

Actualización del Consenso Chileno SOCHINEP-SER para el manejo de las sibilancias recurrentes del preescolar

ANA MARÍA HERRERA G.^{1,2} (Coordinadora), SELIM ABARA E.^{3,4}, CECILIA ÁLVAREZ G.^{5,6}, CLAUDIA ASTUDILLO M.^{7,8}, RAÚL CORRALES V.^{5,6}, EVELYN CHALA C.^{2,9}, CECILIA DAZENIES S.¹⁰, ANDRÉS KOPPMANN A.^{4,11,12}, VIVIANA LEZANA S.¹³, ROSSANA MAMANI J.¹, MARÍA ANGÉLICA PÉREZ H.¹, CRISTINA PIERRY V.^{5,6} y MÓNICA SAAVEDRA B.^{1,4,14}

Update of the Chilean Consensus SOCHINEP-SER for the management of recurrent wheezing in preschool children

Recurrent wheezing in preschoolers has a high prevalence. 50% of all children have at least one wheezing episode in the first six years of life. However, only 4% of children under four years of age are diagnosed with asthma. Therefore it is essential to carry out an adequate medical history and physical examination to rule out secondary causes, which must be complemented with laboratory tests in accordance with clinical guidance. It is recommended to indicate maintenance treatment with inhaled corticosteroids to those children who have repeated episodes of wheezing and who have a high probability of a good response to this therapy. It has been demonstrated that those patients who have blood eosinophil count > 300 cells per mm³ or those who have a positive skin test or positive specific IgE for inhaled allergens will have a good response to inhaled corticosteroids.

Key words: asthma; Children, preschool; Respiratory sounds; Eosinophils; Immunoglobulin E; Adrenal cortex hormones.

Resumen

Las sibilancias recurrentes del preescolar son un problema prevalente. 50% de todos los niños tiene al menos un episodio de sibilancias en los primeros 6 años. Sin embargo, solo 4% de los menores de 4 años tiene diagnóstico de asma. Por este motivo es fundamental realizar una adecuada anamnesis y examen físico tendientes a descartar causas secundarias, lo que debe ser complementado con exámenes

**Publicación conjunta de la Sociedad de Neumología Pediátrica (SOCHINEP) y de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER) en sus órganos oficiales: Neumología Pediátrica y Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias respectivamente

¹ Clínica Santa María.

² Universidad de los Andes.

³ Hospital Dr. Exequiel González Cortés .

⁴ Universidad de Chile.

⁵ Clínica Alemana de Santiago.

⁶ Universidad del Desarrollo.

⁷ Hospital Josefina Martínez.

⁸ Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁹ Hospital Clínico FUSAT (Fundación de Salud El Teniente).

¹⁰ Hospital Félix Bulnes.

¹¹ Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

¹² Clínica Dávila.

¹³ Universidad de Valparaíso.

¹⁴ Hospital Roberto del Río.

de laboratorio de acuerdo con la orientación clínica. En la actualidad se recomienda indicar tratamiento de mantención con corticoides inhalados en aquellos niños que tengan episodios repetidos de obstrucción bronquial y que tengan una alta probabilidad de respuesta favorable a esta terapia. Se ha demostrado que aquellos pacientes que tienen un recuento de eosinófilos en sangre > 300 células por mm^3 o aquellos que presentan una prueba cutánea positiva o IgE específicas positivas para alérgenos inhalados responderán adecuadamente al tratamiento con esteroides inhalados.

Palabras clave: asma; preescolares; ruidos respiratorios; eosinófilos; Inmunoglobulina E; Corticoides

Introducción

La mayoría de los pacientes con asma inicia sus síntomas en los primeros años de vida. Sin embargo, bajo los 5 años es muy difícil certificar el diagnóstico. El diagnóstico presuntivo de asma en preescolares se hace principalmente en base a la clínica, es decir cuadros de obstrucción bronquial recurrentes o severos asociados habitualmente a la presencia de antecedentes personales o familiares de atopía. Las sibilancias recurrentes del preescolar constituyen un problema altamente prevalente, determinándose que 50% de todos los niños tienen al menos un episodio de sibilancias en los primeros 6 años de vida. Sin embargo, solo 4% de los menores de 4 años tiene diagnóstico de asma bronquial¹. Si bien se estima que 80% de los niños con asma presenta síntomas desde muy pequeños, esta es una opción diagnóstica menos frecuente dentro del gran grupo de niños que cursa con sibilancias recurrentes bajo los 5 años, por lo que se hace necesario realizar un muy buen diagnóstico diferencial, descartando la presencia de causas secundarias^{2,3}. Los pacientes con sibilancias recurrentes tienen una alta morbilidad presentando el doble de consultas médicas y de urgencia y 5 veces más hospitalizaciones que los niños sin sibilancias, por lo que es un importante problema de salud pública que debemos abordar⁴. Es una patología muy heterogénea con distintos mecanismos fisiopatológicos de base, por lo que debemos intentar fenotipificar al paciente, de manera de indicar tratamiento de mantención solo a aquellos niños que puedan beneficiarse³.

Fenotipos

Los fenotipos son las características observables de un individuo, producto de la interacción entre los genes y el ambiente. Se han descrito distintos fenotipos: epidemiológicos, por análisis de clases latentes y por recomendación de expertos. Los primeros resultan de estudios de cohorte donde un grupo grande de pacientes son seguidos

desde el período de recién nacido a la edad adulta. Los fenotipos por análisis de clases latentes se obtienen al introducir distintas variables de un grupo de pacientes a un sistema computacional estadístico que los agrupa de acuerdo con características clínicas comunes. En este caso no hay fenotipos preestablecidos por lo que es un método más libre de sesgo. Finalmente, han sido descritos fenotipos clínicos que son producto de la recomendación de expertos. Diferentes estudios de cohorte han demostrado que algunos lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes desarrollan asma en la etapa escolar y tienen función pulmonar disminuida en la vida adulta⁵⁻⁷. Estos estudios han agrupado a los preescolares que presentan episodios de sibilancias recurrentes, en diferentes fenotipos epidemiológicos, asociándolos a una determinada probabilidad de presentar asma en edad escolar^{1,8} (Tabla 1). El más importante de estos es el estudio de Tucson en el cual se siguieron en el tiempo a 1.246 niños desde el período de recién nacido hasta la edad adulta⁹. Se observó que 51,5% de los niños nunca tuvo sibilancias, 19,9% presentó sibilancias transitorias, 15% sibilancias de inicio tardío y 13,7% sibilancias persistentes⁹. Recientemente se han publicado los fenotipos de la Cohorte CHILd, que es una cohorte de 3.154 niños canadienses seguidos desde los 3 meses a los 5 años de vida donde se replican los hallazgos de Tucson¹⁰. En este estudio se observó que 71,6% de los niños nunca tuvo sibilancias o estas fueron muy infrecuentes, 14,7% tuvo sibilancias transitorias, 9,5% de inicio intermedio y 4,2% persistentes. El diagnóstico de asma a los 5 años fue significativamente mayor en el grupo de inicio intermedio y en los persistentes, con una prevalencia 31 y 33,8% respectivamente¹⁰. Los factores de riesgo identificados para las sibilancias transitorias fueron el sexo masculino, las infecciones respiratorias bajas y la asistencia a jardín infantil. Para las de inicio intermedio tener padre con asma y sensibilización alérgica y para las persistentes tener madres con asma¹⁰. Los niños con sibilancias persistentes tenían niveles significativamente más

Tabla 1. Fenotipos en preescolares*

Estudio	TUCSON	PIAMA	ALSPAC	EURECA	CARE
País	USA	Holanda	Reino Unido	EUA	EUA
Tipo estudio	Cohorte de nacimiento	Cohorte de nacimiento	Cohorte de nacimiento	Cohorte de nacimiento	5 ensayos clínicos
Niños (n)	1.246	2.810	6.265	422	1.710
Edad	6 años	7 años	7,5 y 16,5	7 años	5 años 11m
Fenotipos	1. Nunca sibilantes o infrecuentes (51%) 2. Sibilantes tempranos transitorios (20%) 3. Sibilantes de inicio tardío (15%) 4. Sibilantes persistentes (14%)	1. Nunca sibilantes o infrecuentes (75%) 2. Sibilantes tempranos transitorios (17%) 3. Sibilantes de inicio intermedio (3%) 4. Sibilantes de inicio tardío (2%) 5. Sibilantes persistentes (3%)	1. Nunca sibilantes o infrecuentes (61%) 2. Sibilantes tempranos transitorios (16%) 3. Sibilantes tempranos prolongados (9%) 4. Sibilantes de inicio intermedio (2%) 5. Sibilantes de inicio tardío (5%) 6. Sibilantes persistentes (6%)	1. Pocas sibilancias / baja atopía (25%). 2. Pocas sibilancias / alta atopía (18%). 3. Sibilantes transitorios/ baja atopía (17%). 4. Muy sibilantes / baja atopía (23%). 5. Muy sibilantes / alta atopía (15%)	1. Sensibilización mínima (30%). 2. Sensibilización a mascotas (25%). 3. Sensibilización a exposición a tabaco (20%). 4. Sensibilización múltiple y eccema (20%)

*Adaptado de Stokes JR & Bacharier LB¹.

altos de eosinófilos a los 5 años en comparación con el grupo que nunca presentó sibilancias¹⁰. Los antecedentes personales o familiares de atopía son un importante factor de riesgo para tener sibilancias persistentes y diagnóstico de asma en el período escolar. Las cohortes de PIAMA y ALSPAC demuestran que las sibilancias de inicio intermedio, tardío y persistente se asocian a una mayor probabilidad de tener asma a los 8 años y sensibilización a alérgenos presentes al interior del hogar¹. Por otro lado, los sibilantes de inicio intermedio y persistentes estaban sensibilizados a distintos alimentos¹¹. El estudio “Urban Environment and Childhood Asthma” (URECA) identificó 5 fenotipos, que se basaron predominantemente en la frecuencia de los episodios de sibilancias y en el estado atópico. En este estudio la presencia de sibilancias fue independiente del grado de atopía¹². La Red de Investigación de Educación sobre Asma Infantil (CARE) utilizando análisis de clases latentes encontró 4 fenotipos: *Cluster 1* “mínima sensibilización”, *Cluster 2* “sensibilización con exposición a mascotas”, *Cluster 3* “sensibilización con exposición a taba-

co” y *Cluster 4* “sensibilización múltiple con eccema”. Los niños de los *Clusters 2* y *4*, que eran los más alérgicos, tenían mayor frecuencia de crisis obstructivas y en ellos se pudo establecer que el tratamiento con corticoides inhalados reducía en forma significativa la frecuencia de crisis, no así en los otros dos *clusters* no alérgicos¹³. Así se concluye que la presencia de sensibilización alérgica es útil para predecir futuras crisis, pudiendo identificar a los niños que tendrán una respuesta favorable al uso de corticoides inhalados (CI)¹³. De los resultados de la Cohorte de Tucson se describe un índice predictor de asma (IPA), el cual se aplica a los 3 años para identificar niños con riesgo de asma a los 6 años. El valor predictivo positivo del IPA para el diagnóstico de asma en la edad escolar fluctuó entre 42 y 45,7% y el valor predictivo negativo entre 85,6 y 91,6%¹⁴. Este índice fue posteriormente modificado por Guilbert en 2004 utilizando criterios más estrictos para identificar a niños con sensibilización alérgica y riesgo de asma (índice predictivo de asma modificado IPAm)¹⁵ (Tabla 2). A pesar de la importancia de la sensibili-

zación alérgica para predecir una buena respuesta a los corticoides inhalados (CI) y para predecir el diagnóstico de asma en la edad escolar, se ha podido determinar que solo 25% de los niños con sibilancias recurrentes están sensibilizados a aeroalérgenos¹⁶. Por lo tanto, hay un grupo importante de sibilantes recurrentes que no son alérgicos y por ende no respondedores a CI¹⁶. Teague describe 4 fenotipos utilizando un análisis de clases latentes con los resultados de fibrobroncoscopia y lavado bronquio-alveolar (LBA) en 155 preescolares con sibilancias refractarias a terapia. En el 95,5% de estos niños se describe un fenotipo no alérgico. *Cluster 1* “malacia de la vía aérea” con patrón inflamatorio paucigranulocítico, encontrándose en un 55% de ellos malacia de la vía aérea y en un 23% *cleft* o hendidura laríngea, *Cluster 2* “reflujo gastro-esofágico”, patrón inflamatorio paucigranulocítico con un 66% de lipófagos en el lavado broncoalveolar (LBA), *Cluster 3* “rinovirus más bronquio-alveolitis”, patrón inflamatorio neutrofilico, con la presencia de rinovirus en un 52% y bacteria en un 39% y

Cluster 4 “inflamación de tipo Th2 alta” con patrón inflamatorio eosinofílico y la presencia de rinovirus en un 57%¹⁷ (Tabla 3). Por otro lado, Robinson describe otros 4 fenotipos utilizando la misma metodología del estudio anterior en 136 niños de 1 a 5 años con sibilancias recurrentes severas. Se pudo establecer que 75% de los niños no era atópico y que en más de 50% de los casos había la presencia de algún agente infeccioso. En el grupo de niños que era atópico se pudo observar infección bacteriana en un 69,5% de los casos, principalmente por *Moraxella catarralis*. En el grupo no atópico con alta tasa de infección, se evidenció un patrón neutrofilico en el LBA y la presencia de infección por bacteria en un 96,8% de los casos (*H. influenzae*, *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae*) y en un 86,7% infección viral, mayoritariamente *Rinovirus*¹⁸ (Tabla 3). Por último, debemos mencionar los fenotipos clínicos que como mencionamos anteriormente se originan a partir de la opinión de expertos de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS). Aquí se plantea clasificar a los preescolares

Tabla 2. Índice predictivo de asma (IPA)¹⁴ e Índice predictivo de asma modificado (IPAm)¹⁵

1. Historia ≥ 4 episodios sibilancias con al menos 1 episodio diagnosticado por médico	
2. Criterio Mayor IPA	Criterio Mayor IPAm
<ul style="list-style-type: none"> • Historia asma padres • Dermatitis atópica diagnosticada por médico 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia asma padres • Dermatitis atópica diagnosticada por médico • Sensibilización alérgica a ≥ 1 aeroalérgeno
Criterio Menor IPA	Criterio Menor IPAm
<ul style="list-style-type: none"> • Rinitis alérgica diagnosticada por médico • Sibilancias no relacionadas a resfrios • Eosinofilia sanguínea ≥ 4% 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilización alérgica a leche, huevos o mani • Sibilancias no relacionadas a resfrios • Eosinofilia sanguínea ≥ 4%

Tabla 3. Fenotipos en preescolares con sibilancias recurrentes severas

Estudio	Teague WG et al. ¹⁷	Robinson FPM et al. ¹⁸
País, año	EUA, 2021	Holanda, 2021
Tipo estudio	Análisis de clases latentes	Análisis de clases latentes
N Niños (n)	155	105
Edad	6 años	1 a 5 años
Fenotipos	1 malacia de la vía aérea 2 reflujo gastroesofágico 3 rinovirus más broncoalveolitis 4 inflamación de tipo Th2 alta	1 atópico 2 no atópico con baja tasa de infección y alto uso de CI 3 no atópico con alta tasa de infección 4 no atópico con baja tasa de infección y no uso de CI

CI: corticoides inhalados.

sibilantes en dos fenotipos: “sibilancias episódicas virales” (cuadros de obstrucción bronquial gatillados por infecciones virales entre los cuales el paciente está completamente asintomático) y “sibilancias multigatilladas” (cuadros de obstrucción bronquial gatillados por infecciones virales, pero entre estos episodios el paciente tiene síntomas como tos con ejercicio, con la risa o el llanto)¹⁹. Estos fenotipos tienen varios inconvenientes. Uno de ellos es que se basan en la presencia de síntomas, por lo tanto, dependen mucho de la acuciosidad de los padres al referir estos síntomas y por otro lado se ha visto que son variables en el tiempo, pudiendo superponerse, por lo que no serían de gran utilidad para utilizarlos al momento de decidir la terapia²⁰. La fenotipificación en los preescolares con sibilancias recurrentes es muy importante ya que tiene implicancias pronósticas y terapéuticas. Del total de niños con esta condición debemos tratar de identificar a aquellos que son atópicos debido a que este es el grupo que con mayor probabilidad puede beneficiarse del uso de CI y no utilizar esta medicación en todos, ya que como se ha demostrado en los últimos estudios muchos sibilantes recurrentes tienen fenotipo no atópico.

Diagnóstico

El diagnóstico de asma en preescolares es particularmente difícil y controversial porque involucra fenotipos y endotipos heterogéneos, no hay biomarcadores específicos y es difícil realizar pruebas de función pulmonar a esta edad. Muchas guías internacionales como NNAEPP, PRACTALL, GINA aceptan el término de asma en este grupo etario; sin embargo, la ERS habla de sibilancias recurrentes en el preescolar y no de asma ya que esta primera condición puede desaparecer en el tiempo. La Comisión Lancet ha definido el asma como un síndrome clínico caracterizado por sibilancias, falta de aire, opresión torácica y tos asociado a limitación del flujo aéreo variable, inflamación crónica de la vía aérea e hiperreactividad bronquial, conceptos que pueden ser aplicados a este grupo de pacientes²¹.

Cuadro clínico

Episodios agudos de sibilancias, tos generalmente no productiva y dificultad respiratoria de intensidad variable. Estos episodios son intermitentes en el tiempo y la recurrencia se determina con un mínimo de tres episodios en un año²². Los síntomas que ocurren en la noche o gatillados por actividad física, risa, llanto, exposición al frío o

al tabaco en ausencia de una infección respiratoria son más consistentes con el diagnóstico de asma²².

Espirometría

La mayoría de las guías no considera el uso de pruebas de función pulmonar para el diagnóstico y evaluación del control del asma en los preescolares ya que son difíciles de realizar y requieren de la colaboración del niño. Sin embargo, la espirometría ha sido estandarizada en preescolares y permite objetivar una limitación obstructiva al flujo aéreo definida por un $VEF_{0,75}/CVF$ menor al límite inferior de lo normal (LIN) (Z score $< 1,64$), con respuesta broncodilatadora significativa (aumento $> 12\%$ del $VEF_{0,75}$) post broncodilatador (PBD), lo que apoya el diagnóstico de asma bronquial²³⁻²⁵.

Oscilometría de impulso (IOS)

La IOS permite evaluar la función pulmonar en preescolares, ya que no requiere la colaboración activa del paciente y se realiza respirando a volumen corriente. Esta técnica permite identificar limitación obstructiva de vía aérea periférica y respuesta broncodilatadora, midiendo parámetros de resistencia de vía aérea total y reactancia pulmonar periférica. Su utilidad ha sido demostrada en el diagnóstico del asma, monitorización del control y respuesta a tratamiento. La IOS ha sido estandarizada por la ATS/ERS para todos los rangos etarios²⁶. Los parámetros que se correlacionan con limitación obstructiva de vía aérea periférica son aumento de la resistencia total (R5), aumento de la frecuencia de resonancia (FR), aumento de la diferencia de resistencia total y resistencia de vía aérea central (R5-R20) y aumento del área de reactancia (AX). Los valores de referencia son esenciales para interpretar la IOS los cuales deben ser representativos de la población en estudio. Actualmente no contamos con valores de referencia validados para población chilena. Se pueden utilizar los de Dencker y cols. (2-11 años) con valores teóricos para impedancia total de vía aérea (Z5), R5, R20, reactancia pulmonar a 5Hz (X5) y FR, sin valores para R5-R20 ni AX, y los valores de Gochicoa y cols. con valores teóricos para todos los parámetros incluidos R5-R20 y AX²⁷. Se considera un patrón obstructivo de vía aérea periférica cuando R5, R5-R20 y AX son superiores a un Z score $> 1,6$. Si no se cuenta con Z score se sugiere considerar anormalidad un $R5 > 150\%$ teórico y $R5-R20 > 30\%$ en el rango etario preescolar²⁶.

Con respecto a los puntos de corte para la respuesta broncodilatadora no existe un consenso.

La ATS/ERS recomendó considerar significativo un cambio $> 40\%$ R5 y $> 80\%$ en AX, pero diversas publicaciones en niños preescolares con asma recomiendan utilizar puntos de corte más bajos $> 20\%$ en R5 y $> 40\text{-}50\%$ AX (26, 28, 29). A pesar de la limitación de no contar con valores de referencia adecuados para nuestra población, la IOS es de gran valor para evaluar la respuesta broncodilatadora, el seguimiento y la respuesta al tratamiento en nuestros pacientes asmáticos. Además, la IOS se correlaciona con la espirometría y permite predecir pérdida de la función pulmonar a futuro. Un estudio demostró que en niños asmáticos de 2 a 7 años el R5 elevado y la mayor diferencia R5-R20 se correlacionaron significativamente con un VEF₁ post broncodilatador disminuido en la adolescencia, con un OR de 5,9 y de 8,2 respectivamente. Esto permitiría identificar precozmente a los niños asmáticos con pérdida de la función pulmonar y así disminuir el riesgo de mayor deterioro de ésta a lo largo de la vida³⁰.

Pruebas de provocación bronquial

Las pruebas de provocación bronquial con ejercicio y metacolina no se aplican de rutina para confirmar el diagnóstico de asma en preescolares, ya que la mayoría no es capaz de colaborar para hacer una prueba aceptable.

Eosinófilos en sangre

En muchos preescolares con asma al igual que en escolares y adultos existe un fenotipo de inflamación alérgica eosinofílica de tipo Th2 que se asocia a sensibilización a aeroalergenos y/o eosinofilia periférica. Se ha podido establecer que existe una buena correlación entre el recuento de eosinófilos en el LBA y los eosinófilos en sangre³¹. Un recuento absoluto de eosinófilos en sangre $> 300/\mu\text{L}$ con o sin sensibilización a aeroalergenos es un biomarcador de inflamación Th2 y predice una buena respuesta al tratamiento con CI^{16,32}.

Fracción espirada de óxido nítrico (FENO)

El FENO es un biomarcador no invasivo de inflamación eosinofílica de vía aérea y permite evaluar la respuesta al tratamiento con CI en escolares y adultos. Se ha definido que un FENO > 25 ppb en niños entre 5 y 15 años apoya el diagnóstico de asma bronquial en niños con clínica compatible³³. Estudios de valores normales de FENO en preescolares sanos $<$ de 5 años han definido puntos de corte más bajos para normalidad entre 3,3 a 13 ppb; sin embargo, se sugiere utilizar el mismo punto de corte > 25 ppb para el

diagnóstico de asma bronquial^{30,34,35}. Estudios en preescolares con sibilancias recurrentes demuestran que un FENO elevado se asocia a un IPAm positivo, presencia de asma en la edad escolar e hiperreactividad bronquial. A pesar de su potencial en el diagnóstico del asma en preescolares, no está fácilmente disponible en nuestro medio y su interpretación requiere definir aún puntos de corte para este grupo etario.

Test cutáneo (prick test)

Este examen, al igual que la medición de IgE específicas en sangre, nos permite medir la sensibilización frente a distintos alérgenos. La realización de estos exámenes en preescolares es de gran importancia ya que la presencia de atopía se relaciona con el fenotipo de sibilantes persistentes y con el diagnóstico de asma alérgico eosinofílico en la edad escolar. Un test cutáneo positivo permite predecir una buena respuesta al tratamiento con corticoides inhalados³².

Prueba terapéutica

La Guía GINA 2022 y varios consensos de expertos consideran que, en un preescolar con sibilancias recurrentes, que experimenta una marcada mejoría clínica con un tratamiento de prueba con CI por 2 a 3 meses y que presenta recaída luego de suspender tratamiento apoyaría el diagnóstico de asma^{36,37}.

Tratamiento

El tratamiento de mantención debe ser indicado a aquellos preescolares que tengan episodios recurrentes de obstrucción bronquial (3 o más en un año) o en aquellos que los presenten con menor frecuencia, pero con evolución severa (necesidad de corticoides sistémicos, consultas a servicios de urgencia u hospitalización)³⁸ (Figura 1). Las sibilancias recurrentes del preescolar es una patología altamente heterogénea con distintos fenotipos, lo que refleja distintos endotipos o mecanismos fisiopatológicos de base. El reconocimiento de estos distintos fenotipos es de gran importancia ya que puede predecir la respuesta a determinadas terapias, por lo que antes de iniciar un determinado tratamiento es importante intentar fenotipificar al paciente, de manera de indicar el tratamiento más apropiado para cada uno. Esto fue demostrado en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego que incluyó a 300 niños de 12 a 59 meses con sibilancias recurrentes³². Estos pacientes recibieron en forma consecutiva 3 tratamientos diferentes por un período de 16

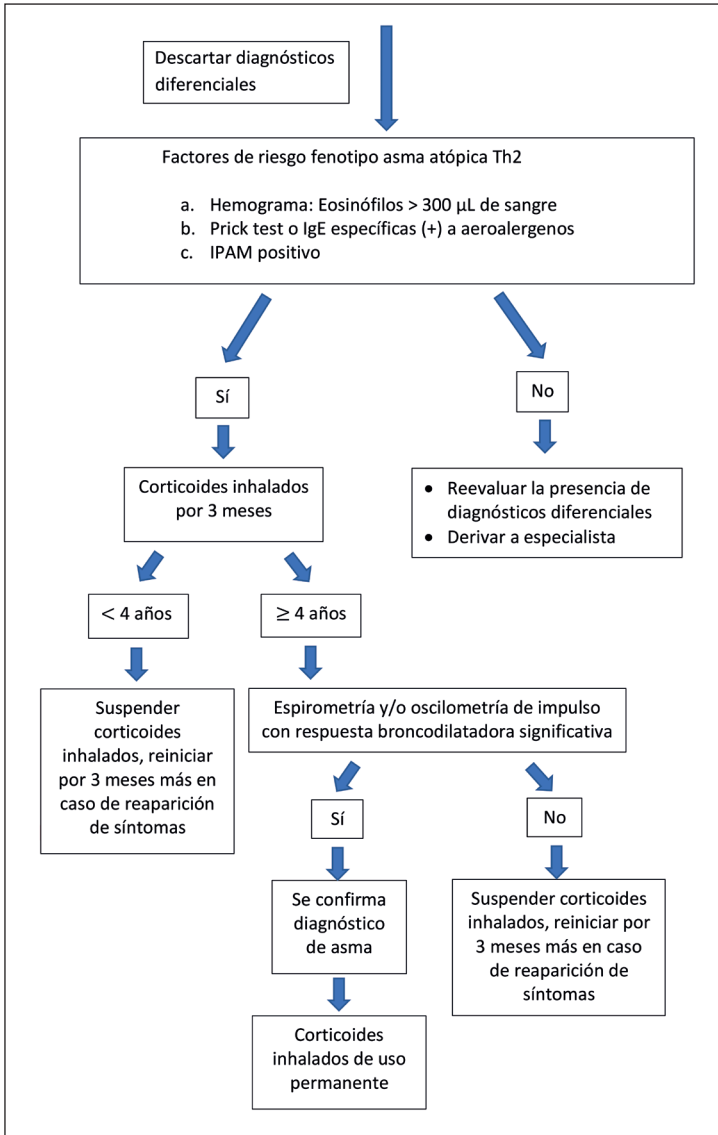


Figura 1. Algoritmo para establecer el diagnóstico de asma e indicar corticoides inhalados en preescolares con sibilancias. IgE: inmunoglobulina E. IPAM: índice predictivo de asma modificado.

semanas cada uno: corticoides inhalados diarios, antileucotrienos diarios y corticoides inhalados más albuterol en forma intermitente según necesidad. Se observó que 73% de los pacientes tuvo una respuesta diferencial a uno de los 3 tratamientos administrados. Dentro de los respondedores diferenciales, la probabilidad de mejor respuesta se observó con el uso de corticoides inhalados diarios, sin embargo, esta respuesta fue significativamente mayor en aquellos niños atópicos, es decir en aquellos que presentaban sensibilización a alérgenos inhalados y en aquellos con eosinófilos en sangre $\geq 300/\mu\text{L}$. En estos niños el uso diario de corticoides inhalados se asoció con un mejor control del asma y menos crisis en com-

paración con los otros dos tratamientos³². Para los sibilantes recurrentes sin fenotipo atópico no se observó una diferencia clara entre los tres tipos de tratamientos administrados. En la actualidad no hay a nivel internacional ninguna recomendación establecida de cual debiera ser el tratamiento de elección para pacientes no atópicos. En éstos pudiera hacerse igual una prueba terapéutica con corticoides inhalados en caso de que los episodios sean muy recurrentes o severos.

Corticoides inhalados (CI)

Los CI de uso diario son la primera línea de tratamiento en los sibilantes recurrentes con fenotipo atópico (Figura 1). Esta recomendación se

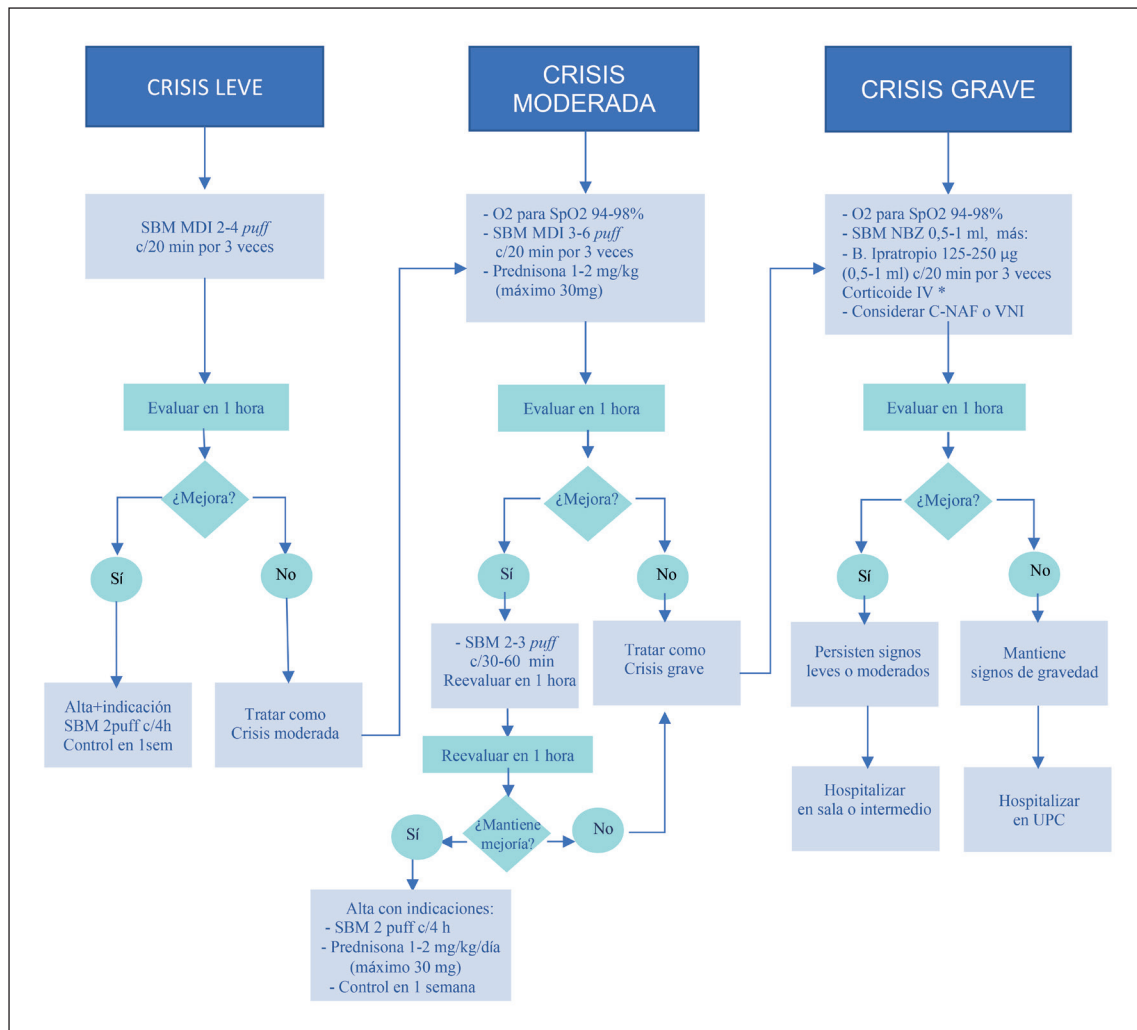


Figura 2. Manejo de la crisis asmática del preescolar en el servicio de urgencia. SBM: Salbutamol; MDI: aerosol de dosis medida; NBZ: Nebulización; BI: bromuro de ipratropio; IV: intravenoso; sem: semana; C-NAF: cánula nasal de alto flujo; VNI: ventilación no invasiva; UPC: unidad de paciente crítico; Corticoide IV*: hidrocortisona, dexametasona o metilprednisona (con dosis señaladas en Tabla 7). Las nebulizaciones deben ser administradas con oxígeno.

basa en la evidencia científica que ha demostrado que su uso se asocia a una mejoría clínica de los síntomas, reducción en el número de hospitalizaciones, mejoría de la calidad de vida y reducción del daño de la vía aérea, con menor deterioro de la función pulmonar^{32,37}. Además, el uso de CI diario tiene un efecto preventivo de los episodios de sibilancias persistentes y de los episodios de sibilancias moderadas o severas³⁹. GINA recomienda como primera elección de tratamiento para este grupo de pacientes el uso de CI diarios en dosis bajas (Fluticasona propionato 100 µg/día, Budesonida 200 µg/día) por 3 meses^{36,37} (Tabla 4). Es importante enseñar a los padres el uso correcto del inhalador para una mayor eficacia de

la terapia y para minimizar los efectos adversos locales y sistémicos (Tabla 5). La respuesta clínica del paciente se debe evaluar a las 6 semanas para establecer efectividad y control de los síntomas, completando el tratamiento por 3 meses³⁷. Si a los 3 meses no hay buena respuesta derivar a especialista. Si los síntomas mejoran a los 3 meses suspender igual la medicación y ver si los síntomas reaparecen o no. Sin embargo, en pacientes que han tenido evolución grave o si se está en época de mayor circulación viral es recomendable suspender la medicación en época de verano. Si los síntomas recurren reiniciar nuevamente CI por 3 meses más y observar la evolución³⁷. Los pacientes que tengan deficiente evolución y en

Tabla 4. Corticoides inhalados disponibles en Chile

Medicamento	Presentación	Dosis por puff	Restricción por edad
Budesonida	Presurizado	200 µg	Sin restricción
Fluticasona propionato	Presurizado	50, 125 y 250 µg	Sin restricción
Budesonida/formoterol	Presurizado	80/4,5 y 160/4,5 µg	> 4 años
Fluticasona propionato/salmeterol	Presurizado	50/25, 125/25 y 250/25 µg	> 4 años

Tabla 5. Técnica inhalatoria en niños menores de 5 años

Agitar el inhalador 5 veces
Retirar la tapa del inhalador
Conectar el inhalador a la aerocámara, siempre en posición vertical
Poner al paciente en posición erguida con el mentón levemente hacia arriba
Poner la máscara de la aerocámara sobre la nariz y la boca. Asegurarse que queden bien sellada
Pulsar una vez el inhalador
Inhalar y exhalar lento y profundo por la boca por un total de 5 veces
Retirar la aerocámara
Retirar el inhalador de la aerocámara y poner la tapa
En caso de requerir 2 inhalaciones, esperar 1 minuto y repetir todo el procedimiento
Para evitar posibles efectos adversos en caso de utilizar inhaladores que contengan corticoides se debe enjuagar la boca con agua y eliminar el enjuagatorio

los que se piense que se debe escalar en la terapia deben ser derivados a especialista.

Montelukast

Montelukast es un antagonista del receptor de cisteinil leucotrienos presente en la superficie de eosinófilos, basófilos, mastocitos y macrófagos entre otras células⁴⁰. Los cisteinil leucotrienos son mediadores proinflamatorios que juegan un rol en la fisiopatología del asma bronquial; sin embargo, no son efectivos en la mayoría de los preescolares con sibilancias recurrentes. Además, presentan una alta prevalencia de efectos adversos neuropsiquiátricos como ansiedad, trastornos del sueño y depresión, reportados en hasta un 5,7% de los pacientes de acuerdo con un estudio argentino publicado en el año 2021^{37,41,42}. Afortunadamente, estos efectos adversos desaparecen al suspender la medicación. Se ha descrito que

algunos pacientes podrían tener una buena respuesta a montelukast, pero en la actualidad no hay marcadores específicos que sean clínicamente aplicables para predecir una respuesta favorable a este medicamento⁴³. El montelukast pudiera ser una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes que rechazan el uso de CI o en aquellos en los cuales no ha habido una respuesta satisfactoria al uso de CI. En caso de utilizarlos sugerimos un período de tratamiento de un mes y evaluar la respuesta.

Antibióticos

Los macrólidos, especialmente la azitromicina, son los antibióticos más estudiados para uso en asma y sibilancias recurrentes del preescolar. Sin embargo, en la actualidad la literatura es controversial al respecto, por lo que no es posible determinar su eficacia y seguridad en el manejo de este tipo de pacientes^{44,45}.

Vitamina D

La insuficiencia de vitamina D es altamente prevalente en preescolares con episodios agudos de obstrucción bronquial, especialmente en invierno⁴⁶. Se asocia con una mayor frecuencia y severidad de infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) y en pacientes con asma a mayor uso de corticoides orales⁴⁷. Aunque la evidencia sugiere que la suplementación de vitamina D disminuye significativamente las ITRS y crisis de asma que requieren del uso de corticoides orales, existe escasa información en preescolares⁴⁷. Se recomienda controlar niveles de vitamina D manteniendo valores a 30 ng/ml, bajo este nivel se sugiere suplementar.

Lisados bacterianos

Los lisados bacterianos son preparados que contienen fragmentos de bacterias patógenas del tracto respiratorio como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aerius* y *Neisseria catharralis*^{48,49}. Su uso

se inició alrededor del año 1950 como inmunomodulador, con un rol en la prevención de las infecciones respiratorias. Actualmente se propone además un papel en la prevención de sibilancias a temprana edad y disminución del riesgo de crisis de asma⁴⁸. Su efecto modulador de la inmunidad innata y adaptativa se basa en la activación de las células dendríticas presentes en la mucosa del tracto respiratorio y gastrointestinal, mediante la estimulación de los receptores *Toll like* (TLR). A nivel del sistema inmune innato los lisados bacterianos estimulan la maduración de monocitos y de células *Natural Killer* y promueven la migración de neutrófilos. A nivel del sistema inmune adaptativo estimulan la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos bacterianos administrados⁴⁹. Los lisados bacterianos además restablecen el balance Th1/Th2, al disminuir los niveles de citoquinas de tipo Th2 como IL-4 e IL-13 y aumentar los de citoquinas Th1 como interferón gama^{49,50}. Estudios clínicos han demostrado que su uso se asocia a una disminución significativa de los episodios de sibilancias en un 37% en el grupo tratado ($p < 0,001$), así como una reducción de 30 a 40% en el número de infecciones virales⁵⁰. En un estudio publicado recientemente y realizado en pacientes menores de 3 años con sibilancias recurrentes y de fenotipo no atópico se demostró que el uso de lisados bacterianos se asociaba a una reducción significativa en el número de episodios de sibilancias ($p < 0,001$) y en los días de duración de la crisis ($p < 0,001$)⁵¹. Hemos visto que la terapia con corticoides inhalados es menos eficaz en preescolares con sibilancias recurrentes de fenotipo no atópico, por lo que los resultados de este estudio sugieren la posibilidad de que el uso de lisados bacterianos en este grupo de pacientes pudiera ser beneficioso como una alternativa de tratamiento. Puede ser utilizado a partir de los 6 meses de edad.

Tratamiento del episodio agudo de sibilancias

El episodio agudo de sibilancias o crisis de asma es un motivo frecuente de consulta en los Servicios de Urgencia (SU). En un estudio reciente de 2 años de duración y que cuenta con la mayor cohorte de preescolares sibilantes, se observó que un 15,8% de los pacientes consultó en el SU por crisis de asma y que de ellos un 13,8% se hospitalizó⁵². Estos episodios se caracterizan por un deterioro agudo o subagudo de los síntomas con respecto del estado basal del paciente. Se manifiestan por disnea, tos, sibilancias, sen-

sación de opresión torácica o una combinación de estos síntomas³⁶. En los casos más graves se puede presentar además signos de insuficiencia respiratoria⁵³. En la literatura también se usan otros términos para definir crisis como “episodios”, “ataques” o “exacerbaciones”. La palabra exacerbación no debiera ser utilizada ya que implica que el evento es trivial y recuperable^{54,55}. El término correcto es “crisis” y este debiera ser inmediatamente una bandera roja y señalar un alto riesgo de mala evolución, por lo que el objetivo del tratamiento es tolerancia cero con éstas⁵⁶. Las infecciones respiratorias virales son el gatillante más frecuente de los episodios agudos de sibilancias en asmáticos de todas las edades, especialmente *Rinovirus* (RV), siendo el RV-C la variedad que más se asocia a crisis severas^{57,58}. El rol de las infecciones bacterianas en preescolares como desencadenante de crisis de asma es menos claro que el de los virus, pero igual se ha detectado la presencia de *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en episodios agudos de sibilancias en este grupo de pacientes⁵⁹. Otros desencadenantes como exposición a alérgenos, contaminantes ambientales y humo del tabaco son menos frecuentes^{60,61}. Los objetivos del tratamiento de la crisis de asma son: evaluación inmediata de la gravedad de la crisis, intervención terapéutica inmediata y efectiva y definir el destino del paciente: hospitalización en unidad básica, especial (Unidad de Paciente crítico o Intermedio), o alta a su domicilio³. Para evaluar la severidad de la crisis, se utilizan una serie de parámetros clínicos, incluyendo la saturometría; sin embargo, hay que señalar que ningún *score* clínico para evaluar el grado de disnea ha sido suficientemente validado en preescolares (Tabla 6)⁶²⁻⁶⁴. La gasometría arterial solo debe considerarse en episodios severos que no responden a la terapia. Una PaCO₂ normal o elevada es indicador de deterioro de la crisis de asma. La radiografía de tórax no se aconseja de rutina ya que no modifica el tratamiento del cuadro agudo, excepto en caso de sospecha de complicaciones⁶⁵.

Manejo de la crisis

Oxigenoterapia

La primera prioridad en el manejo de la crisis de asma en un servicio de urgencia es corregir la hipoxemia, para lo cual se puede utilizar naricera o mascarilla de no reinhalación^{66,67}. Preferir esta última frente a mayores requerimientos de O₂. El objetivo es mantener la oximetría entre 94 y 98%. Durante la primera hora de manejo el paciente debe ser evaluado cada 20 o 30 min.

Tabla 6. Evaluación de la gravedad de la crisis de asma

Característica clínica	Leve	Moderado	Grave	Falla respiratoria
Estado mental	Normal	Normal o agitado	Generalmente agitado	Somnoliento o confuso
Actividad	Normal	Disminuida	Disminuida	
Dificultad Respiratoria	Con ejercicio	En reposo +	En reposo ++	
Capacidad para hablar	Normal	Habla frases	Habla sólo palabras	No puede hablar
Trabajo respiratorio	Retracción intercostal mínima o ausente	Retracción Intercostal +/- y supraesternal	- Dificultad respiratoria ++ - Usa musculatura accesoria - Aleteo nasal - Respiración paradójal	- Intensa dificultad respiratoria en reposo - Uso de toda la musculatura accesoria - Aleteo nasal, respiración paradójal
Auscultación	Sibilancias	Sibilancias ++ Inspiración y espiración	Sibilancias audibles sin fonendoscopio	Tórax silente
SaO ₂ (con aire ambiental)	> 94%	91-94%	≤ 90%	<90%
Frecuencia de pulso	< 100/min	100-200 /min	> 200 /min	> 200/ min
Cianosis central	No	No	Posible	Frecuente
Frecuencia Respiratoria	Normal	> 40 /min	> 50/min	

No es necesario que estén presentes todos los elementos de una categoría.

Tratamiento farmacológico

Agonistas β -2 adrenérgicos de acción corta (SABA)

La primera línea de tratamiento la representan los SABA administrados mediante aerosol de dosis medida (MDI) con espaciador, en crisis leves y moderadas^{66,67}. El SABA de elección es salbutamol (SBM) conteniendo 100 μ g por *puff*. Con respecto a la vía de administración se ha demostrado la superioridad del MDI con espaciador por sobre la nebulización, logrando reducir las hospitalizaciones en niños con crisis moderadas a severas, además del menor riesgo de diseminación de infecciones virales^{68,69}.

El fenoterol es otro SABA, sin embargo, no existe como mono droga en nuestro medio. La única formulación disponible para su uso en pacientes asmáticos es fenoterol/bromuro de ipratropio (50 μ g/ 20 μ g) (Berodual®). Dado que la dosis de fenoterol contenida por *puff* en la mezcla mencionada es menor que la de salbutamol (50 μ g versus 100 μ g) podría producir menos temblores que este último⁷⁰. La combinación fenoterol/bromuro de ipratropio no tiene

indicación en el manejo de la crisis asmática en el servicio de urgencia, salvo la adición de Ipratropio al Salbutamol en las crisis severas o moderadas que no responden a la primera hora de manejo.

Bromuro de Ipratropio (BI)

El BI es un anticolinérgico de acción corta que tiene efecto broncodilatador. Sin embargo, es un medicamento de menor potencia en comparación con salbutamol y con un inicio de acción más lento. Debido a que el efecto broncodilatador del BI es inferior a salbutamol este no debe ser utilizado como primera línea en cuadros de obstrucción bronquial. Su real utilidad en la crisis asmática de los preescolares es un tema controversial, ya que la mayoría de las investigaciones al respecto se han realizado en grupos de pacientes cuyas edades fluctúan entre los 2 y 18 años, siendo los preescolares grupos minoritarios dentro de la población en estudio. Este consenso mantiene la indicación de adicionar BI solo en caso de crisis severa, o en crisis moderadas que no responden al tratamiento después de una hora de manejo en servicio de urgencia.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos constituyen uno de los pilares fundamentales para el tratamiento de las crisis moderadas o severas en escolares asmáticos ya que permiten revertir la inflamación de la vía aérea, disminuyendo la producción de citoquinas inflamatorias⁷¹. Su uso precoz, dentro de la primera hora de manejo en servicio de urgencia ha demostrado reducir la necesidad de hospitalización y prevenir la recaída de los síntomas. Sin embargo, la evidencia en preescolares no es suficiente para aconsejar su uso en forma rutinaria, debiendo reservarse para pacientes con crisis severa o que requieren hospitalización^{38,72,73}. Esta Comisión aconseja su uso precoz en pacientes con crisis grave o en los casos moderados que no responden al manejo inicial. El efecto farmacológico de los corticoides sistémicos empieza a observarse luego de 4 h desde su administración⁷⁴. En preescolares, se recomienda una dosis de prednisona 1-2 mg/kg/día con un máximo de 30 mg/día por 3-5 días⁷⁵. Se debe evitar su administración en forma reiterada, sin una indicación precisa, sobre todo en este grupo etario ya que deben considerarse los potenciales efectos adversos⁷⁶. En cuanto a la vía de administración, la vía oral ha demostrado ser tan efectiva como la intravenosa y debiera preferirse debido a su fácil administración y menor costo, excepto en pacientes con importante dificultad respiratoria, que no puedan tolerar la vía oral, en presencia de vómitos o en aquellos pacientes que requieran apoyo con ventilación mecánica invasiva o no invasiva^{77,78}.

Con respecto al tipo de corticoide, no se ha visto diferencias en cuanto a la tasa de hospitalización, tiempo de estadía en servicio de urgencia o recaídas al comparar las distintas formulaciones (prednisona, prednisolona, hidrocortisona, dexametasona), por lo que se puede utilizar cualquiera de ellas. El uso de dexametasona o betametasona tiene como ventaja el asegurar una mejor adherencia por su vida media larga⁷⁹ (Tabla 7).

Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio es un medicamento que actúa inhibiendo la entrada de calcio a la célula, lo que lleva a relajación del músculo liso bronquial, además de inhibir la liberación de histamina por parte de los mastocitos y de acetilcolina en terminales nerviosos, generando de esta manera broncodilatación. Su eficacia por vía endovenosa ha sido demostrada en escolares con crisis asmáticas que no responden a la primera hora de tratamiento en servicio de urgencia, reduciendo el riesgo de hospitalización^{80,81}. Sin embargo, en preescolares no hay evidencia suficiente que apoye su uso en servicio de urgencia⁸². En relación al empleo del sulfato de magnesio por vía inhalatoria, la evidencia actual es escasa e insuficiente para apoyar su uso en preescolares⁸³.

Cánula nasal de alto flujo (C-NAF)

La C-NAF es un método que permite la administración de oxígeno a concentraciones más altas y estables. Es bien tolerado y entrega flujos inspiratorios suficientes a las demandas del paciente. Mejora la conductancia de la vía aérea y la distensibilidad pulmonar. Permite cierto nivel de presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP), aumenta el tiempo inspiratorio, disminuye el trabajo respiratorio y reduce el espacio muerto⁸⁴. En pediatría la experiencia con su uso es amplia en bronquiolitis, no así en asma bronquial⁸⁵. En un estudio se evaluó la eficacia de C-NAF en 30 niños de 1 a 18 años con crisis de asma moderada a severa, observándose una disminución del *score* de obstrucción bronquial igual o mayor a 2 puntos en las primeras 2 h en el grupo C-NAF, aunque no hubo diferencias significativas en duración de la hospitalización, destino del paciente o necesidad de terapias adicionales⁸⁶. En otro estudio retrospectivo realizado en Unidad de Cuidados Intensivos se reporta una mejoría en el *score* de obstrucción bronquial, oxigenación y ventilación a las 24 h de uso de C-NAF versus oxigenoterapia convencional

Tabla 7. Corticoides sistémicos de uso habitual en crisis de asma

Fármaco	Presentación	Dosis
Hidrocortisona	Ampollas 100 mg/2 ml	Dosis de carga: 10 mg/kg, luego 5 mg/kg cada 6 h (máximo 100 mg/dosis)
Prednisona	Suspensión jarabe 20 mg/5 ml Comprimidos de 5 y 20 mg	Dosis: 1-2 mg/kg/día (máximo 30 mg/día)
Metilprednisolona	Ampollas de 40, 125 y 500 mg/ml	Dosis de carga: 2 mg/kg, luego 0.5 mg/kg cada 6 h (máximo 60 mg/día carga y 120 mg/día mantención)
Dexametasona	Ampollas de 4 mg/ml	0,3-0,6 mg/kg en 1 dosis, se puede repetir en 72 h

(84). De acuerdo a la evidencia disponible la C-NAF podría ser una alternativa para el manejo de la crisis de asma en el preescolar, refractaria al tratamiento de primera línea y su uso podría iniciarse en el servicio de urgencia, si existe el equipamiento adecuado y la experiencia en su uso^{87,88}.

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

La VMNI es un método de apoyo ventilatorio con presión positiva, que se entrega a través de una interfase (mascarilla nasal o facial). La principal ventaja de esta forma de ventilación es que permite evitar las complicaciones que presentan los pacientes asmáticos sometidos a intubación y ventilación mecánica invasiva (VMI) o convencional. Los estudios acerca del uso de VMNI en la crisis asmática en el niño, son escasos y la mayoría retrospectivos⁸⁹. En un estudio controlado y *randomizado* se evaluó la eficacia del uso de VMNI versus terapia estándar en 20 niños de 1 a 18 años hospitalizados por crisis de asma. La VMNI mejoró la oxigenación y disminuyó el *score* de obstrucción bronquial en las primeras 24 h en comparación con el grupo control⁹⁰. La VMNI está indicada en aquellos pacientes que no respondan a la terapia farmacológica de primera línea o al uso de C-NAF⁸⁷.

Otras terapias farmacológicas

Otros medicamentos como metilxantinas, ketamina, antileucotrienos, salbutamol endovenoso, heliox, epinefrina o macrólidos no están indicados en el manejo de la crisis asmática del preescolar^{71,91,92}.

Manejo en el nivel primario de atención

Junto a la evaluación de la severidad, se debe administrar oxígeno para lograr oximetrías (SpO_2) entre 94 y 98% y 2-4 *puffs* de salbutamol cada 20 min por 1 hora. El paciente debe ser reevaluado en 1 hora y si no responde luego de 2 h de tratamiento debe ser trasladado a un hospital, lo mismo si ingresa desde un comienzo con crisis grave.

Manejo en el servicio de urgencia

El manejo depende de la gravedad de la crisis. Siempre administrar O_2 para mantener SpO_2 entre 94 y 98%. Si no se corrige la hipoxemia o en casos graves con riesgo de agotamiento e insuficiencia respiratoria global, considerar C-NAF o ventilación no invasiva y traslado a Unidad de paciente crítico.

a) Crisis leves: administrar salbutamol 2-4 *puffs* cada 20 min por 3 veces

b) Crisis moderada: administrar salbutamol 3-6 *puffs* cada 20 min por 3 veces y prednisona 1-2 mg/kg día (máximo 30 mg/día). Si no hay respuesta favorable en 1 h, adicionar BI 80 μ g/dosis (Atrovent contiene 20 μ g de BI/*puff*, administrar 4 *puffs* cada 20 min por 3 veces junto con salbutamol. Otra opción es utilizar la combinación de salbutamol con BI 4 *puffs* cada 20 min por 3 veces).

c) En las crisis graves, preferir salbutamol nebulizado, 2,5 mg-5 mg (0,5 a 1 ml) con oxígeno, cada 20 min por 3 veces junto a BI 250 a 500 μ g (1 a 2 ml), además de una dosis de dexametasona 0,15 a 0,25 mg/kg dosis o hidrocortisona 5 mg/kg/dosis endovenosa o metilprednisolona 1 mg/kg/dosis (Tabla 7). En todos los casos el paciente debe ser evaluado en 1 h. Si no se corrige la hipoxemia o en casos graves con riesgo de agotamiento e insuficiencia respiratoria global, considerar C-NAF o ventilación no invasiva y traslado a unidad de paciente crítico.

Criterios para definir el destino del paciente desde el servicio de urgencia

Criterios de hospitalización

- Pacientes que mantienen requerimientos de O_2 ($SaO_2 < 94\%$ con aire ambiental) o dificultad respiratoria luego de 2 h de manejo.
- Necesidad de administrar broncodilatadores con frecuencia mayor a cada 4 h.
- Deterioro clínico.
- Crisis asociada a anafilaxia.
- Paciente con factores de riesgo (consultas a servicio de urgencia (SU) u hospitalización por crisis obstructiva en los últimos 6 meses, ruralidad).

Criterios de necesidad de Unidad de Paciente Crítico:

- Requerimiento de oxígeno mayor a 50% luego de 2 h de tratamiento en el SU.
- Pacientes que mantienen signos clínicos de crisis grave pese a 2 h de manejo en el servicio de urgencia.
- Falla respiratoria inminente (apnea, cianosis, jadeo).

Criterios de alta de Servicio de Urgencia

- Saturación $> 93\%$ con aire ambiental.
- Sin signos de dificultad respiratoria.

Indicaciones al alta del Servicio de Urgencia

- El paciente debe mantener administración de salbutamol 2 *puffs* cada 4 h hasta completar 7 días.

- Mantener corticoides sistémicos por 3 a 5 días.
- Control médico ambulatorio en 48 h donde se deberá evaluar si corresponde la indicación de un tratamiento de mantención con corticoides inhalados.
- El paciente que curse con crisis moderada o grave debe ser derivado a especialista.

Bibliografía

- 1.- STOKES JR, BACHARIER LB. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; S1081-1206(20)30353-7.
- 2.- YANG CL, GAFFIN JM, RADHAKRISHNAN D. Question 3: Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? *Paediatric Respiratory Reviews* 2019; 29: 25-30.
- 3.- HERRERA AM, ABARA S, ALVAREZ C, ASTUDILLO C, CORRALES R, CHALA E, et al. Consenso chileno SER-SOCHINEP para el manejo del asma en el preescolar *Rev Chil Enf Respir* 2014; 30: 81-90.
- 4.- MOORMAN JE. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. *Vital Health Stat* 3 2012; 35: 1-67.
- 5.- BELGRAVE DC, BUCHAN I, BISHOP C, LOWE L, SIMPSON A, CUSTOVIC A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1101-9.
- 6.- DELIU M, FONTANELLA S, HAIDER S, SPERRIN M, GEIFMAN N, MURRAY C, et al. Longitudinal trajectories of severe wheeze exacerbations from infancy to school age and their association with early-life risk factors and late asthma outcomes. *Clin Exp Allergy* 2020; 50:3 15-24.
- 7.- BELGRAVE DCM, GRANELL R, TURNER SW, CURTIN JA, BUCHAN IE, LE SOUËF PN, et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(7): 526-34.
- 8.- KWONG CG, BACHARIER LB. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19 (2): 148-53.
- 9.- MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HILBERGCJ, 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.
- 10.- DAI R, MILIKU K, GADDIPATI S, CHOI J, AMBALAVANAN A, TRAN MM, et al. Wheeze trajectories: Determinants and outcomes in the CHILD Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 2153-65.
- 11.- SAVENIJE OE, GRANELL R, CAUDRI D, KOPPELMAN GH, SMIT HA, WIJGA A. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(6): 1505-12.e14.
- 12.- BACHARIER LB, BEIGELMAN A, CALATRONI A, JACKSON DJ, GERGEN PJ, O'CONNOR GT. Longitudinal Phenotypes of Respiratory Health in a High-Risk Urban Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(1): 71-82.
- 13.- FITZPATRICK AM, BACHARIER LB, GUILBERT TW, JACKSON DJ, SZEFLER SJ, BEIGELMAN A. Phenotypes of Recurrent Wheezing in Preschool Children: Identification by Latent Class Analysis and Utility in Prediction of Future Exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(3): 915-924.e7.
- 14.- CASTRO JA, HOLBERG CJ, WRIGHT AL, MARTINEZ FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(4 Pt 1): 1403-6.
- 15.- GUILBERT TW, MORGAN WJ, ZEIGER RS, BACHARIER LB, BOEHMER SJ, KRAWIEC M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(6): 1282-7.
- 16.- BACHARIER LB, GUILBERT TW, JARTTI T, SAGLANI S. Which Wheezing Preschoolers Should be Treated for Asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(7): 2611-8.
- 17.- TEAGUE WG, LAWRENCE MG, WILLIAMS S, GARROD AS, FROH D, EARLY SV, et al. Novel Treatment-Refractory Preschool Wheeze Phenotypes Identified by Cluster Analysis of Lung Lavage Constituents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(7): 2792-2801.e4.
- 18.- ROBINSON PFM, FONTANELLA S, ANANTH S, ALONSO AM, COOK J, KAYA-DE VRIES D, et al. Recurrent Severe Preschool Wheeze: From Prespecified Diagnostic Labels to Underlying Endotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204(5): 523-35.
- 19.- BRAND PLP, BARALDI E, BISGAARD H, BONER AL, CASTRO JA, CUSTOVIC A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32(4): 1096-110.
- 20.- SCHULTZ A, DEVADASON SG, SAVENIJE OEM, SLY PD, LE SOUËF PN, BRAND PLP. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr.* 2010; 99(1): 56-60.
- 21.- PAVORD ID, BEASLEY R, AGUSTI A, ANDERSON GP, BEL E, BRUSSELLE G. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018; 391(10118): 350-400.
- 22.- MORAL L, VIZMANOS G, TORRES-BORREGO J, PRAENA-CRESPO M, TORTAJADA-GIRBES M, PELLEGRINI FJ, et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical

- guidelines. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; 47: 107-21.
- 23.- LINARES M, ALVAREZ C, BARRIENTOS H, UBILLA C, LEWINSON D, PAVÓN D, et al. Actualización en Espirometría en el Preescolar. *Neumología Pediátrica* 2020;14(2),105-110.
 - 24.- BEYDON N, DAVIS SD, LOMBARDI E, ALLEN JL, ARETS HGM, AURORA P, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2007; 175(12): 1304-45.
 - 25.- CHAWES B, ELENUS V. Pulmonary function testing for the diagnosis of asthma in preschool children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022; 22(2): 101-6.
 - 26.- KING GG, BATES J, BERGER KI, BERGER KI, CALVERLEY P, DE MELO PL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J* 2020; 55 (2): 1900753.
 - 27.- GOCHICOA-RANGEL L, TORRE-BOUSCOULET L, MARTÍNEZ-BRISEÑO D, RODRÍGUEZ-MORENO L, CANTÚ-GONZÁLEZ G, VARGAS MH. Values of impulse oscillometry in healthy mexican children and adolescents. *Respir Care* 2015; 60(1): 119-27.
 - 28.- OOSTVEEN E, DOM S, DESAGER K, HAGEN-DORENS M, DE BACKER W, WEYLER J. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur Respir J* 2010; 35: 865-872.
 - 29.- MAROTTA A, KLINNERT M, PRICE M, LARSEN G, LIU A. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(2): 317-22.
 - 30.- KNIHTILA H, KOTANIEMI-SYRJANEN A, MAKELA MJ, BONDESTAM J, PELKONEN AS, MALMBERG LP. Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50: 1205-13.
 - 31.- JOCHMANN A, ARTUSIO L, ROBSON K, NAGAKUMAR P, COLLINS N, FLEMING L, et al. Infection and inflammation in induced sputum from preschool children with chronic airways diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51(8): 778-86.
 - 32.- FITZPATRICK AM, JACKSON DJ, MAUGER DT, BOEHMER SJ, PHIPATANAKUL W, SHEEHAN WJ, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(6): 1608-1618.e12.
 - 33.- GAILLARD EA, KUEHNI CE, TURNER S, GOUTAKI M, HOLDEN KA, DE JONG CCM, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*. 2021; 58(5): 2004173.
 - 34.- CAUDRI D, WIJGA AH, HOEKSTRA MO, KERKHOF M, KOPPELMAN GH, BRUNEKREEFF B, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax*. 2010; 65(9): 801-7.
 - 35.- SINGER F, LUCHSINGER I, INCI D, KNAUER N, LATZIN P, WILDHABER JH, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy*. 2013; 68(4): 531-8.
 - 36.- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (accesado en junio 2022).
 - 37.- BUSH A, SAGLANI S. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of preschool asthma. *Allergy*. 2020; 75(10): 2711-2.
 - 38.- BRAND PLP, CAUDRI D, EBER E, GAILLARD EA, GARCIA-MARCOS L, HEDLIN G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172-7.
 - 39.- DUSE M, SANTAMARIA F, VERGA MC, BERGAMINI M, SIMEONE G, LEONARDI L, et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1): 97.
 - 40.- LEE YJ, KIM CK. Montelukast use over the past 20 years: monitoring of its effects and safety issues. *Clin Exp Pediatr*. 2020; 63(10): 376-81.
 - 41.- HAARMAN MG, VAN HUNSEL F, DE VRIES TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharma Res Per* 2017; 5(5): e00341.
 - 42.- CAUDEVILLA P, GARCIA JP, MARTÍN DE VICENTE C. Reacciones adversas a montelukast: De la teoría a la práctica. *Serie de casos. Arch. Argent. Pediatr*. 2021; 119: e357-9.
 - 43.- BUSH A. Montelukast in paediatric asthma: where we are now and what still needs to be done? *Paediatric Respiratory Reviews* 2015; 16: 97-100.
 - 44.- SUN J, LI Y. Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases. *Pediatric Research* 2022; 91: 1036-42.
 - 45.- KEW KM, UNDELA K, KOTORTSI I, FERRARA G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev* 2015; (9): CD002997.
 - 46.- BEIGELMAN A, BACHARIER LB. Management of preschool children with recurrent wheezing: lessons from the NHLBI's asthma research networks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(1): 1-8
 - 47.- JENSEN ME, DUCHARME FM, ALOS N, GENEVIÈVE M, MAILHOT, MÂSSE B, WHITE JH, et al. Vitamin D in the prevention of exacerbations of asthma in preschoolers (DIVA): protocol for a multicentre randomised placebo-controlled tripleblind trial. *BMJ Open* 2019; 9: e033075.
 - 48.- DE BOER GM, ŻÓŁKIEWICZ J, STRZELEC KP,

- RUSZCZYŃSKI M, HENDRIKS RW, BRAUNSTAHL GJ, et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020; 29(158): 190175.
- 49.- KACZYŃSKA A, KLOSINSKA M, JANECZEK K, ZAROBKIEWICZ M, EMERYK A. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases. *Front Immunol*. 2022; 13: 907149.
- 50.- ABRAMS EM, RAISSY HH. Emerging Therapies in the Treatment of Early Childhood Wheeze. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019; 32(2): 78-80.
- 51.- NIETO A, MAZON A, NIETO M, CALDERON R, CALAFORRA S, SELVA B, et al. Bacterial Mucosal Immunotherapy with MV130 Prevents Recurrent Wheezing in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204(4): 462-72.
- 52.- BLOOM CI, FRANKLIN C, BUSH A, SAGLANI S, QUINT JK. Burden of preschool wheeze and progression to asthma in the UK: Population-based cohort 2007 to 2017. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1949-58.
- 53.- SIGN 141. British guideline on the management of asthma. December 2021. <https://www.asthma.org.uk/bf7dd849/globalassets/campaigns/healthcare-improvement-scotland.pdf> (accesado en junio 2022).
- 54.- BUSH A. Asthma: What's new, and what should be old but is not! *Pediatr Respirol Crit Care Med* 2017; 1: 2-10.
- 55.- FITZGERALD JM. Targeting lung attacks. *Thorax* 2011; 66: 365-6.
- 56.- SAGLANI S, FLEMING L, SONNAPPA S, BUSH A. Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3(5): 354-64.
- 57.- MERCKX J, DUCHARME FM, MARTINEAU C, ZEMEK R, GRAVEL J, CHALUT D, et al. Respiratory viruses and treatment failure in children with asthma exacerbation. *Pediatrics*. 2018; 142(1): e20174105.
- 58.- BIZZINTINO J, LEE WM, LAING IA, VANG F, PAPPAS T, ZHANG G, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J* 2011; 37: 1037-42.
- 59.- KLOEPFER KM, LEE WM, PAPPAS TE, KANG TJ, VRTIS RF, EVANS MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1301-7.
- 60.- ERBAS B, JAZAYERI M, LAMBERT KA, KATELARIS CH, PRENDERGAST LA, THAM R, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2018; 73 (8): 1632-41.
- 61.- HEW M, LEE J, SUSANTO NH, PRASAD S, BARDIN PG, BARNES S, et al. The 2016 Melbourne thunderstorm asthma epidemic: risk factors for severe attacks requiring hospital admission. *Allergy*. 2019; 74(1): 122-30.
- 62.- BIRKEN CS, PARKIN PC, MACARTHUR C. Asthma severity scores for preschoolers displayed weaknesses in reliability, validity, and responsiveness. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(11): 1177-81.
- 63.- BEKHOF J, REIMINK R, BRAND PL. Systematic review: Insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15(1): 98-112.
- 64.- MAUE DK, KRUPP N, ROWAN CM. Pediatric asthma severity score is associated with critical care interventions. *World Journal of Clinical Pediatrics* 2017; 6(1): 34-39.
- 65.- ALLIE EH, DINGLE HE, JOHNSON WN, BIRNBAUM JR, HILMES MA, SINGH SP, et al. ED chest radiography for children with asthma exacerbation is infrequently associated with change of management. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(5): 769-73.
- 66.- FAINARDI V, CAFFARELLI C, DEOLMI M, SKENDERAJ K, MEOLI A, MORINI R, et al. Management of Preschool Wheezing: Guideline from the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. *J Clin Med*. 2022; 11(16): 4763.
- 67.- CURRIE G, CROTTS J, NETTEL-AGUIRRE A, JOHNSON D, STANG A. Management of Wheezy Preschoolers in the Emergency Department: A Discrete Choice Experiment. *Pediatr Emerg Care*. 2021; 37(12): e922-9.
- 68.- CATES CJ, WELSH EJ, ROWE BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(9): CD000052.
- 69.- CASTRO-RODRIGUEZ JA, RODRIGO GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 2004; 145(2): 172-7.
- 70.- BORGES W, BURNS D, SARINHO E, GUEDES H, PITCHON R, PADULA ANDERSON MI, et al. Asthma in childhood: drug therapy. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2011; 57(4): 362-9.
- 71.- NIEVAS IF, ANAND KJS. Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013; 18(2): 88-104.
- 72.- OOMMEN A, LAMBERT PC, GRIGG J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: Randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1433-8.
- 73.- PANICKAR J, LAKHANPAUL M, LAMBERT PC, KENIA P, STEPHENSON T, SMYTH A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360: 329-38.
- 74.- ROWE BH, SPOONER C, DUCHARME FM,

- BRETZLAFF JA, BOTA GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Sys Rev* 2001;(1):CD002178.
- 75.- CHANG AB, CLARK R, SLOOTS TP, STONE DG, PETSKEY HL, THEARLE D, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2008; 189(6): 306-10.
- 76.- RICHARDS RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg.* 2008; 12(2): 77-81.
- 77.- RATTO D, ALFARO C, SIPSEY J, GLOVSKY M, SHARMA OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988; 260 (4): 527-9.
- 78.- HARRISON BD, STOKES TC, HART GJ, VAUGHAN DA, ALI NJ, ROBINSON AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986; 1(8474): 181-4.
- 79.- DAHAN E, EL GHAZAL N, NAKANISHI H, EL HADDAD J, MATAR RH, TOSOVIC D, et al. Dexamethasone versus prednisone/prednisolone in the management of pediatric patients with acute asthmatic exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2022; 1-12.
- 80.- SHAN Z, RONG Y, YANG W, WANG D, YAO P, XIE J, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2013; 107(3):321-30.
- 81.- SU Z, LI R, GA Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care* 2018; 34(6):3 90-395. Sun J, Li Y. Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases. *Pediatric Research* (2022) 91: 1036-42.
- 82.- PRUIKKONEN H, TAPIAINEN T, KALLIO M, DUNDER T, POKKA T, UHARI M, et al. Intravenous magnesium sulfate for acute wheezing in young children: a randomised double-blind trial. *Eur Respir J.* 2018; 51(2): 1701579.
- 83.- KNIGHTLY R, MILAN SJ, HUGHES R, KNOPP-SIHOTA JA, ROWE BH, NORMANSELL R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11(11): CD003898.
- 84.- BAUDIN F, BUISSON A, VANEL B, MASENAVETTE B, POUYAU R, JAVOUHEY E. Nasal high flow in management of children with status asthmaticus: a retrospective observational study. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 55.
- 85.- CHAO KY, CHIEN YH, MU SC. High-flow nasal cannula in children with asthma exacerbation: A review of current evidence. *Paediatr Respir Rev.* 2021; 40: 52-7.
- 86.- BALLESTERO Y, DE PEDRO J, PORTILLO N, MARTÍNEZ-MUGICA O, ARANA-ARRIE, BENITO J. Pilot clinical trial of high - Flow oxygen therapy in children with asthma in the emergency service. *J Pediatr* 2018; 194: 204-210.e3.
- 87.- BABAIC N, VALDEBENITO C, KOPPMANN A, PRADO F. Asma agudo pediátrico. El desafío del manejo escalonado. *Neumología Pediátrica* 2017; 12(3): 114-121.
- 88.- BABAIC N, PARGA D, PRADO F, VALDEBENITO C, KOPPMANN A, RÍOS N. Impacto de la implementación de un algoritmo en el tratamiento de niños hospitalizados por asma agudo. *Neumología Pediátrica* 2019, 14(4), 222-231.
- 89.- CARSON KV, USMANI ZA, SMITH BJ. Noninvasive ventilation in acute severe asthma: current evidence and future perspectives. *Curr Opin Pulm Med.* 2014; 20(1): 118-23.
- 90.- BASNET S, MANDER G, ANDOH J, KLASKA H, VERHULST S, KOIRALA J. Safety, efficacy, and tolerability of early initiation of noninvasive positive pressure ventilation in pediatric patients admitted with status asthmaticus: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13(4): 393-8.
- 91.- KONINCKX M, BUYSSE C, DE HOOG M. Management of status asthmaticus in children. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14(2): 78-85.
- 92.- JONES BP, FLEMING GM, OTILLIO JK, ASOKAN I, ARNOLD DH. Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. *J Asthma.* 2016; 53(6): 607-17.