

Predicción del futuro de un niño con sibilancias

(Predicting the future in a child with wheeze)

Carlos Coronel Carvajal*

RESUMEN

Objetivo. Valorar la presencia de sibilancias en niños como índice predictor de asma.

Material y métodos. Estudio en 312 niños menores de tres años con sibilancias, que ingresaron al hospital y fueron valorados después de cumplir seis años. Considerando las sibilancias como posible índice de predicción de asma y dos índices propuestos para predecir el asma después de que los niños cumplieron seis años, se analizó la sensibilidad y especificidad de las sibilancias por sí solas y los indicadores predictivos considerados por los otros autores.

Resultados. El índice predictor de Castro-Rodríguez mostró una sensibilidad de 77.8% y una especificidad de 18.6%, con un valor predictivo positivo de 33.6%. El propuesto por Martínez tuvo una sensibilidad de 88.9%, una especificidad de 10.8%. Y en cuanto a las sibilancias, por sí solas, tuvieron una sensibilidad de 91.6%, una especificidad de 92.6%, con un valor predictivo positivo de 86.8% y una RPP de 12.4.

Conclusiones. Se concluye que las sibilancias del IPA propuesto parece ser más sensible y específico. Los niños con API positivo tienen 12 veces mayor probabilidad de ser asmáticos en la edad escolar.

Palabras clave: Asma bronquial, índice predictor de asma, sibilancias.

SUMMARY

Objective. To evaluate the wheeze in the children below three years as a predictor index asthma.

Material and methods. 312 children below three years age with wheeze at the hospital were studied until they had six years age. Taking the wheeze as a predictor of asthma and considering an other two indexes of prediction suggested for two authors.

Results. The Castro's index showed a sensibility of 77.8%, and an specificity of 18.6% with a positive predictive value of 33.6% and an opposing RPP 0.95. The other of Martínez showed a sensibility of 88.9% a specificity of 10.8%. Taken wheeze as a predictor index show a higher sensitivity (92.6%) and the specificity of 92.6% and a predictive positive value of 12.4.

Conclusions: The wheezing had an IPA have a higher more sensitivity and specificity. The children with positive API have a high probability of being asthmatic in the age school.

Key words: Bronchial asthma, index asthma predictor, wheeze.

La presencia de sibilancias en los niños pequeños es motivo de preocupación para padres y médicos, pues es una de las manifestaciones de asma bronquial, enfermedad crónica cuya frecuencia se estima en alrededor del 10% de los niños, y amerita tratamiento temprano para evitar complicaciones mayores a largo plazo.¹

En los primeros años de vida este signo llega a estar presente en niños pequeños aquejados por algunas enfermedades respiratorias, debido al incipiente desarrollo de la vía aérea; en estas edades las vías aéreas aún son más estrechas, por lo que la reducción de su diámetro

en procesos infecciosos de la vía aérea da lugar a una mayor resistencia al flujo de aire. Aunado a esta restricción, las vías colaterales de ventilación son deficientes, lo que favorece el desarrollo de atelectasias; en estos niños los músculos están poco desarrollados y son propensos a un precoz agotamiento en los tres a cuatro primeros años de la vida, edad en que logran tener ya un desarrollo significativo de la vía aérea, a diferencia de la mucosa bronquial de los niños pequeños, que responde con gran componente edematoso ante mínimos estímulos, a consecuencia del incremento de la permeabilidad vascular.²

El problema para el médico es prever que niños que comienzan con sibilancias en una etapa temprana de la vida, van a padecer de asma. Para responder a este dilema se han propuesto varios indicadores predicti-

* Especialista de II grado en Pediatría. Profesor de Pediatría y Psicología. Hospital General Universitario «Armando Cardoso» Camagüey, Cuba.

vos de asma y entre éstos los propuestos por Castro Rodríguez,³ Martínez,⁴ Guilbert,⁵ Gudiel,⁶ entre otros autores. Algunos, como los dos primeros, tienen aplicación clínica, en tanto que otros dependen de exámenes que no siempre pueden hacerse y pueden dar resultados dudosos por la edad de los pacientes, como la determinación de sensibilización a algún alérgeno o la sensibilización a las proteínas de la leche, huevo o maní.

A pesar de algunos indicadores propuestos por Castro y Martínez tienen en nuestro medio una baja incidencia, como la dermatitis atópica y la rinitis alérgica, y por otra parte hemos visto que en éste así como en otros indicadores predictivos propuestos, no se considera la tos de los niños asmáticos, que tiene características particulares a la que manifiestan los niños con otro tipo de enfermedades, decidimos llamarla tos «asmátiforme» y considerar ésta y las sibilancias asociadas a resfriados. Fue así que decidimos estudiar la predicción de asma en niños sibilantes precoces.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio longitudinal con el objeto de conocer la proporción de niños sibilantes menores de tres años que asistieron para su atención al hospital entre junio de 2003 y junio de 2009, y que luego desarrollaron asma bronquial. En ese lapso se identificaron 312 niños que recibieron atención por presentar tres o más episodios de sibilancias en el último año, asociadas o no a «resfriados».

Una vez identificados los pacientes, se valoraron con los índices predictivos de asma de Castro Rodríguez y de Martínez y el que aquí se propone. Los niños del estudio fueron seguidos hasta que sobrepasaron los 6 años de edad, para valorar su predictividad.

De los índices aplicados se consideraron los siguientes indicadores clínicos como predictivos:

I) **Índice de Castro-Rodríguez:**³ Cuando hubo sibilancias frecuentes en el último año con al menos uno de dos criterios principales, o dos de los tres criterios secundarios; considerando como **factores de riesgo principales** el diagnóstico médico de asma en uno de los padres y de dermatitis atópica. Y de los **factores de riesgo secundarios** que tuviesen el diagnóstico médico de rinitis, o sibilancias no relacionadas con resfriados y tuviesen eosinofilia igual o mayor a 4%.

II) **Índice de Martínez:**⁴ Se consideró positivo cuando hubo dos criterios principales, o uno de los dos primeros criterios más dos criterios secundarios. Se tomaron como factores de riesgo principales: el diagnóstico médico de asma en uno de los padres, hospitalizado por broncoespasmo y/o neumonía, con ≥ 3 sibilancias en úl-

timos 6 meses y dermatitis atópica. Y como factores de riesgo secundarios: el diagnóstico médico de rinitis, sibilancias no relacionadas con resfriados, eosinofilia igual o superior a 4% y ser del sexo masculino.

III) **Índice propuesto en el presente estudio:** Se tomó como positivo cuando se cumplieron cuatro criterios: más de tres episodios de sibilancias con o sin resfriados, en el último año, acompañados a la vez de tos asmátiforme en cada episodio de sibilancia, que la madre o padre tuviese una historia de asma y estigmas de atopia (rinitis, dermatitis atópica, ojeras, alergia alimentaria, conjuntivitis alérgica). El seguimiento en la consulta externa concluyó cuando los niños sobrepasaron los seis años de edad.

Para el análisis de la información se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la razón de probabilidad positiva (RPP).⁷

La sensibilidad (S) traduce la probabilidad de que el indicador sea positivo en las personas enfermas y la especificidad (E) indica la probabilidad de que el indicador sea negativo en las personas sin la enfermedad. El valor predictivo positivo indica la probabilidad de que el niño desarrolle la enfermedad cuando el indicador sea positivo, en tanto que el valor predictivo negativo (VPN), señala la probabilidad de que el niño no desarrolle la enfermedad cuando el indicador es negativo.

RESULTADOS

En el *cuadro 1* se puede apreciar el comportamiento de los indicadores predictivos de asma (IPA) en los niños con sibilancias recurrentes (con más de tres en el último año); con los criterios predictivos propuestos por Castro-Rodríguez tuvieron antecedentes de asma algu-

Cuadro 1. Indicadores predictivos de asma en los 312 niños, según el índice de Castro-Rodríguez.

Indicadores	n (%)
Mayores:	
Antecedente de asma en alguno de los padres	244 (78.2)
Diagnóstico de asma en los primeros tres años de vida	26 (8.3)
Menores:	
Diagnóstico médico de rinitis alérgica en los primeros tres años de vida	14 (4.5)
Sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros tres años de vida	54 (17.3)
Eosinofilia periférica $\geq 4\%$ en los primeros tres años de vida	36 (11.5)

nos de los padres (78.2%) y en 17.3% las sibilancias no estuvieron asociadas a «resfriados», en el 11.5% de estos niños la eosinofilia periférica fue $\geq 4\%$ y en el 8.3% tuvieron el antecedente de eccema en los primeros tres años de vida y en 4.5% tuvieron rinitis alérgica antes de cumplir tres años de vida. Además en 250 de los niños el IPA fue positivo.

En el *cuadro 2* se presentan los resultados de acuerdo a los indicadores predictivos de asma, propuestos por Martínez. Se puede apreciar que algunos componentes de este índice coinciden con lo observado con los criterios anteriores; en cuanto a los antecedentes de asma en los padres (78.2%), las sibilancias no asociadas a resfriados (55.8%), la eosinofilia periférica fue $\geq 4\%$ (11.5%), el diagnóstico médico de eccema en los primeros tres años de vida (8.3%) y el de rinitis alérgica antes de los tres años de vida (4.5%). Otros indicadores, como la presencia de más de tres sibilancias en seis meses, el antecedente de hospitalización por broncoespasmo o neumonía y el ser del sexo masculino, se encontraron con una frecuencia de 45.5, 16.7 y 19.9% de los niños, respectivamente.

El *cuadro 3* muestra los resultados concernientes a la estimación de la sensibilidad, especificidad y el índice predictor de Castro-Rodríguez aplicado a la cohorte de niños, todos con sibilancias antes de los 3 años. De ellos 108 fueron clasificados, por la clínica, de asmáticos: 84 (77.8%) tuvieron un IPA positivo al inicio (sensibilidad) y 24 un IPA negativo, o sea que 22.2% fueron falsos negativos. En cambio, de los 204 pacientes no asmáticos sólo 38 (18.6%) tuvieron un IPA negativo (especificidad)

Cuadro 2. Indicadores predictivos en los 312 niños según el índice de Martínez.

Indicadores	n (%)
<i>Mayores:</i>	
Más de 3 sibilancias en 6 meses	142 (5.5)
Antecedente de asma en alguno de los padres	244 (78.2)
Diagnóstico médico de eccema en los primeros 3 años de vida	26 (8.3)
Hospitalización por broncoespasmo o neumonía	19 (6.1)
<i>Menores:</i>	
Diagnóstico médico de rinitis alérgica en los primeros 3 años de vida	
Sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros 3 años de vida	54 (17.3)
Eosinofilia periférica $\geq 4\%$ en los primeros 3 años de vida	36 (11.5)
Sexo masculino	62 (19.9)

y 166 (81.4%) fueron falsos positivos. De los 250 niños positivos con los criterios de Castro-Rodríguez, en 84 el diagnóstico fue positivo después de los seis años: ya que en éstos se estimó que la probabilidad de desarrollar la enfermedad era de 33.6% (VPP) cuando reunieron los criterios establecidos por el autor teniendo un VPN de 61.3%, de no presentar más manifestaciones de asma bronquial después de haber cumplido los 6 años. La RPP encontrada fue de 0.95, lo que indica que con la aplicación de este instrumento no se pudo predecir la posibilidad de continuar padeciendo la enfermedad.

En el *cuadro 4* se presenta la sensibilidad y especificidad del índice predictor con los criterios de Martínez. De los 108 que clínicamente fueron clasificados de asmáticos, 96 (88.9%) tuvieron un IPA positivo al inicio (sensibilidad) y en 12 el IPA fue negativo, o sea que 11.1% fueron falsos negativos. Por otra parte, de los 204 niños no asmáticos sólo 22 (10.8%) tuvieron un IPA negativo, lo que indica la baja especificidad y 182 (89.2%) fueron falsos positivos.

De los 278 niños con IPA, de acuerdo a la valoración propuesta por Martínez, 96 mantuvieron el diagnóstico aun después de los 6 años, por lo que la probabilidad de desarrollar la enfermedad fue de 34.6% (VPP) en los niños que reunieron los criterios del autor para considerarlos positivos; considerando un IPN en 64.7%. La RPP fue de 0.99, lo que indica que con la aplicación de este instrumento no se pudo predecir la posibilidad de continuar padeciendo la enfermedad.

Cuadro 3. Sensibilidad y especificidad del índice predictivo de asma de Rodríguez.

IPA	Asmáticos	No asmáticos	Total
Positivo	84	166	250
Negativo	24	38	62
Total	108	204	312

Sensibilidad: 77.8%, Especificidad: 18.6%, RPP: 0.95, VPP: 33.6%, VPN: 61.3%

Cuadro 4. Sensibilidad y especificidad de índice predictivo de Martínez.

IPA	Asmáticos	No asmáticos	Total
Positivo	96	182	278
Negativo	12	22	34
Total	108	204	312

Sensibilidad: 88.9%, Especificidad: 10.8%, RPP: 0.99, VPP: 34.5%, VPN: 64.7%

Cuadro 5. Sensibilidad y especificidad de índice predictivo de este estudio.

IPA	Asmáticos	No asmáticos	Total
Positivo	99	15	114
Negativo	9	189	194
Total	108	204	312

Sensibilidad: 91.6%, Especificidad: 92.6%, RPP: 12.4, VPP: 86.8%, VPN: 97.4%

En el *cuadro 5* se presenta la sensibilidad y especificidad de índice predictivo de este estudio. De los 108 niños en los que después de los 6 años aún tuvieron manifestaciones compatibles con la enfermedad, 99 presentaron un IPA positivo (lo que indica una sensibilidad de 91.6%); y en los 204 que después de los 6 años no tuvieron manifestaciones, en 189 el IPA propuesto como negativo indica una especificidad de 92.6%. En cambio, de los 114 niños con IPA positivo 99 continuaron siendo clasificados como asmáticos, estimando una probabilidad de desarrollar esta enfermedad en 86.8% (VPP): cuando cumplen con los criterios establecidos, mientras que la predicción al cumplir los seis años fue negativa (97.49%). Así, los niños con IPA positivo es 12.4 veces más probable de continuar con el diagnóstico de asma después de cumplir los 6 años de edad (RPP = 12.4).

DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad cuya frecuencia ha ido aumentando en el mundo en las últimas décadas y se refiere su presencia en los niños escolares y en adultos, en los que suele estar presente desde una edad temprana.⁸

Algunos autores estiman que la tercera parte de los niños sibilantes precoces persistirán con sus manifestaciones hasta la adultez y cerca de la mitad de estos sibilantes precoces que son sensibilizados por neumoaerígenos llegan a ser asmáticos persistentes, en ambos casos con serio deterioro de la función pulmonar.⁹

El daño a la función pulmonar puede generarse desde temprana edad, de ahí la importancia de iniciar de manera temprana medidas preventivas, sobre todo en los niños a riesgo de desarrollar esta enfermedad,¹⁰ y cabe resaltar que es innecesario someter a pruebas terapéuticas a aquellos que presentan manifestaciones transitorias, sometiéndolos al riesgo de reacciones adversas de fármacos como corticosteroides, pues la literatura muestra informes que plantean que en el asma bronquial, independiente de la edad de presentación, del factor desencadenante o del estado de sensibilización

alérgica, se debe tratar a los pacientes de acuerdo a los criterios y recomendaciones hechas en las guías actuales de tratamiento.¹¹

Prevalece la creencia de que alrededor de 30% de los niños sibilantes persistirán, iniciarán tardíamente o recaerán, luego de una remisión transitoria de sus síntomas, para reaparecer en la edad adulta. También se dice que la mayoría de los niños sibilantes poseen antecedentes familiares o personales de enfermedad atópica, y que no todos serán asmáticos, entonces: ¿cuáles son los niños sibilantes con posibilidades de ser asmáticos? Para responder esta pregunta es necesario identificar los factores de riesgo del asma, sea para sortearlos desde una etapa temprana de la vida o evitar que los niños afectados tengan recaídas.

Es también importante identificar los niños que sibilan en ≥ 3 oportunidades, lo que no es de por sí difícil ya que el desafío radica en identificar a aquellos que pudieran ser adultos asmáticos. Para este propósito se han creado instrumentos para identificar tempranamente a los niños con riesgo de ser asmáticos, llamándolos: índices predictores de asma, de los cuales, a un lado de los mencionados en este documento, de Castro Rodríguez³ y Martínez,⁴ hay otros sugeridos por Gudiel⁶ y Gilbert.⁵

Algunos de los indicadores predictivos propuestos tienen elementos que no pueden medirse y otros cuya incidencia en nuestro medio es baja o no existen: Así por ejemplo, Gudiel⁶ propone determinar la *sensibilización a algún alérgeno*, y Gilbert⁵ considera entre sus criterios la *sensibilización a la leche, huevo o maní*, criterios poco confiables por la baja reactividad cutánea a los alérgenos en los niños pequeños; además, se sabe que en el asma infantil, la sensibilización a neumoaerígenos aumenta con la edad, como lo destaca un estudio de Rancé,¹² quien menciona una reactividad positiva de 18% en menores de tres años, de 37.2% en niños de 3 y 6 años, de 71.4% entre 6 y 10 años y de 84% en los mayores de 10 años.

Por otra parte, Gilbert,⁵ Castro³ y Martínez⁴ consideran que la dermatitis atópica es un criterio mayor, pero en nuestro medio no es frecuente encontrar este antecedente en los niños asmáticos.

Sólo entre 10 y 30 por ciento de los niños atópicos desarrollan el asma bronquial, según afirma Rojo¹³ y León et al.¹⁴ señalan que 40% de los niños con historia de dermatitis atópica desarrollan asma bronquial y reportan que la frecuencia de sensibilización a las proteínas del huevo no influye en el desarrollo de asma.

En cuanto a la eosinofilia por arriba de 4% se considera que es un indicador predictivo menor de asma, pero éste no es aplicable en nuestro medio por la frecuencia de parasitosis intestinales en los primeros años de la vida.¹⁵

La mejor predicción con la aplicación del índice propuesto, se puede explicar por el hecho de considerar como criterio de sibilancia las que estuviesen asociadas o no a resfrios y la tos asmátiforme. Puesto que estas manifestaciones clínicas son los dos indicadores de mayor aplicabilidad en nuestro medio y sólo se consideraron las sibilancias no asociadas a resfrios y no se incluye la tos asmátiforme, que es manifestación frecuente entre los pacientes asmáticos. A nuestro parecer se deben considerar las sibilancias recurrentes, independiente del factor causalmente implicado, si tenemos en cuenta que las infecciones respiratorias son las que con mayor frecuencia se asocian como desencadenantes de las crisis asmáticas.¹⁶⁻¹⁸

Por otra parte, la tos asmátiforme es una manifestación que sólo se aprecia en los niños asmáticos y muchas veces se manifiesta como único síntoma, sin sibilancia. Este tipo de tos es fácil de diferenciar de las que son producidas por las afecciones respiratorias, ya que ésta sea seca, persistente, con cierto timbre metálico, que aparece ante el contacto con el factor desencadenante, y desaparece al controlar el episodio agudo. Siempre va a tener las mismas características cualesquiera que sea su desencadenante. Este tipo de tos puede ser nocturna o diurna y en nuestra experiencia si se le encuentra precozmente en niños con sibilancias luego se diagnostican como asmáticos e inclusive persisten.

Los resultados encontrados por Gudiel⁶ confirma lo expuesto, este autor aplicó el índice predictor de asma de Castro-Rodríguez y sólo obtuvo un 38% de casos con riesgo de asma, 41% con el índice de Martínez y 44% con el propuesto por su grupo de trabajo. Este autor consideró que las diferencias fueron debidas a que en su análisis consideraron el episodio de sibilancia indistintamente de si fue o no ocasionado por algún virus.

Otros autores consideran que el estado de sensibilización de los pacientes a neuroalérgenos, empleando una prueba cutánea, lo que sería de gran utilidad debido a su alto valor predictivo de esta enfermedad en la población predispuesta, sin embargo es necesario recordar que en la génesis del asma bronquial la sensibilización es el paso inicial y sólo pocos desarrollan la enfermedad, lo que se conoce como marcha alérgica.¹⁹

Este trabajo sugiere que el desarrollo de asma en la edad adulta puede estar tempranamente determinada durante la infancia, y que la evaluación clínica de los pacientes no debe limitarse a la sibilancia, pues es necesario considerar otros factores, ya que esta enfermedad en ocasiones es consecuencia de factores familiares relacionados con la herencia; luego es importante explorar la sensibilización (la atopia personal) y más tarde las manifestaciones de tos seca o sibilancias, para considerar

el tratamiento temprano (corticoides) y evitar un daño pulmonar irreversible (remodelación pulmonar).

Tampoco el clínico debe basar su decisión en la proporción de sibilancias al considerar el posible riesgo de desarrollar asma bronquial porque va a depender de los criterios para sustentar el diagnóstico de la enfermedad, tal como parece que es reflejada en otros trabajos; por ejemplo, en el estudio de Martínez se encontró que uno de cada tres niños sibilantes tenían un alto riesgo de desarrollar asma persistente en la edad escolar. En cambio Sears²⁰ encontró que en uno de cada cuatro el riesgo persiste hasta adultos, mientras que en este estudio fue de uno en cada 2.8.

Consideramos que se deben probar indicadores predictivos más específicos porque generalizar su selección impide modificar la historia de la enfermedad, al retardar la aplicación de las guías actuales de tratamiento con riesgo de cambios irreversibles en los pacientes a nivel pulmonar.

Es también importante, considerar que todo niño con sibilancia precoz sea evaluado periódicamente y vigilar los posibles factores de riesgo para el desarrollo de asma en los niños y adoptar a tiempo las medidas de control de la enfermedad que sean pertinentes.

Referencias

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-478.
- Sly M. Trastornos alérgicos. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson. *Tratado de Pediatría*. 15ª Ed. Ciudad de la Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1998: 765-802.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez F. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
- Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109(2 Suppl): 362-7.
- Gilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-1287.
- Gudiel HA, Gudiel HJ, Pajuelo PM, Tincopa AL, Quirico TM, Polo LC. Aplicación de índices predictores de asma en sibilantes precoces. *Rev Peruana Pediatr* 2004; (9): 5-11. http://www.spneumologia.org.pe/FileServer/Revista_Docs/41.pdf.
- García JJ. Significado y empleo de la razón de probabilidad en la práctica clínica. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67(4): 188-91.
- Peñalé E. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 34-38.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez F. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-675.
- Shapiro GG. Among young children who wheeze, which children will have persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 562-564.
- Busquets MRM, Escribano MA, Fernández BM, Sánchez JJ, Sánchez SE, Sanz OJ, Villa AJR. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(4): 365-78.

12. Rancé F, Dutau G. Exploration allergologiques chez l'enfant. *Rev Mal Resp* 1999; 16: 1105-12.
13. Rojo M. Asma bronquial. En: De la Torre E, González JA, Gutiérrez JA, Jordán J, Pelayo EJ. *Neumología*. Pediatría. La Habana: Edit. Ciencias Médicas, 2005: 111-46.
14. León CS, Rivas JC, Marín ML, Ferrer-Franco A, Palies R, Caballero L, Nieto A, Mazón A. Dermatitis atópica en lactantes: predictores de asma en los tres primeros años de edad. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68(Suppl 2): 1-378/98.
15. Asociación Mexicana de Pediatría. Segundo Consenso Mexicano de Asma en Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2002; 23(Supl 1): 1-39.
16. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1338-43.
17. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
18. Velissariou IM, Papadopoulos NG. *The role of respiratory viruses in the pathogenesis of pediatric asthma pediatric annals*. September 2006; 35(9): 637-42.
19. Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 231-46.
20. Sears MR, Greene JM, Willan AR et al. A longitudinal population-based cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.

Correspondencia:
MsC. Dr. Carlos Coronel Carvajal
Calle primera. Edificio B. Apto 3
Reparto: Progreso
Guaimaro 72600
Camagüey Cuba
E-mail: ccoronel@finlay.cmw.sld.cu