



UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA

“SIBILANCIAS ANTES DE LOS 3 AÑOS  
Y ANTECEDENTES  
FAMILIARES DE ASMA COMO  
FACTORES ASOCIADOS EN  
PACIENTES ASMÁTICOS MAYORES  
DE 6 AÑOS QUE ACUDEN A  
CONSULTA DE NEUMOLOGÍA  
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL SAN  
BARTOLOMÉ”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN  
EN MEDICINA PEDIÁTRICA

JAVIER NICOLAZ JUGO REBAZA

LIMA - PERÚ

2020



**ASESOR**

Dr. Dr. Herminio Renán Hernández Díaz

Profesor Principal Facultad de Medicina UPCH

**JURADO DE TESIS**

Mg. ROBERTO ALFONSO ACCINELLI TANAKA

PRESIDENTE

DRA. ELSA CHEA WOO

VOCAL

Mg. NELLY MERCEDES YSABEL BAIOCCHI URETA

SECRETARIO

### **DEDICATORIA.**

A Lucy, mi esposa por apoyarme durante todos estos años.  
Mis hijos Juan Javier y Marco Antonio, motores de mi vida.

### **AGRADECIMIENTO**

A Lalo, Pancho y Daimy por el apoyo para realizar este trabajo

### **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Tesis Autofinanciada

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>4</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>20</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>22</b>

## **RESUMEN**

**INTRODUCCION:** El asma bronquial es la enfermedad crónica respiratoria más frecuente de la infancia. La prevalencia en Lima va de 10 a 29% en múltiples estudios epidemiológicos y es considerada alta comparada con trabajos similares en el mundo. Algunos estudios consideran a la sibilancia frecuente antes de los 3 años así como los antecedentes familiares de asma como predictores del asma a los 6 años. Sin embargo, en poblaciones de alta prevalencia de asma, no se conoce la intensidad de la asociación de estos factores con la enfermedad a la edad de 6 años.

**OBJETIVOS:** Determinar la asociación de la presencia de sibilancia precoz frecuente antes de los 3 años y antecedentes familiares de asma en pacientes asmáticos mayores de 6 años que acudieron a la consulta pediátrica.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio caso-control prospectivo en el Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”, donde se seleccionó a los niños mayores de 6 años con diagnóstico confirmado de asma (casos) y se los comparó con un grupo de niños mayores de 6 años sin asma (controles) que acudieron al consultorio de Pediatría del hospital entre los meses de Junio 2016 y febrero 2017. A los padres o tutores de los niños que cumplieron con los criterios de inclusión, se les aplicó un cuestionario con preguntas sobre síntomas respiratorios a la edad de tres años o menos y se determinó el antecedente de asma en la familia. Se excluyeron a niños portadores de alguna patología respiratoria o malformativa pulmonar de nacimiento.

RESULTADOS: A partir de 229 niños evaluados, se seleccionaron 95 niños asmáticos y 106 controles que cumplieron con los criterios de inclusión, correspondiendo a varones el 58.2%. La edad promedio fue de 8.35 años.

Se encontró que los niños asmáticos tuvieron 12 veces más probabilidades de haber tenido sibilancia precoz frecuentes antes de los 3 años en comparación con los niños no asmáticos (OR 12.35 IC95% (4.04 – 49.83)).

El antecedente de solamente padre asmático en la familia está asociado 7 veces más a la presencia de asma a la edad de 6 años o más, respecto de aquellos que no tienen un padre con asma con un OR 7.08 IC95% (0.828 – 328.5) con  $p=0.0436$ .

CONCLUSIONES: Ser un niño sibilante precoz frecuente antes de los 3 años de edad es un factor asociado a la presencia de asma a la edad de 6 años a más. Los niños asmáticos a la edad de 6 años están más asociados a tener un padre asmático que a otro miembro de la familia con asma.

#### **PALABRAS CLAVE**

ASMA, NIÑO, DIAGNOSTICO, VALOR PREDICTIVO DEL TEST, PRONOSTICO/DIAGNOSTICO (DeCS/BIREME)



## **SUMMARY**

Bronchial asthma is the most frequent chronic respiratory disease during childhood. Epidemiological studies in mainly Lima showed a prevalence ranging from 10 to 29%, considered a high prevalence worldwide. Frequent wheezing before 3 years of age and family history of asthma are considered fundamental on its prediction at 6 years old. The real reach in populations of high prevalence of asthma like ours is not known.

Determine the association of the presence of frequent wheezing before 3 years of age and family history of asthma in asthmatic patients older than 6 years that attended the pediatric consultation.

A prospective case-control study was carried out in “Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé” where children over 6 years of age with a diagnosis of asthma (case) were selected and compared with a group of older children of 6 years without asthma (control) who attended pediatric consultation in the same Hospital between the months of June 2016 and February 2017. The parents or guardians of the children who match the inclusion criteria were given a questionnaire about respiratory symptoms at the age of 3 years or less and was determined the history of asthma in the family. It was excluded the children diagnosed with asthma without spirometry accord with international criterious for definitive diagnosis and controls if they had any suspicion of asthma symptoms at present. Children with respiratory diseases or pulmonary malformations from birth were excluded.

From 229 children evaluated, 95 asthmatics children and 106 controls were selected, corresponding to 58.2% males. The average age was 8.35 years.

It was found that asthmatic children had 12 times more association to frequent wheezing before 3 years than in controls with an OR 12.3 IC95% (4.04 – 49.8).

The ones with only asthmatic father in the family is associated 7 times more to the presence of asthma at the age of 6 years or more compared to those who do not have a father with asthma with an OR 7.08 IC95% (0.828 – 328.5) with  $p=0.0436$ .

Asthmatic patients had 19 times more wheezing in the past than controls with an OR 19.34 95% CI (5.71 – 100.51) with a highly significant  $p$ , this being present in 97% of asthmatics.

**CONCLUSIONS:** Being a frequent and precocious sibilant child before 3 years old is a factor associated with the presence of asthma at the age of 6 years and over.

Asthmatic children at the age of 6 are more associated with having an asthmatic father than with another family member with asthma.

## **KEY WORDS**

ASTHMA, CHILD, PREDICTIVE VALUE OF TEST, PROGNOSIS/DIAGNOSIS.(MeSH/NLM)

## **INTRODUCCION**

El asma bronquial es la enfermedad crónica respiratoria más frecuente de la infancia. Estudios epidemiológicos hechos en Lima y a nivel nacional muestran una prevalencia que va desde el 10 al 29 % (ISAAC 2001), siendo la ciudad de Lima considerada de alta prevalencia a nivel mundial (1).

El asma bronquial en menores de 6 años sigue siendo un reto diagnóstico (2–4) y una constante preocupación de los padres de estos niños, quienes se cuestionan:

¿mi hijo será asmático?, tras presentar los primeros problemas respiratorios y tener antecedentes familiares de asma. Es necesario conocer los factores asociados en el niño asmático como base de futuros estudios que puedan predecir el diagnóstico de asma, enfermedad de alta prevalencia en nuestro medio.

Existen estudios que evalúan factores de riesgo para asma desde la infancia, la mayoría basados en seguimientos de cohortes con gran cantidad de participantes seguidos desde su nacimiento hasta la edad escolar (2–5), siendo el más conocido el realizado en la ciudad de Tucson, Arizona (2). En el seguimiento de la cohorte de Tucson, evaluaron niños que desarrollaron tempranamente sibilancias y luego asma. Usando los datos de Tucson, construyeron 2 índices predictivos para el diagnóstico de asma a la edad de 6 años (3) con un valor predictivo positivo (probabilidad de que un niño con IPA+ tenga asma en edad escolar) del 75 % y un valor predictivo negativo (probabilidad de que un niño con IPA- no sea asmático en edad escolar) del 95%. Estos resultados han sido reproducidos en otras cohortes con prevalencias similares para asma infantil (3,5,6).

El índice de predicción de asma (IPA), obtenido de la cohorte de Tucson, se considera en la actualidad como una guía para la aproximación del diagnóstico de asma en la población pediátrica.

No hay información acerca de la reproducibilidad de los resultados en poblaciones donde la prevalencia de asma es alta, como en Lima (7).

### **PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION**

No hay estudios que evalúen esta asociación en nuestro medio como punto de partida para seguimientos a largo plazo como lo realizado en poblaciones cerradas de Estados Unidos, Europa o de algunas ciudades de América (2,5,6,10).

### **JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

Está universalmente aceptado que la sibilancia frecuente antes de los tres años de edad asociado a antecedentes familiares de asma, pueden aumentar la probabilidad de desarrollar asma a la edad de 6 años, pero su utilidad en una zona de alta prevalencia de asma como Lima, puede tener otro comportamiento.

No está registrado, ni hemos encontrado estudio alguno que evalúe los factores de riesgo propuestos, ni estudios que evalúen factores asociados en la ciudad de Lima.

Los resultados podrían ser útiles para un estudio prospectivo de seguimiento y hallar un índice predictor de asma que se ajuste a nuestra realidad (alta prevalencia de asma).

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS GENERAL**

- Determinar la asociación de sibilancias en menores de tres años y antecedentes familiares de asma con la presencia de asma bronquial a la edad de 6 años.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la asociación de sibilancias frecuentes en menores de 3 años y asma en niños mayores de 6 años que acuden a la consulta de Neumología en un hospital general materno infantil.
- Determinar la asociación de sibilancias no frecuentes en menores de 3 años y asma en niños mayores de 6 años que acuden a la consulta de Neumología en un hospital general materno infantil.
- Determinar la asociación de tener un antecedente familiar de asma y asma en niños mayores de 6 años en un hospital general materno infantil.
- Determinar la asociación de tener sibilancias frecuentes antes de los 3 años de edad y antecedente familiar de asma con asma en niños mayores de 6 años en un hospital general materno infantil.

## **METODOLOGIA:**

- **Diseño del estudio:**

El estudio fue de tipo caso control prospectivo.

- **Población**

Población de inferencia o población blanco:

Asmáticos hasta los 14 años que acuden al Hospital San Bartolomé,  
Lima Metropolitana.

Población accesible

Niños asmáticos y no asmáticos hasta los 14 años que acudieron a los servicios de Neumología y Cirugía Pediátrica del Hospital San Bartolomé de Lima.

Criterios de inclusión y exclusión para la población de estudio.

### Para los casos

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 6 años y menores de 14 años que acudieron a consulta de Neumología Pediátrica con diagnóstico clínico de asma y que contaron con una prueba de función pulmonar confirmatoria de asma (obstrucción con reversibilidad). Además, deben contar con historial clínico con datos de antecedentes de antes de los 3 años registrados en el hospital o referido por los padres.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes con diagnóstico clínico de asma y que no cuenten con una espirometría o no tengan una prueba de función pulmonar confirmatoria de asma en sus registros.

### Para los controles

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 6 años y menores de 14 años, que acuden a consulta de Neumología Pediátrica para evaluación de riesgo neumológico previo a una cirugía electiva o por otro motivo de consulta que no sea asma. Paciente mayor de 6 años y menor de 14 que acude a consulta de pediatría general y con historia no compatible con asma bronquial.

#### **Criterios de exclusión**

Pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión para ser controles, tengan respuesta positiva en el cuestionario para identificar síntomas de asma o que hayan usado broncodilatadores en los últimos 2 años.

### **Criterios generales de exclusión para la población de estudio**

No se consideraron casos o controles a los pacientes diagnosticados de:

- Enfermedades congénitas de las vías aéreas y/o pulmonares que hayan necesitado de cirugías a nivel del tórax a muy temprana edad.
- Pacientes post operados de patología esofágica por malformación o lesión post natal con abordaje torácico o abdominal alto.
- Pacientes con patología neonatal que requirieron ventilación mecánica prolongada o diagnóstico de displasia bronco pulmonar y prematuros.
- Pacientes que requirieron ventilación mecánica por complicaciones de una enfermedad infecciosa antes de los 6 años.
- Pacientes con cromosomopatía, enfermedades congénitas y/o metabólicas con compromiso neurológico o problemas de deglución.
- Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, disquinesia ciliar, enfermedades inmunológicas no controladas, enfermedad Kartagener y enfermedades de las vías aéreas que generen enfermedades pulmonares recurrentes.
- Pacientes cuyos padres no puedan dar referencias de procesos respiratorios anteriores o síntomas de sus hijos.
- Pacientes definidos como asmáticos pero no cumplen los criterios de definición internacional de asma confirmada (11,12).

### **Muestra**

#### **Unidad de muestreo**

Niño con padre o madre que acudió a consulta en el servicio de Neumología Pediátrica.



### **Marco de muestreo.**

Registro de atenciones de consultorio externo del Servicio de Neumología  
Pediátrica. (HIS Electrónico- SIGHOS)

### **Tipo de muestreo.**

El tipo de muestreo fue no probabilístico o dirigido (por conveniencia). Se obtuvieron los casos de la demanda de la consulta de Neumología Pediátrica y los controles en el mismo periodo de tiempo de consulta de Neumología y Pediatría.

### **Tamaño de la muestra**

Para el propósito del presente estudio: “Determinar la asociación de sibilancias frecuentes en menores de 3 años y asma en niños mayores de 6 años”

1.- Se precisa determinar la presencia de asma de acuerdo a la presencia o no de las variables independientes: la presencia de sibilancias frecuentes antes de los 3 años ó antecedente de asma en familiar de primer grado.

2.- Tipo de resultado anticipado

Se espera un OR anticipado de 3.

Diferencia a detectar y potencia

$P1-P2 = 0.10\%$

Potencia= Error beta = 0.20

Valor de p de significancia estadística  $< 0.05$

3.- Determinación del tamaño muestral

Para un estudio caso control y para una comparación de proporciones sería:

Diferencia a detectar y potencia

$P1-P2 = 0.10\%$

Potencia= Error beta = 0.20

$$N = \frac{2p(1-p)F}{D^3}$$

Donde:

p=proporción combinada de casos expuestos (p<sub>2</sub>) y controles expuestos

(p<sub>1</sub>)

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

F= Valores de la función  $F = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2$

$$D = p_2 - p_1$$

$$p_1 = 0.1$$

$$p_2 = \frac{p_1 \times OR}{1 + p_1(OR - 1)}$$

Donde:

OR= El odds ratio mínimo que queremos detectar(3)

Para sibilante precoz en menores de 3 años: p<sub>1</sub>= 50% p<sub>2</sub>=30% N= 93

Para antecedente familiar de asma : p<sub>1</sub>: 50% p<sub>2</sub>: 10% N= 58

Se necesita una muestra de 93 casos y 93 controles

Hipótesis:

La presencia de sibilancias precoces frecuentes antes de los 3 años de edad o un familiar de primer grado con asma son factores asociados a asma a la edad de 6 o más años.

Hipótesis nula

La presencia de sibilancias precoces frecuentes o un familiar de primer grado con asma no son factores asociados a asma.

- **Definición de las variables**

**Diagnóstico clínico de asma:** Al menos una de las siguientes definiciones (1,13).

- Diagnóstico de un médico junto con la presencia de al menos un episodio de sibilancias en los últimos 12 meses previos a la valoración.
- Presencia de 3 o más episodios de sibilancias independiente del diagnóstico médico en el último año.
- Prescripción por algún médico de corticoides inhalados en los últimos 12 meses previos a la valoración independiente de diagnóstico médico de asma.(6)

**Diagnóstico definitivo o confirmatorio de asma:** Alguna de las 3 formas de diagnóstico clínico de asma más la confirmación de patrón obstructivo reversible a los broncodilatadores inhalados (11–15), mediante espirometría realizadas previamente y verificadas en su historial clínico.

- (VEF1/CVF < 80% de lo esperado y/o FEV1 < 75% de lo esperado además de presencia de reversibilidad a salbutamol definido como un aumento del VEF1 de 12% a más luego de 200 ugrs. de salbutamol inhalado) (11).

**Familiar cercano con diagnóstico de asma:** Padre, madre o hermano con diagnóstico de asma referido por un médico.

**Familiar de primer grado con asma:** Padre o madre con diagnóstico de asma referido por un médico.

**Uso de medicamentos inhalados en los padres o hermano:** Si el padre, la madre o hermano reportó uso de medicamentos para el asma (al menos 3 veces al año), en inhalador o nebulización pero sin referencia médica de diagnóstico de asma.

**Sibilante ocasional:** Si el padre responde afirmativamente que su niño(a) tuvo uno o dos episodios de sibilancias o silbido de pecho en cualquier época del pasado antes de que cumpla los 3 años o inicie la edad escolar.

**Sibilante precoz:** Si el padre responde afirmativamente que su niño(a) tuvo al menos 3 episodios de sibilancias o silbido de pecho en cualquier época del pasado antes de que cumpla los 3 años o inicie la edad escolar.(16)

**Sibilancias precoces frecuentes:** Un promedio de 3 o más episodios por año de sibilancias antes de los 3 años que requirió de al menos nebulización o inhalación con salbutamol por más de 3 días por emergencia o consultorio externo y/o que requirió hospitalización para el tratamiento de las sibilancias (16).

Cuando los padres no recuerdan el número exacto de veces que su niño presentó sibilancias, se consideró la valoración cualitativa de frecuencia de sibilancias

antes de los 3 años planteadas por Castro-Rodríguez, adaptada al castellano por Krause.(3)(10)

## **IDENTIFICACION DE VARIABLES ANEXO 5**

- Variable dependiente  
PRESENCIA DE ASMA
- Variables independientes  
3 A MAS EPISODIOS DE SIBILANCIAS/AÑO ANTES DE LOS 3 años.  
  
PADRE O MADRE O HERMANO CON ASMA

Se aplicó un cuestionario referente a las variables de interés y como instrumento para determinar el asma en niños se utilizó preguntas relevantes del cuestionario del Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños, (ISAAC)(1) validado en nuestro medio(7,8); y para hallar a los sibilantes precoces se tomó las preguntas del IPA en niños menores de 3 años, validado en múltiples estudios de seguimiento(5,6,16). Se realizó un ensayo piloto para ajustar las preguntas del cuestionario y su aplicabilidad según las variables de interés. Ver Anexo 4

### **- Consideraciones éticas**

El estudio fue de tipo caso control mediante la aplicación de una encuesta indirecta personal semi-cerrada a los padres de los niños mayores de 6 años que acuden al consultorio de Neumología Pediátrica del Hospital San Bartolomé.

No hubo riesgo alguno para los niños.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Se aplicó un consentimiento informado a los padres de los menores al inicio del estudio.

(ANEXO 3 CONSENTIMIENTO INFORMADO)

- **Plan de análisis**

Se calcularon promedios, desviación estándar y porcentajes de proporciones.

Estadística inferencial: Asociación por medio de tabla 2x2 con  $\chi^2$  y valor de p, magnitud de asociación con ODDS RATIO (OR), y su intervalo de confianza (IC95%). Se utilizó la corrección de Fischer para corregir el valor de p cuando las casillas presentan valores menores de 5 y la corrección de Haldane para evitar el efecto del cero en el cálculo de algunos de los parámetros (intervalo de confianza).

## RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo entre los meses de junio 2016 y febrero del 2017. Se evaluó un total de 229 niños, de los cuales no se incluyeron para el estudio 28.

De los 201 niños que quedaron para el análisis, 95 fueron asmáticos confirmados y 106 niños controles. De ellos, el 58.2% corresponde a varones, la edad promedio fue de 8.35 años con una DS 1.96 sin diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles respectivamente. (Tabla 1).

En cuanto a la presencia de sibilancia precoz frecuente, se encontró que los niños asmáticos tuvieron 12 veces más sibilancia precoz frecuente que los no asmáticos (controles), con un OR 12.35 IC95% (4.04 – 49.83) con  $p = 0.0000$ . (Tabla 2).

En cuanto a las respuestas que evalúan la frecuencia de sibilancias antes de los 3 años equivalente a sibilancia precoz frecuente (respuestas 3, 4 y 5 del cuestionario para IPA) que corresponde a que si su niño se enfermaba frecuentemente, la mayoría del tiempo o todo el tiempo antes de los 3 años), se encontró que los niños asmáticos tuvieron 11 veces más probabilidades de tener respuestas que equivalen a sibilancia precoz frecuente en comparación a los niños no asmáticos (OR 11.76 IC95% 3.84 – 47.56 con  $p = 0.0000$ ). Este resultado (Tabla 3) es concordante con nuestro hallazgo de definición de sibilante precoz frecuente en menores de 3 años y su asociación con asma a los 6 años (Tabla 2).

En relación a los antecedentes familiares de asma (Tabla 4), los niños asmáticos tuvieron 7 veces más probabilidad de tener sólo padre asmático en comparación con los niños no asmáticos (OR 7.078 IC95% 0.828 – 328.5 con  $p = 0.0381$ ). Si bien es cierto que el intervalo de confianza es amplio por lo pequeño de la muestra para evaluar esta variable y su valor pasa por el 1, en la tabla vemos que una

casilla de análisis del Chi<sup>2</sup> es menor de 5, lo que aplicaría la corrección de Fischer para muestras pequeñas. Al aplicar esta corrección, el valor p sigue siendo significativo (p=0.0436).

Al analizar los antecedentes familiares de primer grado (padre o madre asmáticos) los niños asmáticos tuvieron 1.8 veces más probabilidad de tener un familiar de primer grado asmático en comparación con los niños no asmáticos (OR 1.818 IC95% 0.887 – 3.766 con p= 0.0770) siendo esta diferencia no significativa.

No se encontró asociación de otros antecedentes familiares de asma evaluados en niños con asma comparado con los controles (sólo madre asmática, sólo hermano asmático, al menos un familiar con asma) cuando se analizó por separado (Tabla 4).

Finalmente, no se encontró pacientes del grupo control que hayan sido sibilante precoz frecuente y con al menos un familiar con asma para ver el efecto combinado de ambas variables. Solamente el 18% de los asmáticos fueron sibilantes precoces frecuentes y contaron con al menos un familiar con asma (Tabla 5-A), por ello, con un artificio matemático para evitar el cálculo con una casilla en cero, adicionando una unidad a cada casillero (17), se puede calcular el OR, según el cual los niños asmáticos tuvieron 24 veces más probabilidad de tener sibilancias precoces frecuentes y un familiar asmático en comparación con los niños no asmáticos OR 24.37 IC95% (4.03 – indef.) con un p= 0.0000 significativo. (Tabla 5-B con corrección de Haldane).



## **DISCUSION**

El presente estudio de tipo caso-control encuentra una asociación fuerte entre sibilancia precoz frecuente y asma a los 6 o más años de edad comparado con los controles. Nuestro hallazgo corrobora los estudios de seguimiento, como la Cohorte de Tucson, que encontró que la presencia de al menos tres episodios de sibilancias por año antes de la edad de los tres años es un factor de riesgo asociado a asma a la edad de seis a más años, lo que finalmente permitió desarrollar un índice predictor de asma (2,3).

Cuando analizamos a las sibilancias que se presentan en los menores de 3 años con menos frecuencia, no se encuentra la misma asociación, aunque en la Cohorte de Tucson hablan de un índice predictor de menos certeza para predecir asma a la edad de 6 años.(4,6,10)

En cuanto a antecedentes familiares, nuestro estudio encontró una asociación con asma cuando el padre es asmático, contrastando con otros estudios que afirman que es la madre la que está asociada con la transmisión del asma. (10)

En el 2015, Krause realizó un trabajo tipo caso-control muy similar al nuestro, reclutando a niños que tuvieron sibilantes antes de los 3 años y los ubicó a la edad de 6 y 7 años, buscando la presencia de asma (casos con IPA positivo) y quienes no la presentaron (controles con IPA negativos), en la ciudad de Valdivia, Chile (10).Por medio del contacto telefónico se aplicaron la encuesta ISSAC e IPA para determinar a los asmáticos y a los controles. En la población estudiada por Krause, realizaron un análisis ajustado por cada uno de los componentes del índice predictor de asma y encontraron que la mayor asociación con asma fue la presencia de sibilantes frecuentes en los menores de 3 años (sibilante precoz

frecuente) con un OR de 36 IC95% (12.11 – 107.36), similar a lo encontrado en nuestro estudio; pero la selección de niños asmáticos en nuestro estudio fue más exigente que el estudio de Krause que encontró un OR mayor que el nuestro debido a que el criterio para diagnóstico de asma fue a través de una encuesta telefónica mientras que nuestro diagnóstico de asma fue confirmado con una espirometría.

Un hecho muy importante en los lactantes son las infecciones virales que pueden terminar en sibilancias recurrentes y posteriormente desarrollo de asma. Nuestros resultados se pueden vincular con los hallazgos de Goicochea (18) en niños de un hospital general de Lima, quien evaluó el riesgo de desarrollar sibilancias respiratorias recurrentes reversibles (SRRR) a la edad de 3 a 8 años tras una infección viral a la edad de menos de 2 años. Goicochea encontró que los niños que presentaban SRRR tienen 14.52 veces más probabilidades de haber presentado infección viral del tracto respiratorio bajo en los 2 primeros años de vida en comparación con los niños que no presentaban estas sibilancias respiratorias recurrentes con un OR 14.52 IC95%(6.47-32.59). Esto pondría luces para explicar la alta frecuencia de sibilancias y asma en nuestro medio y que no ha sido suficientemente discutido en los trabajos que evalúan índices predictores de asma.

Las sibilancias precoces y frecuentes pueden estar en relación a una hiperreactividad desencadenada por infecciones virales tempranamente en la vida, principalmente con VSR, que produzcan un estado de susceptibilidad que pueden durar varios meses, predisposición importante que se acentúa en un medio de gran hacinamiento y escolaridad precoz (antes de los 3 años) (20,21).

La expresión de la hiperreactividad en niños con predisposición a ser asma podría manifestarse tempranamente como sibilante precoz frecuente, mientras que los sibilantes no frecuentes revelarían solamente una expresión de un estímulo temporal que mejoraría en el tiempo sin que necesariamente llegue al asma (20).

Debe considerarse a las infecciones virales tempranas en la vida que se repiten y producen sibilancias frecuentes antes de los 3 años como un elemento predictivo para ser asma en el futuro y como consecuencia de los hallazgos del presente trabajo, se debería investigar más profundamente las sibilancias que se inician después de los 3 años coincidentemente con el inicio de la escolaridad obligatoria en nuestro país, ya que podría explicar la alta prevalencia de asma en Lima.

La sibilancia frecuente antes de los 3 años de edad, está presente en la población general en una proporción de 3.8% y en la población de asmáticos en un 33%, hallazgos similares a otros trabajos (6,10,16), lo que significa que solamente una tercera parte de los asmáticos confirmados presentaron sibilancia precoz frecuente antes de los 3 años. Por el sólo hecho de ser sibilante precoz frecuente tiene una alta probabilidad de llegar a ser asma a la edad de 6 años, más aun si tiene otros datos clínicos como los que incluye el IPA (criterios mayores y menores) como lo demuestran múltiples estudios (3,6,10,16).

En el presente estudio, cuando se analiza solamente la presencia de sibilancia precoz, denominado también como criterio laxo (6), no está asociado a asma a la edad de 6 años a más en comparación con los controles con un OR 1.44 IC95% (0.79 – 2.61) p NS. Esto significa que los criterios menos estrictos del índice predictor de asma, que se interpreta como sólo la presencia de sibilancias, no ayudarían a predecir la posibilidad de tener asma a la edad de 6 años a más en

zonas de alta prevalencia de asma o por lo menos en nuestro trabajo para la ciudad de Lima, a diferencia de otros trabajos en donde encontraron asociación significativa pero son lugares con baja prevalencia de asma (3,5,6,16).

Con respecto a los antecedentes familiares de asma, la presencia solamente de padre asmático en la familia tiene 7 veces más asociación con asma a la edad de 6 años o más respecto de los controles con un OR 7.1 con p estadísticamente significativo (con corrección de Fischer). Si bien el intervalo de confianza tiene un rango alto, contrasta mucho de otros estudios que mencionan que es la madre la que tiene mayor riesgo de transmitir hereditariamente el asma a los hijos (10,16).

La presencia de familiar de primer grado con antecedente de asma (padre o madre) no está asociado con asma a la edad de 6 años o más con respecto a los controles (p=NS). Tener sólo madre asmática, hermano asmático o al menos un familiar asmático no está asociado con asma a los 6 años a más en comparación a los controles (2,3,10,16); esto debería ser corroborado con más estudios que exploren esta asociación.

Al analizar la asociación de los factores estudiados (sibilancia precoz frecuente y la presencia de un familiar asmático), luego de un artificio matemático o corrección de Haldane (17), la intensidad de asociación fue significativa (OR=24.37), con un IC95% muy amplio (4.03 – no determinable) con un p altamente significativo, lo cual significa que el tamaño muestral para medir esta asociación fue relativamente pequeño, lo que nos permite inferir que hay una mayor probabilidad de predecir asma si coexiste sibilancia precoz frecuente y familiar asmático en un mismo paciente menor de 3 años, tal como lo demostró Castro Rodríguez(16).

Una limitante del presente estudio, es un posible sesgo de selección, que al ser casos del consultorio de Neumología Pediátrica de un hospital de referencia, los asmáticos pudieran ser más severos; pero la mayoría de los niños que ingresaron al estudio estaban clasificados clínicamente como asmáticos persistentes moderados controlados. No se incluyeron pacientes hospitalizados, sin embargo el grupo comparación (controles) fueron procedentes del mismo hospital y de consulta ambulatoria como los casos.

## **CONCLUSIONES**

- En una población de alta prevalencia de asma como la de la ciudad de Lima, la sibilancia precoz frecuente es un factor fuertemente asociado a asma.
- Los niños asmáticos tienen 7 veces más probabilidad de tener un padre asmático que los controles.
- Los niños asmáticos a la edad de 6 años tienen 24 veces más sibilancia precoz frecuente y un antecedente de familiar con asma en comparación a los no asmáticos.

## **RECOMENDACIONES**

- Se deben realizar estudios prospectivos para evaluar el verdadero impacto de las sibilancias en niños menores de 3 años en poblaciones de alta prevalencia de asma, idealmente desde el período neonatal.
- Desarrollar estudios para evaluar el verdadero impacto de la herencia a través del padre en asma infantil.
- Se debe considerar la presencia de sibilante precoz frecuente antes de los 3 años como un elemento importante en futuros estudios epidemiológicos que evalúen asma en la población general pediátrica y así mismo validarla para compararla frente a la presencia de sibilantes alguna vez en la vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *EurRespir J.* 1998;12(2):315-35.
2. 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(3):133-8.
3. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J RespirCrit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1985-97.
5. Hafkamp-de Groen E, Lingsma HF, Caudri D, Levie D, Wijga A, Koppelman GH, et al. Predicting asthma in preschool children with asthma-like symptoms: validating and updating the PIAMA risk score. *J Allergy ClinImmunol.* 2013;132(6):1303-10.
6. Rodriguez CE, Sosa MP. Evaluación de la validez predictiva de 2 índices para el diagnóstico de asma en una población de preescolares con sibilancias recurrentes en la ciudad de Bogotá. *Revista Medica Sanitas.* 2010;13(4):8-12.
- 7.- Chiarella O P. Prevalencia de síntomas respiratorios compatibles con asma en escolares en Santiago de Surco. Comparación entre los años 1995 y 2001 [Tesis de Doctorado]. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2004.
8. Falcon M. Diagnóstico de asma en niños:cuestionario escrito y video cuestionario. UPCH; 1997.
9. Mallo J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(6):439-44.
10. Krause G E, Grob B K, Barría P M, Calvo G M. Asociación del índice predictivo de asma y presencia de la enfermedad en niños de la comuna de Valdivia. *RevChilEnfRespir.* 2015;31:8-16.
11. «Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary.» E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes, J. Bousquet, J.M. Drazen, J.M. FitzGerald, P. Gibson, K. Ohta, P. O'Byrne, S.E. Pedersen, E. Pizzichini, S.D. Sullivan, S.E. Wenzel and H.J. Zar. *EurRespir J* 2008; 31: 143-178. *EurRespir J.* 2018;51(2).



12. National Institute for health and care excellence. Asthma: Diagnosis, monitoring and chronic asthma management. [Internet]. NICE; 2017. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidenice/ng80>
13. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69 Suppl 1:1-192.
14. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental, Coordinadora, Colaboradores. [Diagnosis and treatment guideline: asthma in children > 6 years. Update 2016. Executive summary]. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):595-6.
15. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *EurRespir J*. 2014;43(2):343-73.
16. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy ClinImmunol*. 2010;126(2):212-6.
17. Valenzuela C. [2 solutions for estimating odds ratios with zeros]. *Rev Med Chil*. 1993;121(12):1441-4.
18. Goicochea W, Hernandez D H. Asociación entre infección viral del tracto respiratorio bajo en los 2 primeros años de vida y el desarrollo de sibilancias recurrentes en niños de 3 a 8 años. *RevMedHered*. 2016;27:212-6.
19. Mayol J. Asma en niños en América Latina. *Allergot et Immunopathol*. 2004;32(3):100-3.
20. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):733-9.
21. O'Callaghan-Gordo C, Bassat Q, Díez-Padrisa N, Morais L, Machevo S, Nhampossa T, et al. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e69370.
22. Chiarella O P. Prevalencia de síntomas respiratorios compatibles con asma en niños escolares de 13 y 14 años de San Martín de Porras (Lima) y de Huancayo. [Tesis de Maestría]. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1999.

## ANEXOS

**Cuestionario ISAAC** RevChilEnfRespir 2015; 31: 8-16  
[www.seicap.es/documentos/archivos/3FA\\_wseicapcanmenores9.pdf](http://www.seicap.es/documentos/archivos/3FA_wseicapcanmenores9.pdf)

**IPA** RevChilEnfRespir2015; 31: 8-16

### ANEXO 1 TABLAS

**Tabla1: Datos Generales**

	CASOS N° (%)	CONTROLES N°	P	Total (%)
TOTAL	95	106		
Masculino	58	59		117 (58)
Femenino	37	47	NS	80 (42)
Edad (X) años	8.25	8.44	NS	8.35
Espirometrías	95 (100)	1		
Pruebas fuer.(%)	73 (77)	0		

**Tabla 2 Sibilante precoz frecuente**

Sibilante Precoz Frecuente	Asma (Caso)	Control
Si	31	4
No	64	102
TOTAL	95	106

OR: 12.35IC95% (4.04 – 49.83)    p=0.0000

**Tabla 3 Sibilante precoz frecuente según respuesta al cuestionario de IPA**

Sibilante Precoz Frecuente	Asma Caso	Control
SI	30	4
NO	65	102
TOTAL	95	106

SI = Respuestas 3,4 y 5

NO = Respuestas 0, 1 y 2

OR: 11.76 IC95% (3.84 – 47.56) p=0.0000

**¿Tuvo su hijo(a) sibilancias, silbido de pecho (bronquitis obstructiva) frecuentemente (3 o más episodios por año)?**

**Si no recuerda el número de veces que se enfermó entonces se enfermaba:**

**1 Casi nunca o muy pocas**

**veces 2 Algunas veces**

**3 Frecuentemente**

**4 La mayoría del**

**tiempo 5 Todo el**

**tiempo**

**“0” Nunca se enfermó**

**Tabla 4 Antecedente de Asma en la Familia en Presencia de Asma**

	Asma (Caso) n (%)	Control n (%)	OR	IC95%	P
<b>*Solo padre</b>	<b>6 (6.3)</b>	<b>1 (0.9)</b>	<b>7.07</b>	<b>0.828-328.5</b>	<b>0.0436</b> <b>Corrección de Fischer</b>
Solo madre	7 (7.3)	5 (4.7)	1.61	0.42-6.54	NS
<b>*Familiar 1° G</b>	<b>27 (28.4)</b>	<b>19 (17.9)</b>	<b>1.82</b>	<b>0.89-3.77</b>	<b>NS (0.077)</b>
Solo hermano	18 (18.9)	21 (19.8)	0.95	0.44-2.02	NS
Al menos 1(T)	45 (47.3)	39 (36.8)	1.54	0.84-2.83	NS

**Tabla 5-A Sibilante precoz frecuente y familiar con asma**

Sibilante frecuente y familiar asma	Asma Caso	Control
SI	17	0
No	78	106
TOTAL	95	106

OR: 5.93 IC95% (INDETERMINADO) p=0.0000

**Tabla 5-B Corrección de Haldane\***

Sibilante frecuente y familiar asma	Asma Caso	Control
SI	18	1
No	79	107
TOTAL	97	108

OR: 24.38 IC95% (4.03 – INDET) p=0.0000

**\*Se adiciona +1 en cada casilla**

## **ANEXO 2**

### **SIBILANTE PRECOZ FRECUENTE**

**Preguntas que identifica la frecuencia de las sibilancias a la edad de menos de 3 años.**

*¿Tuvo su hijo(a) alguna vez en su vida sibilancias o silbido de pecho (en cualquier época del pasado)?*

1 Casi nunca o muy pocas veces

2 Algunas veces

3 Frecuentemente

4 La mayoría del tiempo

5 Todo el tiempo

La respuesta se catalogó según su frecuencia así:

**Sibilante precoz frecuente:** Cuando responde a 3, 4 o 5

**Sibilante temprano infrecuente:** Cuando responde a 2 o 1.

**NO SIBILANCIA EN EL PASADO: Respuesta negativa (0) Con fines comparativos entre casos y controles.**

## ANEXO 4

# FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**Asociación de Sibilancias Antes de los 3 años y/o Antecedentes Familiares de Asma con Asma en Niños Mayores de 6 años que Acuden a Consulta de Neumología Pediátrica del Hospital San Bartolomé.**

FECHA

HORA

INICIALE

S:

SEXO

FECHA DE NACIMIENTO

EDAD

DISTRITO DE PROCEDENCIA:

CORREO

ELECTRONICO

MOTIVO DE

CONSULTA:

1.- ¿Tiene su niño(a) diagnóstico de asma o está en estudio para esta enfermedad?  
NO( ) Control SI( ) Caso

Si su respuesta es SI, pase a la pregunta 3

ENCUESTA ISAAC

### **Para niños mayores de 6 años**

2.- a ¿Tuvo su hijo(a) alguna vez en su vida sibilancias o silbido de pecho (en cualquier época del pasado?

NO( ) Control SI( ) exclusión de control

Si la respuesta es SI, por favor responda las siguientes preguntas.

b ¿Cuántos ataques o episodios de silbido de pecho ha tenido su hijo(a) en los últimos 12 meses?

Número de episodios:.....

c¿Alguna vez en su vida su hijo(a) ha sido hospitalizado(a) por silbido de pitos?

pecho o NO( ) SI( )

d ¿Alguna vez en su vida su hijo(a) ha sido hospitalizado(a) en una unidad de cuidados intensivos por silbido de pecho o pitos?

NO( ) SI( )

La respuesta afirmativa a una pregunta, es criterio para excluir controles por posible diagnóstico de asma.

3.- ¿Tiene su niño(a) alguna de las siguientes condiciones: prematuro, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, malformaciones pulmonares congénitas, daño pulmonar crónico?

NO( )

SI( ) criterio exclusión general

#### ANTECEDENTES DE ASMA

4.- a) ¿El padre del niño(a) alguna vez fue diagnosticado de asma?

NO( )

SI( )

b) ¿La madre del niño(a) alguna vez fue diagnosticado de asma?

NO( )

SI( )

c) ¿Alguno de los hermanos del niño(a) alguna vez fue diagnosticado de asma?

NO( )

SI( )

d) ¿Alguno de los familiares directos (Padre, madre o hermano) ha necesitado de nebulizaciones por emergencia o usado inhaladores por varios días o ha necesitado de usar inhaladores en forma permanente en algún momento en el pasado?

NO( )

SI( )

Si responde afirmativamente, especifique Padre ( )  
Madre ( )  
Hermano ( )

El antecedente familiar de asma positivo corresponde al menos un familiar directo con respuesta afirmativa a las preguntas planteadas.

## ENCUESTA INDICE PREDICTIVO DE ASMA (IPA) SIBILANTES PRECOCES

### Antes de los 3 años, su niño(a):

5.- a ¿Tuvo su hijo(a) sibilancias, silbido de pecho (bronquitis obstructiva) frecuentemente (3 o más episodios por año)?

NO( ) SI( )

b ¿Tuvo su hijo(a) sibilancias no asociadas a resfrío? (escucharle silbido de pecho o pititos)

NO( ) SI( )

c Frecuencia de episodios de sibilancias: (n° episodios por año... )  
(n° episodios antes de 3 años....)

Si no recuerda el número de veces que se enfermó entonces se enfermaba:

- 1 Casi nunca o muy pocas veces
- 2 Algunas veces
- 3 Frecuentemente
- 4 La mayoría del tiempo
- 5 Todo el tiempo

**Sibilante precoz frecuente:** si refieren 3, 4 o 5 de respuesta.

**Sibilante temprano infrecuente:** si refieren 2 o 1 de respuesta.

La presencia de sibilancia precoz frecuente se considera si hay una respuesta afirmativa a una de las preguntas planteadas o si especifica más de 3 episodios por año o responde afirmativamente a las alternativas 3, 4 ó 5 de las preguntas cualitativas.

### Para niños con espirometría o prueba de esfuerzo

ESPIROMETRIA: Negativa

Fecha( ) Patrón obstructivo: L( ) M( ) S( )

Reversibilidad a 200 ugrs.salbutamol: VEF1( ) FEF25-75( )

Ambos( )

PRUEBA DE ESFUERZO: Negativa

Fecha( ) Positiva

Caída PEF ( ) Labilidad( ) Reversibilidad a 200

ugrs.salbutamol( )

HEMOGRAMA

Fecha( ) Eosinófilos>

4% INMUNOGLOBULINA E TOTAL

Fecha( ) valor: ( )



## ANEXO 5 CUADRO DE VARIABLES

<b>CUADRO DE VARIABLES</b>				
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACION	ESCALA MEDICION
<b>DEPENDIENTE</b>				
Presencia de asma	Paciente con síntomas compatibles con estudio espirométrico confirmatorio	Dicotómica	0, 1	0=no asma                      1=asma
<b>INDEPENDIENTE</b>				
Presencia de sibilancias antes de los 3 años	3 o más episodios de sibilancias por año antes de los 3 años	Nominal	0, 1, 2	0= no sibilancias 1= sibilante no frecuente 2= sibilantes frecuente
Presencia de asma en familiares cercanos	asma en el padre, madre o hermanos	Nominal	0, 1, 2, 3	0= no asma en familiar 1= al menos uno 2= en 2 familiares 3=en todos
	asma en el padre	Nominal	0,1	0=no asma 1=asma
	asma en la madre	Nominal	0,1	0=no asma 1=asma
	asma en uno de los hermanos	Nominal	0,1	0=no asma 1=asma
<b>SOCIO DEMOGRAFICOS</b>				
Edad	Años cumplidos según la encuesta	Numérico	6 a 12 años	Edad en años
Sexo	Según su característica física	Dicotómica	0,1	0=Mujer 1= varón

## ANEXO 6 Base de datos Excel (Estracto)

Registro de base de datos 01 ENERO - Microsoft Excel

Inicio Insertar Diseño de página Fórmulas Datos Revisar Vista

Calibri 11 Fuente Alineación Ajustar texto Combinar y centrar General Formato condicional Dar formato como tabla Estilos de celda Estilos Insertar Eliminar Formato Ordenar y filtrar Buscar y seleccionar Modificar

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
2														
3	PACIENTE	CODIGO	SEXO	F. NAC	EDAD	DX ASMA	0=NO control 1=SI caso		SIB PRECOZ	SIB PREC FRE	EPISIBIL	RINISINRESF	EOSIN4	SIBIPASADO
4		1												
5		2												
6		3												
7		4												
8		5												
9		6												
10		7												
11		8												
12		9												
13		10												
14		11												
15		12												
16		13												
17		14												
18		15												

Hoja1 Hoja2 Hoja3

Celda F3 comentada por Javier

17:47 11/02/2016