5} era igual al grupo control y la hiperrespuesta bronquial era algo superior a la obtenida en niños sanos. Además, han sugerido la posibilidad de que los niños con sibilancias virales transitorias y los que presentan sibilancias persistentes no atópicas formen parte de un mismo grupo en la edad adulta, equivalente al asma intrínseca clásica del adulto.

Actualmente no se dispone de marcadores biológicos sensibles y específicos que permitan distinguir a los lactantes con sibilancias recurrentes que van a ser futuros asmáticos atópicos y que son, además, los que habiendo nacido con una función pulmonar normal presentarán un deterioro irreversible de ésta en los primeros 5 años de la vida. Asimismo, son los que presentarán una mayor persistencia y gravedad de la enfermedad, así como un número superior de recaídas.

Para identificar a este grupo de lactantes, Castro-Rodríguez et al²³ propusieron el índice predictivo de asma (IPA) (tabla 3). Los lactantes con más de tres episodios de sibilancias o bronquitis obstructivas al año, durante los primeros 3 años de vida, que además cumplieran con un criterio mayor o dos criterios menores, fueron denominados IPA positivos. Dichos lactantes tienen una sensibilidad del 16%, una especificidad del 97%, un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 68%, para desarrollar asma. Además, los lactantes con un IPA positivo tuvieron siete veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar que aquellos con un índice negativo (*odds ratio* [OR] = 7,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,5-14,1).

TABLA 3. Índice predictivo de asma (IPA) para lactantes con sibilancias recurrentes

	IPA original (Castro Rodríguez et al ²³)	IPA modificado (Guilber et al ²⁴)	IPA modificado (Piippo-Savolainen et al ²⁶)
Criterios mayores	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los primeros 3 años de vida	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los primeros 3 años de vida Sensibilización alérgica a más de un neumalérgeno	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los primeros 3 años de vida y/o alergia alimentaria Tabaquismo familiar*
Criterios menores	Diagnóstico médico de rinitis alérgica en los primeros 3 años de vida Sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros 3 años de vida Eosinofilia periférica igual o superior al 4% en los primeros años de vida	Alergia alimentaria a leche, huevo o cacahuete Sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros 3 años de vida Eosinofilia periférica igual o superior al 4% en los primeros años de vida	Sensibilización alérgica a neumalérgenos** Sibilancias asociadas a virus distintos del VRS en los primeros 3 años de vida Eosinofilia periférica igual o superior al 4% en los primeros años de vida

*Sobre todo tabaquismo materno.

**También se considera criterio menos un Prick test positivo e IgE específica en sangre periférica.
VRS: virus respiratorio sincitial.

Dada la dificultad para diagnosticar la rinitis alérgica en niños pequeños, Guilbert et al²⁴ han modificado el IPA, añadiendo la sensibilización a uno o más neuroalérgenos como criterio mayor, y la alergia alimentaria al huevo, a la leche o a los frutos secos como criterio menor (tabla 3). Del mismo modo, Goksor et al²⁵ han estudiado 101 casos menores de 2 años de edad, hospitalizados por sibilancias, y han comunicado que la exposición al humo del tabaco, tanto prenatal como posnatal, aumenta el riesgo de desarrollar asma entre los 17 y 20 años de edad, con una OR de 3,5 (IC del 95 %, 1,1-11,3) y de 3,4 (IC del 95 %, 1,2-10,1), respectivamente. También Piippo-Savalainen et al²⁶ han observado que el tabaquismo familiar, y en especial el tabaquismo materno, son un criterio mayor en el índice predictivo de asma de lactantes con sibilancias recurrentes (tabla 3).

Tradicionalmente el asma se considera en niños mayores como una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, inducida por eosinófilos y mediada por Th2, por interleucina 4 (IL-4) e IL-5²⁷. Sin embargo, al estudiar la respuesta inflamatoria de las vías aéreas en menores de 3 años, mediante lavado broncoalveolar (LBA)²⁸ y esputo inducido, se han observado patrones inflamatorios no eosinofílicos que representan el 50% del asma en niños, independientemente de la edad²⁹; predomina el patrón neutrofílico, después los patrones mixtos (neutrófilo y eosinófilo) y, finalmente, el paucigranulocítico. Diversos estudios sugieren que dichos subgrupos inflamatorios pudieran diferir en su etiopatogenia, inmunopatología y, por tanto, en la respuesta al tratamiento clásico con glucocorticoides inhalados (GCI)³⁰. Bourgeois et al³¹ han estudiado el patrón inflamatorio mediante LBA en 83 lactantes con edades comprendidas entre 4 y 32 meses, encontrando un aumento de la celularidad en los lactantes con sibilancias a expensas de neutrófilos en comparación con los controles, tanto en porcentaje ($9 \pm 12,1$ frente a $2,1 \pm 2,2\%$; $p < 0,05$), como en valores absolutos ($43,2 \pm 81,6$ frente a $7,9 \pm 11,8 \times 10^3/\text{ml}$; $p < 0,05$). La tasa de neutrófilos fue mayor en los lactantes que presentaban episodios graves de sibilancias. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas en el patrón eosinofílico en comparación con controles sanos ($0,09 \pm 0,27$ frente a $0,08 \pm 0,25\%$).

En la fase inicial de las infecciones virales y bacterianas en lactantes con sibilancias, se ha descrito un incremento de neutrófilos, IL-8, IL-1 β y leucotrieno B₄^{32,33} en las vías aéreas. En ausencia de infección respiratoria, también se ha comunicado³⁴, aunque en menor medida, un aumento significativo en el número de macrófagos, mastocitos, neutrófilos, leucotrieno B₄, leucotrieno E₄, prostaglandina E₂ (PGE₂) y 15-hidroxicicosatetraenoico (15-HETE). Además, en lactantes con sibilancias asociadas con infecciones virales, se ha descrito un incremento de la L-selectina con disminución subsiguiente de la CD61 y activación posterior de la inflamación neutrofílica³⁵. Por tanto, el patrón inflamatorio predominante en

menores de 3 años de edad sería intermitente, agudo y neutrofílico, a diferencia del patrón eosinofílico crónico de los niños mayores atópicos.

Otro hallazgo de gran interés es que los fenotipos inflamatorios pueden mantenerse independientes en el tiempo, coexistir en un mismo individuo o cambiar a lo largo de la evolución de la enfermedad, dependiendo de las interacciones entre genes y medio ambiente. La identificación del fenotipo predominante en cada fase de la enfermedad, entendida como síndrome, facilitaría la elección del tratamiento idóneo para cada individuo y, por tanto, una mejor respuesta a éste³⁶. Sin embargo, continuamos sin saber cuándo y por qué se produce el cambio de fenotipo en un mismo individuo, desde el patrón inflamatorio intermitente y neutrofílico de la edad preescolar, al crónico y eosinofílico con cambios estructurales de la pared bronquial, característicos de la adolescencia y la edad adulta.

Saglani et al³⁷ han estudiado mediante LBA y biopsia la respuesta inflamatoria en preescolares con episodios graves de sibilancias recurrentes y encontraron un incremento significativo en el grosor de la lámina reticular de la membrana basal del epitelio respiratorio (media = $4,6 \mu\text{m}$; rango, 2,9-8) en comparación con controles sanos (media = $3,8 \mu\text{m}$; rango, 2,5-7), en casos con una edad media de 29 meses. Sin embargo, no encontraron correlación significativa con la atopia, la edad, la inflamación eosinofílica y las infecciones por virus. Otros autores³⁸ han comunicado, también en preescolares, la existencia de una pérdida en la estabilidad del epitelio respiratorio con aumento de su fragilidad y de la angiogénesis, así como un incremento máximo de la membrana basal a la edad de 5 años³⁹.

Por tanto, sería razonable pensar que durante los primeros 3 años de vida existiría la oportunidad de intervenir de forma estratégica sobre este síndrome, con el objetivo de minimizar las lesiones sobre la función pulmonar, que ya existen a la edad de 6 años y persisten después, y a nivel inmunopatológico, disminuyendo la inflamación y, por tanto, el remodelado subsiguiente de las vías respiratorias. Sin embargo, el remodelado parece ser la consecuencia de una inflamación crónica de las vías respiratorias y de un funcionamiento inadecuado del sistema inmunitario del propio individuo, que ocurre en diferentes grados y en distintos períodos de la evolución de estos procesos, probablemente en relación, de nuevo, con la interacción de factores genéticos y medioambientales (exacerbaciones respiratorias, infecciones virales, tabaquismo, etc.)⁴⁰.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PATRÓN INFLAMATORIO

Óxido nítrico exhalado

El óxido nítrico (NO) exhalado es un marcador subrogado de inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Se

sintetiza a partir de dos isoformas de la enzima NO sintetasa: una constitucional (c-NOS) (neuronal y endotelial) y una inducible (i-NOS). Los valores de esta última se correlacionan con los valores de NO exhalado. En numerosos estudios se describe un incremento de la fracción exhalada del NO (FE_{NO}) en adultos y en niños asmáticos, y una asociación estrecha con la inflamación eosinofílica, medida en la mucosa de las vías aéreas de dichos pacientes⁴¹. Dada su alta capacidad distintiva, se utiliza como complemento de la función pulmonar en el diagnóstico de la enfermedad⁴². Asimismo, se ha utilizado en la monitorización del tratamiento con GCI en niños asmáticos^{43,44}, por su alta sensibilidad para detectar cambios en respuesta a las dosis recibidas y para detectar el deterioro de la función pulmonar, aun en ausencia de síntomas respiratorios^{45,46}.

En niños menores de 3 años, la medida de la FE_{NO} puede realizarse mediante sistemas *on-line* y *off-line*, de acuerdo con las recomendaciones publicadas por la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) en el año 2005⁴⁷. La medición de la FE_{NO} *on-line* en niños preescolares, con respiraciones múltiples (a respiración corriente) y sin sedación, es posible gracias a las técnicas de imagen y animación para la motivación de los niños pequeños; si ello no es posible, se precisa sedación (con hidrato de cloral) o sueño posprandial, para mantener flujos espiratorios próximos a 50 ml/s. Buchvald et al⁴⁸ han documentado la posibilidad de realizar mediciones *on-line* válidas de la FE_{NO} con respiraciones múltiples y a flujo constante (40-60 ml/s), mediante ajuste continuo de las resistencias espiratorias durante la exhalación, a través de restrictores automáticos del flujo. El tiempo de exhalación requerido para un flujo de 50 ml/s fue de aproximadamente 1 s. Otros investigadores han comunicado la posibilidad de realizar la restricción del flujo de forma manual⁴⁹. Recientemente, Daniel et al⁵⁰ han comunicado la posibilidad de determinar la FE_{NO} a respiraciones múltiples mediante mascarilla facial, tanto *on-line* como *off-line*, en niños de 2 a 7 años, con muy buenos resultados.

Los datos obtenidos con el sistema *on-line* en niños preescolares a respiraciones múltiples concuerdan con los obtenidos mediante el método *on-line* a respiración única en pacientes escolares. De este modo, se propone utilizar la FE_{NO} como parámetro no invasivo en el seguimiento de la gravedad y la actividad de la enfermedad en niños preescolares con sibilancias recurrentes⁵¹.

Óxido nítrico en el condensado del aire exhalado

Se trata de una técnica novedosa y no invasiva en desarrollo. Los principales objetivos de analizar el condensado del aire exhalado son, por una parte, obtener información fiable y segura del revestimiento líquido de las vías respiratorias y, por otra, obtener evidencias sobre el tipo de patrón inflamatorio, alteraciones en el equilibrio

ácido-base y del patrón de estrés oxidativo de las distintas enfermedades de las vías respiratorias⁵². En este contexto se han estudiado numerosos marcadores inflamatorios como son citocinas, leucotrienos, isoprostanos y prostaglandinas.

Ratnawati et al⁵³ han estudiado a 92 niños de edades comprendidas entre 6 y 18 años y determinaron la FE_{NO} y el NO en el condensado de aire exhalado. Sus resultados demuestran que tanto la FE_{NO} como el NO en el condensado del aire exhalado son significativamente superiores en los pacientes afectados de asma que en los atópicos y que en los sujetos sanos. Asimismo han comunicado una correlación significativa entre ambas técnicas, sin ser intercambiables ni sustituibles, pero se requiere un mayor número de estudios en lactantes^{54,55}. La determinación del NO en el condensado del aire exhalado ha sido estandarizada recientemente por la ATS y la ERS^{56,57}, y es posible su determinación en lactantes con sibilancias recurrentes⁵⁸.

Espujo inducido

Con esta técnica se pretende obtener una muestra significativa de mucosidad bronquial para analizar parámetros inflamatorios, alérgicos en niños asmáticos, y microbiológicos en enfermedades infecciosas. El estudio del recuento celular en las secreciones bronquiales a través del espujo inducido puede ser de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento de sujetos con tos crónica, sibilancias recurrentes y/o asma. En estos procesos, la presencia de eosinofilia en el espujo (asma con fenotipo eosinofílico) suele permitir que se prediga una buena respuesta clínica al tratamiento con GCI, mientras que su ausencia indicaría una respuesta menos adecuada a dicho tratamiento (asma con fenotipo no eosinofílico). En pacientes con asma de control difícil y patrón eosinofílico ayuda a determinar si la dosis de GCI es suficiente y a determinar la correcta cumplimentación del tratamiento⁵⁹. Así, la persistencia de una inflamación eosinofílica mantenida en el tiempo pasa a ser un marcador de asma no controlada^{60,61}. Además, algunos estudios han podido establecer una cierta correlación entre eosinofilia o neutrofilia y la gravedad de la enfermedad, lo cual resulta muy interesante para el tratamiento⁶².

La técnica del espujo inducido ha demostrado tener una rentabilidad diagnóstica similar a la del LBA, pero con una menor agresividad y mayor facilidad de realización. Se trata de una técnica fiable y segura que en general se recomienda en niños mayores de 6 años, aunque existen estudios realizados en lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes en los que se ha obtenido la muestra mediante la expectoración inducida en los pacientes que eran capaces de colaborar^{63,64}, o mediante la aspiración a través de la orofaringe o la nasofaringe⁶⁵. Lex et al⁶⁶ estudiaron a 27 niños de edades comprendidas entre 5 y 15 años diagnosticados de asma grave y deter-

minaron la FE_{NO} , realizaron esputo inducido y fibrobroncoscopia con LBA y biopsia endobronquial posterior. Encontraron una discreta asociación entre el recuento de eosinófilos en el esputo inducido y el LBA ($r = 0,45$; $p = 0,045$) y la FE_{NO} ($r = 0,42$; $p = 0,049$). Además, han comunicado la existencia de una asociación entre la FE_{NO} y el recuento de eosinófilos en el LBA ($r = 0,54$). Sin embargo, no hubo correlación entre la eosinofilia obtenida por LBA y la obtenida mediante biopsia endobronquial, probablemente debido a que estudian el patrón inflamatorio en distintos niveles. El valor predictivo positivo (VPP) para detectar un elevado número de eosinófilos en el LBA al obtener un recuento de eosinófilos superior al 2,5% en el esputo inducido fue del 75% y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 63%. Además, el VPP para detectar eosinofilia en el LBA era del 100% si la FE_{NO} era superior a 23 ppb y el recuento de eosinófilos en el esputo era superior al 2,5%. Por tanto, se ha propuesto al esputo inducido como una técnica no invasiva, fiable y segura de monitorización de inflamación eosinofílica en las distintas enfermedades respiratorias.

Lavado broncoalveolar

El LBA es una técnica estandarizada que permite la recuperación de componentes celulares y no celulares de la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior. En general se realiza a través de fibrobroncoscopia (LBA broncoscópico)⁶⁷. En niños, esta técnica se ha visto limitada durante años por el inadecuado tamaño de los fibrobronoscopios disponibles en relación con el calibre de las vías aéreas de los niños de menor edad y por su mayor grado de agresividad, cuando se utilizaba bajo anestesia general⁶⁸. Sin embargo, los nuevos fibrobronoscopios flexibles y rígidos, así como los nuevos procedimientos de sedación-analgésia, han favorecido su utilización en cualquier niño, sea cual sea su edad o condición^{69,70}.

FUNCIÓN PULMONAR

Espirometría parcial forzada

Los lactantes son incapaces de realizar una maniobra de espiración forzada necesaria para la espirometría clásica y, por tanto, se recurre a la aplicación de una presión negativa en la boca (aspiración torácica forzada) o a realizar una compresión torácica externa (espiración parcial forzada). En general, la maniobra de espiración forzada se inicia al final de una inspiración normal mediante la compresión externa del tórax a través de una chaquetilla inflable y bajo sedación (*tidal rapid thoraco-abdominal compression*, RTC)^{71,72}. Posteriormente, se ha descrito una modalidad que consiste en realizar una insuflación rápida previa, con el objetivo de alcanzar un volumen cercano a la capacidad pulmonar total (TLC) y posteriormente se realiza la compresión toracoabdominal para al-

canzar el volumen residual (VR), de forma similar a lo que ocurre en la espirometría forzada clásica (*raised volume rapid thoraco-abdominal compression technique*, RVRTC)⁷³. De esta forma, pueden evaluarse variables similares a las obtenidas con la espirometría forzada en niños mayores como la capacidad vital forzada (FVC) y los volúmenes espiratorios forzados ($FEV_{0,4}$, $FEV_{0,5}$, $FEV_{0,75}$ y FEV_1), además de la morfología e índices de la curva flujo-volumen obtenida.

En lactantes pequeños, la espiración puede ser inferior a 1 s; por tanto, no podrían calcularse la FVC ni el FEV_1 , y en ese caso se recomienda⁷⁴ la determinación del $FEV_{0,4}$, $FEV_{0,5}$ y del $FEV_{0,75}$. Asimismo, están adquiriendo mayor relevancia los flujos espiratorios al 50, al 75 y al 85% de la FVC (FEF_{50} , FEF_{75} y FEF_{85}), así como el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC (FEF_{25-75}), y se ha considerado que el FEF_{50} es el parámetro más relevante para establecer la normalidad de la función pulmonar⁷⁵.

Distintos autores han comparado ambas técnicas en lactantes con sibilancias y afectados de fibrosis quística, y han encontrado una mayor sensibilidad distintiva de la RVRTC respecto de la RTC para determinar la disminución en los parámetros obtenidos por función pulmonar ($FEV_{0,5}$, FEF_{75} , FEF_{25-75})^{76,77}. Así, esta técnica se utiliza con buenos resultados para analizar la función pulmonar en lactantes sanos, en lactantes con bronquiolitis, bronquitis con sibilancias, fibrosis quística y displasia broncopulmonar, en las que son capaces de detectar alteraciones más leves y sutiles que pueden pasar inadvertidas con las técnicas habituales⁷⁸⁻⁸⁰.

Pletismografía corporal total

En los lactantes las vías aéreas son pequeñas, las resistencias son elevadas y la conductancia específica es baja. Estas características se modifican con el crecimiento y con el aumento del diámetro relativo de las vías respiratorias⁸¹.

La pletismografía corporal total mide el volumen de gas intratorácico y determina la capacidad residual funcional (FRC), las resistencias de la vía respiratoria (R_{aw}), la resistencia específica (sR_{aw}), la conductancia (G_{aw}) y la conductancia específica (sG_{aw}). La resistencia pulmonar total engloba las resistencias de la pared torácica (R_w), del tejido pulmonar (R_{int}) y de las vías aéreas (R_{aw}). La R_{aw} es un parámetro reproducible de obstrucción de las vías aéreas y también la morfología de la curva obtenida proporciona información sobre la localización de la obstrucción. La técnica ha sido adaptada para el lactante y preescolar no colaborador, que no es capaz de realizar la inspiración ni la espiración máximas necesarias para determinar la TLC ni el VR. La ERS y la ATS⁸² han publicado la estandarización y las recomendaciones de la pletismografía en lactantes, que permiten la determinación de la FRC, sR_{aw} y sG_{aw} .

Asimismo, se han comunicado valores de normalidad de VR, FRC y TLC, que son especialmente útiles cuando se repiten en un mismo individuo a lo largo del tiempo, aunque pueden ser específicos de la población y del equipo utilizado, por lo que se recomienda obtener parámetros de normalidad en cada laboratorio⁸³. En lactantes pequeños no colaboradores continúa siendo necesaria la sedación, aunque se ha descrito la posibilidad de la determinación de la sR_{aw} , incluso en niños a partir de los 2 años⁸⁴⁻⁸⁶, mediante fórmulas matemáticas obtenidas a través de la relación entre los cambios de presión en la cabina pletismográfica y el flujo respiratorio sin interrupción del flujo⁸⁷. La determinación de la sR_{aw} se ha utilizado con buenos resultados para el estudio del crecimiento y desarrollo normal de las vías aéreas durante el primer año de vida, para la distinción entre lactantes sanos y los que presentan sibilancias recurrentes, en quienes se ha descrito un incremento significativo de aquella respecto a la que presentan los controles sanos^{88,89}.

Pruebas de provocación bronquial

La hiperrespuesta bronquial (HRB), estrechamiento excesivo de los bronquios ante una gran variedad de estímulos, es una de las características del asma en niños mayores y adultos, y forma parte de la tríada diagnóstica de la enfermedad. Sin embargo, no es patognomónica ni exclusiva del asma, incluso pueden presentarla niños asmáticos asintomáticos y también sanos⁹⁰.

La relación entre la HRB en lactantes y preescolares y las sibilancias recurrentes no está totalmente aclarada y no es equivalente a la de los niños mayores y adultos. En este grupo de edad, la HRB se mide mediante pruebas de provocación bronquial con estímulos directos (metacolina, histamina) o con estímulos indirectos (adenosina). La metacolina y la histamina son las más utilizadas y ambas poseen una potencia similar. La metacolina estimula los receptores vagales muscarínicos de las vías respiratorias y provoca un reflejo broncoconstrictor.

Recientemente se han publicado las recomendaciones para realizar las pruebas de HRB en lactantes y preescolares⁹¹. En general, el aerosol de la sustancia broncoconstrictora se administra, mediante nebulizador tipo *jet*, respirando a volumen corriente a través de una mascarilla. La exploración física y la función pulmonar deben ser normales antes de comenzar, y la SaO_2 debe ser superior al 95%. Tras finalizar la prueba se administra un broncodilatador. Valorar la HRB en lactantes resulta difícil por la necesidad de utilizar técnicas complejas de función pulmonar como la compresión torácica rápida con hiperinsuflación, la medición de resistencias por pletismografía, la oscilometría de impulsos y las resistencias por oclusión que habitualmente requieren sedación^{92,93}. En este sentido, se han propuesto nuevas técnicas que no requieren sedación, como son la determinación de la presión trans-

cutánea de oxígeno y la auscultación de sibilancias en la tráquea y en los campos pulmonares (PC_{wheeze})⁹⁴.

Se denomina PC_{wheeze} a la concentración de la sustancia broncoconstrictora en la que se auscultan sibilancias en la tráquea; además, también se considera como prueba positiva si desciende la SaO_2 más de un 5% o si aumenta la frecuencia respiratoria un 50% respecto al valor basal. Se trata de una técnica validada en niños mayores, y se ha obtenido una buena correlación entre la PC_{wheeze} y la concentración de sustancia que disminuye un 20% el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) obtenido por espirometría forzada (PC_{20})⁹⁵. Es una técnica segura, eficaz y fiable para detectar HRB en lactantes y preescolares⁹⁶, que alcanza una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91% para las sibilancias auscultadas por el propio pediatra⁹⁷. Saga et al⁹⁸ han referido una mayor HRB en lactantes y preescolares con bronquiolitis y con sibilancias recurrentes que en los sujetos sanos y, además, han descrito un incremento significativo de la probabilidad de desarrollar asma en los sujetos que presentan una mayor HRB. Asimismo, Palmer et al⁹⁹ han estudiado la HRB en lactantes de 1 mes de edad y han comunicado que la determinación de HRB a dicha edad, antes incluso de que se presenten problemas respiratorios, se asocia con función pulmonar anormal y con el desarrollo posterior de asma a los 6 años de edad. Por tanto, se ha propuesto que la PC_{wheeze} es una técnica fiable y segura para la determinación de la HRB en lactantes y niños preescolares no colaboradores.

TRATAMIENTO DE LAS SIBILANCIAS RECURRENTE EN MENORES DE 3 AÑOS

Las dificultades e incertidumbres expuestas en la introducción de este artículo hacen que la mayor parte de las guías y consensos dediquen una sección aparte para los niños menores de 3-5 años (Guía de Práctica Clínica del País Vasco¹⁰⁰, GINA¹⁰¹, Guía Británica¹⁰², NAEP¹⁰³, PRACTALL²). Aunque en un lactante con sibilancias recurrentes es difícil predecir con certeza a cuál de los grupos fenotípicos descritos pertenece, hasta el momento sólo dos documentos de consenso, en Suiza¹⁰⁴ y en España¹⁰⁵, han dedicado una atención específica al tratamiento del preescolar con sibilancias recurrentes, de acuerdo a su clasificación por fenotipos y/o al índice predictivo de asma.

En general, las recomendaciones actuales sugieren que tanto el diagnóstico como la terapia iniciada en los niños de esta edad deben revisarse regularmente, de tal modo que si el beneficio no está claro, el tratamiento debe suspenderse y considerar un diagnóstico o tratamiento alternativo. Muchos niños con síntomas leves pueden ser controlados de forma conservadora con una simple información de la naturaleza del proceso. La introducción escalonada de fármacos de rescate y preventivos sigue las mismas líneas que para los niños mayores.

¿Quiénes deberían recibir tratamiento de mantenimiento?

El NAEPP Expert Panel Report 3¹⁰³ considera que el tratamiento de control debe iniciarse “en los lactantes y niños pequeños que requieran tratamiento sintomático, al menos 2 días a la semana durante más de 1 mes; que hayan tenido dos exacerbaciones que hayan requerido tratamiento sistémico con corticoides en los 6 meses anteriores, o en los sujetos, que teniendo un IPA (+), hayan presentado, en el año anterior, más de cuatro episodios de sibilancias, de más de 1 día de duración, que afecten al sueño”. Otra posibilidad es considerar esta terapia sólo durante los períodos o estaciones de riesgo, datos previamente documentados (p. ej., infecciones virales). Por tanto, el inicio del tratamiento deberá determinarse en función de la intensidad y de la frecuencia de los síntomas, con el objetivo de disminuir la morbilidad y aumentar la calidad de vida del paciente.

Intervenciones farmacológicas en niños con sibilancias recurrentes

Durante bastante tiempo se ha postulado la introducción precoz de los GCI con el objetivo de modificar la historia natural de las sibilancias recurrentes al asma e impedir el remodelado de las vías aéreas. Sin embargo, en los ensayos clínicos PEAK¹⁰⁶, PAC¹⁰⁷ e IFWING¹⁰⁸ se ha podido constatar que los GCI administrados muy precozmente no modifican la historia natural del asma, aunque sí son capaces de controlar los síntomas de la enfermedad mientras se mantiene su administración.

En algunos estudios realizados en niños con edades comprendidas entre 12 y 47 meses tratados con fluticasona se observó una clara mejoría en cuanto a frecuencia de síntomas y exacerbaciones¹⁰⁹⁻¹¹². Otros estudios han referido la eficacia de los GCI en esta franja de edad cuando se mide la función pulmonar¹¹³, aunque otros investigadores no han observado dicho beneficio¹¹⁴. Cuando se ha valorado la FE_{NO} como medida de eficacia de los GCI en lactantes con sibilancias recurrentes y riesgo de atopia¹¹⁵, se ha observado su reducción significativa en el grupo tratado con fluticasona. Por el contrario, otros estudios en lactantes afectados de sibilancias posbronquiolitis o con episodios de sibilancias relacionados con infecciones virales, han cuestionado la utilidad de los GCI¹¹⁶⁻¹¹⁹. Por tanto, la evidencia que apoya el uso de los GCI como fármacos preferentes para el tratamiento en los episodios de sibilancias recurrentes en lactantes pequeños es bastante limitada.

Algunos estudios han tratado de identificar factores que pudieran predecir la respuesta positiva del lactante a los GCI. Roorda et al¹²⁰ identificaron dos factores: la presencia de síntomas frecuentes (igual o más de 3 días/semana) e historia familiar de asma, pero no encontraron correlación con otros factores de riesgo de asma, como son rinitis o eccema. Sin embargo, puesto que no hay

forma de conocer prospectivamente el fenotipo al que pertenece cada paciente, parece razonable instaurar un tratamiento a modo de prueba (ensayo-error) durante 4-8 semanas, interrumpiéndolo en caso de fracaso terapéutico¹²¹.

La eficacia de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) se ha demostrado en distintos estudios y se ha comunicado su beneficio en el control de los síntomas¹²²⁻¹²⁵. Sin embargo, otros investigadores no han observado mejoras en la función pulmonar y en los parámetros inflamatorios¹²⁶⁻¹²⁸.

En relación con el papel que puedan desempeñar otro tipo de fármacos, si tenemos en cuenta que la inflamación de tipo neutrofílico es la que predomina en este tipo de pacientes, es posible que fármacos como los macrólidos, por su efecto antiinflamatorio, puedan contribuir al tratamiento eficaz de determinados pacientes. Si bien es cierto que no se dispone de pruebas que justifiquen el uso universal de macrólidos en pacientes con sibilancias recurrentes¹²⁹, su efecto inmunomodulador se ha descrito en diferentes estudios resumidos y publicados en interesantes revisiones^{130,131}. Los efectos no ribosomales que producen en las distintas bacterias (disminución de la adherencia, de la formación del *biofilm* y de la virulencia), la disminución de la hipersecreción mucosa, la inhibición de la expresión de las moléculas de adhesión como las ICAM-1, junto con la supresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IFN- γ), quimocinas y otros mediadores, constituyen las características principales de los efectos relacionados con la inmunomodulación de los macrólidos. En lactantes con sibilancias recurrentes, la administración de claritromicina ha demostrado conseguir una reducción de la concentración de IL-1 β , IL-10 y TNF- α en la mucosa nasofaríngea¹³².

Finalmente, ni las cromonas ni la teofilina son fármacos recomendados en este grupo de edad. Tampoco los agonistas beta-2-adrenérgicos de acción prolongada están indicados, salvo en los casos en los que la necesidad de administrar broncodilatadores sea muy frecuente y haya buena respuesta, en particular si los pacientes son atópicos.

La decisión sobre qué tipo de fármaco utilizar debe ser individualizada en función de los medios de los que se disponga para determinar la expresión inflamatoria de las sibilancias recurrentes o, en ausencia de aquéllos, que se presuponga, teniendo en cuenta la historia clínica y los exámenes complementarios (IPA), intentando evitar tanto el infratratamiento como el sobretatamiento, cuestión esta última de gran actualidad. Hay que clasificar los episodios de sibilancias recurrentes en función de la gravedad, para realizar una aproximación farmacológica, además de otras, adecuada.

Si no se dispone de medios complementarios oportunos, como los reseñados previamente para medir y esta-

blecer la inflamación subyacente, y se sospecha un patrón neutrofílico, por relacionarse las exacerbaciones con infecciones víricas, recomendamos realizar un tratamiento de entrada con ALTR (prueba ensayo-error). Sin embargo, cuando el diagnóstico médico de asma es de alta probabilidad de corresponder a un patrón eosinofílico, los GCI son el tratamiento de elección (evidencia A)¹⁰² y hay que iniciarlo lo antes posible.

Tratamiento de mantenimiento

Los niños menores de 3 años con IPA negativo, con cuadro de sibilancias recurrentes de baja frecuencia y/o intensidad, no precisan tratamiento de base. Cuando la intensidad y/o la frecuencia es algo mayor, se debe valorar la respuesta (opción de elección) a los ARLT o a GCI (opción alternativa). En los casos que presentan un IPA positivo, los GCI a dosis bajas son los fármacos de elección y la alternativa son los ARLT.

En los casos de sibilancias recurrentes de grado moderado, con fenotipo no eosinofílico, la propuesta terapéutica sería (ensayo-error), terapia combinada con ALTR y macrólidos, valorando en este tiempo la respuesta clínica. Si el fenotipo fuera eosinofílico, el esquema sería monoterapia con GCI a dosis medias o terapia combinada de GCI a dosis bajas asociados con ARLT (fig. 1).

Por último, cualquier caso de grado grave o moderado que fracase en la prueba ensayo-error debe ser estudiado en ámbito hospitalario por los especialistas pertinentes.

Tratamiento de los episodios agudos

Los lactantes y los menores de 3 años poseen receptores agonistas beta-2-adrenérgicos funcionantes^{133,134} y tanto la eficacia como la seguridad de dichos fármacos ha sido documentada a esta edad^{135,136}, sobre todo en aquellos niños con factores de riesgo de desarrollar asma atópica¹³⁷. Se recomienda el uso de estos fármacos en lactantes con sibilancias si el niño tiene una historia de episodios de sibilancias frecuentes/moderadas y/o episodios agudos graves. En todo caso, si la administración de los inhaladores ha sido correcta y no se observa respuesta, es necesario considerar otros diagnósticos y/o otras opciones de tratamiento.

Como primera elección, la vía de administración ha de ser la inhalada y no se recomienda la vía oral. En los episodios leves o moderados, la administración inhalada con cartucho presurizado y cámara espaciadora con mascarilla facial es tan efectiva como los nebulizadores¹³⁸⁻¹⁴¹.

Asimismo, diversos estudios han demostrado un efecto beneficioso de los agonistas beta-2-adrenérgicos cuando se estudian la función pulmonar y los parámetros clínicos¹⁴²⁻¹⁴⁴; sin embargo, otros autores no han observado efecto alguno¹⁴⁵⁻¹⁴⁸, e incluso algunos investigadores han señalado, paradójicamente, un cierto efecto perjudicial¹⁴⁹⁻¹⁵¹. En el metaanálisis publicado por Cavasse et al¹⁵² se llega a la conclusión de que no existía evidencia clara que apoye el uso de agonistas beta-2-adrenérgicos de acción corta en lactantes con sibilancias recurrentes menores de 2 años de edad, expresión que en la mayo-

Figura 1. Tratamiento inicial de mantenimiento en el niño menor de 3 años.

IPA: índice predictivo de asma; ARLT: antagonistas de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoides inhalados; AA β₂-AL: agonistas beta-2-adrenérgicos de larga duración; AA β₂ AC: agonistas beta-2-adrenérgicos de corta duración. Modificado de Castillo JA et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007;67:253-73. (Autorizada su reproducción.)

Gravedad del asma	Control de base de la enfermedad		Alivio de síntomas
	Elección	Alternativa	
Episódica ocasional	No precisa	No precisa	AA-β ₂ . AC a demanda
Episódica frecuente			
IPA-	Habitualmente no precisa	Valorar respuesta: - ARLT - GCI dosis bajas	
IPA+	GCI dosis bajas	ARLT	
Persistente moderada <i>Antes de dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento</i>	GCI dosis bajas	GCI dosis medias + ARLT	
	<i>Valorar respuesta a los 3 meses. Retirar si no hay respuesta y si no existen factores de riesgo</i>		
Persistente grave	GCI dosis altas <i>Se puede considerar una o varias:</i> - Añadir ARLT - Añadir AA-β ₂ -AL - Añadir GC orales		

ría de los casos no se corresponden al fenotipo eosinofílico.

La utilización de anticolinérgicos, como el bromuro de ipratropio, asociado al salbutamol, ha demostrado tener un efecto broncodilatador aditivo, tanto en niños mayores¹⁵³ como en menores de 5 años¹⁵⁴. Una revisión de la Cochrane Library llega a la conclusión de que no existen evidencias para su uso en lactantes con episodios agudos de sibilancias¹⁵⁵.

La administración de glucocorticoides por vía oral ha demostrado ser eficaz, tanto en el ámbito de los servicios de urgencia¹⁵⁶, disminuyendo el número de ingresos¹⁵⁷ y de recaídas¹⁵⁸, como en los pacientes ingresados, reduciendo la estancia hospitalaria¹⁵⁹, aunque algunos trabajos no han observado beneficios en los episodios de sibilancias asociadas con virus¹⁶⁰, expresión de un fenotipo no eosinofílico.

Con el objetivo de prevenir una reagudización, se ha valorado la eficacia de la administración precoz de glucocorticoides orales por parte de los padres ante los primeros síntomas de infección respiratoria viral. El resultado de un metaanálisis realizado al respecto no ofrece pruebas claras, por lo que no se recomienda el empleo de esta estrategia, al menos de forma universal¹⁶¹. Por tanto, la administración de glucocorticoides orales habrá de considerarse en los episodios agudos moderados-graves de sibilancias, exclusivamente, con el objetivo de disminuir la gravedad de los síntomas.

En resumen, en la actualidad se dispone de datos para observar a los niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes como un amplio síndrome, en el cual el patrón inflamatorio subyacente seguramente condiciona los resultados terapéuticos. También se dispone de evidencias suficientes para limitar el uso indiscriminado de los GCI en este grupo. Otros fármacos, como los antagonistas de los leucotrienos, poseen efectos beneficiosos con una evidencia limitada por el número de estudios y los marcóridos tienen un perfil de interés en este campo, pendiente de confirmación en un futuro próximo. De cualquier modo, ante la dificultad de objetivar el tipo de inflamación, es correcto intentar una prueba terapéutica, con cualquiera de las modalidades reseñadas, y observar estrechamente su efecto, suspendiéndola si tal efecto positivo no se produce, con el objetivo de evitar el sobretratamiento. Además, un amplio número de niños menores de 3 años con síntomas leves y/o episódicos pueden ser controlados sin tratamiento continuo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008;63:5-34.
3. Saglani S, Lenney W. Difficult asthma in the pre-school child. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:199-206.
4. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:573-8.
5. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Völkel K, Madloch C, et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. Multicentre Allergy Study Group. *Eur Respir J.* 2003;21:834-41.
6. 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;332:133-8.
7. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997;52:946-52.
8. 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;111:661-75.
9. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Italian Study on Asthma in Young Adults study group. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:228-35.
10. Martinez F. Clinical features of the wheezy infant. En: Martinez F, Godfrey S, editors. *Wheezing disorders in the preschool child.* New York: Martin Dunitz; 2003. p. 55-72.
11. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A, NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:231-7.
12. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1253-8.
13. Ball TM, Castro-Rodríguez 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;343:538-43.
14. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: An 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:316-23.
15. 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 Care Med.* 2005;171:137-41.
16. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:458-64.
17. Castro Rodríguez JA. ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? *Arch Bronconeumol.* 2006; 42:453-6.
18. Stein RT, Martínez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:155-61.
19. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suárez-Varela MM, Garrido JB, Hernández GG, Gimeno AM, et al. A different pat-

- tern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:471-7.
20. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Douglas JG. Wheezy bronchitis in childhood. A distinct clinical entity with life-long significance? *Chest.* 2003;124:18-24.
 21. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:189-94.
 22. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J.* 2008;31:974-81.
 23. Castro-Rodríguez JA, Holberg CL, Wrigth AL, Martínez FD. A Clinical Index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1403-6.
 24. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1282-7.
 25. Goksoy 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;96:1030-5.
 26. 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.
 27. Gemou-Engesaeth V, Bush A, Kay AB, Hamid Q, Corrigan CJ. Inhaled glucocorticoid therapy of childhood asthma is associated with reduced peripheral blood T cell activation and "Th2-type" cytokine mRNA expression. *Pediatrics.* 1997;99:695-703.
 28. Sly PD. Objective assessment of lung disease in wheezy infants: the time has come. *Pediatric Pulmonol.* 2006;41:798-800.
 29. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax.* 2002;57:643-8.
 30. Payne D, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax.* 2001;56:345-50.
 31. Bourgeois ML, Goncalves M, Le Clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P, et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest.* 2002;122:791-7.
 32. Jarjour NN, Gern JE, Kelly EA, Swenson CA, Dick CR, Busse WW. The effect of an experimental rhinovirus 16 infection on bronchial lavage neutrophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1169-77.
 33. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1533-40.
 34. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1338-43.
 35. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? *Allergol Int.* 2008;57:11-9.
 36. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006;368:804-13.
 37. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:858-64.
 38. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calíbrese F, Panizzolo C, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:975-81.
 39. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:78-82.
 40. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:560-70.
 41. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006;61:817-27.
 42. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:246-59.
 43. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:231-7.
 44. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005;352:2163-73.
 45. Smith AD, Cowan JO, Brassett JP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:453-9.
 46. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:831-6.
 47. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:912-30.
 48. Buchvald F, Bisgaard H. FE_{NO} measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:699-704.
 49. Baraldi E, Scollo M, Zaramella C, Zanconato S, Zacchello F. A simple flow-driven method for online measurement of exhaled NO starting at the age of 4 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1828-32.
 50. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a face-mask. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:42-6.
 51. Silkoff PE, Bates CA, Meiser JB, Bratton DL. Single-breath exhaled nitric oxide in preschool children facilitated by a servo-controlled device maintaining constant flow. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:554-8.
 52. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled Biomarkers. *Chest.* 2006;130:1541-6.
 53. Ratnawati R, Morton J, Henry RL, Thomas PS. Exhaled breath condensate nitrite/nitrate and pH in relation to pediatric asthma control and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:929-36.
 54. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1077-82.
 55. Formanek W, Inci D, Lauener RP, Wildhaber JH, Frey U, Hall GL. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur Respir J.* 2002;19:487-91.
 56. ATS Workshop Proceedings. Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:131-45.

57. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ. ATS/ERS Task Force. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005;26:523-48.
58. Moeller A, Franklin P, Hall GL, Horak F Jr, Wildhaber JH, Stick SM. Measuring exhaled breath condensates in infants. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:184-7.
59. Belda J. La inflamación en el asma: aspectos diagnósticos y marcadores de la evolución. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:23-6.
60. Lex C, Jenkins G, Wilson NM, Zaacharasiewicz A, Erin Ed, Hansel TT, et al. Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:298-303.
61. Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, Silkoff PE, Sundstrom DA, Murphy J, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:575-82.
62. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax*. 2003;58:116-21.
63. Nagayama Y, Tsubaki T, Toba T, Nakayama S, Kiyofumi O. Analysis of sputum taken from wheezy and asthmatic infants and children, with special reference to respiratory infections. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:318-26.
64. Yamazaki T, Narita M, Sasaki N, Kenri T, Arakawa Y, Sasaki T. Comparison of PCR for sputum samples obtained by induced cough and serological test for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:708-10.
65. Zar HJ, Tannenbaum E, Hanslo D, Hussey G. Sputum induction as a diagnostic tool for community acquired pneumonia in infants and young children from a high HIV prevalence area. *Pediatric Pulmonol*. 2003;36:58-62.
66. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma. Predictive values of noninvasive test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1286-91.
67. De Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2000;15:217-31.
68. Henderson AJW. Bronchoalveolar lavage. *Arch Dis Child*. 1994;70:167-9.
69. Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:150-64.
70. Midulla F, De Blic J, Barbato A, Bush A, Eber E, Kotecha S, et al. ERS task force. Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J*. 2003;22:698-708.
71. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J. Tidal forced expirations. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2000;16:741-8.
72. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2000;16:1016-22.
73. The Joint American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant Lung function. The raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1760-2.
74. Ranganathan SC, Hoo AF, Lum SY, Gotees I, Castle RA, Stocks J. Exploring the relationship between forced maximal flow at functional residual capacity and parameters of forced expiration from raised lung volume in healthy infants. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:419-28.
75. Jones MH, Howard J, Davis S, Kisling J, Tepper RS. Sensitivity of spirometric measurements to detect airway obstruction in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1283-6.
76. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, Hoo AF, Lum S, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:763-8.
77. Modl M, Eber E, Weinhandl E, Gruber W, Zach MS. Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. A comparison of the tidal and the raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:763-8.
78. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: A descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:257-63.
79. Robin B, Kim YJ, Huth J, Klocksieben J, Torres M, Tepper RS, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:236-42.
80. Loland L, Bisgaard H. Feasibility of repetitive lung function measurements by raised volume rapid thoracoabdominal compression during methacholine challenge in young infants. *Chest*. 2008;133:115-22.
81. Rosenthal M, Cramer D, Bain SH, Denison D, Bush A, Warner JO. Lung function in white children aged 4 to 19 years: II-Single breath analysis and plethysmography. *Thorax*. 1993;48:803-8.
82. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2001;17:302-12.
83. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1995;8:492-506.
84. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest*. 2005;128:355-62.
85. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A, et al. Specific airway resistance in 3-year-old children: A prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359:1904-8.
86. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:554-9.
87. Dab I, Alexander F. A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res*. 1976;10:998-9.
88. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A, et al. Specific airway resistance in 3-year-old children: A prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359:1904-8.
89. Lowe L, Murray CS, Martin L, Deas J, Cashin E, Poletti G, et al. Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child*. 2004;89:540-3.
90. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest*. 2003;123:411-6.
91. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Pulmonary function testing in pre-school children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1304-45.

92. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, De Blic J, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1382-6.
93. Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:290-300.
94. Springer C, Godfrey S, Picard E, Uwyyed K, Rotschild M, Hananya S, et al. Efficacy and safety of methacholine bronchial challenge performed by auscultation in young asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:857-60.
95. De Frutos C, Pérez-Yarla EG, Aldasoro A, Emparanza JI, Callén M, Mintegui J. Agreement between tracheal auscultation and pulmonary function in methacholine bronchial inhalation challenge in asthmatic children. *An Esp Pediatr.* 2002;56:304-9.
96. De Mir Messa I, Moreno A, Cobos N, Liñán S, Gartner S, Vizmanos G. Estudio de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina mediante la auscultación traqueal en niños sanos menores de 4 años. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:156-60.
97. Godfrey S, Uwyyed K, Springer C, Avital A. Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children? *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:193-200.
98. Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest.* 2001;119:685-90.
99. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesoué P. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:37-42.
100. Merino M, Aranguren J, Callén M, Elorz J, Etxeberria A, Galiz JB, et al. Guía de práctica clínica sobre asma (2.ª parte). *An Pediatr (Barc).* 2006;65:51-66.
101. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2007. www.ginasthma.org
102. British Guideline on the management of asthma (SIGN Updated Mayo 2008). A national clinical guideline. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Update 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html>
103. National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (NAEPP EPR-3). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>
104. Kuehni CE, Swiss Paediatric Pulmonology Group. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:95-100.
105. Castillo JA, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Grupo de trabajo de para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2007;67: 253-73.
106. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szfler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354: 1985-97.
107. Bisgaard H, Sci DM, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006;354:1998-2005.
108. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A, for the IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): Double-blind, randomised, controlled study. *Lancet.* 2006;368:754-62.
109. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willis L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics.* 2004;113:e87-e94.
110. Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med.* 2005;99:1393-402.
111. Wasserman RL, Baker JW, Kim KT, Blake KV, Scott CA, Wu W, et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2- to 4-year-old patients with asthma: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:808-18.
112. Qaqundah PY, Sugeran RW, Ceruti E, Maspero JF, Kleha JF, Scott CA, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in preschoolage children with asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2006;149:663-70.
113. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:587-90.
114. Hofhuis W, Van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Af-fourtit MJ, Smit FJ, et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:328-33.
115. Moeller A, Franklin P, Hall GL, Turner S, Straub D, Wildhaber JH, et al. Inhaled fluticasone dipropionate decreases levels of nitric oxide in recurrently wheezy infants. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:250-5.
116. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 4, 2002.*
117. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:512-7.
118. Kajosaari M, Syvanen P, Foras M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:198-202.
119. Schokker S, Kooi EM, De Wries TW, Brand PL, Mulder PG, Dui-verman EJ, et al. Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children in general practice: randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:88-97.
120. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:540-6.
121. Saglani S, Wilson N, Bush A. Should preschool wheezers ever be treated with inhaled corticosteroids? *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:272-85.
122. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics.* 2001;108:e48.
123. Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-5 year old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:315-22.
124. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short course montelukast for intermittent

- asthma in children: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:323-9.
125. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: A randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007;120:e702-e12.
 126. Hakim F, Vilozni D, Adler A, Livnat G, Tal A, Bentur L. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest.* 2007;131:180-6.
 127. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J.* 2005;25:289-94.
 128. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest.* 2005;127:509-14.
 129. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;20(3):CD002997.
 130. Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev.* 2005;6:227-35.
 131. Sharma S, Jaffe A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory diseases. Therapeutic implications in asthma and cystic fibrosis. *Pediatr Drugs.* 2007;9:107-18.
 132. Mónica Fonseca A, Okada PJ, Bowlare KL, Chávez Bueno S, Mejías A, Ríos AM, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:457-63.
 133. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax.* 1987;42:100-4.
 134. Reinhardt D, Zehmisch T, Becker B, Nagel-Hiemke M. Age-dependency of alpha- and beta-adrenoceptors on thrombocytes and lymphocytes of asthmatic and nonasthmatic children. *Eur J Pediatr.* 1984;142:111-6.
 135. Bentur L, Kerem E, Canny G, Reisman J, Schuh S, Stein R, et al. Response of acute asthma to a beta 2 agonist in children less than two years of age. *Ann Allergy.* 1990;65:122-6.
 136. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002873.
 137. Lodrup Carlsen KC, Pettersen M, Carlsen KH. Is bronchodilator response in 2-year-old children associated with asthma risk factors? *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:323-30.
 138. Le Souef PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacer. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:212-6.
 139. Rubilar L, Castro-Rodríguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:264-9.
 140. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers versus metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:76-80.
 141. Cates CJ, Rowe BH, Bara A. Holding chambers versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 4.* Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2003.
 142. Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:347-51.
 143. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *Am J Dis Child.* 1992;146:412-8.
 144. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuh S, Reisman JJ, et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics.* 1992;89:133-7.
 145. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatr Pulmonol.* 1991;10:36-9.
 146. Clarke JR, Aston H, Silverman M. Delivery of salbutamol by metered dose inhaler and valved spacer to wheezy infants: effect on bronchial responsiveness. *Arch Dis Child.* 1993;69:125-9.
 147. Hayden MJ, Wildhaber JH, LeSouef PN. Bronchodilator responsiveness testing using raised volume forced expiration in recurrently wheezing infants. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:35-41.
 148. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Inhaled salbutamol for wheezy infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2000;82:370-5.
 149. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet.* 1986;2:1424-5.
 150. Prendiville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax.* 1987;42:86-91.
 151. Hofhuis W, Van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WP, De Jongste JC, et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child.* 2003;88:246-9.
 152. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002873.
 153. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr.* 1995;126:639-45.
 154. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ.* 1998;317:971-7.
 155. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD001279.
 156. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota CW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 3.* Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2001.
 157. Fox G, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr.* 1996;155:512-6.
 158. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota CW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 3.* Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2001.
 159. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics.* 1990;86:350-6.
 160. Ommen A, Lambert PC, Griq J. Efficacy of short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-8.
 161. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 3.* Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2006.