

Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)

Javier Mallol y Luis García-Marcos

Definición y Objetivos

El **Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)** es un estudio multicéntrico internacional, de tipo transversal, diseñado para evaluar la prevalencia, severidad y otras características de las sibilancias en lactantes de América Latina y de la Península Ibérica, durante el primer año de vida. Este estudio se inició en el año 2005 y participan actualmente en él centros de América Latina, España y Portugal.

El EISL ha sido desarrollado para determinar la prevalencia de las sibilancias, su frecuencia y severidad, la asociación o relación con otras enfermedades respiratorias como neumonía y los factores de riesgo para sibilancias o neumonía en lactantes en sus primeros 12 meses de vida. Este estudio, como el ISAAC [Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia], utilizará definiciones de caso y metodología estandarizada lo cual incrementa el valor de comparaciones y facilitan la colaboración internacional.

Los objetivos principales del EISL son:

1. Determinar la prevalencia y severidad de las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida en lactantes que viven en diferentes centros de América Latina, España y Portugal, y realizar comparaciones dentro de cada país y entre países.
2. Examinar hipótesis a nivel individual que han sido sugeridas por los hallazgos de estudios llevados a cabo en el pasado en el primer mundo, y por recomendación de instituciones sanitarias internacionales.
3. Examinar la relación entre las sibilancias recurrentes y la neumonía en lactantes que viven en

diferentes centros de América Latina, España y Portugal, y realizar comparaciones dentro de cada país y entre países.

4. Obtener medidas de referencia para evaluar tendencias futuras en la prevalencia y severidad de esta enfermedad.
5. Generar una red de trabajo entre los centros participantes para futuros estudios y proporcionar un marco para la investigación adicional sobre factores etiológicos y patogénicos.

Bases y diseño del estudio

Los aspectos epidemiológicos y ecológicos que examina este estudio, principalmente enfocados a las sibilancias durante el primer año de vida, han sido largamente ignorados y no existen estudios comparativos internacionales al respecto que empleen la misma metodología y que por lo tanto aseguren la validez de las comparaciones. Un dato crucial y que apoya fuertemente la realización de este estudio es el antecedente de que en América Latina mueran cada año miles de lactantes menores de un año por neumonía y la que la mayoría de esos lactantes tenga el antecedente de haber tenido sibilancias recurrentes **(1,2)**. Este estudio define como sibilancias recurrentes al hecho de haber tenido 3 o más episodios de sibilancias en el primer año de vida y su población blanco son lactantes de 12 a 15 meses de vida.

La metodología empleada por EISL esta basada en aquella empleada por ISAAC **(3-6)** y los centros participantes en EISL son aquellos que han participado exitosamente en las Fases I o III del ISAAC. El principal instrumento empleado es un cuestionario central de sibilancias durante el primer año en el cual se incorporan aspectos epidemiológicos, terapéuticos y ecológicos. Además el estudio incluye información demográfica y ambiental de cada centro. Como el principal objetivo de EISL es comparar los datos entre los centros y países, se ha estimado que cada centro de investigación deberá reclutar una muestra aleatoria de 1000 a 3000 lactantes entre 12 y 15 meses de edad. En aquellos centros en que la población de lactantes en ese rango de edad no permita satisfacer el tamaño de la muestra, esta deberá ser semejante a la de la población general de lactantes en ese rango de edad. Para completar el cuestionario sobre sibilancias y temas ambientales se abordará a los padres durante el control de salud de 12-15 meses en cualquiera de las instancias de control de salud dispuestos por los programas nacionales que existen para ese fin en los centros participantes. Las definiciones de caso y severidad se establecen preguntando acerca de síntomas cardinales, y también refiriéndose a etiquetas diagnósticas (Ej. asma). La validez del cuestionario ha sido investigada y ratificada en algunos de los centros participantes. La versión en portugués del cuestionario ha sido traducida del español al portugués y el autor principal y los colaboradores brasileños la han re-traducido al español (back-translation).

Antecedentes científicos

Las sibilancias recurrentes y las infecciones respiratorias agudas (IRA) en lactantes juegan un papel compartido muy importante en la morbilidad y mortalidad respiratoria en regiones en desarrollo del mundo. Se desconocen las razones para la diferencia en las cifras de prevalencia y severidad de sibilancias recurrentes en lactantes entre regiones desarrolladas **(6-8)** y en desarrollo **(9-10)**. Sin embargo, es probable que semejante diferencia en frecuencia y severidad de los episodios de sibilancias esté determinada principalmente por exposiciones a riesgo ambiental, en especial a aquellos relacionados con una condición socioeconómica baja **(10)**. La exposición temprana (desde el nacimiento) y sostenida a fuertes agentes inhalados ambientales (ambiente agresivo) parece determinar un fenotipo de sibilancias relacionado comúnmente con infecciones respiratorias virales, que comienza en los primeros 3 meses de vida, progresa con episodios más severos y frecuentes de sibilancias y se asocia generalmente con complicaciones como la neumonía **(10)**. Esta condición, que se presentaría como el tipo predominante de sibilancias en lactantes en América Latina, es sin lugar a dudas no benigna como se la considera tradicionalmente, y genera un número enorme de consultas y ocupación de recursos de cuidado sanitario, y contribuye fuertemente a la alta morbimortalidad en lactantes debida a complicaciones respiratorias de esta región procedentes en su mayor parte de poblaciones pobres.

Informaciones recientes sugieren que la inmunidad congénita podría ser alterada por exposiciones ambientales (incluyendo biológicas) durante los 3 primeros meses, lo que daría por resultado un número mayor de episodios de sibilancias durante el primer año, y relaciona exposiciones ambientales más altas con episodios más frecuentes y posiblemente más severos de sibilancias **(7,8,11)**. Es probable que los factores de riesgo ambiental como aquellos relacionados con condiciones socioeconómicas bajas jueguen un papel en la frecuencia y severidad de las sibilancias **(10,12,13)**. Los diferentes niveles de desarrollo que se pueden encontrar entre los países de América Latina y de la Península Ibérica ofrecen una magnífica oportunidad para verificar esta (y otras) hipótesis.

Importancia del estudio propuesto

A pesar de que las sibilancias recurrentes representan un importante problema de salud pública en todo el mundo, particularmente en los países en desarrollo, la información respecto a la prevalencia de sibilancias, de sus características y complicaciones es muy escasa. Lo anterior es sorprendente porque es posible que los eventos que determinarán el tipo de respuesta asmática (inmunológica, clínica y funcional) sean configurados durante los primeros meses de la vida **(7-11)**. No existe información publicada proveniente de estudios internacionales multicéntricos, que utilicen una metodología estandarizada, sobre la verdadera tasa de prevalencia de las sibilancias recurrentes en el primer año de vida en lactantes que viven en regiones en vías de desarrollo como América Latina

y otras. Tampoco hay estudios internacionales comparativos sobre este tema que involucren tanto países desarrollados como en vías de desarrollo. Un estudio longitudinal reciente (cohorte de nacimiento) proveniente de América Latina sugiere que las sibilancias recurrentes serían mucho más frecuentes y severas en localidades en desarrollo que en países desarrollados **(10)**.

Es probable que, como sucedió con estudios sobre el asma **(5,14)**, puedan existir verdaderas diferencias en la prevalencia y fenotipos de sibilancias en lactantes entre centros y países. Este estudio permitirá examinar diferentes aspectos de las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida en países que comparten la misma lengua y costumbres similares pero que difieren significativamente en el nivel de desarrollo socioeconómico.

Este estudio obtendrá por primera vez información crucial para poner a prueba las diversas hipótesis actuales sobre sibilancias en lactantes provenientes de estudios en países desarrollados, predominantemente de habla inglesa.

EISL ofrece una oportunidad única como es la integración científica y la creación de una red de trabajo entre sus centros participantes. No cabe duda que las comparaciones de resultados de los centros de América Latina con aquellos de países originales como España o Portugal, proporcionarán una muy valiosa información epidemiológica y ecológica internacional, actualmente inexistente en la literatura mundial, sobre sibilancias recurrentes y sus verdaderos factores de riesgo y complicaciones.

REFERENCIAS

1. López-Antuñano FJ. Epidemiología de las infecciones respiratorias agudas en niños: panorama regional. In: Benguigui Y, ed. Infecciones respiratorias en niños. Washington D.C., OPS (Serie HCT/AIEPI-1), c 1997, p:13.
2. Infecciones respiratorias agudas: fundamentos técnicos de las estrategias de control. Eds. Benguigui Y. 1997. PAHO/WHO, Washington DC. Chapter 5°, 1997, p:65-92.
3. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
4. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW and the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(1): 10-6.
5. ISAAC Steering Committee. World-wide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
6. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life. The relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:227-236.
7. Guerra S, Lohman C, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced Interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:70-76
8. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD, Kirk CJ, Roberg KA, Anderson EL, Tisler CJ, DaSilva DF, Hiemke HJ, Gentile K, Gangnon RE, and Lemanske RF, Jr. Cytokine Response Patterns, Exposure to Viruses, and Respiratory Infections in the First Year of Life. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:175-180.
9. López IM, Sepúlveda H, Valdés I. Risk factors in infants with lower respiratory tract diseases. *Rev Chil Pediatr* 1994;65:154-157.

10. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol* 2005;33:257-263.
11. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WMMC, Brus F, Draaisma JTM, Geelen SM, and Kimpen JLL. Monocyte IL-10 Production during Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Is Associated with Recurrent Wheezing in a One-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1518–1523.
12. Margolis PA, Greenberg RA, Keyes LL, La Vange LM, Chapman RS, Denny FW, Bauman KE, Boat BW. Lower respiratory illness in infants and low socioeconomic status. *Am J Public Health* 1992;82:119-1126.
13. Klinnert MD, Price MR, Liu AH, Robinson JAL. Morbidity Patterns Among Low-Income Wheezing Infants. *Pediatrics* 2003;112:49-57
14. Mallol J, Solé D, Asher MI, Clayton T, Stein R, Soto-Quiróz M. The prevalence of asthma symptoms in children from Latin America. The ISAAC study. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:439-444.