



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, INMUNOLOGÍA,
GINECOLOGÍA-OBSTETRICIA, NUTRICIÓN-
BROMATOLOGÍA, PSIQUIATRÍA E HISTORIA DE LA CIENCIA.

TESIS DOCTORAL:

**Análisis epidemiológico y cronobiológico de la
hospitalización pediátrica por patología
respiratoria en Castilla y León en el periodo
2001 - 2014**

Presentada por *José Elviro Fernández Alonso* para optar
al grado de
doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dña. Susana Alberola López

D. Jesús María Andrés de Llano

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

D^a Susana Alberola López, con D.N.I. nº 09265619 T y D. Jesús María Andrés de Llano, con D.N.I. nº09250098 G, como Directores de la Tesis Doctoral titulada: Análisis epidemiológico y cronobiológico de la hospitalización pediátrica por patología respiratoria en Castilla y León en el periodo 2001 - 2014.

presentada por D. José Elviro Fernández Alonso, alumno del programa "INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA EN PEDIATRÍA, INMUNOLOGÍA, GINECOLOGÍA-OBSTETRICIA, NUTRICIÓN- BROMATOLOGÍA,

impartido por el departamento de Pediatría, Inmunología, Ginecología-Obstetricia, Nutrición-Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia,

autorizan la presentación de la misma, considerando que reúne las condiciones exigidas en los aspectos de la metodología científica para la presentación de este trabajo al trámite de Tesis Doctoral.

Valladolid, 5 de octubre de 2015

Los Directores de la Tesis

Fdo. D^a Susana Alberola López



Fdo. D. Jesús M^a Andrés de Llano



SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

*A Mar y a mis padres.
A mi hermano, Marina y Andreas.*

Quisiera expresar en estas líneas todo mi respeto y agradecimiento a los doctores, Dña. Susana Alberola y D. Jesús Andrés, por su iniciativa, apoyo constante y paciencia sin fisuras, que han hecho posible que esta tesis doctoral haya visto la luz.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. ACTUALIZACIÓN	
1. Patología respiratoria, asma, bronquitis, bronquiolitis (A/B/BL)	
1.1 Etiología.....	15
1.2 Epidemiología.....	16
1.3 Fisiopatología.....	18
1.4 Clínica.....	19
1.5 Diagnóstico.....	23
1.6 Tratamiento.....	28
1.7 Prevención.....	31
2. Infección VRS, sibilancias y asma.....	32
3. Cronobiología	
3.1 Concepto.....	34
3.2 Ritmos biológicos.....	35
3.3 Patología respiratoria (A/B/BL) y cronobiología.....	38
III. JUSTIFICACIÓN.....	43
IV. HIPÓTESIS.....	47
V. OBJETIVOS.....	51
VI. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	55
VII. RESULTADOS.....	
1. Patología respiratoria (A/B/BL) en el contexto de la hospitalización pediátrica. Comparativa con el resto de diagnósticos	
1.1 Datos epidemiológicos.....	63
2. Análisis de la patología respiratoria (A/B/BL) por grupos de edad	
2.1 Datos epidemiológicos.....	70
2.2 Procedimientos diagnóstico-terapéuticos.....	74
3. Análisis de la patología respiratoria (A/B/BL) por grupos de enfermedad	
3.1 Datos epidemiológicos.....	76
3.2 Procedimientos diagnóstico-terapéuticos.....	80
4. Análisis de reingresos.....	83
5. Análisis de tendencias.....	85
6. Análisis ritmométrico	
6.1 Análisis ritmométrico de la estratificación por edades.....	89
6.2 Análisis ritmométrico de la estratificación por patologías...	96
6.3 Comparación de ritmos entre grupos patológicos.....	99
7. Anexo de tablas.....	100

VIII. DISCUSIÓN

1.	Patología respiratoria (A/B/BL) en el contexto de la hospitalización pediátrica. Comparativa con el resto de diagnósticos	
1.1	Datos epidemiológicos	133
2.	Análisis de la patología respiratoria (A/B/BL) por grupos de edad	
2.1	Datos epidemiológicos	137
2.2	Procedimientos diagnóstico-terapéuticos	140
3.	Análisis de la patología respiratoria (A/B/BL) por grupos de enfermedad	
3.1	Datos epidemiológicos	142
3.2	Procedimientos diagnóstico-terapéuticos	146
4.	Análisis de reingresos.....	148
5.	Análisis de tendencias.....	150
6.	Análisis ritmométrico.....	152
IX.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	157
X.	CONCLUSIONES	161
XI.	BIBLIOGRAFÍA	165



INTRODUCCIÓN

Universidad de Valladolid

I. INTRODUCCIÓN.

La patología respiratoria asma/bronquitis/bronquiolitis (A/B/BL) es una de las más prevalentes en la edad pediátrica y por ende de las que más recursos sanitarios consumen.

En las primeras etapas de la vida, por debajo de los dos años de edad, las infecciones respiratorias de vías aéreas bajas suponen una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario y de consulta, tanto en atención primaria como en los servicios de urgencia hospitalarios(1). Dependiendo del tramo del árbol respiratorio afectado nos encontramos con bronquitis, si se afectan las vías aéreas grandes y bronquiolitis, si son los tramos más distales los dañados.

El VRS es el responsable de más de la mitad de los casos de bronquiolitis (2) y con el que se han relacionado casos graves en la infancia, con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva y padecer episodios recurrentes de sibilancias y asma en la edad escolar (3-5). Durante los últimos años se ha producido un aumento notable de la hospitalización por bronquiolitis en todo el mundo, al tiempo que la demanda asistencial derivada de esta patología, tanto el ámbito de atención primaria como en el medio hospitalario, se ha incrementado de una forma exponencial.

Por lo que se refiere a la bronquitis, se trata de una entidad clínicamente no muy bien definida, de etiología viral y que afecta generalmente a niños por debajo de los 5 años de edad. Suele tener una evolución inferior a dos semanas y su síntoma predominante es la tos (6-8).

Por último, el asma constituye una enfermedad crónica, habitualmente de inicio en la edad pediátrica. La falta de una definición consensuada y la diferente metodología empleada en los estudios de prevalencia hacen dificultoso conocer el alcance real de esta patología. No obstante, publicaciones recientes, apuntan a un aumento en la prevalencia, sobremanera en la etapa escolar(9). En la última edición de la Guía Española para el manejo del Asma, publicada en 2015, se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

Introducción

En resumen, dada la trascendencia que representa esta patología, tanto desde el punto de vista de morbi-mortalidad como en cuanto al consumo de recursos sanitarios nos hemos planteado un estudio con particular énfasis en los aspectos epidemiológicos y cronobiológicos. De esta manera pretendemos reflejar la realidad de lo acontecido en los centros hospitalarios de nuestra comunidad en los últimos 14 años, proporcionando información que pueda ser de utilidad en el futuro. En este sentido, un conocimiento exacto de las variables y los ritmos característicos de los ingresos hospitalarios nos pueden permitir anticipar y adecuar nuestros servicios a las particularidades de cada momento.

Con el fin de conocer el estado de la cuestión que nos ocupa y a efectos de diseñar el estudio hemos realizado una revisión bibliográfica que exponemos a continuación.



ACTUALIZACIÓN

Universidad de Valladolid

II. ACTUALIZACIÓN.

1. PATOLOGÍA RESPIRATORIA ASMA/BRONQUITIS/BRONQUIOLITIS

1.1 ETIOLOGÍA

La causa de las infecciones de las vías respiratorias inferiores puede ser vírica, bacteriana o por bacterias atípicas, aunque a menudo responden a un origen mixto (10).

El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) ocasiona el 45-74% de los casos de bronquiolitis. Éste es un virus ribonucleico de la familia de los paramixovirus descubierto por Morris, Blount y Savage en 1955. Puede ser dividido en dos grupos antigénicos principales, A y B, y cada uno de ellos en varios subgrupos. El tipo A produce epidemias todos los años y tiene más virulencia, mientras que el tipo B ocasiona epidemias cada 2 ó 3 años. Es importante recordar que la infección por este virus no deja una inmunidad duradera, por lo que el mismo paciente puede ser reinfectado y padecer varios cuadros de bronquiolitis.

En menor medida, otros virus responsables de bronquiolitis son rinovirus, metapneumovirus, parainfluenza e influenza (11). Actualmente se considera a los metapneumovirus como una causa emergente de la infección (12) siendo responsables de cuadros agudos y graves, con mayor repercusión clínica y socioeconómica. El virus parainfluenza (subtipos 1 y 3) produce epidemias en otoño y primavera, antes y después de las ocasionadas por el VRS.

La mayoría de los casos de bronquitis aguda son ocasionados por virus respiratorios (parainfluenza, VRS, influenza, adenovirus). En niños mayores de 5 años también pueden deberse a infecciones por mycoplasma pneumoniae y chlamidia pneumoniae (7;8).

El asma es una enfermedad multifactorial en que tiene especial relevancia la influencia de diferentes genes, junto con el concurso del factor ambiental (13).

Actualización

La interacción de ambos en un momento determinado, generalmente los primeros meses de vida, desencadenaría una serie de mecanismos inmunológicos, capaces de modificar el desarrollo normal del sistema inmunológico, sentando las bases para la posterior evolución de la enfermedad.

Es conocido el papel que juegan los virus en la expresión del asma. Por un lado como el desencadenante más importante de las agudizaciones (14) y por otro como responsables de la cronicidad, en algunos casos conocidos como el virus respiratorio sincitial (15-17).

Por último, cabe señalar la importancia que desempeñan los alérgenos ambientales en sujetos predispuestos como desencadenantes de reagudizaciones asmáticas (18;19).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA.-

Como queda dicho la bronquiolitis es una infección respiratoria de causa vírica producida en su mayoría por el VRS.

Es conocido que este virus es la causa más frecuente de infección del tracto respiratorio en niños, en todo el mundo (18-21). Así, más del 95% de los niños menores de 2 años de edad son infectados por el VRS y por debajo de 12 meses, hasta un 3%, es ingresado por bronquiolitis, en la mayoría de los casos causada por él, durante la epidemia estacional (22). El 50% de las infecciones del tracto respiratorio inferior precisan ingreso en época de epidemia (23) y el 70% de estos ingresos están causados por VRS con expresión clínica de bronquiolitis (4;24-27).

El primer VRS aislado en un niño con bronquiolitis grave fue en 1956 por Robert M Chanock (28).

El ser humano es la única fuente de infección, su período de incubación está en torno a una semana y la vía de transmisión es a través de las secreciones respiratorias o mediante fómites de pacientes infectados.

Actualización

La bronquiolitis VRS sigue un claro patrón estacional, presentándose en forma de epidemias anuales, que en los países templados se extienden entre los meses de octubre y abril (29;30). Estas epidemias afectan a casi todos los niños durante los tres primeros años de vida, sabemos que el VRS infecta al 38-50% de los niños durante la primera estación invernal (28;31). Existen variaciones anuales y geográficas en cuanto al comienzo de la epidemia y su duración (23;32-34).

Como hemos citado en la introducción, el asma es una enfermedad crónica con una prevalencia en aumento a lo largo de los últimos años. Así, en el estudio ISAAC (9) se encuentra que la prevalencia de asma varía mucho entre países pero que, en cualquier caso, a lo largo de 7 años (1995-2002) existe una clara tendencia al aumento, sobre todo en el grupo de edad de 6-7 años. Otros estudios internacionales (35-37) han intentado prever el futuro de estos pacientes según la intensidad y la frecuencia de los episodios de sibilancias durante la época de lactante. Así, concluyen que a mayor severidad del asma en las primeras etapas de la vida, mayor pérdida de la función pulmonar y menor posibilidad de normalización en la edad adulta.

Finalmente, en el estudio longitudinal de Nueva Zelanda (38) se enumeran los factores predisponentes para la persistencia o recaídas de sibilancias, como la sensibilización alérgica para ácaros, el tabaquismo pasivo, el género femenino, un mayor grado de hiperreactividad bronquial o el inicio precoz de los cuadros sibilantes.

Todos estos estudios han coincidido en considerar el asma como una condición heterogénea, con diferentes fenotipos, que marcaran la evolución clínica futura. Existen tres fenotipos clásicos: “sibilantes transitorios”, “sibilantes no atópicos” y “sibilantes atópicos persistentes” al que podría añadirse un cuarto, “obesas no atópicas con menarquía temprana”(39). Cada uno de ellos con sus peculiaridades clínicas e inmunológicas y con diferentes patrones evolutivos.

Actualización

1.3 FISIOPATOLOGÍA.-

La transmisión más común de los posibles virus causales de bronquiolitis/bronquitis se produce de forma directa a través de gotas de Pflüge provenientes de secreciones nasofaríngeas, o de forma indirecta a partir de manos o superficies contaminadas.

Una vez que el virus se propaga a lo largo de la mucosa del tracto respiratorio, a partir de las primeras 24 horas, va ocasionando sucesivamente: necrosis y edema del epitelio bronquial, destrucción de las células ciliadas, infiltrado linfocitario peribronquial, producción de moco con formación de tapones y edema de la mucosa bronquial. El conjunto de estas lesiones originan una inflamación bronquiolar, con la consiguiente obstrucción de la vía aérea. De este modo, en la zona distal a la obstrucción aparecen zonas de atelectasias y/o atrapamiento aéreos que conducen a la alteración de la difusión de los gases y la aparición de hipoxemia e hipercapnia.

Son similares los hallazgos anatomopatológicos de la bronquitis con presencia de edema de la mucosa bronquial e hipersecreción, a los que se suma una disminución del mecanismo mucociliar de transporte.

En cuanto al asma, ya en su definición se mencionan los conceptos inflamación, obstrucción e hiperrespuesta (40).

La obstrucción es secundaria al edema de la mucosa bronquial, a la contracción del músculo liso y a la acumulación de moco y restos de descamación de la mucosa en la luz bronquial. El aumento de producción de moco en el asma es debido a los cambios anatomopatológicos (metaplasia e hiperplasia) que presentan las células caliciformes y glándulas submucosas del epitelio bronquial. Estos cambios son secundarios a la actuación de diversos mediadores inflamatorios como los factores de crecimiento epidérmicos (41) y diferentes interleuquinas (IL-4, IL-9, IL-13) (42).

Por último, la degranulación de estas células puede deberse a la acción directa de estímulos ambientales y la actuación de mediadores inflamatorios como los leucotrienos y la histamina.

1.4 CLÍNICA.-

Se entiende por bronquiolitis una enfermedad aguda de origen viral, caracterizada por una obstrucción de la pequeña vía aérea, que da lugar a un cuadro de dificultad respiratoria.

La dificultad en establecer una definición consensuada ha ocasionado la propuesta de diversos criterios diagnósticos. Entre ellos los más conocidos son los de McConnochie (43) y los definidos por el Consenso Francés sobre Bronquiolitis (44). Ambos coinciden en los siguientes aspectos: edad inferior a dos años de edad, primer episodio, disnea espiratoria de comienzo agudo precedida de cuadro respiratorio de origen viral (rinorrea, tos, fiebre) y presencia de signos de distres respiratorio (polipnea, tiraje, distensión torácica).

Tras la inoculación hay un periodo de incubación de unos 5 días, caracterizado por un cuadro catarral con rinorrea, faringitis, etc. Tras 2-3 días se produce la afectación de la vía aérea inferior con la consiguiente aparición de tos, disnea, polipnea, fiebre y postración debida sobre todo al trabajo respiratorio y a la intolerancia alimentaria. El curso habitual de la enfermedad es de 5-7 días, la máxima dificultad respiratoria se alcanza en 24-48 horas con posterior mejoría gradual. La recuperación total se consigue en unos 15 días, aunque puede prolongarse hasta un mes en los casos más graves.

Para valorar la gravedad de la bronquiolitis, la necesidad de tratamiento y la conveniencia de ingreso hospitalario existen numerosas escalas clínicas, que combinan signos clínicos y constantes vitales. Así, se anotan hallazgos auscultatorios (sibilancias), presencia de tiraje, calidad de la ventilación, coloración cutánea y frecuencias respiratoria y cardíaca. Por otro lado se utiliza la medición de la saturación de oxígeno transcutánea (StcO₂) mediante pulsioximetría como complemento de los scores clínicos, con el fin de que la valoración de la gravedad sea más exacta. Una StcO₂ por debajo de 91% alerta sobre riesgo de enfermedad grave y necesidad de hospitalización con soporte ventilatorio.

Actualización

Una escala recomendada y utilizada ampliamente es la de Wood-Downes modificada por Ferres (45).

Puntos	Sibilantes	Tiraje	Frecuencia Respiratoria	Frecuencia Cardíaca	Ventilación	Cianosis
0	No	No	<30	<120	Buena	No
1	Final expiración	Subcostal Intercostal	31-45	>120	Regular simétrica	Si
2	Toda expiración	+supraclavicular +aleteo nasal	46-60		Muy disminuida	
3	Inspiración Espiración	+intercostal +supraesternal	>60		Tórax silente	

Como criterios de hospitalización se incluyen: afectación importante del estado general, presencia de periodos de apnea, cianosis, frecuencia respiratoria > 60/minuto, edad menor de 6 semanas de edad, prematuros menores de 34 semanas (con edad corregida < 3 meses), cardiopatía asociada, patología pulmonar crónica grave, $StcO_2 < 94\%$ con aire ambiente o durante la alimentación, problemas digestivos que comprometan la hidratación, deshidratación > 5% de su peso corporal, dificultades socioeconómicas y psicosociales, presencia de alteración ventilatoria detectada por radiografía torácica, y/o por la práctica clínica (26).

La bronquitis como entidad pura existe en pocas ocasiones, en general suele presentarse asociada a la afectación de estructuras próximas dando lugar a cuadros de laringotraqueobronquitis, sinubronquitis o bronconeumonías.

Actualización

En general aparece precedida por un rinofaringitis caracterizada por tos seca y febrícula de 48 horas de evolución. De ahí se pasa a un periodo de estado de 6-10 días de evolución en el que la tos se vuelve productiva, aumenta la fiebre y pueden aparecer vómitos glerosos. La resolución completa incluyendo la desaparición de la tos se puede prolongar durante 10 días.

El asma suele presentarse de formas muy diversas, aunque con una sintomatología característica consistente en tos, sibilancias, disnea y sensación de opresión torácica. Esta clínica definitoria aparece recogida en la propia definición de la enfermedad (46;47).

La tos habitualmente es seca e irritativa y bien puede ser el único síntoma, o bien el síntoma aislado durante las intercrisis en el asma crónica. Su carácter nocturno, su aparición en el contexto de ejercicio o situaciones de excitación (risa, llanto) y/o estrés debe hacer pensar que constituye un “equivalente asmático” (48).

Las sibilancias traducen la aproximación de las paredes opuestas de las vías aéreas y, principalmente, se aprecian en la fase espiratoria. Constituyen el síntoma más identificable, si bien no son específicas del asma. Su ausencia en el contexto de una crisis asmática denota una obstrucción grave y se acompaña con frecuencia de hipercapnia y cianosis.

Por disnea entendemos la dificultad respiratoria relacionada con la necesidad de un mayor esfuerzo respiratorio para conseguir una mejor ventilación. Su traducción clínica se presenta en forma de taquipnea, polipnea, uso de la musculatura accesorio (tiraje) y aleteo nasal.

La sensación de dolor u opresión torácica es un síntoma infrecuente en los niños pequeños, a diferencia de los adolescentes donde reviste bastante significación (49).

Actualización

La clasificación de la gravedad de la crisis asmática resulta difícil pero de gran utilidad a la hora de establecer la mejor estrategia terapéutica. En la práctica clínica resulta de la valoración de unos parámetros clínicos recogidos en el Pulmonary Score (PS) (Tabla I) (50) en combinación con la StcO₂ medida por pulsioximetría (tabla II)

Tabla I

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de músculos accesorios (esternocleidomastoideo)
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración (estetoscopio)	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración, sin estetoscopio**	Actividad máxima

El uso de músculos accesorios se refiere solo al esternocleidomastoideo, que es el único músculo que se ha correlacionado bien con el grado de obstrucción.

** Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9).*

*** Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntuar el apartado sibilancias con un 3.*

Tabla II.

	PS	SpO ₂
Leve	0 – 3	> 94 %
Moderada	4 – 6	91 – 94 %
Grave	7 – 9	< 91 %

(En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno se utilizará el de mayor gravedad)

En cuanto a la clasificación del asma como enfermedad crónica con exacerbaciones periódicas seguimos la publicada en el último consenso español sobre el tratamiento del asma en pediatría (51). De este modo, ateniéndonos a la frecuencia de los episodios, a la sintomatología clínica y la necesidad de medicación de rescate y, finalmente, a la exploración funcional pulmonar (espirometría) clasificamos el asma en 4 grupos: asma episódica ocasional, asma episódica frecuente, asma persistente moderada y asma persistente grave. Estos dos últimos son los que revisten mayor gravedad y se caracterizan por presentar síntomas en los periodos de intercrisis y por la necesidad frecuente de medicación (52).

1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la **bronquiolitis** es exclusivamente clínico, definido por la sintomatología y los criterios recordados en el apartado anterior. Apoyados en la historia clínica y en el examen físico debemos establecer el diagnóstico y la severidad de la enfermedad (53).

En cuanto al diagnóstico etiológico, se emplean técnicas de diagnóstico rápido como el ensayo de inmunoenzimático (ELISA) y la inmunofluorescencia (IF) directa, que permiten la identificación de los antígenos del VRS en las células epiteliales respiratorias de las secreciones nasales obtenidas por lavado nasofaríngeo. Estas pruebas aportan una sensibilidad y especificidad por encima del 90%. Por ese motivo son adecuadas como cribado en niños menores de 2-3 años ingresados en el hospital con síntomas de bronquiolitis. Otras técnicas como el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se reservan para pacientes con test rápidos negativos dado su mayor complejidad y tiempo de espera. El diagnóstico serológico no es útil en niños, por la interferencia de anticuerpos maternos transferidos, y tampoco lo es en adultos ya que las infecciones repetidas producen un nivel permanente de anticuerpos específicos.

Actualización

En el caso de virus influenza están disponibles técnicas rápidas en kit de enzimoimmunoensayo; las técnicas rápidas (ELISA, IF) sólo detectan el 60% de los casos de adenovirus, por lo que la inmunocromatografía aparece como una buena alternativa. El abordaje diagnóstico del metapneumovirus debe hacerse en aquellos niños con bronquiolitis o infección del tracto respiratorio en los que la IF haya sido negativa para VRS, influenza, parainfluenza y adenovirus. Éste debe hacerse mediante cultivo celular, serología o microscopia electrónica, aunque más recientemente la PCR se erige como el método de detección ideal.

En cuanto a otros exámenes complementarios, nada hay específico en la bronquiolitis. La radiografía de tórax suele ser normal en los casos leves y no debe realizarse de forma sistemática (53;54).

La frecuencia de alteración radiológica significativa, en los lactantes menores de 24 meses con bronquiolitis atendidos en un servicio de urgencias hospitalarias, es del 14.3 %. Los hallazgos radiológicos más comunes son hiperinsuflación pulmonar y engrosamiento peribronquial. También pueden aparecer atelectasias, consolidaciones segmentarias y escapes aéreos en forma de neumotórax o neumomediastino. Sí estaría indicada la prueba radiológica en casos de duda diagnóstica, si se sospecha una neumonía o escape aéreo, o en aquellos que revistan mayor gravedad (patología cardíaca o pulmonar de base, inmunodepresión, empeoramiento brusco).

De igual modo el hemograma es inespecífico y no debe solicitarse de rutina. Se encuentra infección bacteriana entre el 0-3.7% pacientes con bronquiolitis, siendo la de orina la más frecuente (55).

También el diagnóstico de la **bronquitis** es fundamentalmente clínico, se debe plantear en el caso de un niño con tos de menos de dos semanas de evolución, sobre todo si se acompaña de otros signos o síntomas asociados como la disnea, el malestar general y la fiebre. En la auscultación pulmonar es frecuente encontrar roncus y estertores subcrepitantes (7).

Actualización

No están indicadas exploraciones complementarias de forma rutinaria, reservándose la radiografía de tórax para aquellos casos en los que sospeche la presencia de una neumonía (8).

El diagnóstico del **asma** debe asentarse en una historia clínica detallada, una exploración física minuciosa y el uso racional de exploraciones complementarias accesibles en el ámbito de atención primaria u hospitalizada. En los niños presenta una particular dificultad porque los sibilantes periódicos y la tos son síntomas muy frecuentes, sobre todo en menores de tres años.

La historia clínica debe ayudar a establecer un diagnóstico de sospecha y en esta línea debe recoger, de forma metódica, una serie de puntos: síntomas y signos, características de las crisis (inicio, duración, intensidad, patrón estacional), gravedad de los episodios (visitas a servicios de urgencias, hospitalizaciones, uso de medicación de rescate), valoración de los periodos intercríticos (síntomas, tolerancia al ejercicio), factores precipitantes o agravantes (infecciones, alérgenos, contaminantes, factores emocionales, fármacos), desarrollo evolutivo de la enfermedad (edad de inicio, progresión, tratamientos previos), conocimiento de la enfermedad por parte del paciente y su familia (manejo de los dispositivos para la medicación), entorno ambiental (vivienda, contacto con mascotas, tabaquismo pasivo) y antecedentes familiares y personales de atopia. Es sabido que estos últimos predisponen a padecer asma extrínseca (56-61).

La exploración física debe centrarse en el aparato respiratorio y detallar configuración torácica y auscultación pulmonar, donde se pueden encontrar las citadas sibilancias o la presencia de una espiración alargada. Es también de utilidad la inspección del área ORL y de la piel, en busca de signos sugestivos de atopia.

En cuanto a las exploraciones complementarias se deben mencionar pruebas de función pulmonar, análisis de laboratorio, estudios radiológicos y pruebas de alergia.

Actualización

Debe realizarse espirometría forzada basal y test de broncodilatación en todo niño mayor de 6 años de edad con sospecha de asma. Para su realización se necesita la colaboración del paciente, aunque se ha demostrado que incluso se puede realizar a niños de tres años de edad (62;63).

El hallazgo de valores disminuidos respecto a los teóricos del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) o del flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada supone la constatación de un patrón obstructivo. Un aumento superior al 9% sobre el valor teórico del FEV1 en la prueba broncodilatadora, evidencia la reversibilidad de la obstrucción bronquial definitoria de esta enfermedad.

En caso de duda diagnóstica, se debe plantear la realización de pruebas de provocación que estudien la hiperrespuesta bronquial. Ésta es definida por la sensibilidad anormal de las vías aéreas evidenciada por el aumento de la limitación del flujo aéreo tras la exposición a un estímulo y, constituye, como hemos visto, una característica fisiopatológica de la enfermedad. El más utilizado es el test de metacolina, prueba que presenta una alta sensibilidad por lo que su negatividad permite excluir de forma razonable el diagnóstico de asma. Por el contrario su valor predictivo positivo es bajo y, es aquí, donde resultaría de interés la práctica de una prueba de provocación con ejercicio, pues su positividad, definida como una caída del FEV1 superior o igual al 10% sería muy indicativa de asma dada la alta especificidad (99%) del test de esfuerzo. Pueden realizarse, por último, test de broncoprovocación específicos con alérgenos, con el fin de confirmar la etiología de la enfermedad.

En el contexto de sospecha de asma y sin posibilidad de realizar espirometría, resulta de utilidad el registro del flujo espiratorio máximo (FEM), que puede realizarse en el domicilio con dispositivos portátiles. Una variabilidad superior al 20% apoya el diagnóstico. Debe recordarse que esta prueba tiene baja sensibilidad y alta especificidad (64-66).

Actualización

El estudio de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) constituye otra prueba accesible, incluso en el medio ambulatorio, y que sirve como complemento de la espirometría en el estudio de la inflamación bronquial. Aunque existe una gran variabilidad en los valores, debido a factores no relacionados con la inflamación eosinofílica (67), un registro de FeNO por encima de 35 ppb es muy indicativo de asma.

La realización de estudio alérgico, bien mediante pruebas in vivo (prick test) o bien mediante test in vitro (IgE específica), están indicadas en niños con asma para descartar la presencia de factores alérgicos que pueden influir de forma notable en la evolución de la enfermedad. Así, es conocido que la mayoría de niños que se sensibilizan a aeroalérgenos en los tres primeros años de vida, desarrollan asma más tarde, mientras que los que lo hacen pasados los 8-10 años de edad tienen el mismo riesgo de desarrollar asma que los que no se sensibilizan (40).

Otras pruebas de laboratorio, aunque no definitivas, pueden ser útiles en la confirmación del diagnóstico de asma o en su diagnóstico diferencial. De este modo, la eosinofilia y la IgE total alta son sugestivas de alergia / atopia, pero, en absoluto, específicas. Una determinación de las inmunoglobulinas A-G-M puede poner sobre la pista de una inmunodeficiencia y una cifra disminuida de la alfa 1-antitripsina corresponder con casos de asma infantil "intrínseca" de curso crónico (68).

Por último, en cuanto a los estudios radiológicos, la radiografía de tórax no es imprescindible, aunque sí muy necesaria a lo largo de la evolución de la enfermedad como base para el diagnóstico diferencial.

1.6 TRATAMIENTO

No disponemos de ningún tratamiento etiológico eficaz para el paciente con bronquiolitis.

Existe una gran variabilidad a la hora del abordaje terapéutico de esta patología. Las medidas de tratamiento más utilizadas en la mayoría de países son: broncodilatadores, oxígeno suplementario, hidratación endovenosa y administración de antibióticos y corticoides sistémicos (69;70).

En cuanto a las medidas generales para los pacientes hospitalizados las más utilizadas son: hidratación oral o intravenosa en caso de ingesta disminuida (53), decúbito supino con inclinación de la cabecera 30°, frecuentes lavados nasales en caso de obstrucción y suplemento de oxígeno en caso de que la $StcO_2$ sea inferior a 95% (71).

El tratamiento farmacológico de la bronquiolitis está sujeto a numerosas controversias, que varían a lo largo del tiempo en virtud de los múltiples trabajos científicos que versan sobre este tema.

La evidencia científica actual demuestra la ineficacia de los corticoides, tanto por vía sistémica como inhalada (53;72)

La utilidad de los broncodilatadores (agonistas beta2-adrenérgicos) es dudosa (73;74) y los distintos autores parecen coincidir en que sólo están indicados, si hay éxito tras una nebulización de prueba (75;76). No han demostrado utilidad los agentes anticolinérgicos (bromuro de ipratropio), solos o combinados con agonistas beta-2 adrenérgicos (71;73;77;78). El uso de adrenalina sólo se recomienda en casos moderados-severos (79) y se recomienda, al igual que con los broncodilatadores, realizar una prueba terapéutica, para continuar con su administración solo en caso de mejoría (mejora del score clínico, disminución de la frecuencia respiratoria o aumento de la $StcO_2$). Parece que su asociación con salbutamol podría resultar beneficiosa (80).

Se recomienda el uso de nebulizaciones de suero salino hipertónico en niños hospitalizados como forma de favorecer el aclarado mucociliar (53).

Actualización

Relativamente reciente es la utilización de heliox (70% helio/30% oxígeno), cuyo uso mejora la sintomatología en pacientes con bronquiolitis leves-moderadas (81;82).

Los antibióticos se recomiendan sólo en casos en que aparezcan datos analíticos sugerentes de infección bacteriana (leucocitosis con desviación izquierda o elevación de los reactantes de fase aguda).

En cuanto a la ribavirina, su uso se restringe a casos de riesgo en función de la experiencia individual y teniendo en cuenta posibles efectos adversos descritos como teratogenicidad.

No existe tratamiento específico para la bronquitis. Se recomiendan, al igual que en el caso de la bronquiolitis, una serie de medidas de soporte como un hidratación adecuada, lavados nasales y aspiración de secreciones y administración de antitérmicos en caso de fiebre. Dada la naturaleza fundamentalmente vírica de la enfermedad no se recomienda el uso de antibióticos (8) salvo en casos de sospecha de etiología bacteriana (tosferina, bacteria atípica). El uso de broncodilatadores se reserva para los pacientes que sufran un broncoespasmo asociado (6). Antitusígenos y mucolíticos no deben usarse por su falta de eficacia y seguridad.

La pauta de tratamiento del asma en el niño debe abarcar dos vertientes, la resolución de los síntomas del episodio agudo y el control del curso crónico de la enfermedad mediante el tratamiento de mantenimiento.

En cuanto al tratamiento de la crisis asmática, los dos pilares farmacológicos fundamentales los constituyen los broncodilatadores beta 2-agonistas (salbutamol, terbutalina) y los corticoides administrados por vía sistémica (51). La valoración conjunta del PS y de la $StcO_2$ cataloga la gravedad del episodio y orientan sobre la necesidad de ingreso hospitalario. Éste deberá decidirse tras la administración de tres dosis de salbutamol en cámara espaciadora o mediante nebulización. Si la respuesta es positiva se podrá enviar el paciente al domicilio con un plan por escrito donde se reflejen las normas de tratamiento y los signos de gravedad, asegurándonos previamente del uso correcto de las técnicas de inhalación.

Actualización

Con respecto al tratamiento de mantenimiento, debe establecerse, en un primer momento, atendiendo al tipo de asma que tenga el paciente en la primera consulta y, posteriormente, valorando el grado de control alcanzado. De este modo, a través de la llamada “terapia escalonada” se pautaría una determinada medicación en función de la respuesta al tratamiento instaurado previamente (51).

	Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
0 ↑ Grado de control + ↓ 36	1	Sin medicación de control	Broncodilatadores de acción rápida a demanda
	2	GCI dosis baja o ARLT	
	3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + AA-β2-AL o GCI dosis baja + ARLT	
	4	GCI dosis medias + AA-β2-AL o GCI dosis media + ARLT	
	5	GCI dosis altas + AA-β2-AL Si no control añadir: ARLT, metibantinas	
	6	GC oral Anticuerpos anti-IgE	

El paso al “escalón” siguiente estaría indicado en ausencia de un buen control y una vez descartados problemas de uso o adherencia al tratamiento, o factores ambientales que empeoren su evolución y sean modificables.

En todas las guías de práctica clínica consultadas los fármacos más empleados como terapia de mantenimiento en el asma son: glucocorticoides inhalados, antileucotrienos, beta 2-agonistas de acción prolongada y corticoides orales (46;51;83-86).

En el caso de asma alérgica pueden emplearse tratamientos a base de inmunoterapia (87-91).

1.7 PREVENCIÓN

Las medidas preventivas sobre la infección por VRS se centran por un lado en evitar la transmisión y por otro en utilizar determinados fármacos que reduzcan la incidencia de la hospitalización y la gravedad de la bronquiolitis.

En cuanto a las primeras, comprenden una serie de medidas higiénicas y de organización, que dependen del ámbito en que se apliquen. La medida fundamental para evitar la propagación consiste en el lavado de manos con agua y jabón o soluciones hidroalcohólicas (53).

En el medio hospitalario deben desinfectarse las superficies y elementos próximos al paciente con alcohol, hipoclorito sódico y otros antisépticos eficaces en la destrucción del virus (92). A esto debe sumarse una adecuada organización de los recursos sanitarios, evitando los ingresos innecesarios, agrupando a los pacientes afectados y limitando las visitas. En el ambiente familiar no debe exponerse al niño al humo de tabaco ni a entornos contagiosos (30).

En la actualidad disponemos de dos estrategias preventivas farmacológicas, la gammaglobulina específica frente al VRS (IGIV-VRS) y el palivizumab.

La primera muestra beneficios respecto a días de hospitalización y gravedad de la enfermedad (93) pero tiene unas claras limitaciones en cuanto a coste y modo de administración (perfusión intravenosa mensual).

El anticuerpo monoclonal (palivizumab) se administra por vía intramuscular, durante los meses de infección, generalmente 5 dosis (oct-feb) y presenta escasos efectos secundarios. Tiene unas indicaciones precisas definidas por la Sociedad Española de Neonatología: niños menores de dos años con patología pulmonar crónica o cardiopatía congénita con alteración hemodinámica, prematuros por debajo de 28 semanas de gestación con menos de 12 meses de edad al inicio de la estación o dados de alta durante la misma y prematuros entre 29 y 32 semanas de gestación que tengan menos de 6 meses al inicio de la estación de VRS o dados de alta durante su curso (93;94).

Actualización

En la última revisión de la guía de práctica clínica elaborada por la academia americana de pediatría se desaconseja su uso en niños sanos con una edad gestacional por encima de 29 semanas (53).

Por lo que atañe a la prevención del asma, es evidente que su logro debe ser el motor de búsqueda de los futuros trabajos de investigación que se desarrollen en esta línea. El desconocimiento de las causas que han motivado el aumento de la prevalencia de esta enfermedad en las últimas décadas, limita las posibilidades de desarrollar medidas de prevención primarias. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que redunden en una mejor comprensión de los factores causantes del asma, de manera que se desarrolle la salud pública orientada, en este campo, a disminuir el número de niños afectados por esta patología. En tanto se diseñan los estudios de investigación adecuados para implementar estrategias preventivas correctas, debemos continuar insistiendo en reducir el consumo y la exposición al humo del tabaco, disminuir la contaminación ambiental, fomentar una dieta equilibrada que reduzca la obesidad infantil y promover la lactancia materna, así como las vacunaciones (93;95).

2. INFECCIÓN VRS, SIBILANCIAS Y ASMA

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la asociación entre infección del tracto respiratorio inferior y bronquiolitis por VRS con posteriores episodios recurrentes de sibilancias o asma.

Así, trabajos realizados en pacientes menores de 6 meses hospitalizados por bronquiolitis VRS moderada-severa, han concluido que supone un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias y asma alérgico en la edad escolar y la adolescencia (5). Aunque en otros se apunta a que la existencia de episodios recurrentes de sibilancias tras una bronquiolitis, no se debería en exclusiva a la infección vírica, sino que habría otros factores adyuvantes (96).

Actualización

En otras investigaciones no se encuentra relación entre la bronquiolitis VRS y atopia y se considera que el factor preponderante para el desarrollo de sibilancias recurrentes es la alteración preexistente de la vía aérea con una función pulmonar disminuida. En esta línea se encuadra el Tucson Children's Respiratory Study (97;98), en el que se han identificado tres fenotipos de sibilancias: sibilancias precoces transitorias, constituido por niños con función pulmonar disminuida al nacimiento; sibilancias precoces persistentes, relacionadas con bronquiolitis VRS en los primeros meses de vida y sibilancias tardías persistentes, relacionadas con la atopia.

A pesar de los múltiples trabajos existentes en la literatura médica la relación entre VRS y asma permanece incierta. Queda por dilucidar si la asociación es casual, si existe una predisposición genética, o si el virus induce cambios a largo plazo en el pulmón que predisponen a sibilancias recurrentes. Parece que la administración de quimioprofilaxis anti-VRS, bien con gammaglobulina o bien con palivizumab, en niños de riesgo mejora la gravedad del asma y los signos de atopia (99;100).

En la actualidad continua siendo una incógnita conocer que niños, tras sufrir un episodio de bronquiolitis, padecerán episodios de sibilancias transitorios y quiénes serán los auténticos asmáticos. Se han desarrollado índices predictivos de asma (IPA) como el de Castro Rodríguez que intentan ayudar a predecir el futuro de lactantes y preescolares con sibilancias (101). Valora como criterios mayores la presencia de asma en algún progenitor y de dermatitis atópica en el niño y como menores, rinitis alérgica, sibilancias no relacionadas con cuadros catarrales y eosinofilia > 4%. En general se considera que si las sibilancias aparecen a partir de los 18-24 meses, sin otra causa justificable y el IPA es positivo, es bastante probable el desarrollo de un asma atópico.

Actualización

En resumen se puede decir que el asma infantil es una condición heterogénea que resulta de una alteración del desarrollo de diversas respuestas inmunitarias y de la vía aérea como consecuencia de una variedad de exposiciones, dentro de las que se encuentran las infecciones virales, que ocurrirían en una periodo ventana clave (primeros años de la vida) con base genética (102).

3. CRONOBIOLOGÍA

3.1 CONCEPTO

La cronobiología es la rama de la ciencia que «estudia la organización temporal de los seres vivos, sus alteraciones y los mecanismos que los regulan» (103-105).

A finales de los años 80 del siglo pasado, el profesor Ardura y colaboradores en la Universidad de Valladolid comenzaron sus investigaciones en cronobiología sobre la emergencia de los ritmos biológicos en pediatría. Posteriormente, profundizaron en el campo de la patología en el niño y adulto con trabajos que continúan en la actualidad (29;103;106-141).

La cronobiología se subdivide en cronofisiología, cronopatología y cronofarmacología. La cronopatología analiza los síntomas y enfermedades que muestran patrones de presentación relacionados con los relojes biológicos. La cronobiología identifica y analiza los mecanismos de muchos ritmos biológicos en los seres vivos y con ello la variable susceptibilidad del organismo a diferentes agentes físicos o químicos, incluidos los fármacos, que también presenta unos cambios periódicos y previsibles. Los ritmos biológicos se definen como la variación regular de una función biológica en el curso del tiempo (142).

3.2 RITMOS BIOLÓGICOS.-

Un ciclo consiste en la sucesión de acontecimientos de forma repetitiva y siempre en el mismo orden. Cuando un ciclo ocurre en un intervalo de tiempo constante y previsible, se habla de ritmo. El cambio de una función fisiológica que recurre con un patrón de onda reproducible, con significación estadística, se denomina ritmo biológico. Los ritmos biológicos se caracterizan por ser endógenos, hereditarios, de adquisición ancestral, y por su universalidad, individualidad y estabilidad (105;109;143).

La presencia de ritmo o sus armónicos se puede demostrar a través del método cosinor. El análisis coseno o cosinor consiste en la adaptación de una serie temporal de datos observados a una curva coseno, en la que se identifican diversos parámetros (Figura 1). La adaptación de una curva coseno a un ritmo se hace por el método de regresión de los mínimos cuadrados. Los parámetros de esta función matemática, se emplean para describir las características de cada ritmo biológico concreto y son los siguientes (105;105;106;112;122;144-149):

- **Período:** es el tiempo necesario para que una oscilación describa un ciclo completo. Partiendo de una posición inicial determinada, será el tiempo transcurrido hasta que el fenómeno vuelve a encontrarse en una situación equivalente a la primera.
- **Frecuencia:** es el inverso del período, y se expresa en ciclos por unidad de tiempo.
- **MESOR (Midline Estimating Statistics of Rhythm):** es el valor promedio de un ritmo variable sobre un único ciclo, sobre el cual oscilan todas las mediciones del fenómeno. Es dinámico, variable a lo largo del tiempo.
- **Amplitud:** corresponde a la mitad de la altura que separa un máximo de un mínimo, y se calcula restando el MESOR al valor de un pico máximo de la función coseno.

Actualización

Los ritmos biológicos abarcan una gran gama de frecuencias y así dependiendo de su frecuencia se clasifican en (105):

- De frecuencias altas, cuyo período está comprendido entre fracciones de segundo y 30 minutos, por ejemplo el ritmo respiratorio, las ondas del electroencefalograma o del electrocardiograma.
- De frecuencias medias, con un período mayor de 30 minutos e inferior a 6 días. Estos ritmos circadianos constituyen el reloj biológico más importante, por medio del cual, cada organismo se adapta al medio externo y controla su propio gasto energético.
- De frecuencias bajas, en los que el período supera los 6 días y que según los ciclos que los constituyen pueden ser circaseptanos o semanales si su período se aproxima a los 7 días, circatrigintanos o mensuales, estacionales o circanuales (144;150).

Cualquier oscilación biológica está formada, como mínimo, por una frecuencia dominante, que habitualmente se presenta acompañada de variaciones al azar, que reciben la denominación técnica de ruido. Es necesario tener en cuenta que muchos fenómenos biológicos están sometidos simultáneamente a la acción de más de un oscilador, y dan lugar a lo que conocemos como espectro de frecuencias.

En la actualidad, y desde hace pocos años, la medicina ha comenzado a beneficiarse de la aplicación de las investigaciones llevadas a cabo sobre los biorritmos y así, tanto los procesos diagnósticos como los terapéuticos, se están viendo influidos y modificados para acoplarse al factor temporal, de tal manera que se puedan optimizar en relación con la fisiología del organismo (105;148;151).

3.3 PATOLOGÍA RESPIRATORIA (A/B/BL) Y CRONOBIOLOGÍA

La cronobiología del asma ha sido motivo de estudio detallado. Según Cochrane y Clarke el 68% de las muertes por asma y el 80% de los ingresos en paro respiratorio ocurrieron durante la noche. Los biorritmos y el sueño juegan un importante papel en la patogénesis del asma nocturno. Por una parte, el sueño favorece el incremento nocturno en la resistencia de la vía aérea y la disminución del volumen pulmonar por un descenso en la distensibilidad, un menor tono en la musculatura inspiratoria y un incremento en el flujo sanguíneo en este territorio. Por otro lado, la secreción de histamina cuadruplica su nivel máximo a medianoche, momento en que se produce una caída fisiológica del calibre bronquial y de la secreción de adrenalina. Igualmente la temperatura corporal tiene su valor mínimo a esa hora y es conocido que la disminución de la temperatura central es un factor desencadenante de hiperreactividad bronquial. Asimismo, coincide con el valor mínimo del pico flujo espiratorio (PEF). Todos estos factores, unidos al predominio de tono parasimpático nocturno, favorecen la aparición de crisis asmáticas en ese tramo horario (152;153).

Se sabe que los ritmos circadianos regulan la respuesta inmune en animales sanos, pero no está claro si se mantienen durante las enfermedades agudas, donde la expresión del reloj circadiano se interrumpe por la inflamación sistémica (154).

El conocimiento de los ritmos biológicos ha permitido obtener una aplicación práctica inmediata (cronofarmacología) cuando la administración de los fármacos se produce a determinadas horas del día, para alcanzar su máximo efecto sobre los cambios fisiológicos (152).

Es bien conocido el carácter epidémico de la bronquiolitis, con un pico máximo de incidencia entre octubre y marzo. En Estados Unidos (37) se recogieron datos en las diferentes regiones del país entre julio 1990 y junio 2000. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que la semana media de inicio de la epidemia era la 51 (diciembre) con pico en la semana 3 (enero) y una duración media de la epidemia de 15 semanas.

Actualización

En las regiones del sur la temporada empezaba antes y duraba más que en el resto de la nación. Por tanto, las épocas de mayor aislamiento de VRS, variaban según la zona geográfica, el año y también el laboratorio. Otros estudios norteamericanos lo corroboran (102), y se observa que la duración de la epidemia tiende a aumentar, desde 8-10 semanas hace 30 años a 16 en estudios más recientes (21;34;155).

En Francia (33), el pico epidémico se sitúa en diciembre en la región del norte del país y en enero en el sur, con tasas más altas y epidemias más precoces en regiones urbanas y mediterráneas. La epidemia suele comenzar hacia la semana 44, con pico en la 51 y posterior descenso aunque persistiendo en primavera. No se observó un ascenso de las hospitalizaciones a pesar del aumento de bronquiolitis. En Estados Unidos, por el contrario, si aumentaron las hospitalizaciones por esta causa (21).

En España, Alonso encuentra un ritmo estacional con acrofase en enero en las provincias de Valladolid y Palencia (29). Otros estudios realizados en nuestro país analizan localmente la incidencia de hospitalizaciones por bronquiolitis y aportan datos comparativos con otros países (64)(104), aunque su objetivo se orienta a comprobar el beneficio potencial de la profilaxis, y secundariamente a describir las características de la epidemia (156;157).

La incidencia varía según la región geográfica y el grupo de riesgo que se estudie(23;29;32).

En Taiwan, Xirasagar encuentra ritmo estacional y asociación con contaminantes ambientales en niños asmáticos en los ingresos hospitalarios (158).

En Italia también se describen estudios donde se encuentra asociación con la contaminación ambiental (159).

El estudio ISAAC realizado en España encuentra que las horas de sol tienen un efecto protector sobre la prevalencia de asma en los niños en edad escolar(160).



JUSTIFICACIÓN

Universidad de Valladolid

III. JUSTIFICACIÓN.

La patología respiratoria representa, en la edad pediátrica, una de las causas más comunes de morbilidad y un importante motivo de demanda asistencial, no solo en el ámbito de la atención primaria, sino también en el medio hospitalario con grandes requerimientos de asistencia en el área de urgencias y un importante número de hospitalizaciones. En este contexto, el conjunto (A/B/BL) supone uno de los motivos principales de ingreso hospitalario en la infancia. Esta creciente solicitud de asistencia médica unida a la elevada prescripción de fármacos para su tratamiento hacen que esta patología tenga un considerable impacto económico en el sistema sanitario.

Existen trabajos sobre la incidencia global de A/B/BL en todo el mundo y en algunas comunidades españolas, pero apenas se encuentran estudios locales sobre la prevalencia ni sobre el comportamiento de las epidemias a lo largo de los años.

Este conjunto de enfermedades muestra variabilidad en su presentación a lo largo del año, así es conocida la estacionalidad con la que se presentan las infecciones respiratorias en los primeros años de la vida, con preferencia por los meses de otoño e invierno.

La bibliografía revisada aporta datos epidemiológicos e información sobre la estacionalidad de esta patología, aunque son pocos los estudios metodológicamente adecuados, que permitan verificar científicamente tales observaciones.

Parece, por tanto, justificado realizar una evaluación de las características epidemiológicas, tendencias y análisis cronobiológicos que permita conocer el comportamiento del grupo A/B/BL y que sea de ayuda para el diseño de programas de salud y la asignación más eficiente de recursos.



HIPÓTESIS

Universidad de Valladolid

IV. HIPÓTESIS

El estudio que se presenta tiene un diseño de tipo descriptivo, por lo que no se plantea formalmente una hipótesis (161), en el sentido de una predicción o explicación provisional entre dos o más variables, sino que es el propio análisis de la información quien podrá sugerir o generar hipótesis que deberán ser contrastadas con otros diseños (162).



OBJETIVOS

Universidad de Valladolid

V. OBJETIVOS

El estudio que se presenta pretende evaluar las características de las hospitalizaciones pediátricas por A/B/BL así como sus tendencias y ritmos en Castilla y León para el periodo 2001 a 2014.

Los **objetivos** de la presente investigación son:

1. Conocer el patrón de hospitalizaciones pediátricas por A/B/BL en Castilla y León. Resumir sus características epidemiológicas.
2. Analizar las tendencias de sus tasas.
3. Analizar la distribución de los casos en el contexto de una serie temporal, con el fin de describir la posible ritmicidad de los ingresos hospitalarios por A/B/BL en nuestro medio.
4. Comparar los subgrupos constituidos en función de su edad, a fin de buscar en las características epidemiológicas y ritmométricas información potencialmente complementaria.



POBLACIÓN Y MÉTODOS

Universidad de Valladolid

VI. POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un *estudio observacional y descriptivo* de los niños menores de 14 años hospitalizados en centros públicos de Sanidad de Castilla y León (SACYL) entre 2001 y 2014.

La población de estudio está constituida por 21548 casos, menores de 14 años, dados de alta con diagnóstico de A/B/BL en los hospitales públicos de Sanidad de Castilla y León (SACYL) entre 2001 y 2014, ambos inclusive. Fueron clasificados tomando como criterio los códigos de la base conjunto mínimo básico de datos (CMBD) del hospital y de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9-MC).

El CMBD es un registro administrativo que contiene un conjunto de variables clínicas, demográficas y administrativas que recoge la información clínica de un paciente durante un ingreso hospitalario. Proporciona información básica sobre el paciente, el Centro, el Servicio que le atiende y el proceso asistencial. La codificación en el CMBD se hace sobre los informes de alta hospitalaria y, puesto que se correlacionan estrechamente con los ingresos, utilizaremos ambos términos como sinónimos en nuestro trabajo. Los diagnósticos y procedimientos se codifican siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades (9ª Revisión, Modificación Clínica, CIE-9-MC).

Para nuestro trabajo hemos recogido los siguientes códigos (tabla 1):

- **466.0 Bronquitis aguda**
Bronquitis, aguda o subaguda: con traqueítis, fibrinosa, membranosa, neumocócica, purulenta, séptica, Viral, Bronquitis crupal, Traqueobronquitis aguda
EXCLUYE: bronquitis aguda con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (491.22)
- **466.11 Bronquiolitis aguda debida al virus respiratorio sincitial (VSR)**
- **466.19 Bronquiolitis aguda debida a otros organismos infecciosos.**
Usar código adicional para identificar el organismo
- **490 Bronquitis no especificada como aguda ni como crónica.**
Bronquitis NEOM: Catarral, con traqueítis NEOM, Traqueobronquitis NEOM
EXCLUYE: *bronquitis: alérgica NEOM (493.9) asmática NEOM (493.9) debida a humos y vapores (506.0)*

Población y métodos

- **493.00 Asma extrínseca no especificada**
Asma: alérgica con causa determinada atópica, de la infancia. por platino profesional (L). Fiebre del heno con asma
EXCLUYE asma alérgica NEOM (493.9) de detergentes (507.8) de la madera (495.8) de los mineros (500) cualquier enfermedad que curse con asma (L)
- **493.01 Asma extrínseca con estado asmático**
Asma: alérgica con causa determinada atópica, de la infancia. por platino profesional (L). Fiebre del heno con asma
EXCLUYE asma alérgica NEOM (493.9) de detergentes (507.8) de la madera (495.8) de los mineros (500) cualquier enfermedad que curse con asma (L)
- **493.02 Asma extrínseca con exacerbación (aguda)**
Asma: alérgica con causa determinada atópica, de la infancia. por platino profesional (L). Fiebre del heno con asma
EXCLUYE asma alérgica NEOM (493.9) de detergentes (507.8) de la madera (495.8) de los mineros (500) cualquier enfermedad que curse con asma (L)
- **493.10 Asma intrínseca no especificada. [0-2]** Asma de inicio tardío
- **493.11 Asma intrínseca con estado asmático. [0-2]** Asma de inicio tardío
- **493.12 Asma intrínseca con exacerbación (aguda) [0-2]** Asma de inicio tardío
- **493.81 Broncoespasmo por ejercicio**
- **493.82 Tos como equivalente asmático**
- **493.90 Asma no especificada, no especificada:** Asma (bronquial) (alérgica NEOM) Asma de esfuerzo (L). Bronquitis: alérgica, asmática
- **493.91 Asma no especificada con estado asmático.**
Asma (bronquial) (alérgica NEOM) Asma de esfuerzo (L). Bronquitis: alérgica, asmática
- **493.92 Asma no especificada con exacerbación (aguda)**
Asma (bronquial) (alérgica NEOM) Asma de esfuerzo (L). Bronquitis: alérgica, asmática
- **519.1 Otras enfermedades de la tráquea y de los bronquios, no clasificada bajo otros conceptos**
- **519.11 Broncoespasmo agudo**
Broncoespasmo NEOM
EXCLUYE: asma (493.00 - 493.92) broncoespasmo inducido por ejercicio (493.81) bronquitis aguda con broncoespasmo (466.0)
- **519.19 Otras enfermedades de la tráquea y de los bronquios.**
Calcificación de bronquios o tráquea
Estenosis de bronquios o tráquea
Úlcera de bronquios o tráquea

Población y métodos

Los GRD o Grupos Relacionados por el Diagnóstico, son una herramienta de gestión normalizadora, en la que mediante un programa informático, alimentado con los datos de los pacientes dados de alta hospitalaria – el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) –, podemos clasificar a los pacientes en grupos clínicamente similares y con parecido consumo de recursos sanitarios (isoconsumo) (144). Los GRD sirven para conocer la casuística de un hospital y son muy útiles en la gestión y financiación de hospitales.

En nuestro estudio se han obtenido los siguientes GRDs:

GRD 589. Bronquitis y asma. Edad menor de 18 años con CC Mayor (Peso: 1,7364).

Es un GRD médico que agrupa a pacientes menores de 18 años ingresados por bronquitis aguda, asma, traqueítis o bronquiolitis y que, además, tienen otro diagnóstico etiquetado de complicación o comorbilidad mayor como insuficiencia respiratoria aguda o renal aguda. También se considera complicación mayor haber precisado marcapasos temporal, gastrostomía, enterostomía, nutrición enteral o parenteral, intubación endotraqueal o ventilación mecánica por determinadas situaciones clínicas.

GRD 774. Bronquitis y asma. Edad menor de 18 años con CC (Peso: 0,8405).

Es un GRD médico que agrupa a pacientes menores de 18 años ingresados por bronquitis, bronquiolitis o asma.

Además, estos pacientes tienen otro diagnóstico etiquetado de complicación o comorbilidad como neumonía o atelectasia pulmonar.

GRD 775. Bronquitis y asma. Edad menor de 18 años sin CC (Peso: 0,6364)

Es un GRD médico que agrupa a pacientes menores de 18 años ingresados por bronquitis, bronquiolitis o asma.

Para el estudio se han tenido en cuenta las siguientes variables: sexo (varón-mujer), edad (años o meses), día de la semana (de lunes a domingo), mes (de enero a diciembre), año (2001-2014), ámbito de procedencia (urbano-rural), provincia y área de salud de la comunidad de Castilla y León, tipo de A/B/BL, estancia media hospitalaria (en días), peso de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), que constituyen un sistema de clasificación de pacientes que relaciona la casuística de un hospital con el coste que representa su asistencia; tipo de ingreso (urgente-programado), tipo de alta (domicilio-alta voluntaria-traslado) y nivel del Centro.

Población y métodos

Los niveles se clasificaron desde el punto de vista organizativo y estructural: nivel 1 incluye a los hospitales de referencia (CAU León, CAU Salamanca, Hospital Clínico Universitario y Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, CAU Burgos); nivel 2, a los hospitales generales (Hospital de El Bierzo en Ponferrada, CA Zamora, CAU Palencia, CA Soria, CA Segovia y CA Ávila); y nivel 3, a los hospitales comarcales (Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro, Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero y Hospital de Medina del Campo).

Los datos de población se han obtenido del Instituto Nacional de Estadística a partir del fichero de Proyecciones y Estimaciones Intercensales de Población y están calculadas a 1 de julio de cada año (<http://www.ine.es/tempus/pob/pob.htm>) correspondientes a la población pediátrica de cada provincia de la Comunidad de Castilla y León.

El análisis de los datos se ha clasificado en varios apartados. En uno de ellos, hemos repartido la población total por grupos de edad: neonato (< 1 mes), lactante (1m-23m), preescolar (2-5 años) y escolar (6-14 años). En otro la clasificación se ha realizado por grupos de enfermedad: bronquiolitis, bronquitis y asma, incluyendo los siguientes códigos diagnósticos; bronquitis (466.0-490), bronquiolitis (466.11-466.19) y asma (493.00-493.10-493.90-493.81-493.82-519.11)

- **Método de análisis estadístico**

Todas las pruebas estadísticas han sido bilaterales, considerando como nivel de confianza el 95%.

Para el estudio estadístico se realizó la siguiente secuencia:

- **Análisis descriptivo**

En las variables categóricas o cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias. En las continuas se comprobó inicialmente la bondad de ajuste para la distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilks. En el caso de las variables con distribución normal, se utilizó la media con su intervalo de confianza al 95% y la desviación estándar. En el caso de las variables sin distribución normal, se empleó la mediana y percentil 25-75.

- **Estadística inferencial**

Para la comparación de variables categóricas se realizaron tablas de contingencia y se utilizaron las pruebas de ji-cuadrado. Para la comparación de medias las pruebas de t de Student-Fisher (previa comprobación del supuesto de igualdad de varianzas mediante la prueba de Levene) y en el caso que no siguieran distribución normal, se utilizó el test de Mann-Whitney.

La comparación de más de dos medias se ha hecho mediante las pruebas de análisis de la varianza para un factor, usando los test post-hoc de Scheffé para ajustar por comparaciones múltiples. En los cálculos para las comparaciones múltiples se utilizó la corrección de Bonferroni. El correspondiente test de Kruskal-Wallis fue realizado en los casos en que no existía distribución normal.

Además, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, para detectar el efecto de potenciales variables confusoras.

- **Análisis de tendencias**

Se ha realizado el análisis de regresión lineal de Joinpoint para la valoración de la tendencia en el tiempo en años y en trimestres para la serie de pacientes hospitalizados. Se utilizaron modelos de regresión de Joinpoint por ser muy eficaces para identificar los cambios bruscos en la tendencia. En este análisis, los puntos de cambio (Joinpoint o puntos de inflexión) muestran la existencia de cambios significativos en la tendencia (ascendente o descendente). El análisis comienza con el número mínimo de puntos de cambio, y comprueba si uno o más puntos de inflexión son estadísticamente significativos y se deben agregar al modelo. En el modelo final, cada joinpoint indica un cambio estadísticamente significativo en la tendencia, y se calcula un porcentaje anual de cambio (PAC) para cada una de estas tendencias por medio de modelos lineales generalizados, asumiendo una distribución de Poisson.

Población y métodos

- **Análisis ritmométrico**

Con el objetivo de verificar la existencia de ritmo de cada serie temporal y realizar las comparaciones entre grupos, se realizó inicialmente una exploración de los ritmos dominantes mediante la transformada rápida de Fourier (FFT). Posteriormente se aplicó el test de cosinor de múltiples armónicos de Alberola y cols (163).

• **Método de Búsqueda Bibliográfica**

Para el desarrollo de este trabajo se han realizado búsquedas bibliográficas utilizando las bases de datos de Uptodate®, PubMed®, la base de datos de tesis doctorales TESEO, además de los buscadores en red Tripdatabase® y Google Académico®.

La búsqueda se centró en los términos: asma, broncoespasmo, bronquitis y pediatría. Como resultado de la misma, se obtuvieron numerosas referencias bibliográficas, de las cuales se han seleccionado aquellas que mostraron mayor interés en relación al A/B/BL en pediatría. Posteriormente, y durante el tiempo que ha transcurrido para la elaboración de este trabajo, se han realizado nuevas búsquedas periódicas con el fin de añadir cualquier publicación de interés aparecida en los últimos meses. Ello ha permitido aportar nuevos datos y enriquecer los contenidos de estos capítulos con nuevos hallazgos, así como confirmar la originalidad del presente trabajo.

Para la citación bibliográfica se han seguido las normas del sistema Vancouver y el gestor bibliográfico Reference Manager



RESULTADOS

Universidad de Valladolid

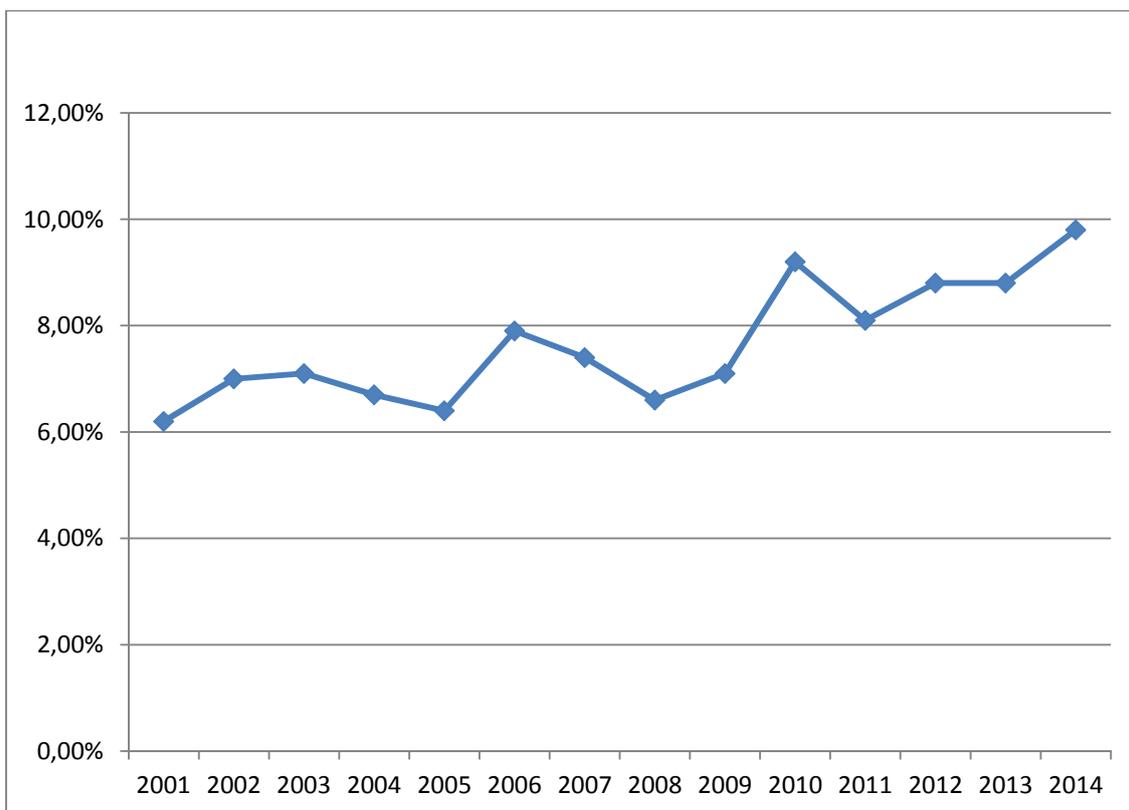
VII. RESULTADOS

1. PATOLOGÍA RESPIRATORIA (A/B/BL) EN EL CONTEXTO DE LA HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA. COMPARATIVA CON EL RESTO DE DIAGNÓSTICOS

1.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Entre los años 2001 y 2014, se registran un total de 282811 altas hospitalarias en las instituciones de Castilla y León pertenecientes al SACYL, en pacientes con edad inferior a 14 años. De estas, **21548** pertenecen a aquellas en las que en su diagnóstico principal o secundario aparece alguno de los códigos diagnóstico reflejados en la tabla 1 y mencionados en el apartado de población y métodos.

A lo largo del período de observación existe una tendencia ascendente en el porcentaje de la patología respiratoria frente al resto de diagnósticos en pediatría, hecho más patente a partir del año 2010 ($p < 0.001$). (tabla 2).



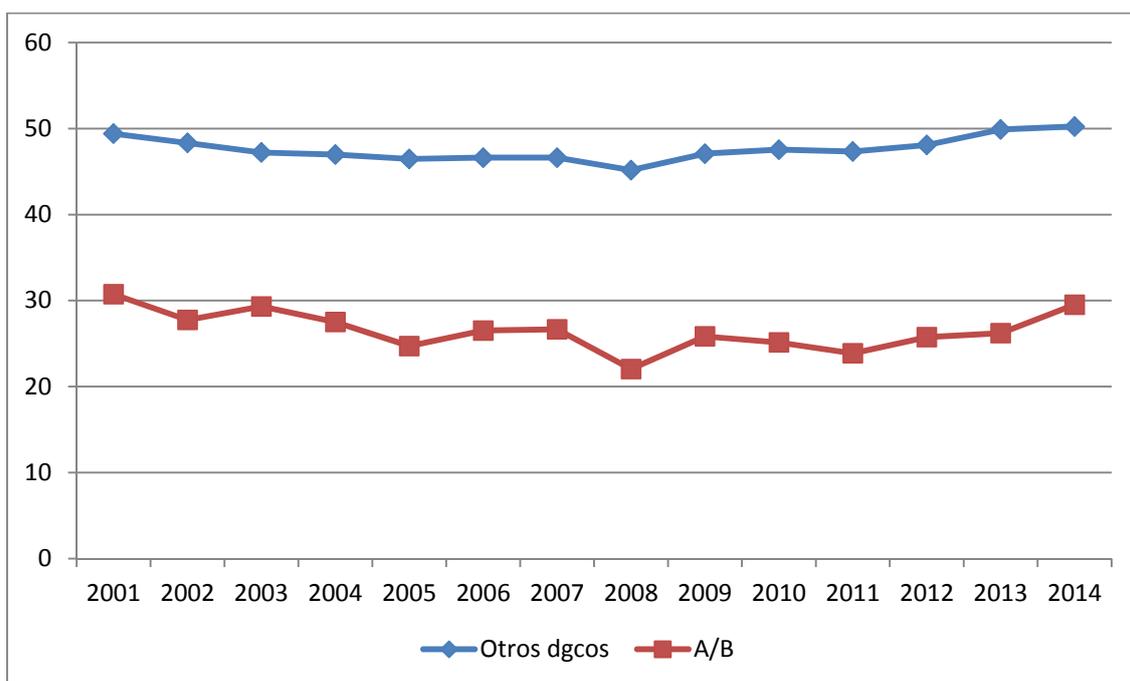
Gráfica 1 Distribución de las altas por patología respiratoria

Resultados

Durante los 14 años de estudio, la tasa de ingresos por habitante y por año de todos los pacientes pediátricos descendió del 7.4 al 6.5%.

En cuanto a la distribución por sexos, en ambos grupos se observa preponderancia de los varones frente a las mujeres, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en el grupo A/B/BL frente al resto (tabla 3).

En lo que respecta a la edad media de los pacientes pediátricos ingresados entre los años 2001 y 2014 existen diferencias significativas ($p < 0.001$) entre el grupo de patología respiratoria con 26.5 meses frente a los 47.6 meses del grupo de otros diagnósticos (tabla 4). En ambos grupos la edad media se muestra estable a lo largo de los años referidos como se observa en el gráfico adjunto.



Gráfica 2 Distribución de la edad en meses a lo largo del estudio

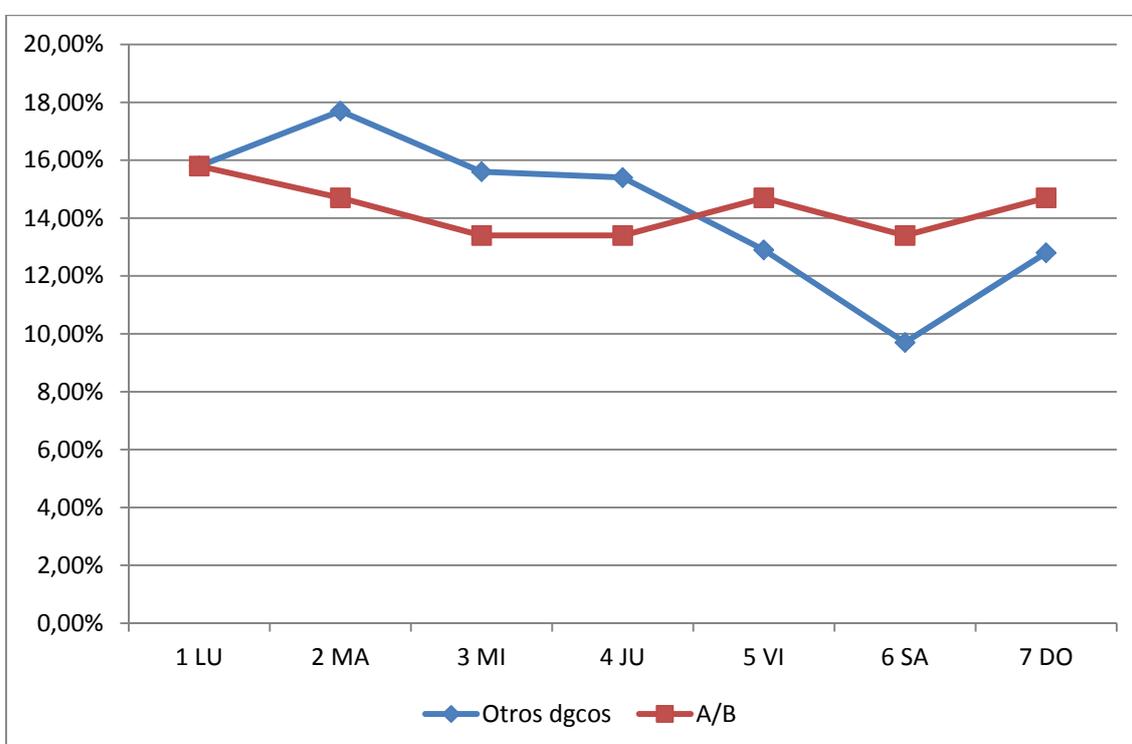
No encontramos diferencias clínicamente relevantes en cuanto al ámbito de procedencia, siendo en ambos grupos, más del 70%, pertenecientes a zonas urbanas ($p=0.029$) (tabla 5).

Resultados

El 98.5% de los ingresos por patología respiratoria (A/B/BL) se realizaron de forma urgente, encontrando una diferencia significativa frente al 77.3% del resto de patologías (tabla 6).

El tipo de alta, se muestra en la tabla 7. Se observa que el destino al domicilio supera el 97% en los dos grupos de pacientes.

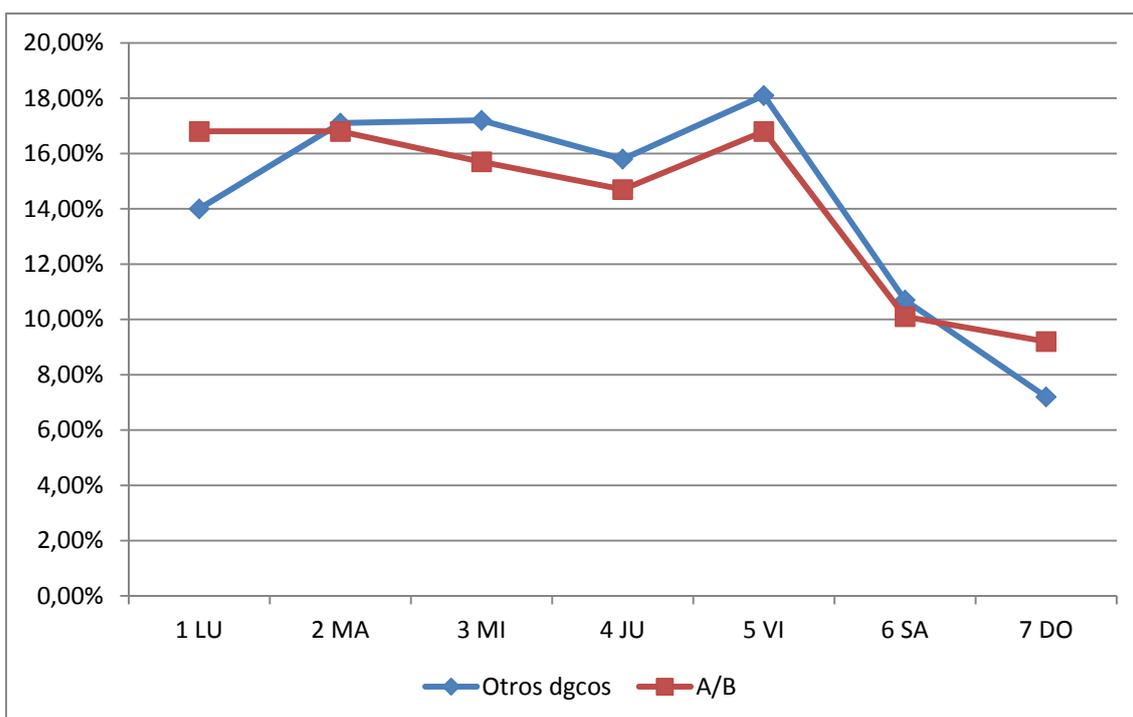
En lo que concierne al día de ingreso, no existen diferencias apreciables en el grupo A/B/BL, oscilando entre un 13.4% de martes, miércoles y sábados, y un 15.8% de los lunes. Si aparecen diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de otros diagnósticos, donde se observa un mínimo los sábados con un 9.7%, frente al 17.7 % que suponen los martes (tabla 8).



Gráfica 3 Distribución de los ingresos por día de la semana

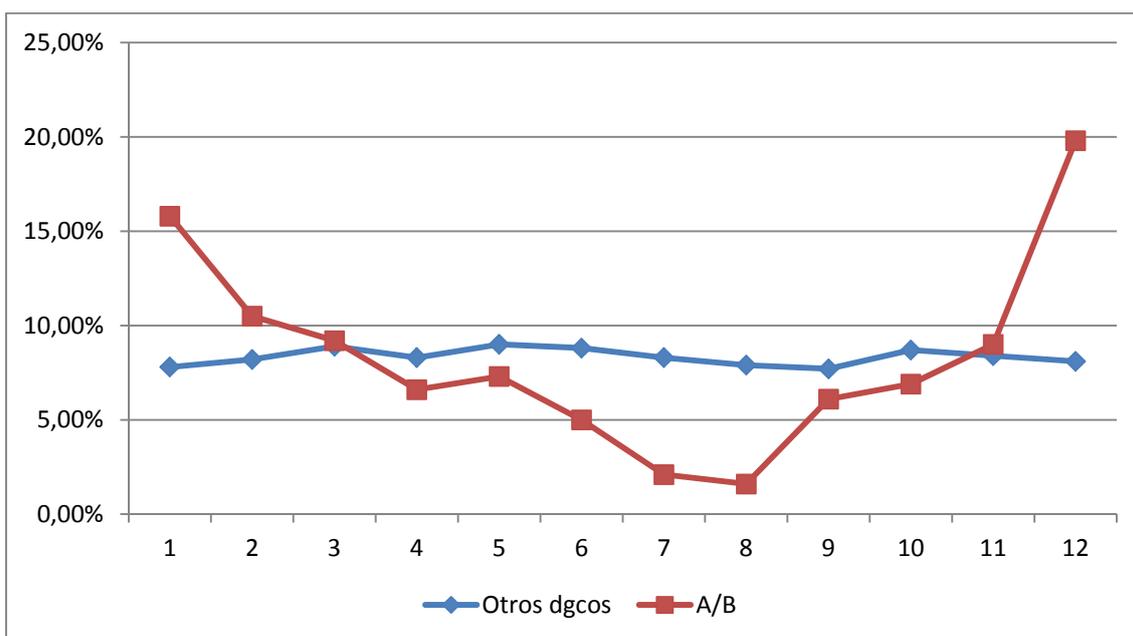
En ambos grupos se observa una clara tendencia a la disminución del número de altas durante los fines de semana, sobre todo en domingo (tabla 9).

Resultados



Gráfica 4 Distribución de las altas por día de la semana

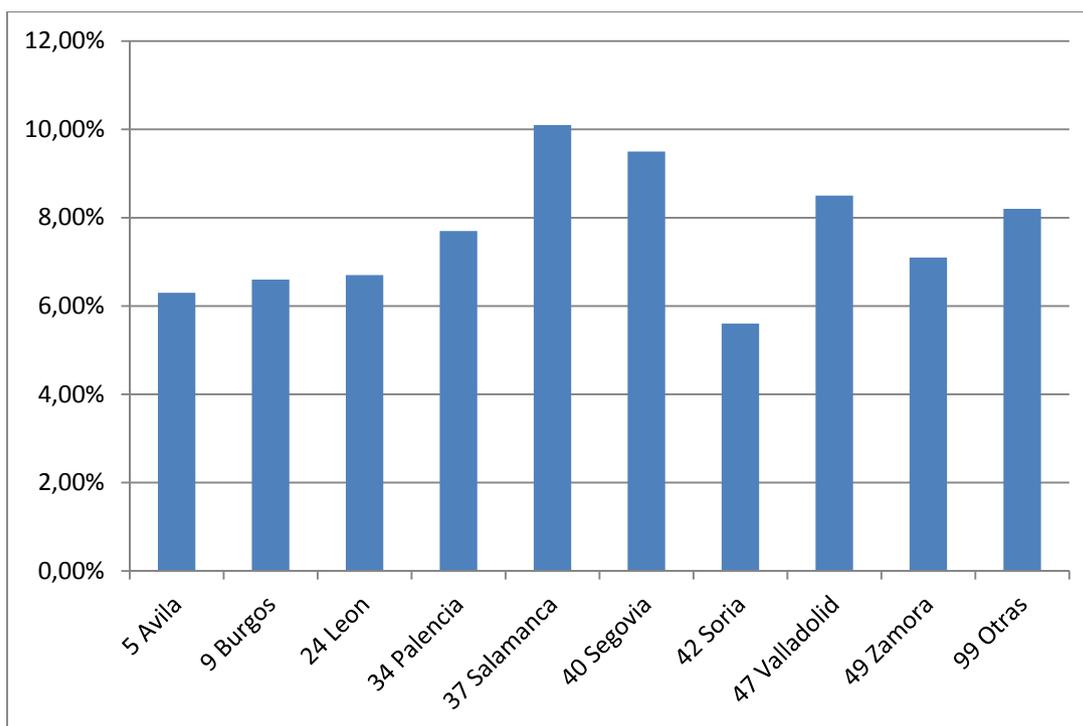
En la gráfica inferior se aprecia como en el grupo general no aparecen diferencias en cuanto al mes en el que se produce el ingreso de los pacientes, mientras que en grupo de patología respiratoria la mayoría de las hospitalizaciones se producen en los meses de invierno, dic-ene-feb, con un 46.1%. (tabla 10).



Gráfica 5 Distribución de las altas por mes del año

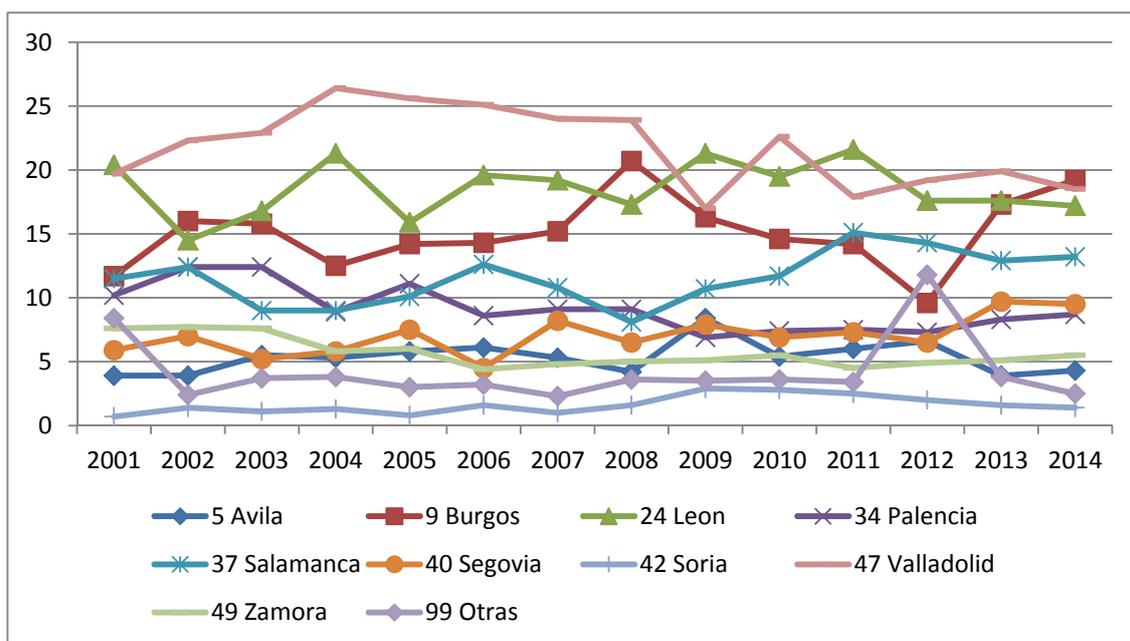
Resultados

Si observamos la provincia de residencia de los pacientes menores de 14 años ingresados, comprobamos que son Salamanca, Segovia y Valladolid, por este orden, las que proporcionan más de una tercera parte del porcentaje de los ingresos por patología respiratoria (tabla 11). En estas tres provincias, y Palencia, el porcentaje de niños ingresado en el grupo A/B/BL supera el 7.6% global que aporta esta patología a lo largo de los 14 años en los hospitales del SACYL.



Gráfica 6 Distribución del porcentaje de altas en el grupo de patología respiratoria frente al total según provincia de residencia

Resultados

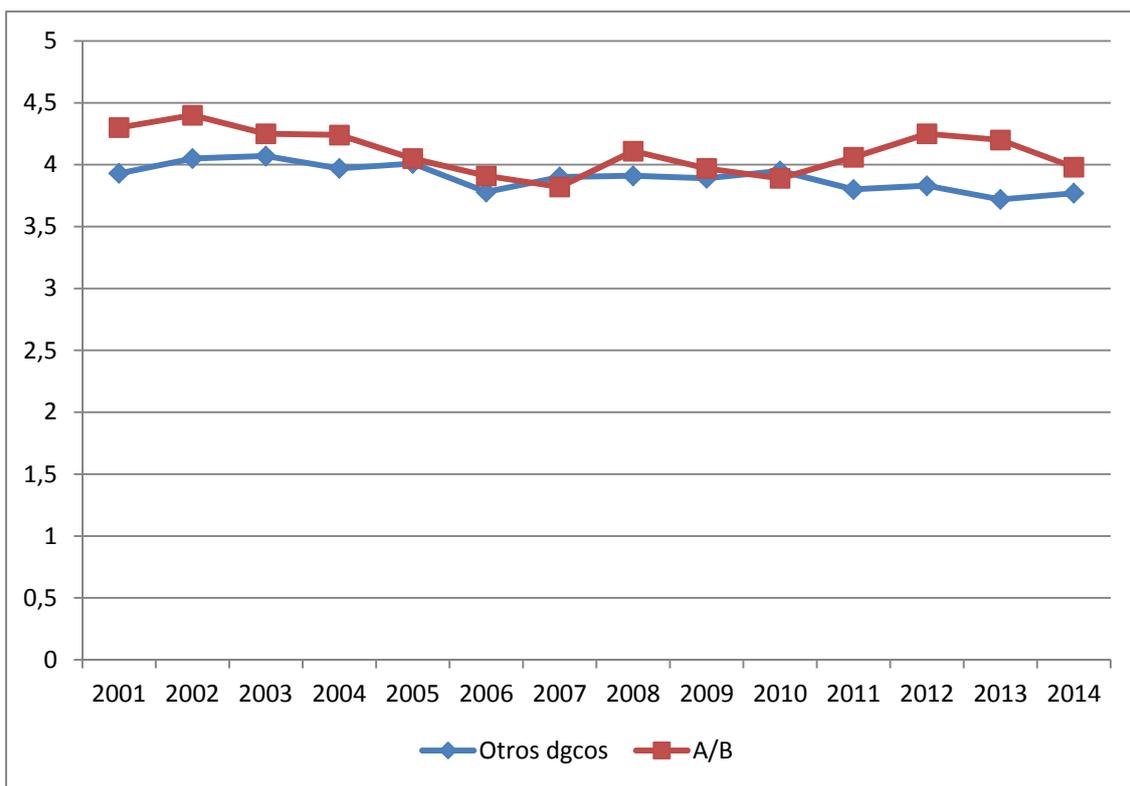


Gráfica 7 distribución del porcentaje de patología respiratoria en el total de altas por provincia y año

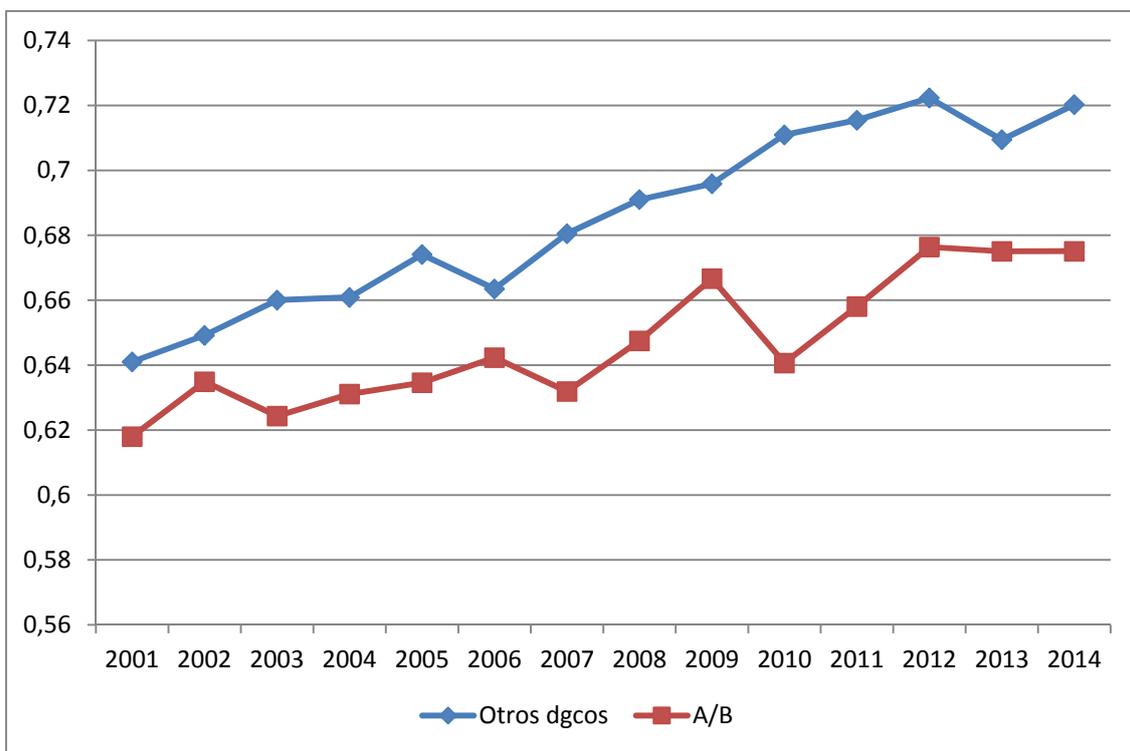
Son los hospitales comarcales los que muestran un porcentaje mayor de altas por patología respiratoria con un 9.6%, frente a los hospitales de segundo y tercer nivel donde no suponen más de un 7% (tabla 12).

Existen diferencias significativas, también, en cuanto a estancia en días y complejidad, pero de escasa relevancia (tabla 13). Si es de notar la discreta, pero mantenida, tendencia al alza en el peso, tanto para el grupo de A/B/BL como para el general, como se refleja en las gráficas anexas.

Resultados



Gráfica 8 Distribución de la estancia en días a lo largo del estudio



Gráfica 9 Distribución de la complejidad (peso AP 27) a lo largo del estudio

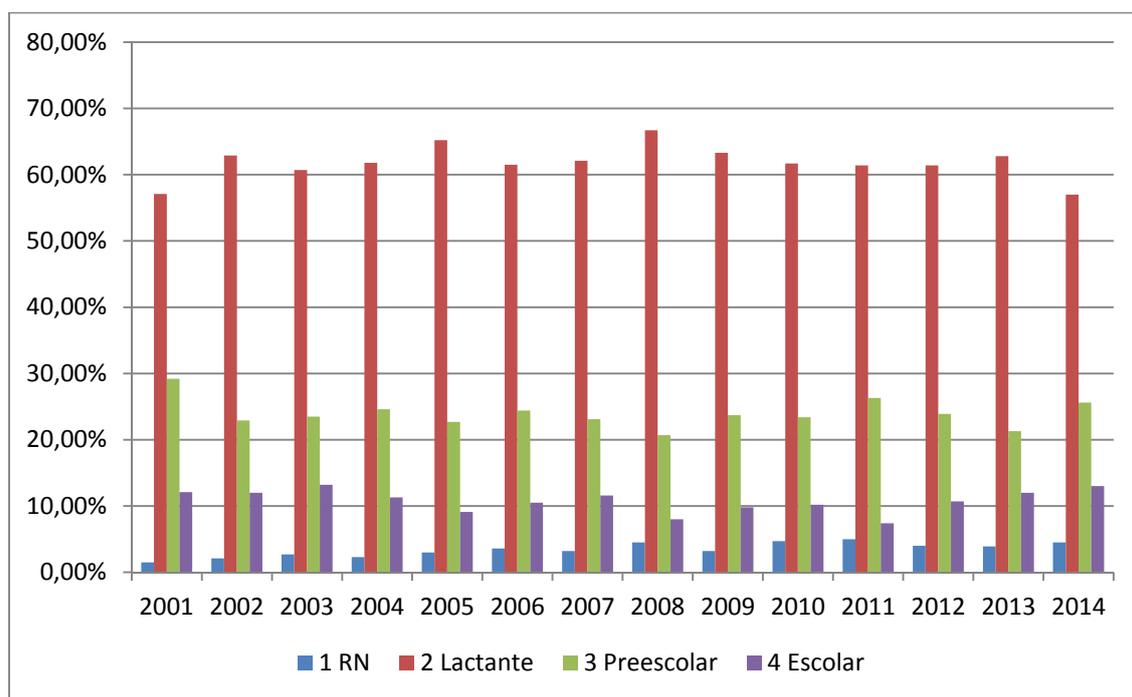
Resultados

2. ANÁLISIS DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA (A/B/BL) POR GRUPOS DE EDAD

2.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

A lo largo de los 14 años de estudio se observa como más del 80% de las altas hospitalarias se producen en la franja de edad entre el mes y los 5 años (lactante/preescolar). El grupo de lactantes acapara en torno al 60% de todas las altas por patología respiratoria (A/B/BL). En cuanto al grupo de neonatos, supone el 3.5% de las altas en este período. Por encima de los 6 años y hasta los 14, encontramos un 10.8% de altas, en este caso correspondientes, en su mayoría a ingresos por episodios asmáticos (80%). (tabla 14).

En la gráfica inferior se observa la evolución del porcentaje de altas por grupos de edad a lo largo de los años de estudio.

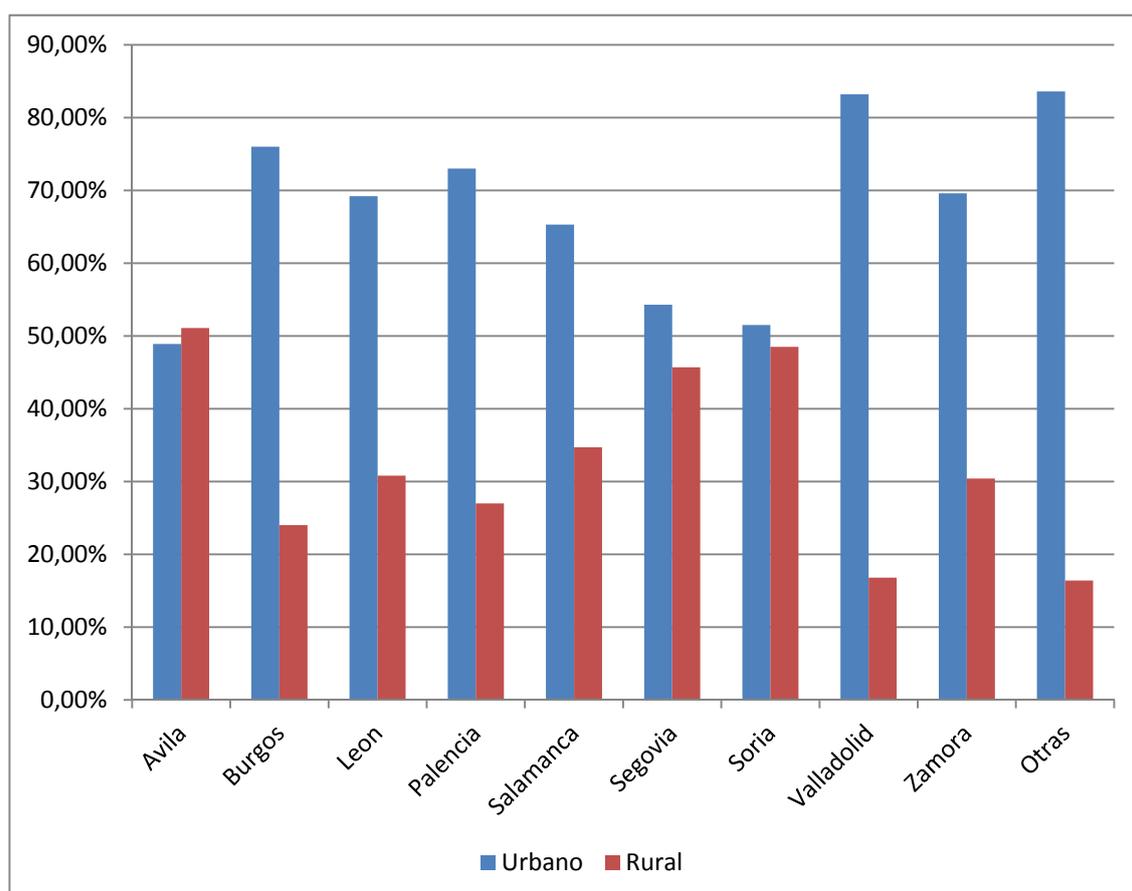


Gráfica 10 Distribución del porcentaje de altas por grupo de edad y año

Resultados

En cuanto a la distribución por género, se observa un predominio de varones, suponiendo casi las 2/3 partes en el cómputo global. Esta asignación se refrenda en todos los grupos de edad, siendo algo más acusada en lactantes y preescolares (Tabla 15).

Existe una diferencia significativa en cuanto al ámbito de procedencia, de este modo en torno al 70% de los ingresos por patología respiratoria (A/B/BL) proceden de zonas urbanas. Este porcentaje se observa en los 4 grupos de edad (tabla 16). El predominio de ingresos procedentes de zonas urbanas se observa en casi todas las provincias de nuestra comunidad, excepto en Ávila, Soria y Segovia donde prácticamente se igualan con el medio rural (Tabla 17). La primera de ellas es la única provincia donde se observan más ingresos por patología respiratoria (A/B/BL) provenientes de zonas rurales.



Gráfica 11. Distribución ámbito de procedencia por provincia

Resultados

En lo que respecta al tipo de ingreso, supone más del 98% el que se realiza de forma urgente, hecho que se repite en los cuatro grupos de edad (Tabla 18).

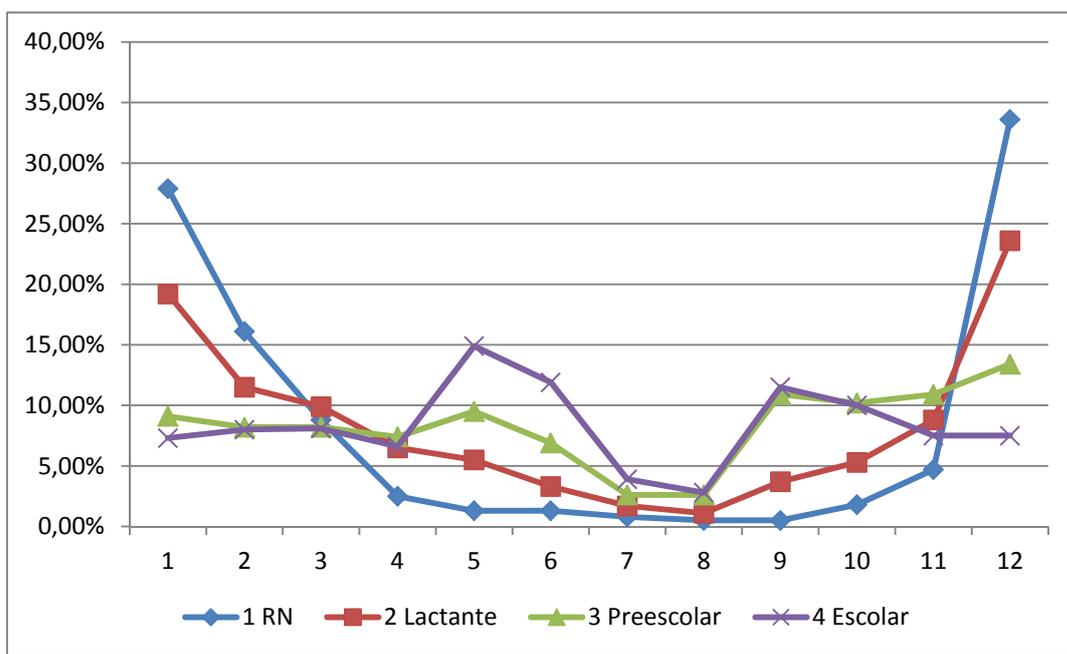
De igual modo casi el 98% de las altas que se producen tienen como destino el domicilio, tan sólo desciende esta cifra en los niños menores de un mes de vida, donde más del 8% de los ingresados son trasladados a otros centros sanitarios (Tabla 19).

No existen diferencias relevantes en cuanto al día del ingreso, siendo, para todos los grupos de edad, el lunes el día de la semana que mayor porcentaje de ingresos aporta, excepto en escolares donde supone una cifra similar al 2º y 7º días (Tabla 20).

En cuanto al día de alta, si se observa una diferencia significativa entre los días laborables que aportan entre el 15-18% cada uno, frente al fin de semana en el que este porcentaje desciende por debajo del 10%. Esta condición se repite para los cuatro grupos etarios (tabla 21).

La tabla de la distribución del mes de ingreso por cada grupo de edad nos muestra una pronunciada preferencia por los meses invernales, sobremanera en los grupos de edad por debajo de 24 meses. Así en los neonatos, los ingresos durante los meses de diciembre y enero suponen un 51.5% del total; este porcentaje es algo menor en el grupo de lactantes donde se cifra en un 42.8%. Por encima de los 2 años de edad no existen diferencias tan ostensibles en cuanto al mes de ingreso, si bien es cierto que en ambos grupos, preescolares y escolares, durante los meses de verano (jul-ago) el porcentaje de hospitalizaciones cae por debajo del 4%, para repuntar hasta el 11% en septiembre (tabla 22).

Resultados



Gráfica 12 Distribución de las altas por mes de ingreso en cada grupo de edad

En cuanto a la distribución de las altas por provincias, se observa que en todas ellas los grupos de edad comprendidos entre el mes y los 6 años de edad aportan más del 80%, dejando entre un 10-12% y un 2-4% para los grupos escolar y neonatos, respectivamente. (Tabla 23).

La distribución de las altas por nivel de hospital puede observarse en la tabla 24. En todos los niveles hospitalarios, aproximadamente el 85% de las altas se agrupan en los grupos de lactantes y pre-escolares ($p < 0,001$).

Resultados

2.2 PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICOS

Pasamos ahora a estudiar la frecuencia con se realizan determinadas pruebas diagnósticas y se instauran algunas decisiones terapéuticas.

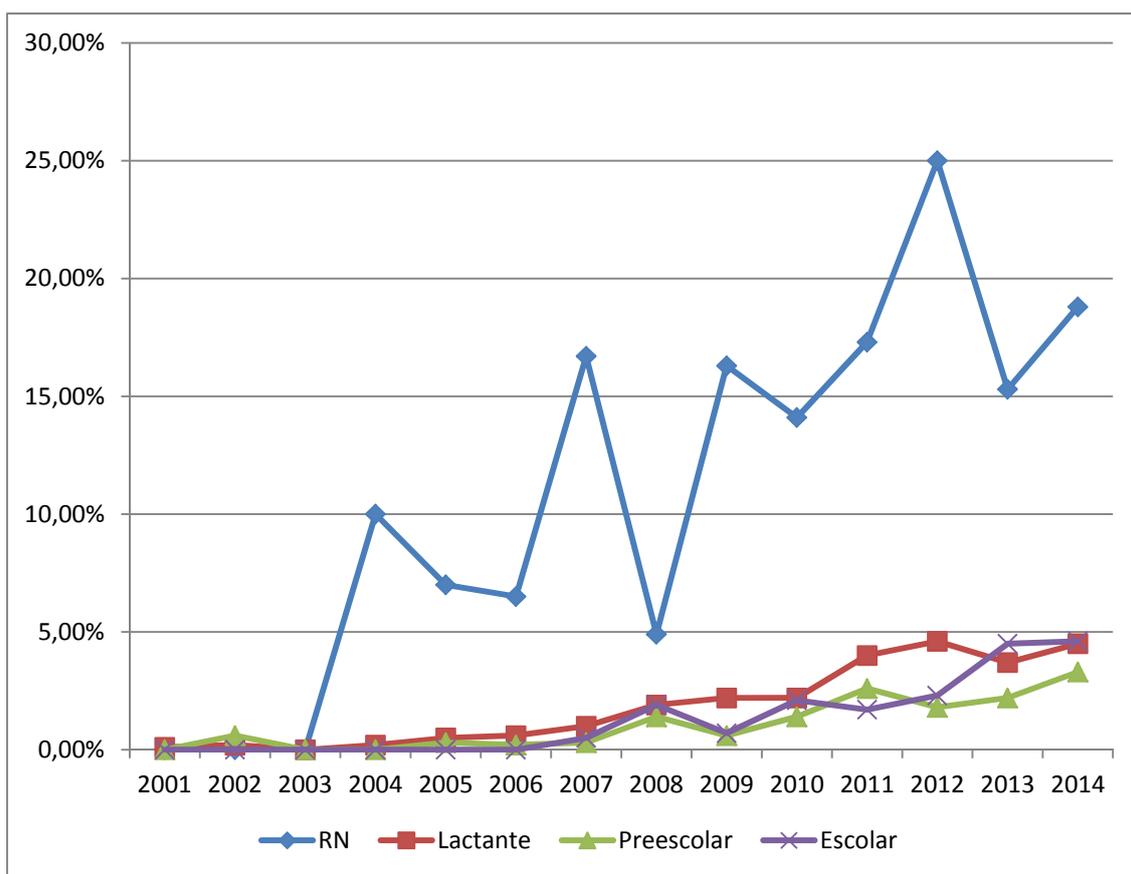
A pesar de tratarse de una patología respiratoria, la radiografía de tórax tan sólo se realiza en una cuarta parte de los niños ingresados, no encontrándose diferencias notables según los grupos de edad (Tabla 25).

La realización de TAC torácico en este tipo de patologías se produce de forma testimonial, en nuestro estudio en 36 pacientes de los 21548 estudiados (Tabla 26),

En cuanto a las intervenciones terapéuticas practicadas en este grupo de pacientes, observamos que las encaminadas a resolver una situación urgente como son maniobras de RCP y/o intubación endotraqueal se producen en un porcentaje mínimo de casos (Tablas 27-28). De igual modo, la ventilación asistida es prácticamente inexistente en niños por encima de 12 meses de edad. En el grupo de neonatos, donde la bronquiolitis reviste especial gravedad, este procedimiento se da hasta en el 3.2% de los ingresados (Tabla 29).

Si es notablemente más frecuente el uso de ventilación no invasiva (CPAP), alcanzando un 12.6% en niños menores de un mes de edad (tabla 30). La gráfica anexa ilustra el aumento del uso de CPAP en el periodo de estudio.

Resultados



Gráfica 13 Tendencia en el porcentaje de uso de CPAP a lo largo del periodo de estudio

Otras terapias de uso más común en la patología respiratoria que ocupa nuestro estudio son la administración de oxígeno y el uso de nebulizaciones. Así, la primera se produce entre el 45-60% y la segunda se observa en las $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes (Tablas 31 y 32).

Por lo que se refiere al empleo de antibióticos por vía sistémica podemos apreciar como en todos los grupos de edad su empleo no supera el 17% (Tabla 33).

Por último, en cuanto al uso de corticoides por vía general se observa una diferencia significativa a favor de los grupos de edad por encima de los 2 años, donde alcanzan cifras en torno al 25%. (Tabla 34).

Resultados

3. ANÁLISIS DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA (A/BL) POR GRUPOS DE ENFERMEDAD

3.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la tabla 35 se observa la distribución de los tres grupos patológicos según rangos de edad. La bronquiolitis es una patología propia del lactante (97,4%) con una edad media de $5,6 \pm 7,4$ meses, el asma se aprecia en niños mayores de 2 años (74,7%) con una edad media de $55,9 \pm 40,3$ meses y la bronquitis se produce en niños menores de 6 años de edad (93,4%) con una edad media de $26,6 \pm 26,2$ meses (Tabla 36).

La asignación por sexos mantiene un predominio masculino (6:4) en todas las patologías, no apreciándose diferencias significativas entre los tres grupos ($p=0,04$) (tabla 37).

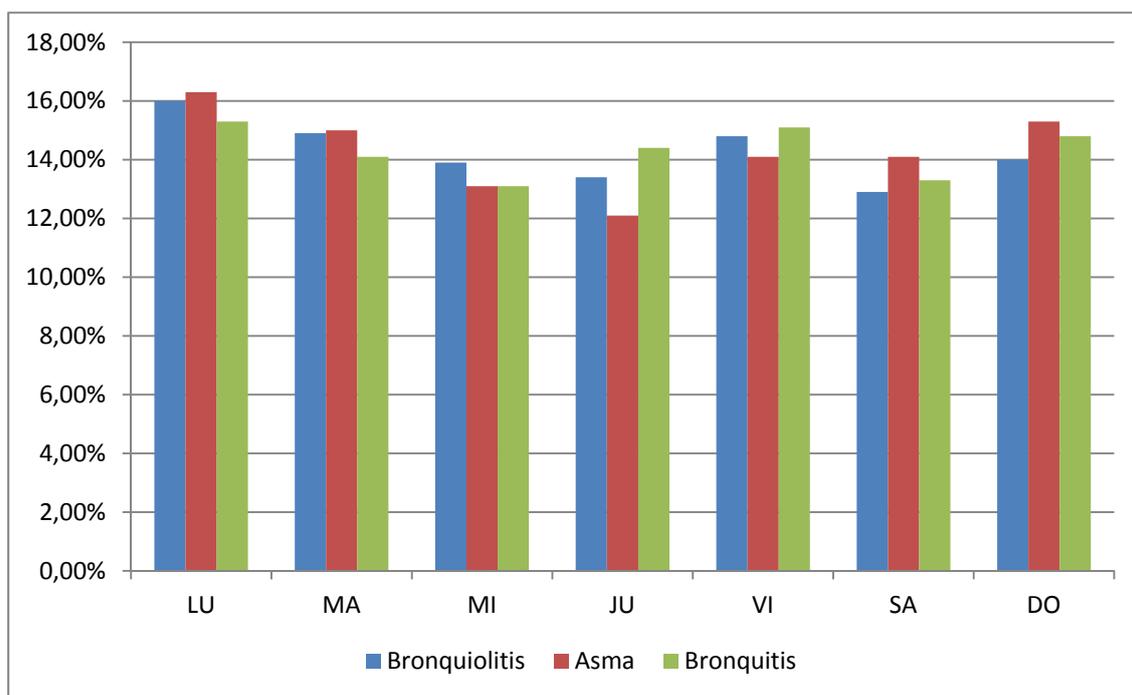
En cuanto a la distribución por lugar de residencia (urbano/rural), se observa un predominio del medio urbano frente al rural (7:3) en todas las patologías ($p<0,001$) (tabla 38).

Más del 98% de los ingresos se realizan de forma urgente en los tres grupos de enfermedades ($p=0,2$) (tabla 39).

En los tres grupos el destino más común del alta es el domicilio con cifras superiores al 95%. Un 3% de las bronquiolitis son trasladadas a otros hospitales. La mortalidad es prácticamente inexistente ($p<0,001$) (tabla 40).

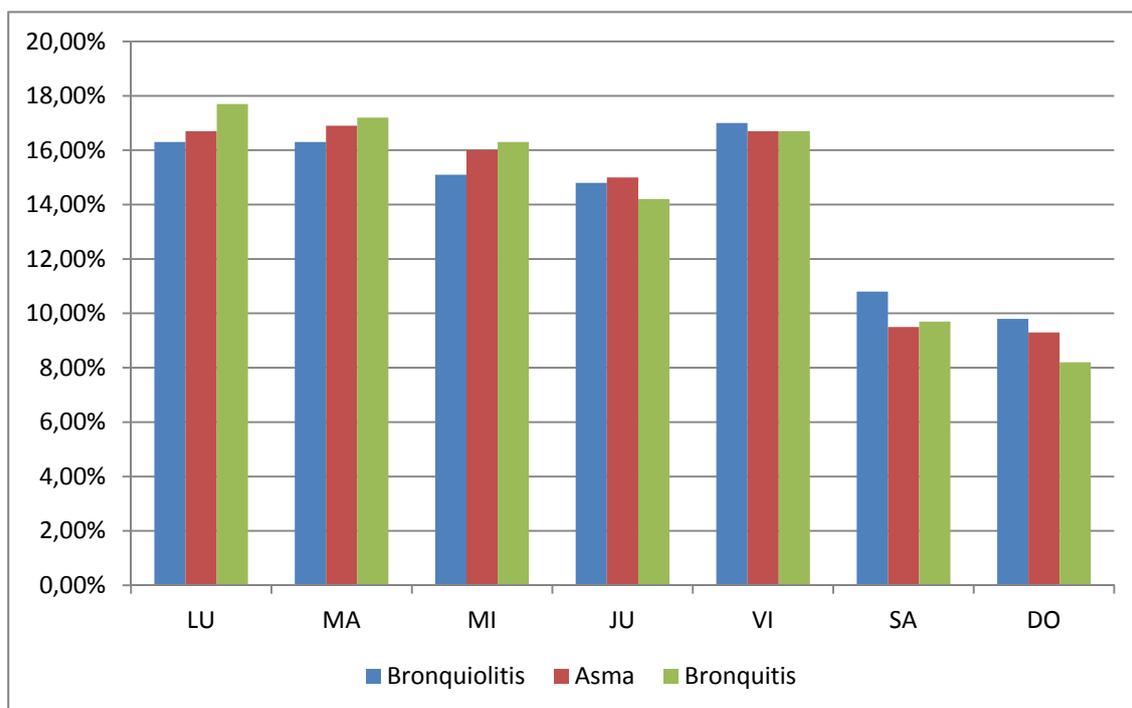
En cuanto al reparto de ingresos según el día de la semana (gráfica 14), se observa una asignación similar para los siete días y en los tres grupos patológicos, con cifras en torno al 15% (tabla 41).

Resultados



Gráfica 14: Distribución de los grupos patológicos por día de ingreso

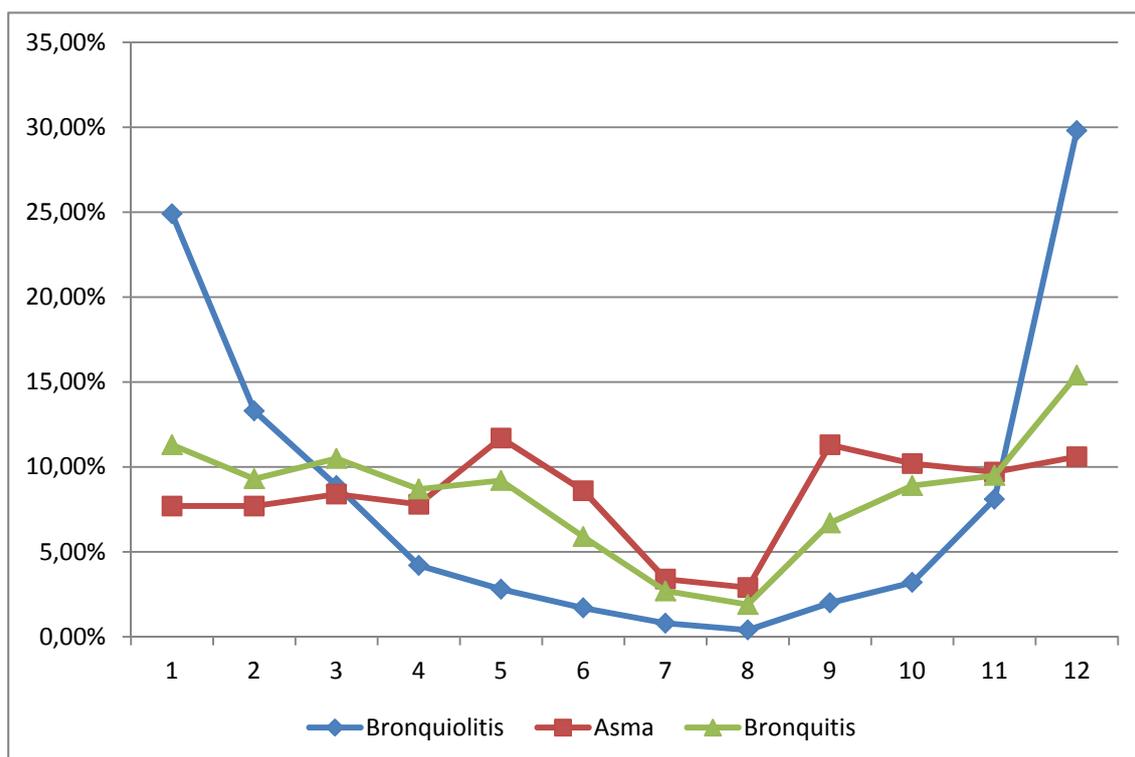
En el día de alta (gráfica 15), al igual que pasaba en la clasificación por grupos de edad, se observa una clara disminución de las altas durante los fines de semana para las tres categorías nosológicas, pasando de un 15% durante los días laborables a menos de un 10% en sábado y domingo (tabla 42).



Gráfica 15 Distribución de los grupos patológicos por día de alta

Resultados

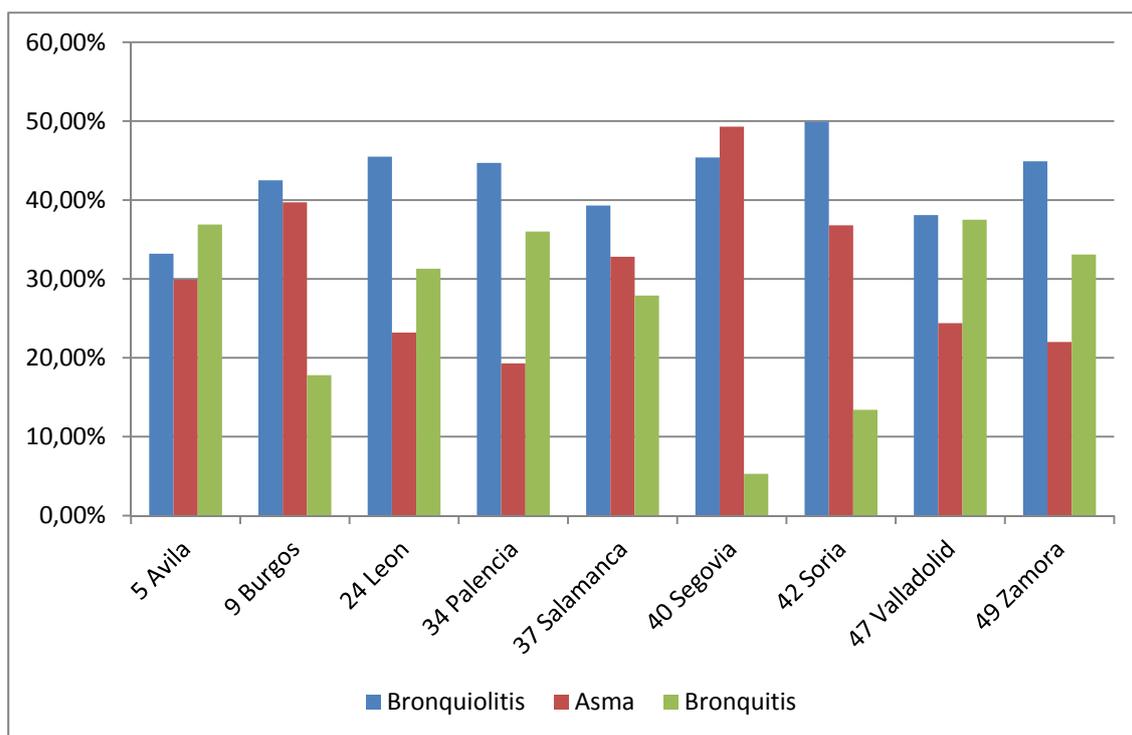
La distribución de la patología por meses, puede verse en la gráfica 16. Se aprecia un claro predominio invernal en el grupo de bronquiolitis (68%). La curva correspondiente al asma se muestra estable durante los meses de invierno y otoño, con dos pequeños ascensos en mayo y septiembre y un descenso notable en julio y agosto. Esta disminución durante el verano se observa, de igual modo, en la bronquitis que, por lo demás, presenta moderados aumentos en diciembre y enero. ($p < 0,001$) (tabla 43).



Gráfica 16. Distribución del mes de ingreso por grupo de enfermedad

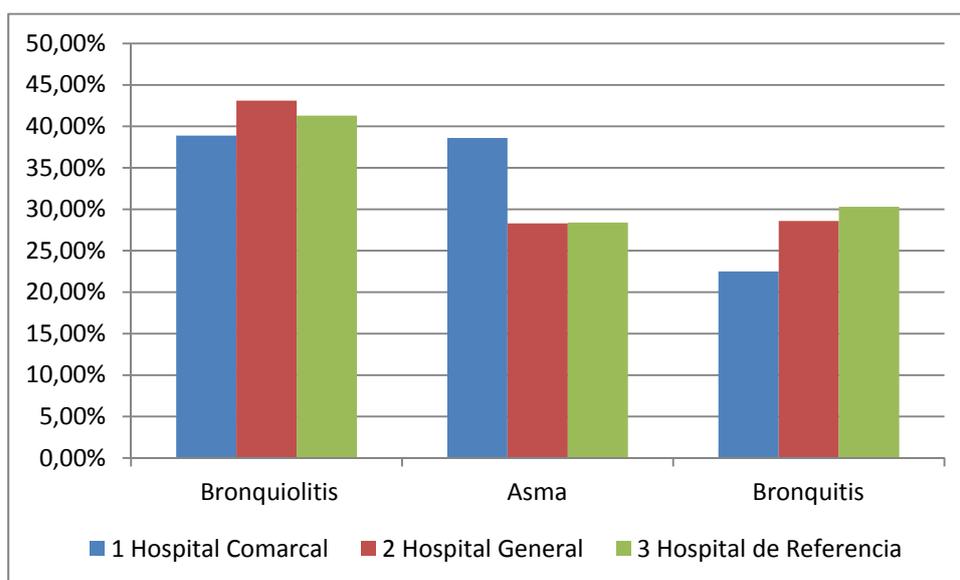
La distribución por provincias muestra diferencias significativas ($p < 0,001$). Respecto a la bronquiolitis Ávila presenta el menor porcentaje con un 33% y Soria el mayor con un 50%. El asma oscila entre el 19% en Palencia y 49% en Segovia. Finalmente, el diagnóstico de bronquitis supone un 5% en Segovia y un 38% en Valladolid (tabla 44).

Resultados



Gráfica 17 Distribución por provincias y grupo de enfermedad

La bronquiolitis es el grupo de patología más uniforme entre los diferentes niveles hospitalarios. El diagnóstico de asma predomina en el Hospital Comarcal con 10% de diferencia con respecto a los otros dos, mientras que la bronquitis es el diagnóstico menos frecuente en este nivel hospitalario ($p < 0,001$) (tabla 45).



Gráfica 18 Distribución por tipo de hospital y grupo de enfermedad

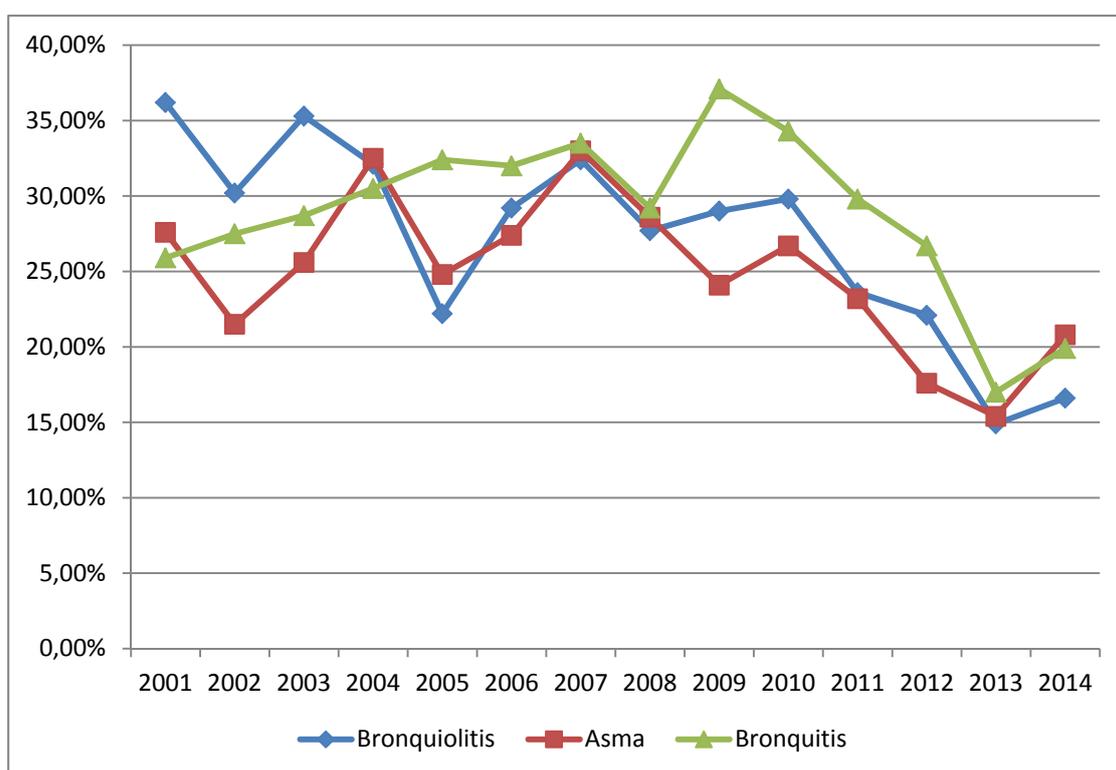
Resultados

Respecto a la estancia hospitalaria, el grupo de bronquiolitis ($4,9 \pm 3,5$ días) supera en día y medio a la estancia del asma ($3,3 \pm 2,7$ días) y en un día a la de la bronquitis ($3,7 \pm 2,5$ días) ($p < 0,001$) (tabla 46).

La complejidad medida por peso de GRD es menor en el grupo de bronquitis ($0,74 \pm 0,7$) y similar entre asma ($0,82 \pm 0,5$) y bronquiolitis ($0,81 \pm 0,64$) respectivamente ($p < 0,001$) (tabla 47).

3.2 PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICOS

El diagnóstico radiológico (tabla 48) se utiliza en porcentajes similares para los tres grupos de patología, entre el 24-30% ($p < 0,001$). La utilización del TAC torácico es anecdótica con solo 32 casos ($p = 0,02$). (tabla 49)



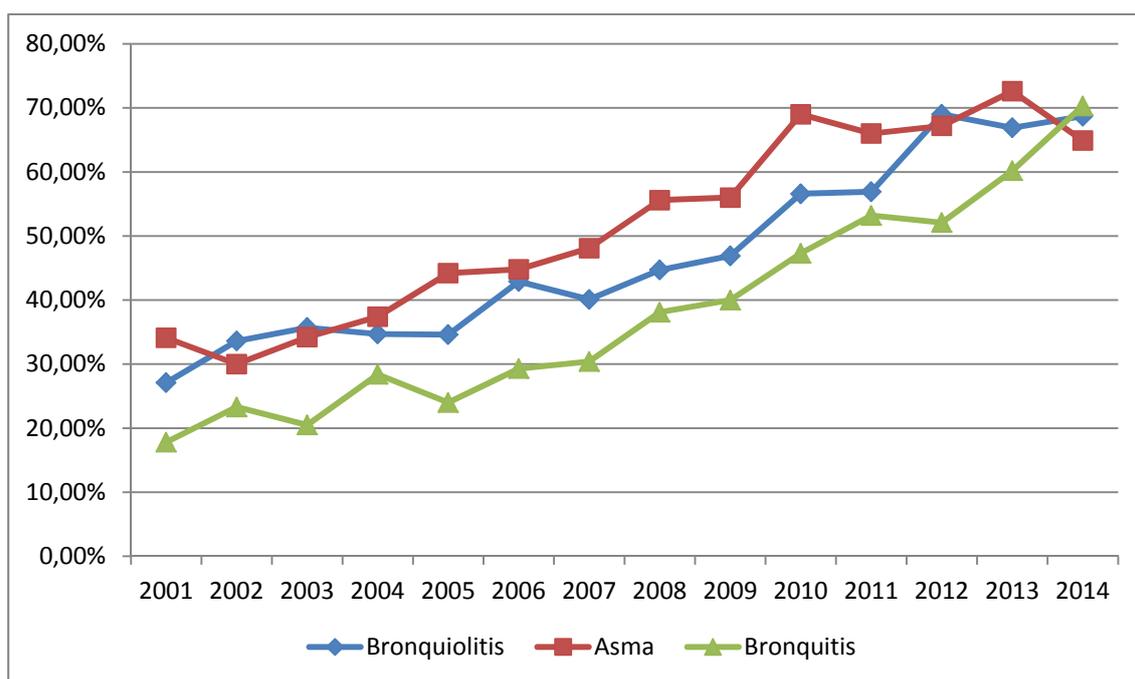
Gráfica 19 Radiografía de tórax a lo largo del periodo de estudio en los tres grupos de enfermedad

La utilización de ventilación no invasiva es superior en el caso de la bronquiolitis donde alcanza un 3,5% ($p < 0,001$). (tabla 50).

Resultados

El uso de aerosolterapia está generalizado en el tratamiento de las tres patologías. Así, se administra en algo más de las tres cuartas partes de los pacientes ingresados ($p < 0,001$). (tabla 51).

La oxigenoterapia (tabla 52) es un tratamiento empleado en la mitad de los pacientes afectados de asma y bronquiolitis. Su empleo está menos extendido en el grupo de la bronquitis donde alcanza un 35% ($p < 0,001$). En gráfica 19 se refleja el aumento del uso de oxígeno durante el periodo de estudio.

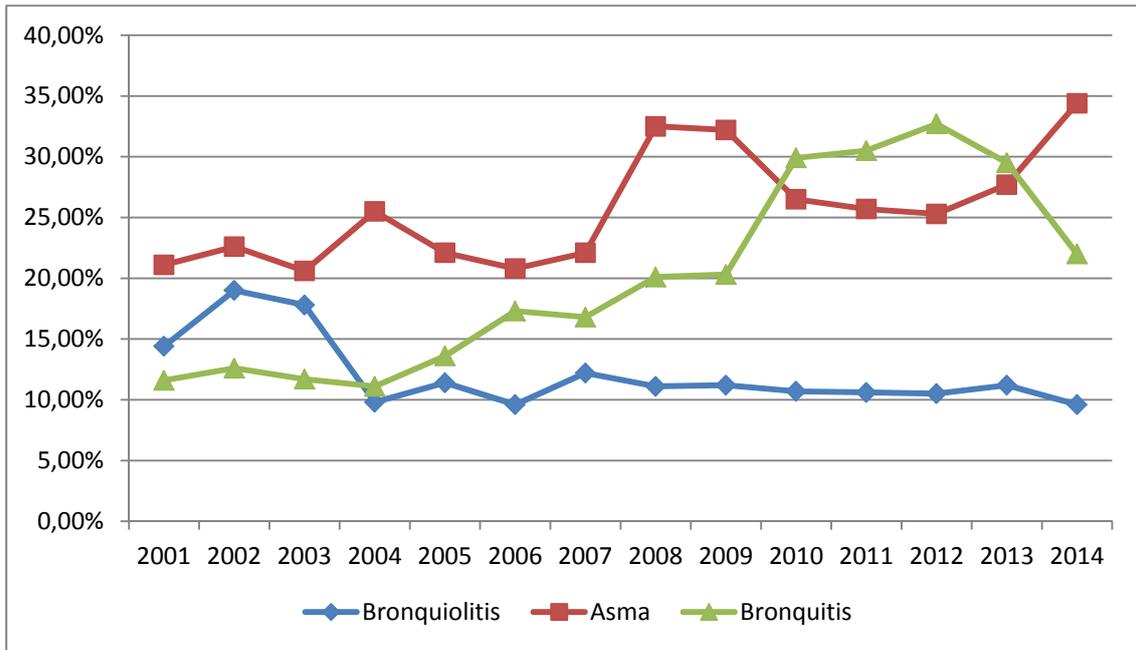


Gráfica 20 Oxigenoterapia a lo largo del periodo de estudio en los tres grupos de enfermedad

La utilización de antibióticos por vía sistémica es superior en el grupo de bronquitis frente a los otros dos ($p < 0,001$) (tabla 53).

En cuanto al empleo de corticoide por vía sistémica (tabla 54), el grupo de asma es el más destacado con un 26% ($p < 0,001$). La evolución en el tiempo puede verse en la gráfica 23.

Resultados



Gráfica 21 Administración de corticoide sistémico a lo largo de los años de estudio en los tres grupos de enfermedad

4. ANÁLISIS DE REINGRESOS.

Vamos a describir, ahora, las características epidemiológicas que definen a los pacientes que se hospitalizan más de una vez y a intentar establecer la existencia de algún factor predictivo que alerte sobre la mayor posibilidad de reingreso. Para ello haremos dos grupos, el de un solo ingreso, y el formado por aquellos que al menos ingresan dos veces, exponiendo las características propias de cada uno en el momento de la primera admisión.

En cuanto a la edad media existe una diferencia significativa entre ambos grupos, siendo en casi dos meses superior la del grupo de pacientes que ingresan una vez (24,6 m) respecto al de los pacientes que se hospitalizan dos veces o más (22,2 m) (tabla 55).

La distribución por género de ambas categorías refleja un menor porcentaje de reingresos en el grupo de mujeres (15.6%) frente al 18.8% de los hombres (tabla 56).

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0.6$) por lo que respecta al ámbito de procedencia (urbano/rural) y la posibilidad de reingresar. Así, aquellos pacientes residentes en áreas rurales reingresan en un 17.6% y los que habitan en zonas rurales en un 17.3% (tabla 57).

Existe un predominio notable de reingresos en el grupo de pacientes que en la primera hospitalización precisan traslado a otro centro sanitario con un 33.4%. Los pacientes que son dados de alta al domicilio o de forma voluntaria, reingresan en torno al 15% (tabla 58).

Se observa un mayor porcentaje de reingresos (21.6%) en los hospitales comarcales, comparados con los generales (17.7%) y los de referencia (16.6%) con una diferencia significativa ($p < 0.001$). (tabla 59).

El porcentaje de reingresos por provincia oscila entre el 12.7% de Soria y el 21.4% de Palencia (tabla 60).

Resultados

Si establecemos una comparativa por grupo de patología (tabla 61), nos encontramos con que la más proclive a la re-hospitalización es el asma con un 19.6% frente al 18.9% y 15.6% de bronquitis y bronquiolitis respectivamente. Dentro de este apartado, apreciamos mayor posibilidad de reingreso en los pacientes que se hospitalizan por una bronquiolitis no debida a VRS (19.15%) en contraposición con los afectos de infección por este virus (13.05%) (tabla 62).

La estancia media en días y el peso del GRD no establece diferencias significativas entre ambas categorías (tabla 63).

En los procedimientos diagnósticos, no encontramos diferencias significativas ($p=0.4$) en la realización de radiografía de tórax y su relación con el porcentaje de reingresos (tabla 64).

En lo que atañe a las intervenciones terapéuticas, tampoco observamos diferencias significativas ni en la aplicación de aerosoles ni en la administración de oxígeno, para los dos grupos (tablas 65 y 66).

A pesar de no encontrar una diferencia significativa ($p=0.25$), los pacientes que no reciben antibióticos en su primer ingreso, reingresan en un porcentaje (17.8%) superior en casi dos puntos a los que si reciben este tratamiento (15.9%) (tabla 67).

Por último, si encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la administración de corticoides sistémicos y la posibilidad de ingresar de nuevo (tabla 68).

Para evaluar en su conjunto la relación de las variables más relevantes, anteriormente mencionadas, con la condición de reingreso, se analizaron diferentes modelos multivariantes de regresión logística binaria por pasos. En el modelo finalmente elegido se seleccionaron inicialmente las variables sexo, edad, ámbito procedencia, tipo de alta, tipo de hospital, realización de radiografía de tórax, utilización de aerosolterapia, oxigenoterapia, antibióticos y corticoides sistémicos y grupo de patología al que pertenecían. En la tabla 69 se observan los niveles de significación y las estimaciones de riesgo correspondientes a las variables resultantes, calculadas como odds ratio.

Resultados

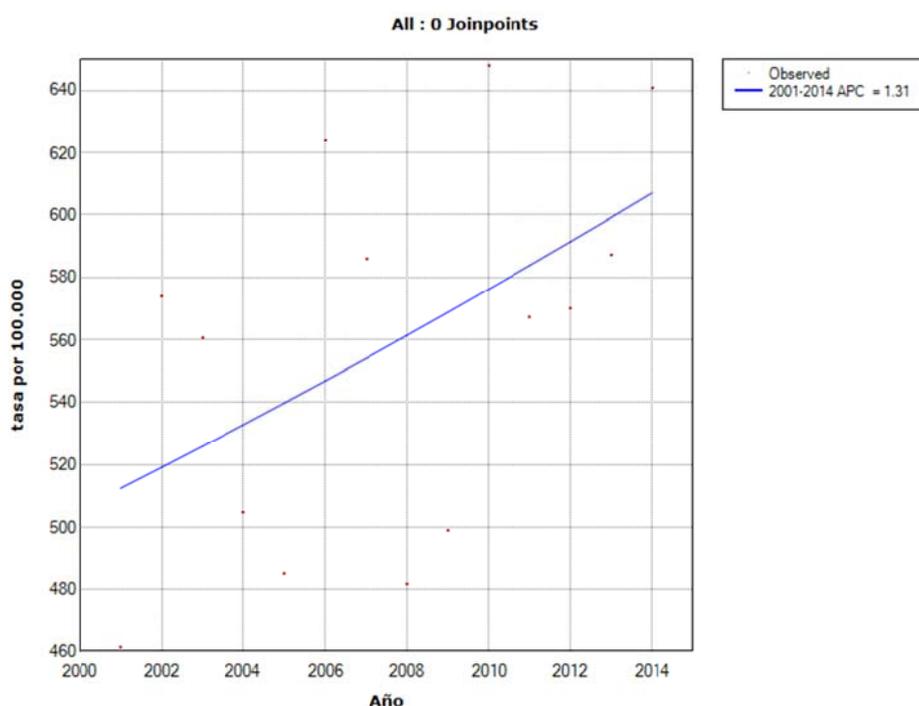
De igual modo y únicamente para los casos con bronquiolitis, a las variables anteriores se añadió la determinación de VRS en el aspirado nasofaríngeo. El resultado final del análisis se muestra en la tabla 70 con la misma interpretación que la tabla anteriormente descrita.

5. ANÁLISIS DE TENDENCIAS

Como se comentó en el apartado de Población y Métodos, para el análisis de tendencias se ha realizado un análisis de regresión lineal de Joinpoint.

Las tasas por población para el total de ingresos por patología A/B/BL pediátricos en la Comunidad y por provincias se muestran en las gráficas 23a y 23b.

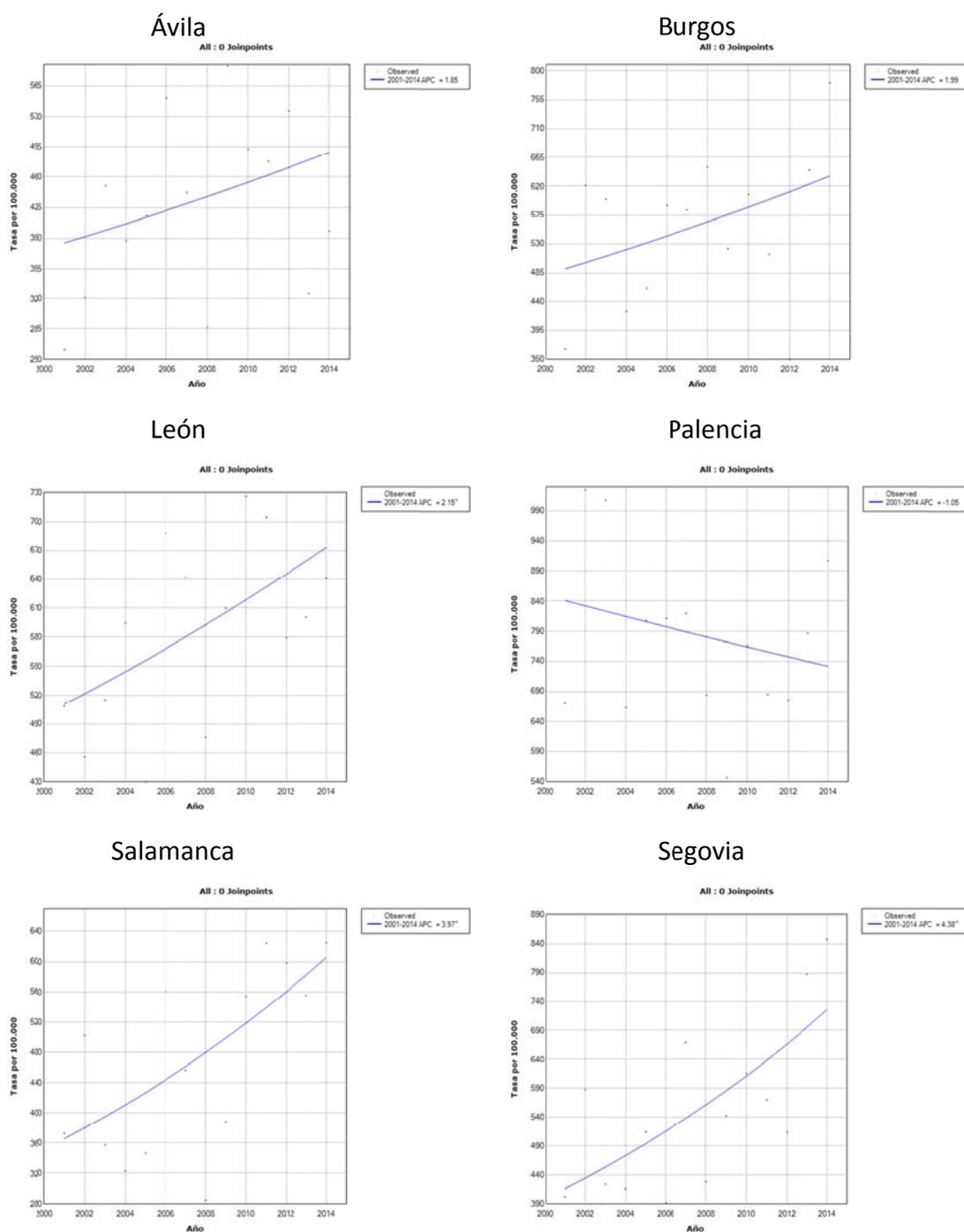
El conjunto de la Comunidad (gráfica 22) muestra una tendencia ascendente con un porcentaje anual de cambio de 1,3% (sin significación estadística).



Gráfica 22: Análisis de tasa de altas hospitalarias (patología respiratoria) por cada 100.000 niños menores de 14 años en Castilla y León.

Resultados

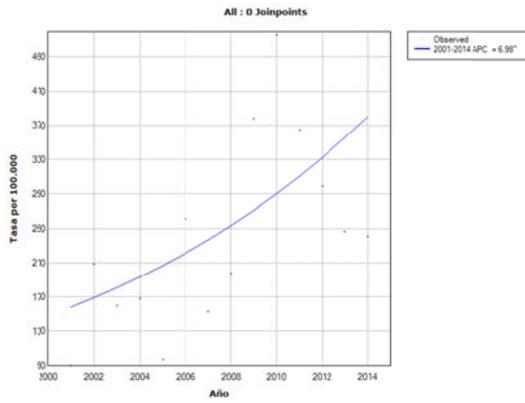
La distribución por provincias (gráficas 23a, 23 b) muestra tendencias ascendentes para la mayoría de ellas con diferentes porcentajes anuales de cambio (PAC). Son excepción Palencia, Valladolid y Zamora con tendencias descendentes. León, Salamanca, Segovia y Soria presentaron significación estadística.



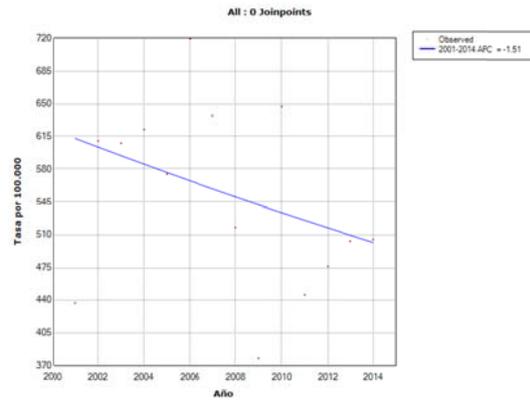
Gráfica 23a: Análisis de tasa de altas hospitalarias por cada 100.000 niños menores de 14 años por provincias. León, Salamanca y Segovia muestran una tendencia estadísticamente significativa.

Resultados

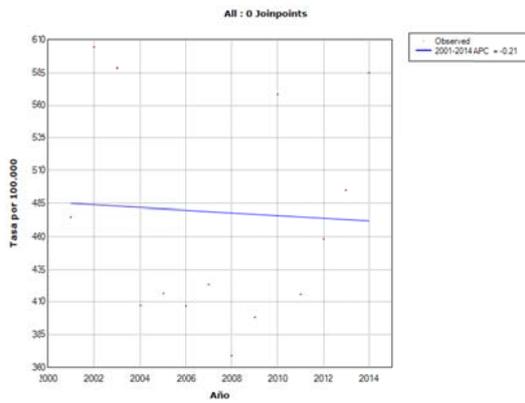
Soria



Valladolid



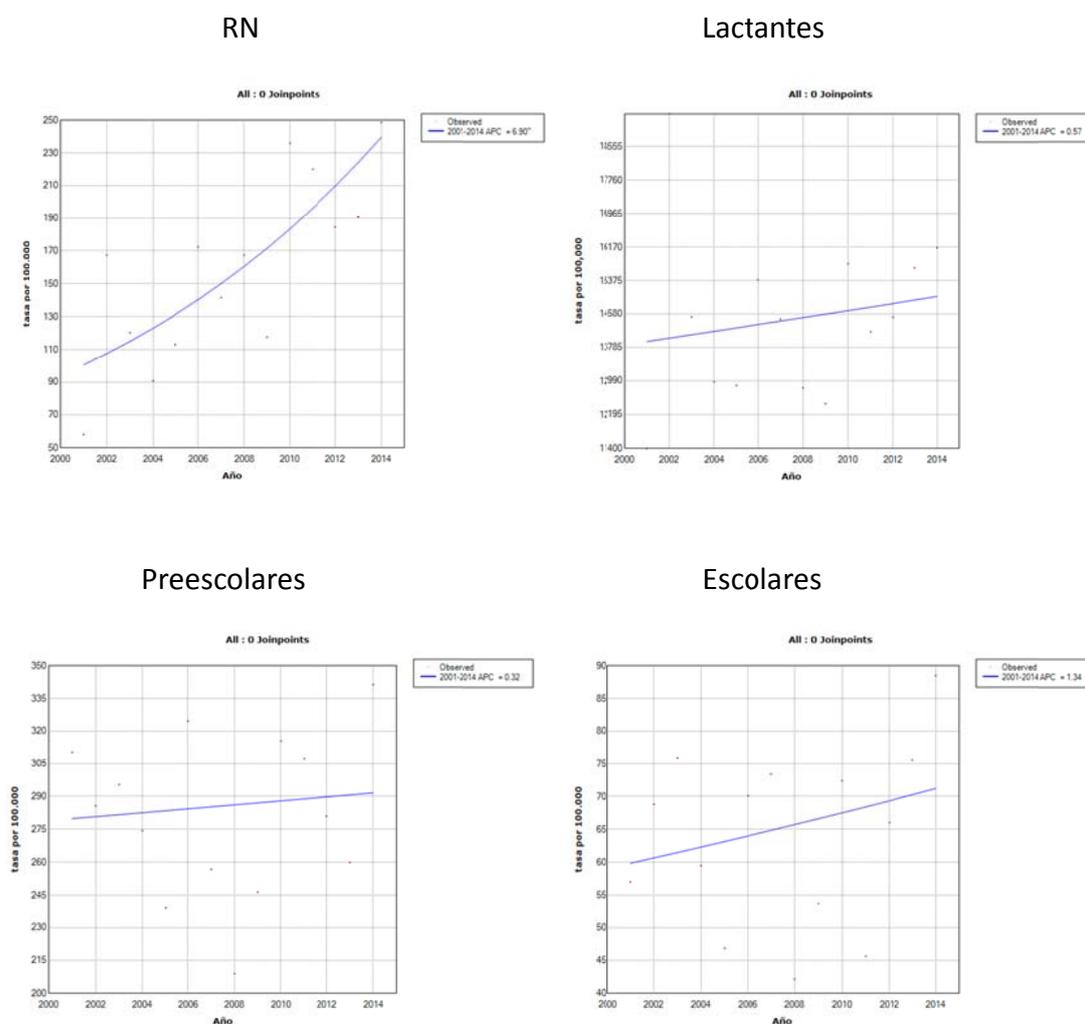
Zamora



Gráfica 23b: Análisis de tasa de altas hospitalarias por cada 100.000 niños menores de 14 años por provincias. Soria muestra una tendencia estadísticamente significativa.

Resultados

Al estratificar por grupos de edad (gráfica 24) se observa que todos ellos siguen una tendencia ascendente con diferentes porcentajes anuales de cambio. Únicamente el grupo de recién nacidos mostró significación estadística con un porcentaje anual de cambio del 6,9%.



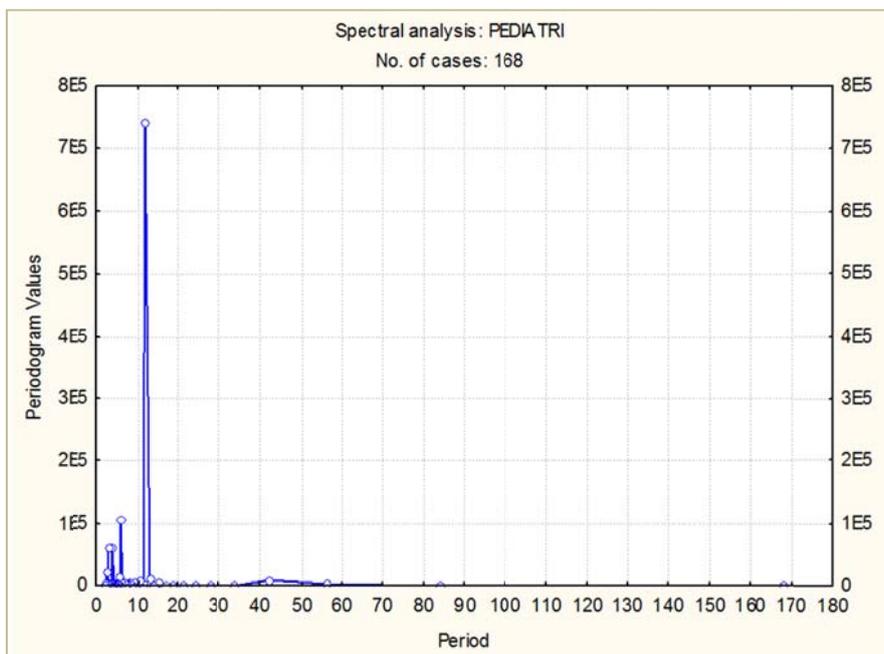
Gráfica 24: Análisis de tasa de altas hospitalarias por cada 100.000 niños menores de 14 años estratificados por grupos de edad. El grupo de recién nacidos muestra una tendencia estadísticamente significativa.

Resultados

6. ANÁLISIS RITMOMÉTRICO

6.1 ANÁLISIS RITMOMÉTRICO DE LA ESTRATIFICACIÓN POR EDADES

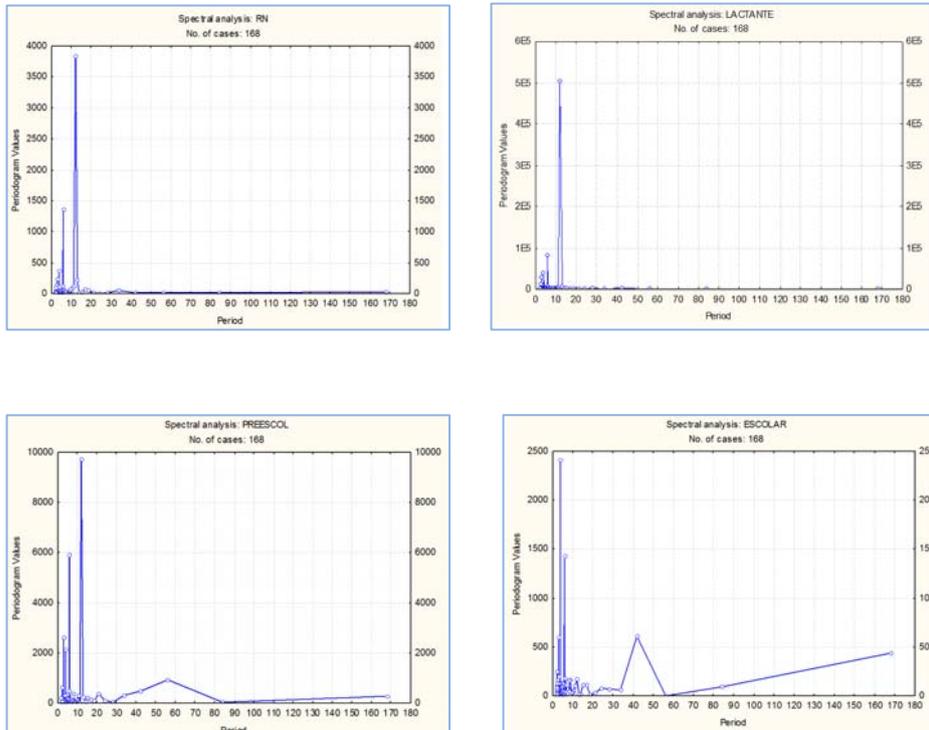
Con los datos globales y estratificados por grupos de edad se realizó una búsqueda de los periodos dominantes mediante la transformada rápida de Fourier (FFT) con la finalidad de utilizarlos posteriormente en los modelos de ajuste de curva coseno. Estos análisis se muestran en la gráfica 24.



Gráfica 25: Análisis espectral mediante la Transformada Rápida de Fourier. Serie Global.

Resultados

Se puede observar la existencia de un periodo dominante en el valor de 12 meses, lo que nos indica la posibilidad de que la serie presente un ritmo circanual.



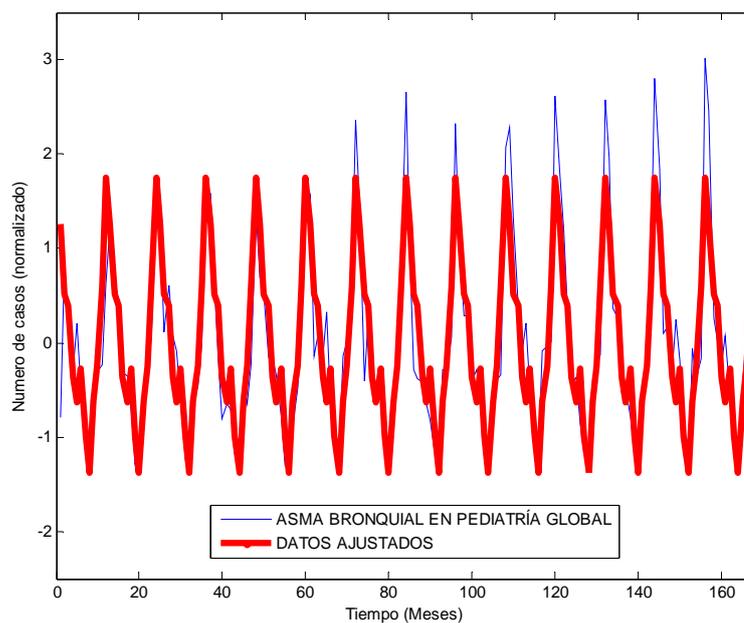
Gráfica 26: Análisis espectral mediante la Transformada Rápida de Fourier. Series estratificadas por edad, recién nacidos, lactantes, preescolares y escolares.

Estas gráficas muestran la existencia de un periodo dominante en el valor de 12 meses, para los grupos recién nacidos, lactantes y preescolares, no así para el grupo de escolares.

Para la búsqueda de la existencia de ritmos tanto en el total de la serie como en la estratificación por edades, se utilizó el test de cosinor de múltiples armónicos (con periodos de 12, 6 y 3 meses) y los resultados se muestran en las gráficas 27 a 31.

Resultados

Serie global

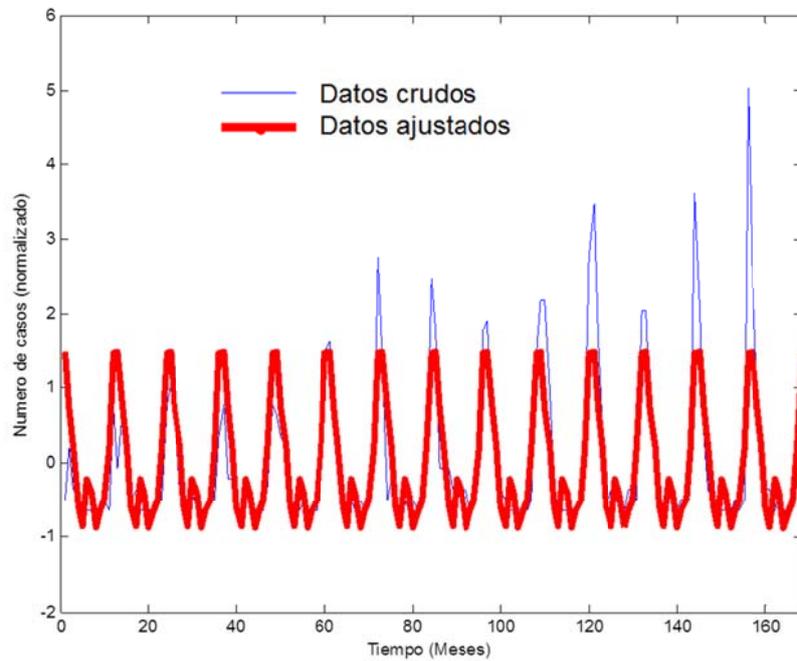


Gráfica 27: Análisis de cosinor con múltiples armónicos (12, 6 y 3 meses). Serie Global.

Los valores obtenidos fueron: Acrofase 7 de Enero (IC 95%.: 4 de Enero; 10 de Enero). Batifase 23 de Agosto (IC 95%.: 20 de Agosto; 27 de Agosto). Porcentaje de ritmo 78,2% ($p < 0.001$).

Resultados

Grupo de Recién Nacidos

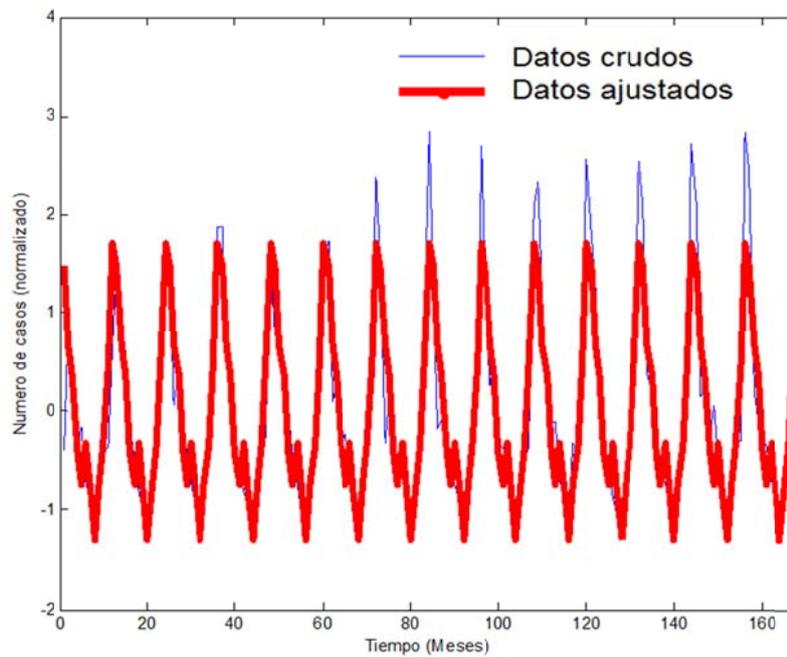


Gráfica 28: Análisis de cosinor con múltiples armónicos (12, 6 y 3 meses). Grupo de Recién Nacidos.

Los valores obtenidos fueron: Acrofase 16 de Enero (IC 95%.: 11 de Enero; 20 de Enero). Batifase 22 de Mayo (IC 95%.: 17 de Mayo; 27 de Mayo). Porcentaje de ritmo 65,1% ($p < 0.001$).

Resultados

Grupo de Lactantes

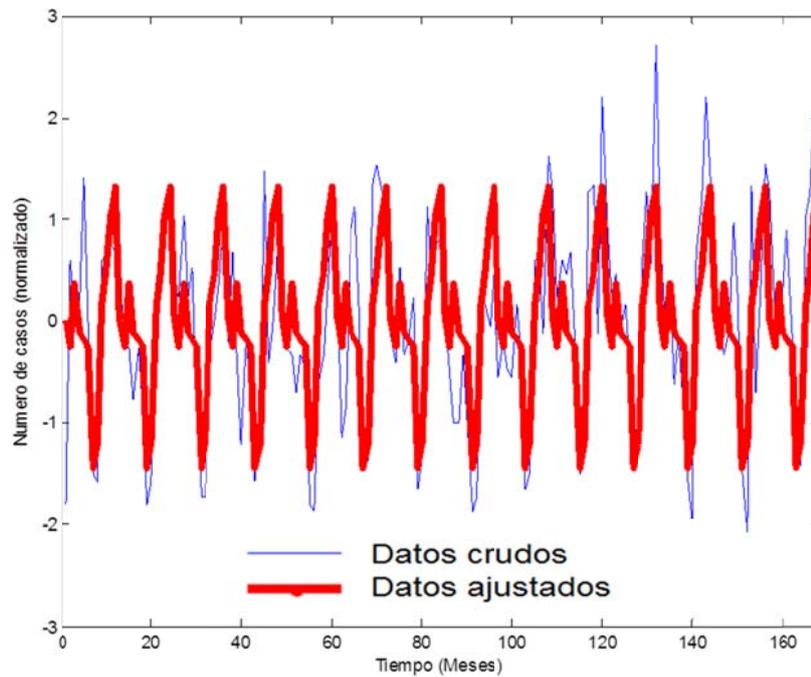


Gráfica 29: Análisis de cosinor con múltiples armónicos (12, 6 y 3 meses). Grupo de Lactantes.

Los valores obtenidos fueron: Acrofase 11 de Enero (IC 95%.: 9 de Enero; 14 de Enero). Batifase 28 de Agosto (IC 95%.: 24 Agosto; 1 de Septiembre). Porcentaje de ritmo 81,3% ($p < 0.001$).

Resultados

Grupo de Preescolares

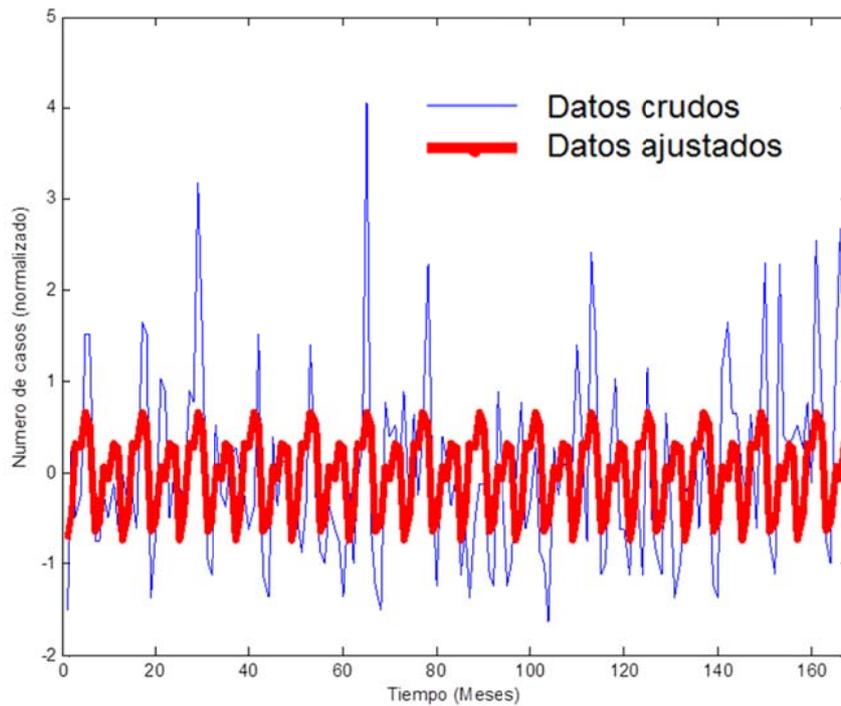


Gráfica 30: Análisis de cosinor con múltiples armónicos (12, 6 y 3 meses). Grupo de Preescolares.

Los valores obtenidos fueron: Acrofase 21 de Diciembre (IC 95%.: 17 de Diciembre; 26 de Diciembre). Batifase 13 de Agosto (IC 95%.: 10 Agosto; 17 de Agosto). Porcentaje de ritmo 58,3% ($p < 0.001$).

Resultados

Grupo de Escolares



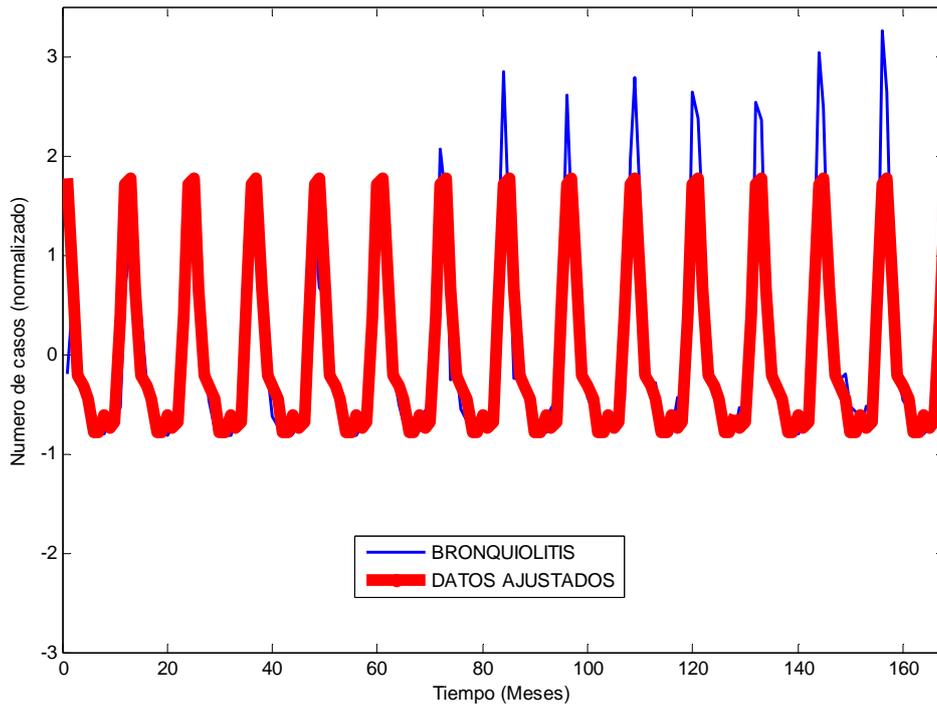
Gráfica 31: Análisis de cosinor con múltiples armónicos (12, 6 y 3 meses). Grupo de Escolares.

Los valores obtenidos fueron: Acrofase 14 de Junio (IC 95%.: 6 de Junio; 21 de Junio). Batifase 10 de Febrero (IC 95%.: 5 de Febrero; 15 de Febrero). Porcentaje de ritmo 21,4% ($p < 0.001$).

Resultados

6.2 ANÁLISIS RITMOMÉTRICO DE LA ESTRATIFICACIÓN POR PATOLOGÍAS

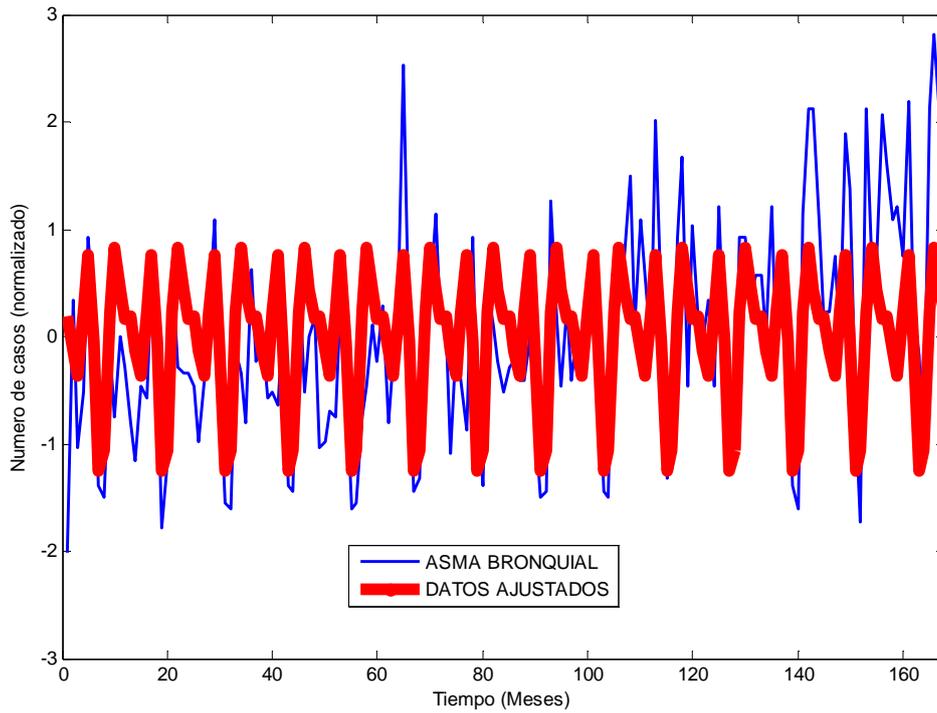
Con los datos globales y estratificados por grupos de edad se realizó una búsqueda de los periodos dominantes mediante la transformada rápida de Fourier (FFT) con la finalidad de utilizarlos posteriormente en los modelos de ajuste de curva coseno. Estos análisis se muestran en las gráficas 32 a 34.



Gráfica 32: Análisis de cosinor con múltiples armónicos (12, 6 y 3 meses). **Grupo de Bronquiolitis.**

Los valores obtenidos fueron: Acrofase 17 de Enero (IC 95%.: 14 de Enero; 21 de Enero). Batifase 16 de Julio (IC 95%.: 4 de Julio; 30 de Julio). Porcentaje de ritmo 81,2% ($p < 0.001$).

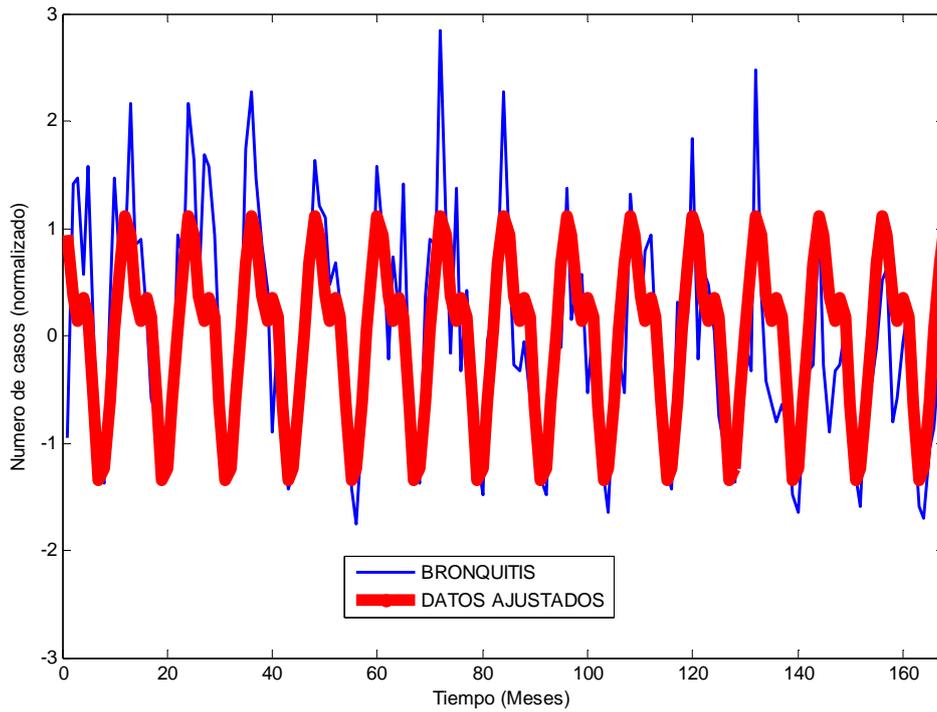
Resultados



Gráfica 33: Análisis de cosinor con múltiples armónicos (12, 6 y 3 meses). **Grupo de Asma Bronquial.**

Los valores obtenidos fueron: Acrofase 30 de Octubre (IC 95%.: 22 de Octubre; 10 de Noviembre). Batifase 13 de Agosto (IC 95%.: 7 de Agosto; 18 de Agosto). Porcentaje de ritmo 37,3% ($p < 0.001$).

Resultados



Gráfica 34: Análisis de cosinor con múltiples armónicos (12, 6 y 3 meses). **Grupo de Bronquitis.**

Los valores obtenidos fueron: Acrofase 8 de Enero (IC 95%.: 12 de Enero; 20 de Enero). Batifase 11 de Agosto (IC 95%.: 2 de Agosto; 22 de Agosto). Porcentaje de ritmo 58,83% ($p < 0.001$).

Resultados

6.3 COMPARACIÓN DE RITMOS ENTRE GRUPOS PATOLÓGICOS

Para estas comparaciones se realizó un test de Amplitud-Acrofase confirmando el hecho de que los ritmos son distintos entre los tres grupos y obteniéndose en todos los casos diferencias estadísticamente muy significativas $p < 0,001$.

	BRONQUIOLITIS	ASMA
Acrofase	17 de Enero (14 de Enero; 21 de Enero)	30 de Octubre (27 de Octubre; 10 de Noviembre)
Batifase	16 de Julio (4 de Julio; 30 de Julio)	13 de Agosto (7 de Agosto; 27 de Octubre)

	BRONQUIOLITIS	BRONQUITIS
Acrofase	17 de Enero (14 de Enero; 21 de Enero)	8 de Enero (12 de Enero; 20 de Enero)
Batifase	16 de Julio (4 de Julio; 30 de Julio)	11 de Agosto (2 de Agosto; 25 de Octubre)

	ASMA	BRONQUITIS
Acrofase	30 de Octubre (27 de Octubre; 10 de Noviembre)	8 de Enero (12 de Enero; 20 de Enero)
Batifase	13 de Agosto (7 de Agosto; 27 de Octubre)	11 de Agosto (2 de Agosto; 25 de Octubre)

Resultados

ANEXO DE TABLAS

Tabla 1. Códigos diagnósticos incluidos bajo el epígrafe asma/bronquitis/bronquiolitis

Literal	Dx. principal	Grupo
466.0 BRONQUITIS AGUDA ()	5315	Bronquitis
466.11 BRONQUIOLITIS AGUDA.POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO (RSV)	4518	Bronquiolitis
466.19 BRONQUIOLITIS AGUDA.OTRA	3741	Bronquiolitis
490 BRONQUITIS NEOM (#)	432	Bronquitis
493.00 ASMA EXTRINSECA.SIN ESTADO ASMATICO	159	Asma
493.01 ASMA EXTRINSECA.CON ESTADO ASMATICO	83	Asma
493.02 ASMA EXTRINSECA.CON EXACERBACION AGUDA	1311	Asma
493.10 ASMA INTRINSECA.SIN ESTADO ASMATICO	2	Asma
493.11 ASMA INTRINSECA.CON ESTADO ASMATICO	22	Asma
493.12 ASMA INTRINSECA.CON EXACERBACION AGUDA	18	Asma
493.81 BRONCOESPASMO POR EJERCICIO	2	Asma
493.82 TOS ASMATICA	1	Asma
493.90 ASMA NEOM.SIN ESTADO ASMATICO	410	Asma
493.91 ASMA NEOM.CON ESTADO ASMATICO	370	Asma
493.92 ASMA NEOM.CON EXACERBACION AGUDA	1986	Asma
519.1 ENFERMEDAD TRAQUEA Y BRONQUIO NCOC OTRA (+)	203	Asma
519.11 BRONCOESPASMO AGUDO	932	Asma
519.19 ENFERMEDAD TRAQUEA Y BRONQUIO OTRA	33	Bronquitis
TOTAL	19538	

Existen 2010 casos en los que estos códigos aparecen en el diagnóstico secundario hasta completar los **21548** que componen la población de estudio.

Resultados

Tabla 2. Distribución de las altas A/B/BL vs. otros diagnósticos a lo largo del estudio (2001-2014)

		Otros	A/B/BL	Total
2001	N	18906	1243	20149
	%	93,80%	6,20%	100,00%
2002	N	19508	1478	20986
	%	93,00%	7,00%	100,00%
2003	N	19637	1505	21142
	%	92,90%	7,10%	100,00%
2004	N	18930	1352	20282
	%	93,30%	6,70%	100,00%
2005	N	19165	1302	20467
	%	93,60%	6,40%	100,00%
2006	N	19642	1687	21329
	%	92,10%	7,90%	100,00%
2007	N	20092	1602	21694
	%	92,60%	7,40%	100,00%
2008	N	19102	1342	20444
	%	93,40%	6,60%	100,00%
2009	N	18438	1414	19852
	%	92,90%	7,10%	100,00%
2010	N	18183	1851	20034
	%	90,80%	9,20%	100,00%
2011	N	18450	1630	20080
	%	91,90%	8,10%	100,00%
2012	N	17021	1639	18660
	%	91,20%	8,80%	100,00%
2013	N	17391	1684	19075
	%	91,20%	8,80%	100,00%
2014	N	16798	1819	18617
	%	90,20%	9,80%	100,00%
Total	N	261263	21548	282811
	%	92,40%	7,60%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 3. Distribución por sexos en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		Otros	A/B/BL	Total
Varón	N	149572	13377	162949
	%	57,20%	62,10%	57,60%
Mujer	N	111691	8171	119862
	%	42,80%	37,90%	42,40%
Total	N	261263	21548	282811
	%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Tabla 4. Distribución por edad en meses en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

	N	Media	D.E.	p
Otros dgcos	261263	47,6	50,5	<0.001
A/B/BL	21548	26,5	33,7	

Tabla 5. Distribución por ámbito de procedencia en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		Otros	A/B/BL	Total
Urbano	N	182639	15196	197835
	%	70,50%	71,20%	70,50%
Rural	N	76575	6156	82731
	%	29,50%	28,80%	29,50%
Total	N	259214	21352	280566
	%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0.029

Tabla 6. Distribución por tipo de ingreso en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		Otros	A/B/BL	Total
Urgente	N	201958	21216	223174
	%	77,30%	98,50%	78,90%
Programado	N	59305	332	59637
	%	22,70%	1,50%	21,10%
Total	N	261263	21548	282811
	%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 7. Distribución por tipo de alta en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		Otros	A/B/BL	Total
Domicilio	N	255143	21026	276169
	%	97,70%	97,60%	97,70%
Traslado	N	4737	443	5180
	%	1,80%	2,10%	1,80%
Alta voluntaria	N	681	74	755
	%	0,30%	0,30%	0,30%
Exitus	N	701	5	706
	%	0,30%	0,00%	0,20%
Total	N	261263	21548	282811
	%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Tabla 8. Distribución por día de la semana de ingreso en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		Otros	A/B/BL	Total
LU	N	41332	3404	44736
	%	15,80%	15,80%	15,80%
MA	N	46198	3158	49356
	%	17,70%	14,70%	17,50%
MI	N	40738	2893	43631
	%	15,60%	13,40%	15,40%
JU	N	40352	2877	43229
	%	15,40%	13,40%	15,30%
VI	N	33781	3166	36947
	%	12,90%	14,70%	13,10%
SA	N	25469	2882	28351
	%	9,70%	13,40%	10,00%
DO	N	33393	3168	36561
	%	12,80%	14,70%	12,90%
Total	N	261263	21548	282811
	%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 9. Distribución por día de la semana de alta en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		Otros	A/B/BL	Total
LU	N	36592	3626	40218
	%	14,00%	16,80%	14,20%
MA	N	44765	3616	48381
	%	17,10%	16,80%	17,10%
MI	N	44989	3389	48378
	%	17,20%	15,70%	17,10%
JU	N	41192	3161	44353
	%	15,80%	14,70%	15,70%
VI	N	47165	3612	50777
	%	18,10%	16,80%	18,00%
SA	N	27871	2172	30043
	%	10,70%	10,10%	10,60%
DO	N	18689	1972	20661
	%	7,20%	9,20%	7,30%
Total	N	261263	21548	282811
	%	100,00%	100%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 10. Distribución de altas por mes del año en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		Otros	A/B/BL	Total
ENE	N	20436	3409	23845
	%	7,80%	15,80%	8,40%
FEB	N	21364	2257	23621
	%	8,20%	10,50%	8,40%
MAR	N	23295	1989	25284
	%	8,90%	9,20%	8,90%
ABR	N	21604	1417	23021
	%	8,30%	6,60%	8,10%
MAY	N	23445	1581	25026
	%	9,00%	7,30%	8,80%
JUN	N	22941	1080	24021
	%	8,80%	5,00%	8,50%
JUL	N	21626	456	22082
	%	8,30%	2,10%	7,80%
AGO	N	20625	352	20977
	%	7,90%	1,60%	7,40%
SEP	N	20196	1321	21517
	%	7,70%	6,10%	7,60%
OCT	N	22651	1484	24135
	%	8,70%	6,90%	8,50%
NOV	N	22036	1941	23977
	%	8,40%	9,00%	8,50%
DIC	N	21044	4261	25305
	%	8,10%	19,80%	8,90%
Total	N	261263	21548	282811
	%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 11. Distribución de altas por provincia de residencia en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		Otros	A/B/BL	Total
Ávila	N	17138	1148	18286
	%	93,70%	6,30%	100,00%
Burgos	N	46029	3264	49293
	%	93,40%	6,60%	100,00%
León	N	55758	3997	59755
	%	93,30%	6,70%	100,00%
Palencia	N	23273	1951	25224
	%	92,30%	7,70%	100,00%
Salamanca	N	22361	2517	24878
	%	89,90%	10,10%	100,00%
Segovia	N	14506	1526	16032
	%	90,50%	9,50%	100,00%
Soria	N	6011	355	6366
	%	94,40%	5,60%	100,00%
Valladolid	N	50159	4675	54834
	%	91,50%	8,50%	100,00%
Zamora	N	15909	1214	17123
	%	92,90%	7,10%	100,00%
Otras	N	10092	898	10990
	%	91,80%	8,20%	100,00%
Total	N	261236	21545	282781
	%	92,40%	7,60%	100,00%

P<0.001

Tabla 12. Distribuciones de altas por tipo de hospital en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		otros	A/B/BL	Total
Hospital Comarcal	N	23290	2486	25776
	%	90,40%	9,60%	100,00%
Hospital General	N	92993	7784	100777
	%	92,30%	7,70%	100,00%
Hospital de Referencia	N	144980	11278	156258
	%	92,80%	7,20%	100,00%
Total	N	261263	21548	282811
	%	92,40%	7,60%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 13. Estancia en días y peso en el grupo A/B/BL vs. otros diagnósticos

		N	Media	D.E.	p
Estancia en días	Otros dgcos	261262	3,9	7,3	<0.001
	A/B/BL	21548	4,1	3,1	
pesoAP27	Otros dgcos	261263	0,7	1	<0.001
	A/B/BL	21548	0,6	0,3	

Tabla 14. Distribución de altas hospitalarias por año en cada grupo de edad

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
2001	N	19	710	363	151	1243
	%	1,50%	57,10%	29,20%	12,10%	100,00%
2002	N	31	930	339	178	1478
	%	2,10%	62,90%	22,90%	12,00%	100,00%
2003	N	40	914	353	198	1505
	%	2,70%	60,70%	23,50%	13,20%	100,00%
2004	N	31	836	332	153	1352
	%	2,30%	61,80%	24,60%	11,30%	100,00%
2005	N	39	849	295	119	1302
	%	3,00%	65,20%	22,70%	9,10%	100,00%
2006	N	61	1038	411	177	1687
	%	3,60%	61,50%	24,40%	10,50%	100,00%
2007	N	51	995	370	186	1602
	%	3,20%	62,10%	23,10%	11,60%	100,00%
2008	N	61	895	278	108	1342
	%	4,50%	66,70%	20,70%	8,00%	100,00%
2009	N	45	895	335	139	1414
	%	3,20%	63,30%	23,70%	9,80%	100,00%
2010	N	87	1142	433	189	1851
	%	4,70%	61,70%	23,40%	10,20%	100,00%
2011	N	81	1001	428	120	1630
	%	5,00%	61,40%	26,30%	7,40%	100,00%
2012	N	66	1007	391	175	1639
	%	4,00%	61,40%	23,90%	10,70%	100,00%
2013	N	66	1057	359	202	1684
	%	3,90%	62,80%	21,30%	12,00%	100,00%
2014	N	81	1036	465	237	1819
	%	4,50%	57,00%	25,60%	13,00%	100,00%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	3,50%	61,70%	23,90%	10,80%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 15. Distribución de altas hospitalarias por género en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
Varón	N	429	8337	3208	1403	13377
	%	56,50%	62,70%	62,30%	60,20%	62,10%
Mujer	N	330	4968	1944	929	8171
	%	43,50%	37,30%	37,70%	39,80%	37,90%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0.002

Tabla 16. Distribución de altas hospitalarias por ámbito de procedencia en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
Urbano	N	551	9535	3517	1593	15196
	%	73,50%	72,30%	69,10%	68,80%	71,20%
Rural	N	199	3661	1572	724	6156
	%	26,50%	27,70%	30,90%	31,20%	28,80%
Total	N	750	13196	5089	2317	21352
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 17. Distribución de altas hospitalarias por ámbito de procedencia y provincia en cada grupo de edad.

		Rural	Urbano	Total
Ávila	N	561	587	1148
	%	48,90%	51,10%	100,00%
Burgos	N	2480	783	3263
	%	76,00%	24,00%	100,00%
León	N	2764	1233	3997
	%	69,20%	30,80%	100,00%
Palencia	N	1424	527	1951
	%	73,00%	27,00%	100,00%
Salamanca	N	1643	874	2517
	%	65,30%	34,70%	100,00%
Segovia	N	828	698	1526
	%	54,30%	45,70%	100,00%
Soria	N	183	172	355
	%	51,50%	48,50%	100,00%
Valladolid	N	3889	785	4674
	%	83,20%	16,80%	100,00%
Zamora	N	845	369	1214
	%	69,60%	30,40%	100,00%
Otras	N	749	147	896
	%	83,60%	16,40%	100,00%
Total	N	15366	6175	21541
	%	71,30%	28,70%	100,00%

P<0.001

Tabla 18. Distribución de altas hospitalarias por tipo de ingreso en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
Urgente	N	743	13111	5082	2280	21216
	%	97,90%	98,50%	98,60%	97,80%	98,50%
Programado	N	16	194	70	52	332
	%	2,10%	1,50%	1,40%	2,20%	1,50%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 19. Distribución de altas hospitalarias por tipo de alta en cada grupo de edad.

Domicilio	N	690	12962	5085	2289	21026
	%	90,90%	97,40%	98,70%	98,20%	97,60%
Traslado	N	66	290	54	33	443
	%	8,70%	2,20%	1,00%	1,40%	2,10%
Alta voluntaria	N	2	52	13	7	74
	%	0,30%	0,40%	0,30%	0,30%	0,30%
Exitus	N	1	1	0	3	5
	%	0,10%	0,00%	0,00%	0,10%	0,00%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Tabla 20. Distribución de altas hospitalarias por día de ingreso en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
LU	N	131	2059	836	378	3404
	%	17,30%	15,50%	16,20%	16,20%	15,80%
MA	N	122	1948	710	378	3158
	%	16,10%	14,60%	13,80%	16,20%	14,70%
MI	N	99	1847	681	266	2893
	%	13,00%	13,90%	13,20%	11,40%	13,40%
JU	N	104	1809	685	279	2877
	%	13,70%	13,60%	13,30%	12,00%	13,40%
VI	N	105	1996	731	334	3166
	%	13,80%	15,00%	14,20%	14,30%	14,70%
SA	N	107	1731	732	312	2882
	%	14,10%	13,00%	14,20%	13,40%	13,40%
DO	N	91	1915	777	385	3168
	%	12,00%	14,40%	15,10%	16,50%	14,70%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0.001

Resultados

Tabla 21. Distribución de altas hospitalarias por día de alta en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
LU	N	129	2191	923	383	3626
	%	17,00%	16,50%	17,90%	16,40%	16,80%
MA	N	131	2199	858	428	3616
	%	17,30%	16,50%	16,70%	18,40%	16,80%
MI	N	140	2068	814	367	3389
	%	18,40%	15,50%	15,80%	15,70%	15,70%
JU	N	88	1971	748	354	3161
	%	11,60%	14,80%	14,50%	15,20%	14,70%
VI	N	128	2212	862	410	3612
	%	16,90%	16,60%	16,70%	17,60%	16,80%
SA	N	75	1422	480	195	2172
	%	9,90%	10,70%	9,30%	8,40%	10,10%
DO	N	68	1242	467	195	1972
	%	9,00%	9,30%	9,10%	8,40%	9,20%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0.005

Resultados

Tabla 22. Distribución de altas hospitalarias por mes de ingreso en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
ENE	N	212	2556	471	170	3409
	%	27,90%	19,20%	9,10%	7,30%	15,80%
FEB	N	122	1528	420	187	2257
	%	16,10%	11,50%	8,20%	8,00%	10,50%
MAR	N	67	1311	422	189	1989
	%	8,80%	9,90%	8,20%	8,10%	9,20%
ABR	N	19	861	383	154	1417
	%	2,50%	6,50%	7,40%	6,60%	6,60%
MAY	N	10	732	492	347	1581
	%	1,30%	5,50%	9,50%	14,90%	7,30%
JUN	N	10	437	356	277	1080
	%	1,30%	3,30%	6,90%	11,90%	5,00%
JUL	N	6	225	135	90	456
	%	0,80%	1,70%	2,60%	3,90%	2,10%
AGO	N	4	147	135	66	352
	%	0,50%	1,10%	2,60%	2,80%	1,60%
SEP	N	4	488	561	268	1321
	%	0,50%	3,70%	10,90%	11,50%	6,10%
OCT	N	14	708	528	234	1484
	%	1,80%	5,30%	10,20%	10,00%	6,90%
NOV	N	36	1171	560	174	1941
	%	4,70%	8,80%	10,90%	7,50%	9,00%
DIC	N	255	3141	689	176	4261
	%	33,60%	23,60%	13,40%	7,50%	19,80%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 23. Distribución de altas hospitalarias por provincia de residencia en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
Ávila	N	31	694	304	119	1148
	%	2,70%	60,50%	26,50%	10,40%	100,00%
Burgos	N	147	2045	760	312	3264
	%	4,50%	62,70%	23,30%	9,60%	100,00%
León	N	132	2590	887	388	3997
	%	3,30%	64,80%	22,20%	9,70%	100,00%
Palencia	N	39	1253	476	183	1951
	%	2,00%	64,20%	24,40%	9,40%	100,00%
Salamanca	N	89	1466	640	322	2517
	%	3,50%	58,20%	25,40%	12,80%	100,00%
Segovia	N	46	935	361	184	1526
	%	3,00%	61,30%	23,70%	12,10%	100,00%
Soria	N	17	228	74	36	355
	%	4,80%	64,20%	20,80%	10,10%	100,00%
Valladolid	N	191	2804	1118	562	4675
	%	4,10%	60,00%	23,90%	12,00%	100,00%
Zamora	N	43	739	299	133	1214
	%	3,50%	60,90%	24,60%	11,00%	100,00%
Otras	N	24	549	232	93	898
	%	2,70%	61,10%	25,80%	10,40%	100,00%
Total	N	759	13303	5151	2332	21545
	%	3,50%	61,70%	23,90%	10,80%	100,00%

P<0.001

Tabla 24. Distribución de altas hospitalarias por nivel de hospital en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
Hospital Comarcal	N	79	1467	671	269	2486
	%	3,20%	59,00%	27,00%	10,80%	100,00%
Hospital General	N	207	4866	1887	824	7784
	%	2,70%	62,50%	24,20%	10,60%	100,00%
Hospital de Referencia	N	473	6972	2594	1239	11278
	%	4,20%	61,80%	23,00%	11,00%	100,00%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	3,50%	61,70%	23,90%	10,80%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 25. Radiografía de tórax en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	583	9732	3717	1729	15761
	%	76,80%	73,10%	72,10%	74,10%	73,10%
Si	N	176	3573	1435	603	5787
	%	23,20%	26,90%	27,90%	25,90%	26,90%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0.027

Tabla 26. TAC torácico en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	759	13290	5140	2323	21512
	%	100,00%	99,90%	99,80%	99,60%	99,80%
Si	N	0	15	12	9	36
	%	0,00%	0,10%	0,20%	0,40%	0,20%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0.015

Tabla 27. RCP en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	758	13283	5147	2330	21518
	%	99,90%	99,80%	99,90%	99,90%	99,90%
Si	N	1	22	5	2	30
	%	0,10%	0,20%	0,10%	0,10%	0,10%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0.7

Tabla 28. IET en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	734	13231	5133	2323	21421
	%	96,70%	99,40%	99,60%	99,60%	99,40%
Si	N	25	74	19	9	127
	%	3,30%	0,60%	0,40%	0,40%	0,60%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 29. Ventilación asistida en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	735	13244	5134	2323	21436
	%	96,80%	99,50%	99,70%	99,60%	99,50%
Si	N	24	61	18	9	112
	%	3,20%	0,50%	0,30%	0,40%	0,50%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Tabla30. Ventilación no invasiva (CPAP) en cada grupo de edad

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	663	13047	5094	2298	21102
	%	87,40%	98,10%	98,90%	98,50%	97,90%
Si	N	96	258	58	34	446
	%	12,60%	1,90%	1,10%	1,50%	2,10%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Tabla 31. Oxigenoterapia en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	306	7261	2664	1163	11394
	%	40,30%	54,60%	51,70%	49,90%	52,90%
Si	N	453	6044	2488	1169	10154
	%	59,70%	45,40%	48,30%	50,10%	47,10%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Tabla 32. Aerosolterapia en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	252	3215	1068	533	5068
	%	33,20%	24,20%	20,70%	22,90%	23,50%
Si	N	507	10090	4084	1799	16480
	%	66,80%	75,80%	79,30%	77,10%	76,50%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Resultados

Tabla 33. Antibioterapia sistémica en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	648	11330	4296	2067	18341
	%	85,40%	85,20%	83,40%	88,60%	85,10%
Si	N	111	1975	856	265	3207
	%	14,60%	14,80%	16,60%	11,40%	14,90%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Tabla 34. Corticoterapia sistémica en cada grupo de edad.

		RN	Lactante	Preescolar	Escolar	Total
No	N	734	11326	3897	1670	17627
	%	96,70%	85,10%	75,60%	71,60%	81,80%
Si	N	25	1979	1255	662	3921
	%	3,30%	14,90%	24,40%	28,40%	18,20%
Total	N	759	13305	5152	2332	21548
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P<0.001

Tabla 35. Distribución de porcentajes por grupo de enfermedad y franja etaria

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis
RN	n	735	0	24
	%	8,40%	0,00%	0,40%
Lactante	n	7814	1571	3623
	%	89,00%	25,30%	59,70%
Preescolar	n	218	2769	2020
	%	2,50%	44,50%	33,30%
Escolar	n	10	1880	399
	%	0,10%	30,20%	6,60%
Total	n	8777	6220	6066
	%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Resultados

Tabla 36. Edad media en meses en cada grupo de enfermedad

	N	Media	D.E.
Bronquiolitis	8777	5,6	7,4
Asma	6220	55,9	40,3
Bronquitis	6066	26,6	26,2
Total	21063	26,5	33,7

$p < 0,001$

Tabla 37. Distribución por sexo en cada grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis
Varón	n	5364	3930	3773
	%	61,10%	63,20%	62,20%
Mujer	n	3413	2290	2293
	%	38,90%	36,80%	37,80%
	%	100,00%	100,00%	100,00%

$p = 0,04$

Tabla 38. Distribución por ámbito y por grupo de enfermedad.

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
Urbano	n	6293	4243	4519	15055
	%	71,70%	68,20%	74,50%	71,50%
Rural	n	2482	1976	1546	6004
	%	28,30%	31,80%	25,50%	28,50%

$p < 0,001$

Tabla 39. Distribución por tipo de ingreso y por grupo de enfermedad.

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis
Urgente	n	8651	6110	5977
	%	98,60%	98,20%	98,50%
Programado	n	126	110	89
	%	1,40%	1,80%	1,50%
Total	n	8777	6220	6066
	%	100,00%	100,00%	100,00%

$p = 0,2$

Resultados

Tabla 40. Distribución por tipo de alta y por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis
Domicilio	n	8466	6071	6015
	%	96,50%	97,60%	99,20%
Traslado	n	278	122	33
	%	3,20%	2,00%	0,50%
Alta voluntaria	n	32	25	17
	%	0,40%	0,40%	0,30%
Exitus	n	1	2	1
	%	0,00%	0,00%	0,00%
Total	n	8777	6220	6066
	%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 41. Distribución por día de la semana de ingreso y por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
LU	n	1400	1014	929	3343
	%	16,00%	16,30%	15,30%	15,90%
MA	n	1306	935	854	3095
	%	14,90%	15,00%	14,10%	14,70%
MI	n	1221	815	794	2830
	%	13,90%	13,10%	13,10%	13,40%
JU	n	1178	754	874	2806
	%	13,40%	12,10%	14,40%	13,30%
VI	n	1303	875	915	3093
	%	14,80%	14,10%	15,10%	14,70%
SA	n	1136	878	804	2818
	%	12,90%	14,10%	13,30%	13,40%
DO	n	1233	949	896	3078
	%	14,00%	15,30%	14,80%	14,60%
Total	n	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p=0,004

Resultados

Tabla 42. Distribución por día de la semana de alta y por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
LU	n	1429	1037	1071	3537
	%	16,30%	16,70%	17,70%	16,80%
MA	n	1434	1052	1042	3528
	%	16,30%	16,90%	17,20%	16,70%
MI	n	1324	994	988	3306
	%	15,10%	16,00%	16,30%	15,70%
JU	n	1296	931	864	3091
	%	14,80%	15,00%	14,20%	14,70%
VI	n	1490	1041	1015	3546
	%	17,00%	16,70%	16,70%	16,80%
SA	n	945	589	590	2124
	%	10,80%	9,50%	9,70%	10,10%
DO	n	859	576	496	1931
	%	9,80%	9,30%	8,20%	9,20%
Total	n	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p=0,005

Resultados

Tabla 43. Distribución por mes de ingreso y por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
ENE	n	2187	480	688	3355
	%	24,90%	7,70%	11,30%	15,90%
FEB	n	1165	476	563	2204
	%	13,30%	7,70%	9,30%	10,50%
MAR	n	777	521	638	1936
	%	8,90%	8,40%	10,50%	9,20%
ABR	n	368	483	529	1380
	%	4,20%	7,80%	8,70%	6,60%
MAY	n	242	727	559	1528
	%	2,80%	11,70%	9,20%	7,30%
JUN	n	151	536	357	1044
	%	1,70%	8,60%	5,90%	5,00%
JUL	n	70	213	162	445
	%	0,80%	3,40%	2,70%	2,10%
AGO	n	38	183	115	336
	%	0,40%	2,90%	1,90%	1,60%
SEP	n	176	704	405	1285
	%	2,00%	11,30%	6,70%	6,10%
OCT	n	278	635	537	1450
	%	3,20%	10,20%	8,90%	6,90%
NOV	n	710	604	579	1893
	%	8,10%	9,70%	9,50%	9,00%
DIC	n	2615	658	934	4207
	%	29,80%	10,60%	15,40%	20,00%
Total	n	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Resultados

Tabla 44. Distribución por provincia en cada grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
Ávila	n	377	339	419	1135
	%	33,20%	29,90%	36,90%	100,00%
Burgos	n	1377	1288	578	3243
	%	42,50%	39,70%	17,80%	100,00%
León	n	1797	918	1235	3950
	%	45,50%	23,20%	31,30%	100,00%
Palencia	n	863	372	694	1929
	%	44,70%	19,30%	36,00%	100,00%
Salamanca	n	943	788	669	2400
	%	39,30%	32,80%	27,90%	100,00%
Segovia	n	616	670	72	1358
	%	45,40%	49,30%	5,30%	100,00%
Soria	n	175	129	47	351
	%	49,90%	36,80%	13,40%	100,00%
Valladolid	n	1756	1122	1729	4607
	%	38,10%	24,40%	37,50%	100,00%
Zamora	n	541	265	399	1205
	%	44,90%	22,00%	33,10%	100,00%
Otras	n	331	328	223	882
	%	37,50%	37,20%	25,30%	100,00%

p<0,001

Tabla 45. Distribución por tipo de hospital y por grupo de enfermedad.

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
Hospital Comarcal	n	943	936	547	2426
	%	38,90%	38,60%	22,50%	100,00%
Hospital General	n	3256	2135	2157	7548
	%	43,10%	28,30%	28,60%	100,00%
Hospital de Referencia	n	4578	3149	3362	11089
	%	41,30%	28,40%	30,30%	100,00%
Total	n	8777	6220	6066	21063
	%	41,70%	29,50%	28,80%	100,00%

p<0,001

Resultados

Tabla 46. Comparación de estancia por grupo de enfermedad

	N	Media	D.E.
Bronquiolitis	8777	4,9	3,5
Asma	6220	3,3	2,7
Bronquitis	6066	3,7	2,5
Total	21063	4,1	3,1

p<0,001

Tabla 47. Comparación de peso de GRD por grupo de enfermedad

	N	Media	D.E.
Bronquiolitis	8777	0,81	0,6
Asma	6220	0,82	0,5
Bronquitis	6066	0,74	0,7
Total	21063	0,79	0,6

p<0,001

Tabla 48. Radiografía de tórax por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
No	N	6462	4711	4288	15461
	%	73,60%	75,70%	70,70%	73,40%
Si	N	2315	1509	1778	5602
	%	26,40%	24,30%	29,30%	26,60%
Total	N	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Resultados

Tabla 49. TAC torácico por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
No	N	8769	6203	6059	21031
	%	99,90%	99,70%	99,90%	99,80%
Si	N	8	17	7	32
	%	0,10%	0,30%	0,10%	0,20%
Total	N	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0.02

Tabla 50. Ventilación no invasiva (CPAP) por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
No	N	8474	6115	6031	20620
	%	96,50%	98,30%	99,40%	97,90%
Si	N	303	105	35	443
	%	3,50%	1,70%	0,60%	2,10%
Total	N	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 51. Aerosolterapia por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
No	N	2188	1295	1498	4981
	%	24,90%	20,80%	24,70%	23,60%
Si	N	6589	4925	4568	16082
	%	75,10%	79,20%	75,30%	76,40%
Total	N	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Resultados

Tabla 52. Oxigenoterapia por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
No	N	4419	2834	3888	11141
	%	50,30%	45,60%	64,10%	52,90%
Si	N	4358	3386	2178	9922
	%	49,70%	54,40%	35,90%	47,10%
Total	N	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 53. Antibioterapia sistémica por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
No	N	7559	5440	4947	17946
	%	86,10%	87,50%	81,60%	85,20%
Si	N	1218	780	1119	3117
	%	13,90%	12,50%	18,40%	14,80%
Total	N	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 54. Corticoterapia sistémica por grupo de enfermedad

		Bronquiolitis	Asma	Bronquitis	Total
No	N	7737	4584	4909	17230
	%	88,20%	73,70%	80,90%	81,80%
Si	N	1040	1636	1157	3833
	%	11,80%	26,30%	19,10%	18,20%
Total	N	8777	6220	6066	21063
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Resultados

Tabla 55. Comparativa de edad media en meses para los reingresos

Reingreso	N	Media	DE	p
Un solo ingreso	13786	24,6	33,79	<0,001
Más de un ingreso	2935	22,2	28,58	

Tabla 56. Comparativa por género para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
Varón	N	8300	1920	10220
	%	81,20%	18,80%	100,00%
Mujer	N	5486	1015	6501
	%	84,40%	15,60%	100,00%
Total	N	13786	2935	16721
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P<0,001

Tabla 57. Comparativa por ámbito de procedencia (urbano/rural) para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
Urbano	N	9828	2106	11934
	%	82,40%	17,60%	100,00%
Rural	N	3954	829	4783
	%	82,70%	17,30%	100,00%
Total	N	13782	2935	16717
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P=0,6

Tabla 58. Comparativa por tipo de alta para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
Domicilio	N	13504	2811	16315
	%	82,80%	17,20%	100,00%
Traslado	N	231	116	347
	%	66,60%	33,40%	100,00%
Alta voluntaria	N	47	8	55
	%	85,50%	14,50%	100,00%
Exitus	N	4	0	4
	%	100,00%	0,00%	100,00%
Total	N	13786	2935	16721
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P<0,001

Resultados

Tabla 59. Comparativa por tipo de hospital para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
Hospital Comarcal	N	1460	402	1862
	%	78,40%	21,60%	100,00%
Hospital General	N	4970	1071	6041
	%	82,30%	17,70%	100,00%
Hospital de Referencia	N	7356	1462	8818
	%	83,40%	16,60%	100,00%
Total	N	13786	2935	16721
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P<0,001

Tabla 60. Comparativa por provincia de residencia para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
Avila	N	755	162	917
	%	82,30%	17,70%	100,00%
Burgos	N	1949	427	2376
	%	82,00%	18,00%	100,00%
Leon	N	2559	560	3119
	%	82,00%	18,00%	100,00%
Palencia	N	1142	311	1453
	%	78,60%	21,40%	100,00%
Salamanca	N	1615	361	1976
	%	81,70%	18,30%	100,00%
Segovia	N	904	216	1120
	%	80,70%	19,30%	100,00%
Soria	N	268	39	307
	%	87,30%	12,70%	100,00%
Valladolid	N	2921	663	3584
	%	81,50%	18,50%	100,00%
Zamora	N	895	133	1028
	%	87,10%	12,90%	100,00%
Otras	N	776	63	839
	%	92,50%	7,50%	100,00%
Total	N	13784	2935	16719
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P<0,001

Resultados

Tabla 61. Comparativa por grupo de enfermedad para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
Bronquiolitis	N	6663	1236	7899
	%	84,40%	15,60%	100,00%
Asma	N	3167	773	3940
	%	80,40%	19,60%	100,00%
Bronquitis	N	3675	855	4530
	%	81,10%	18,90%	100,00%
Total	N	13505	2864	16369
	%	82,50%	17,50%	100,00%

P<0,001

Tabla 62. Comparativa VRS vs. no VRS para los reingresos por bronquiolitis

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
Bronquiolitis VRS	N	3549	533	4082
	%	86,90%	13,10%	100,00%
Bronquiolitis no VRS	N	2714	643	3357
	%	80,80%	19,20%	100,00%
Total	N	6263	1176	7439
	%	84,20%	15,80%	100,00%

P<0,001

Tabla 63. Comparativa estancia media y peso GRD para los reingresos

	Reingreso	N	Media	DE	p
Estancia en días	Un solo ingreso	13786	4,14	3,0	0,02
	Más de un ingreso	2935	4,30	3,6	
Peso GRD	Un solo ingreso	13786	,645744	,2885921	0,05
	Más de un ingreso	2935	,657484	,2964290	

Tabla 64. Comparativa radiografía de tórax para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
No	N	9894	2083	11977
	%	82,60%	17,40%	100,00%
Si	N	3892	852	4744
	%	82,00%	18,00%	100,00%
Total	N	13786	2935	16721
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P=0,4

Resultados

Tabla 65. Comparativa aerosolterapia para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
No	N	3315	698	4013
	%	82,60%	17,40%	100,00%
Si	N	10471	2237	12708
	%	82,40%	17,60%	100,00%
Total	N	13786	2935	16721
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P=0,8

Tabla 66. Comparativa oxigenoterapia para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
No	N	7317	1572	8889
	%	82,30%	17,70%	100,00%
Si	N	6469	1363	7832
	%	82,60%	17,40%	100,00%
Total	N	13786	2935	16721
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P=0,6

Tabla 67. Comparativa antibioterapia sistémica para los reingresos

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
No	N	11688	2537	14225
	%	82,20%	17,80%	100,00%
Si	N	2098	398	2496
	%	84,10%	15,90%	100,00%
Total	N	13786	2935	16721
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P=0,25

Tabla 68. Comparativa corticoterapia sistémica en las dos categorías

		Un solo ingreso	Más de un ingreso	Total
No	N	11560	2359	13919
	%	83,10%	16,90%	100,00%
Si	N	2226	576	2802
	%	79,40%	20,60%	100,00%
Total	N	13786	2935	16721
	%	82,40%	17,60%	100,00%

P<0,001

Resultados

Análisis de regresión logística. Variable dependiente: Reingreso para todos los grupos

Variabes independientes: sexo, ámbito tipo de alta, tipo de hospital, Rx. tórax, aerosol, oxígeno, antibiótico sistémico, corticoide sistémico, grupo patología y edad mes

Tabla 69.

	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
Sexo (mujer vs varón)	<0,001	0,813	0,746	0,885
Edad en meses	<0,001	0,992	0,991	0,994
Tipo de alta:	<0,001			
✓ Traslados vs domicilio	<0,001	2,418	1,915	3,053
✓ Alta voluntaria vs domicilio	0,507	0,775	0,364	1,648
Tipo de hospital	<0,001			
✓ H General vs H Comarcal	0,002	0,806	0,706	0,921
✓ H Referencia vs H Comarcal	<0,001	0,758	0,666	0,863
Antibiótico vs no antibiótico	<0,001	0,79	0,7	0,891
Corticoide vs no corticoide	<0,001	1,236	1,11	1,378
Grupo de patología:	<0,001			
✓ Asma vs bronquiolitis	<0,001	1,854	1,631	2,107
✓ Bronquitis vs bronquiolitis	<0,001	1,514	1,366	1,678

Resultados

Análisis de regresión logística. Variable dependiente: Reingreso para el grupo de bronquiolitis

Variables independientes: sexo, ámbito tipo de alta, tipo de hospital, Rx. tórax, aerosol, oxígeno, antibiótico sistémico, corticoide sistémico, grupo patología, edad mes y bronquiolitis VRS

Tabla 70.

	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
Sexo (mujer vs varón)	<0,001	0,723	0,633	0,826
Tipo de alta:	<0,001			
✓ Traslados vs domicilio	<0,001	3,171	2,346	4,286
✓ Alta voluntaria vs domicilio	0,517	0,67	0,199	2,252
Tipo de hospital	0,001			
✓ H General vs H Comarcal	0,32	0,901	0,734	1,106
✓ H Referencia vs H Comarcal	0,002	0,728	0,594	0,891
Oxigenoterapia vs no oxigenoterapia	0,08	0,891	0,784	1,014
Corticoide vs no corticoide	0,002	1,336	1,11	1,608
No VRS vs VRS	<0,001	1,568	1,381	1,781



DISCUSIÓN

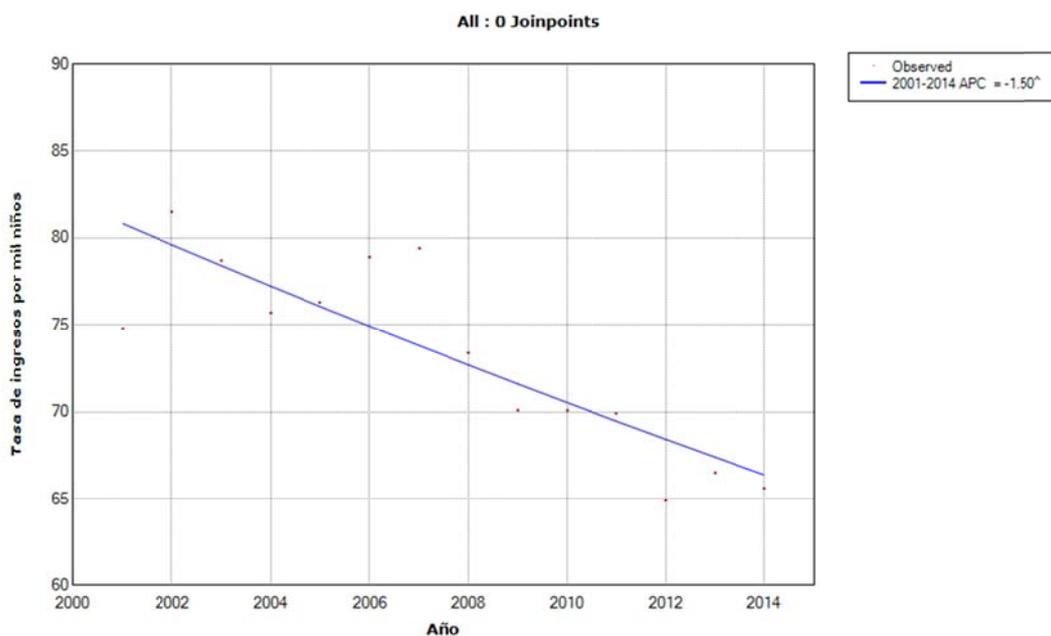
Universidad de Valladolid

VIII. DISCUSIÓN

1. PATOLOGÍA RESPIRATORIA (A/B/BL) EN EL CONTEXTO DE LA HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA. COMPARATIVA CON RESTO DE DIAGNÓSTICOS

1.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los ingresos hospitalarios en población de menos de 14 años en nuestra comunidad se han mantenido estables durante los primeros 10 años del estudio (2001-2010), experimentando a partir de aquí una discreta tendencia a la baja. Así, entre los años 2011 y el 2014 se observa una pérdida de 1652 ingresos, en números absolutos, para una población pediátrica que en ese tiempo había disminuido en 3613 individuos. Esta observación difiere de estudios previos realizados en el ámbito nacional (164), en los que se observa, en concreto para nuestra comunidad, un aumento general de la actividad hospitalaria (altas y consultas externas). En cuanto a la patología respiratoria A/B/BL, muestra una “curva” ligeramente ascendente, con un aumento de casi dos puntos en el porcentaje sobre el total de ingresos pediátricos, a lo largo de los cuatro últimos años (tabla 2).



Gráfica 35. Tendencia de ingresos pediátricos a lo largo periodo de estudio

Discusión

La preponderancia masculina, tanto en patología general como en ingresos por problemas respiratorios (A/B/BL), encontrada en nuestro trabajo en proporción 60/40 (tabla 3), está acorde a lo encontrado en la bibliografía (165;166).

Como se reflejó en el apartado de resultados, la edad media de los niños ingresados por patología respiratoria es menor en casi dos años a la del grupo general (tabla 4). Esto se explica por el hecho de que el 70% de los ingresos totales se realizan en los grupos bronquiolitis/bronquitis, patologías vinculadas, sobre todo, a población menor de dos años. En concreto, la bronquiolitis secundaria a infección por VRS se da en el 80% en lactantes menores de 12 meses de edad y en más del 40% en menores de seis meses (21).

En nuestra comunidad no existen diferencias en cuanto al ámbito de procedencia de los ingresos entre ambos grupos. La proporción 70/30 a favor de las áreas urbanas (tabla 5) responde a la distribución demográfica de Castilla y León. Algunos autores encuentran asociación positiva con cercanía al centro hospitalario (21;167), mientras que otros sugieren que las áreas metropolitanas con hospitales terciarios y más población infantil tienden a ser menos intensivas en cuanto a la hospitalización pediátrica (21;165).

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de ingreso que se realiza en el grupo de patología respiratoria, en el que dado que se trata de un problema agudo, hasta el 98.5% se efectúa con carácter urgente y el que tiene lugar en el grupo del resto de patologías, donde la inclusión de patología quirúrgica y de procedimientos diagnósticos intervencionistas, hace que los ingresos programados lleguen hasta el 22.7% (tabla 6). En un estudio publicado por Sarria en 1996, se advierte que entre las diez primeras causas de hospitalización en niños de todas las edades en España, tres de ellas corresponden a procesos quirúrgicos programados (amigdalectomía, fimosis y hernia inguinal) y alcanzan un 13% del total (168).

Discusión

El destino habitual de alta en hospitalización pediátrica es el domicilio, hasta el 97% en ambos grupos (tabla 7). La mortalidad es mínima (5 casos) en el grupo de estudio, frente al 0.3% que encontramos en la otra categoría en la que se incluye patología cardíaca, prematuridad, politraumatismos, procesos oncológicos, etc. En general, estudios recientes confirman una tendencia a la estabilización o el descenso en la mortalidad infantil (21;169-172).

Por lo que se refiere al día de la semana de ingreso, en el grupo (A/B/BL) se muestra uniformidad a lo largo de los siete días. Dadas las características de la patología respiratoria, no parece esperable encontrar predilección por algún día en concreto. Por el contrario, en el grupo general se observa una disminución de los ingresos durante el fin de semana, en relación con el cese de las admisiones programadas (tabla 8). En esta línea, las altas disminuyen notablemente durante sábado y domingo, en ambos grupos, pues durante esas 48 horas la mayoría de servicios y centro hospitalarios se centran, fundamentalmente, en la atención continuada (tabla 9).

No existen diferencias en cuanto a la distribución por mes de ingreso en el grupo general, oscilando entre el 7.8% y el 9%. En cambio, en el grupo de patología respiratoria, aparece una marcada predilección por los meses de invierno, que aportan casi la mitad del total anual (tabla 10). Esta pronunciada estacionalidad está en relación con la habitual presentación de la bronquiolitis en forma de epidemias que se prolongan durante los meses de otoño e invierno (168;173;174). En cuanto al asma, es bien conocido que la primera causa de agudización son las infecciones respiratorias (175;176).

La distribución de las altas por A/B/BL según provincia de residencia muestra unos valores dentro de un margen estrecho y sin relevancia clínica. Las provincias que más casos aportan son las más pobladas (Valladolid, León y Burgos y Salamanca).

De igual modo sucede en el caso de las altas por tipo de hospital.

Discusión

La estancia media no muestra valores diferentes, clínicamente relevantes, entre ambos grupos (tabla 13). Los cuatro días que encontramos en nuestro estudio, se ajustan a lo publicado por Oterino de la Fuente en el año 2000, para nuestra comunidad (164). Por el contrario, en nuestro estudio no encontramos tendencia a la disminución de los días de hospitalización como si aparece en el citado (164). (Gráfica 8)

La complejidad es, en general, baja tanto en el grupo de estudio como en el de comparación, sin diferencias clínicas, con una ligera tendencia ascendente en ambos grupos (Gráfica 9).

2. ANÁLISIS DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA (A/B/BL) POR GRUPOS DE EDAD

2.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El hecho de que casi 2/3 partes de las altas hospitalarias que tienen lugar en el grupo de patología respiratoria responsable de nuestro estudio se dé en el grupo de lactantes se debe, sin duda, al impacto que tiene en este grupo de edad la bronquiolitis, infección respiratoria cuyas tasas de hospitalización han aumentado considerablemente durante los últimos años (21;177-179). Alrededor del 2-3% de todos los niños menores de un año de edad ingresan por bronquiolitis, generalmente durante la epidemia estacional y, la mayoría, ocasionadas por infección debida al VRS (22). En este sentido, existen trabajos que demuestran que la bronquiolitis secundaria a infección por el VRS supone la primera causa de ingreso, por cualquier patología, en niños menores de un año de edad (179-181).

En cuanto al grupo de neonatos, supone el 3.5% de las altas en este período (tabla 14), en relación con la aparición de bronquiolitis en niños en el primer mes de vida.

Por encima de los 6 años y hasta los 14, encontramos un 10.8% de altas, en este caso correspondientes a ingresos por episodios asmáticos (82%). Durante los últimos años se viene observando una clara tendencia al aumento en la prevalencia del asma en todo el mundo, también en nuestro país (9;182-186). Este hecho es más manifiesto en niños de 6-7 años que en adolescentes de 13-14 años como refleja el estudio ISAAC en España (187). El 61% de las hospitalizaciones por asma, en nuestro estudio, se dan en niños menores de 5 años de edad. El citado aumento de la prevalencia, ha contribuido a incrementar las hospitalizaciones, más en la franja de edad entre 0-4 años, que en el grupo de escolares (188-190). Aunque existen estudios que relacionan la aplicación de un tratamiento más agresivo en el área de urgencias con la disminución de la tasa de hospitalización (191). En esa línea, otros estudios internacionales, más recientes, hablan de un descenso en las hospitalizaciones por asma en sujetos menores de 25 años (192;193).

Discusión

En nuestro medio de Miguel-Díez y col encuentran un descenso en las hospitalizaciones por exacerbaciones asmáticas en niños (0-15 años) y adultos jóvenes (16-45 años) (194). En la misma línea Barcala y col hallan una disminución de las hospitalizaciones por asma a lo largo de los 13 años de estudio (1995-2007), sobre todo en varones jóvenes (195).

Nuestros resultados confirman el predominio del varón en esta patología (tabla 15), y concuerdan con lo observado en otros estudios, tanto en el grupo de bronquiolitis (29;179;196), como en el de asma. (197-200). En el caso del asma, este predominio masculino se invierte al llegar a la adolescencia. En este grupo de edad las mujeres sufren síntomas asmáticos más severos y, consecuentemente, mayor número de visitas a los servicios de urgencias y de ingresos hospitalarios (201;202).

La marcada diferencia que encontramos en cuanto al ámbito de procedencia (urbano/rural) de nuestros ingresos, a favor de las ciudades (tabla 16) responde al hecho conocido de que los niños que residen en áreas con mayor ratio pacientes/cama hospitalaria y más cercanas al centro sanitario sufren más ingresos, y esto sucede para los las dos categorías diagnósticas más comunes como son asma/bronquitis y gastroenteritis (167). Niños menores de un año de edad procedentes de áreas rurales experimentan menos ingresos hospitalarios y menos días de estancia frente a aquellos que residen en áreas urbanas (203). Por otro lado, es sabido que, determinados factores como la polución atmosférica, redundan en un aumento de los ingresos hospitalarios debidos a patología respiratoria (204-206). Parece, por lo tanto, que la contaminación atmosférica relacionada con el tráfico, en las áreas urbanas, está asociada con el incremento de infecciones respiratorias y con el desarrollo de asma y sensibilizaciones alérgicas durante los primeros años de vida.

La igualdad observada entre los ámbitos rural y urbano en Ávila, Soria y Segovia (tabla 17) puede responder al mayor “peso” que tiene en estas provincias la población residente en zonas rurales.

Como ya ha sido indicado, la patología respiratoria abordada en nuestro estudio es de carácter agudo, por lo que es de esperar que la práctica totalidad de los ingresos se realicen con carácter urgente (tabla 18).

Discusión

En general, el 98% de los pacientes reciben el alta con destino al domicilio. Sólo en el caso de los neonatos, un 8% son trasladados a otros Centros Sanitarios. En esta franja de edad la bronquiolitis reviste mayor gravedad y, por lo tanto, en ocasiones es necesario derivar al paciente a unidades especializadas de cuidados intensivos (UCI). En este sentido, las bronquiolitis secundarias a infección por VRS tienen un riesgo mayor de precisar UCI (207). Asimismo, debe destacarse la mínima mortalidad que ocasiona la patología respiratoria en los cuatro grupos de edad (tabla 19); por lo que se refiere a la bronquiolitis, la incidencia es incluso menor a la hallada en estudios realizados en países vecinos, como el de Tsolia y col. en el que se refiere una tasa del 0.3% (208).

Como se comentó en el análisis general no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en cuanto al día del ingreso para cada grupo de edad (tabla 20). Dado el carácter agudo de este tipo de procesos, es lógico pensar que no exista predominio por una determinada franja horaria o día de la semana.

La caída en más del 5% en el porcentaje de altas durante los fines de semana (tabla 21) tiene como explicación el propio funcionamiento de los servicios médicos hospitalarios durante sábados y domingos, días en los que prima la atención continuada. Así, son pocos los servicios y centros que mantienen el mismo ritmo de altas en estos dos días.

Las 2/3 partes de los ingresos que tienen lugar por debajo de dos años de edad se deben a bronquiolitis. Es un hecho constatado que ésta, es una patología respiratoria vírica que responde a patrones epidémicos de predominio invernal (29;174;207;209). Así se explica que en nuestro estudio, en los grupos neonatal y de lactantes, los ingresos durante los meses de enero y diciembre superan el 50% (tabla 22). En cuanto a los preescolares, menos susceptibles a estas infecciones respiratorias, el perfil de su curva de ingreso se mantiene homogéneo a lo largo del año, con un descenso significativo en los meses de verano y un repunte a partir de septiembre coincidiendo con el inicio de la socialización (ludotecas-guarderías). (Gráfica 12).

Discusión

Por encima de 6 años la curva es similar, con un pico en mayo-junio que obedece a la sensibilización alérgica más prevalente en nuestro medio (polen de gramíneas) (175;210-213) y otro en septiembre coincidente con la reanudación de la escolarización, que favorece la transmisión de infecciones respiratorias víricas entre los niños (214-219). Esto unido al menor cumplimiento terapéutico al final de las vacaciones (218) produce el pico de ingresos por asma al comienzo del otoño.

Tanto en la distribución de las altas por provincias y grupos de edad como en la asignación a los diferentes niveles hospitalarios se observa un claro predominio de los pacientes comprendidos entre el mes y los 6 años de vida, en clara correspondencia con el aporte de más del 80% de casos que implican estos dos grupos de edad.

2.2 PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICOS

El porcentaje aproximado al 25% en cuanto a la práctica de radiografía de tórax en todos los grupos de edad (tabla 25) creemos que está en consonancia con las recomendaciones de las guías de práctica clínica, en las que se establece que no es una exploración de primera línea, debiendo reservarse para aquellos casos de mala evolución, donde se sospeche una neumonía asociada o para esclarecer el diagnóstico diferencial (78;174;220-225).

El TAC torácico es una prueba excepcional en esta patología (tabla 26). Sí juega un papel destacado en el diagnóstico de la bronquiolitis obliterante (226-228).

Las maniobras de RCP y/o intubación endotraqueal, al igual que la instauración de ventilación asistida son procedimientos prácticamente inexistentes en este tipo de patología (tablas 27, 28, 29). Las enfermedades de nuestro estudio (A/B/BL) son de gran prevalencia y morbilidad pero no entrañan, en general, situaciones de especial gravedad, salvo en niños menores de un año de edad, con patología cardio-pulmonar previa o antecedente de prematuridad. ((184;229;230).

Discusión

La edad inferior al mes de edad constituye una situación de riesgo en el desarrollo de la bronquiolitis y un factor predictivo de ingreso en unidades de cuidados intensivos (231). Este hecho explica que en el grupo de neonatos la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica ocurren por encima del 3% de los ingresados (tablas 28, 29)(232).

El uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) se ha incrementado gradualmente a lo largo del período de estudio (Gráfica 13), como hemos visto en el apartado de resultados, alcanzando un 12.6% en niños menores de un mes de edad (tabla 30). Se considera una técnica adecuada en el tratamiento de bronquiolitis moderadas-graves pues disminuye la PcO_2 y mejora los signos de dificultad respiratoria, si bien los estudios que indican su empleo son de baja calidad metodológica (233-238).

La administración de oxígeno se observa entre el 45% de los lactantes y el 60% de los niños menores de un mes (tabla 31). Parece razonable pensar que, al ser la hipoxemia uno de los criterios principales de ingreso en patología respiratoria (51;53;71;239-241), el empleo de esta medida terapéutica sea común en los cuatro grupos de edad.

El uso de medicación inhalada en forma de nebulización se mantiene en cifras en torno al 70% en los cuatro grupos de edad (tabla 32). Llama la atención un uso tan generalizado en niños por debajo de los dos años edad, donde la patología predominante es la bronquiolitis, proceso en el que la administración de broncodilatadores o corticoides por vía inhalada es controvertida, en el primer caso, y rechazada en el segundo. Sí que está en consonancia con las recomendaciones terapéuticas de las guías de práctica clínica, las cifras halladas en ingresados por encima de los dos años de edad (224;225). El uso de la vía inhalatoria se ha extendido a lo largo de las dos últimas décadas en la edad pediátrica, dado que al actuar directamente en el órgano “diana” permite mayor rapidez de acción con menores efectos secundarios.

Discusión

En lo que atañe al uso de antibióticos por vía sistémica (tabla 33), ni en el grupo bronquiolitis-bronquitis, por ser patologías de etiología fundamentalmente víricas, ni en el asma, están indicados. Las cifras en torno al 15% por debajo de 6 años, se explicarían, bien en el contexto de un tratamiento empírico instaurado al ingreso (mantenido hasta la recepción de los cultivos bacteriológicos), o bien en relación con la sospecha de una infección bacteriana concomitante (242;243). En el grupo de mayores de 6 años, donde hasta el 82% de los pacientes ingresan por asma, el empleo de antibioterapia oral o parenteral cae al 11%, probablemente en relación con aquellos casos donde existe un problema bacteriano asociado (83).

El mayor uso de corticoides en el grupo de escolares es coherente con la literatura científica. La administración de corticoides por vía parenteral no aporta beneficios clínicos en el manejo de la bronquiolitis aguda (72;243;244), en cambio si se incluye como pilar fundamental en el arsenal terapéutico para el control de los episodios asmáticos (224;225).

3. ANÁLISIS DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA POR GRUPOS DE ENFERMEDAD

3.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La distribución etaria en los distintos grupos patológicos (tabla 35) corresponde con las series publicadas en diferentes estudios nacionales e internacionales. Así, más del 80% de los ingresos por bronquiolitis se producen en lactantes menores de 12 meses y más del 40% en menores de 6 meses (21;245). En el trabajo de González y Ochoa publicado en 2009, sobre una muestra de 5647 pacientes diagnosticados de bronquiolitis, encuentran que más del 90% tienen menos de 12 meses de edad y el 30% menos de tres (243).

Discusión

El diagnóstico de bronquitis se produce sobre todo en niños menores de 6 años de edad, en nuestro estudio en torno al 95% (243;246) . La edad media de los pacientes ingresados por asma, \pm 5 años (tabla 36), está en la línea de otros trabajos publicados (247) y en probable relación con el aumento de la prevalencia de asma en el grupo de niños de 6-7 años constatado en la fase III del estudio ISSAC (9).

El predominio masculino en proporción 60/40 encontrado para las tres patologías respiratorias (tabla 37), se corresponde con lo encontrado en la bibliografía (192;232;248). No obstante, por lo que se refiere al asma, existen estudios como el de de Miguel Díez y col, donde no se encuentran diferencias en cuanto al género de los pacientes ingresados por esta patología en nuestro país (194;232). Incluso en otras publicaciones se afirma que al llegar a la adolescencia la prevalencia de asma es mayor en las mujeres (232;249).

El ya comentado predominio urbano en la procedencia de los ingresos de las tres enfermedades estaría en relación con factores de proximidad al centro sanitario (250), el papel "protector" que parece jugar el ámbito rural sobre la tasa de hospitalizaciones y la estancia (203) y, por último, en relación directa con la carga demográfica que aporta cada medio en Castilla y León (tabla 38).

Respecto al tipo de ingreso y alta (tablas 39,40) se reafirman los comentarios realizados durante el análisis de los grupos de edad. Al tratarse de patologías agudas su ingreso se produce casi siempre ($>$ 98%) por vía de urgencia. En cuanto al destino del alta se produce también en ese porcentaje, con dirección al domicilio, con excepción del 3% de traslados reflejados en la bronquiolitis. Es un hecho comentado que esta patología es propia de lactantes (con una edad media de 6 meses en nuestro estudio), lo que ocasiona una especial gravedad susceptible de requerir cuidados intensivos, no disponibles en todos los centros hospitalarios de nuestra comunidad.

Discusión

La distribución de ingresos a lo largo de la semana (tabla 41) muestra una tónica similar a la hallada en otros artículos, así por lo que respecta a la bronquiolitis encontramos que la proporción día laborable-fin de semana es de 75/25 (232). En cuanto al asma son varios los condicionantes ambientales que pueden influir sobre el ingreso (251-253), aunque, en general, se mantiene una proporción similar a la bronquiolitis.

En cuanto a la distribución por meses de los ingresos (tabla 43), la curva más llamativa es la de la bronquiolitis donde se observa una clara estacionalidad en los meses de invierno (gráfica 16). En nuestro país 2/3 partes de las bronquiolitis hospitalizadas entre los meses de octubre y abril son debidas a VRS, siendo particularmente frecuente en los meses de diciembre y enero (173;254). La bronquitis y el asma siguen un patrón bastante similar con marcado descenso en la época estival. Como se ha comentado previamente en el apartado de grupos de edad, la curva para el asma presenta dos “picos” característicos, uno en mayo-junio en relación con la sensibilización alérgica ambiental (210;211;213) y otro en septiembre, coincidiendo con la vuelta a las actividades escolares, que lleva aparejada una mayor incidencia de infecciones víricas respiratorias (215-217;219;255).

Las diferencias encontradas para la distribución por provincias en los tres grupos patológicos (tabla 44) responden, sin duda, a las diferencias en los procesos de codificación al alta. De este modo se explican los más de 30 puntos de diferencia en el diagnóstico de bronquitis entre Segovia y Valladolid, pues al tratarse de un proceso de diagnóstico fundamentalmente clínico, estaría sujeto a mayor subjetividad en el momento de la clasificación.

El sistema de codificación es imperfecto para estas patologías en la infancia. Cuadros clínicos similares pueden ser clasificados de forma distinta en cualquiera de los tres grupos según el Centro codificador. Un paciente es dado de alta y con el informe clínico se realiza la hoja estadístico-clínica que el Servicio de codificación plasma en el CMBD. Aunque existen normas que regulan este hecho, se conoce que determinadas patologías son finalmente clasificadas en códigos cercanos unos de otros.

Discusión

Desde el punto de vista de gestión no plantea especiales problemas puesto que al final estos códigos son agrupados por isoconsumo en un determinado GRD. En este caso los tres grupos van al mismo GRD. Sin embargo desde el punto de vista clínico esto no es adecuado, porque no responde a la realidad. Esta variabilidad supone una limitación a la hora de realizar estudios epidemiológicos y nuestro estudio refleja que, en la práctica diaria, aún no hemos sido capaces de resolver este problema.

La bronquiolitis se confirma como el diagnóstico más homogéneo entre los tres tipos de hospitales (tabla 45). Este hecho se debe, posiblemente, a que es una patología con unos criterios diagnósticos adoptados por toda la comunidad médica y, por lo tanto, menos sujetos a variaciones en la codificación.

La estancia más elevada corresponde a la bronquiolitis (4,9 días), aunque notablemente inferior a la observada en nuestro entorno que se cifra en 7-8 días (239;256;257). Este grupo es el de menor edad, más vulnerable y por lo tanto el que implica mayor ansiedad familiar lo cual incide, sin duda, en la prolongación de la estancia hospitalaria (tabla 46). La duración media de la estancia hospitalaria por asma (3,3 días) está en consonancia con lo encontrado por de Miguel y col en un trabajo realizado en niños y adultos jóvenes a lo largo de 9 años (2002-2010), en el que refiere una permanencia de 3,7 días con tendencia a la disminución a lo largo del estudio (194) y es algo superior a la encontrada en otros países europeos donde está por debajo de tres días (200;258).

La complejidad en consumo de recursos es muy similar entre los grupos (tabla 47) siendo menor en el de la bronquitis. Estas patologías se encuentran en valores superiores al global de los servicios pediátricos que es de 0,62 (excluido el periodo neonatal).

3.2 PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICOS

En un reciente estudio observacional, multicéntrico, a lo largo de 4 años (2007-2009), Macías y col advierten de la gran variabilidad existente en el empleo de las pruebas diagnósticas (analítica de sangre, radiografía de tórax) y de los recursos terapéuticos (antibióticos, broncodilatadores, corticoides sistémicos) en los niños hospitalizados con bronquiolitis (259).

El diagnóstico por imagen es una exploración complementaria que no resulta imprescindible en el diagnóstico de estas patologías según se recoge en las guías de práctica clínica. En la bronquiolitis, no debe realizarse de forma sistemática (54;71), estando indicada en situaciones de duda diagnóstica, pacientes con patología de base o mala evolución o sospecha de condensación neumónica y/o escape aéreo. Nuestro porcentaje aproximado al 25% (tabla 48) está muy por debajo del reflejado en otros estudios donde alcanza cifras próximas al 75% (245). En cuanto a la bronquitis y el asma, tampoco constituye una exploración indispensable para el diagnóstico. Como se observa en la gráfica 19 existe una clara tendencia a la disminución en la solicitud de esta prueba (224;225).

Dado que la mayoría de los casos no revisten especial gravedad, la utilización de ventilación mecánica no invasiva es en general baja. Este procedimiento es utilizado con más frecuencia en el grupo de la bronquiolitis frente a los otros dos (tabla 50). En estudios recientes se resumen los factores predictivos sobre una posterior necesidad de ventilación no invasiva y/o intubación: edad inferior a dos meses, presencia de apneas, hipoxemia <85%, intolerancia oral o tiraje intenso (237). En el asma existe una marcada tendencia al aumento en el uso de este procedimiento, tanto en niños como en adultos jóvenes (194;224;225).

La aerosolterapia supone un recurso terapéutico generalizado en nuestro grupo de estudio, como se muestra en el apartado de resultados, su uso llega a cifras entre el 75-80% (tabla 51). Aunque en la bronquiolitis resulta muy controvertido el uso de medicación inhalada (broncodilatadores, corticoides) su empleo sigue siendo muy generalizado (243).

Discusión

Así, a pesar de que tanto los B2-adrenérgicos (54;71), como los glucocorticoides (72), no son reconocidos como tratamiento efectivo en el caso de bronquiolitis, si se recomienda realizar un ensayo terapéutico, bien con salbutamol, o bien con adrenalina (76), continuando con su aplicación en caso de resultado favorable. A efectos de codificación no se puede discriminar el número de aerosoles administrados durante el período de hospitalización. El porcentaje de aerosolterapia cercano al 80% en el grupo de asma responde a las recomendaciones de las guías de práctica clínica que aconsejan la vía inhalada como de elección en el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas (51;83;85;224;225;260).

Llama la atención que la administración de oxígeno en los grupos de asma y bronquiolitis esté limitada a la mitad de los pacientes (tabla 52), cuando la hipoxemia es un criterio de ingreso fundamental en estas patologías. Al analizar con detalle la evolución a lo largo de los últimos 14 años se observa un aumento muy llamativo que nosotros atribuimos a una mejor codificación de este procedimiento (gráfica 20).

En el asma y en la bronquiolitis no está indicado el uso de antibióticos. Solo en los casos de sospecha de sobreinfección bacteriana estaría justificado su empleo. La bronquitis, aunque es patología fundamentalmente vírica, puede responder en mayor medida a causas bacterianas, por ello su porcentaje se eleva ligeramente (tabla 53). El porcentaje cercano al 15% en el grupo de bronquiolitis, entendemos que se trata de una cifra razonable reflejo de los casos en los que existe duda diagnóstica, o bien en los que se instaura un tratamiento empírico hasta la confirmación etiológica. En cualquier caso es notablemente inferior a la encontrada en otros trabajos (245).

Los corticoides son uno de los dos pilares fundamentales en el tratamiento de las crisis asmáticas (51;83;85;224;225;260). En nuestra serie su uso por vía sistémica se da en uno de cada 4 niños (tabla 54). Si bien, parece una cifra inferior a la esperada, se observa una tendencia creciente en su uso a lo largo de los años de estudio; en consecuencia pensamos que pudiera existir una infracodificación de la corticoterapia oral.

Por el contrario, en la bronquiolitis ha descendido su empleo en la última década hasta estabilizarse en un porcentaje próximo al 10%, probablemente como resultado de la aplicación de los protocolos terapéuticos que han disminuido la variabilidad en el tratamiento de esta entidad. La bronquitis sigue un patrón en el uso de corticoides cercano al del asma. (Gráfica 21)

4. ANÁLISIS DE REINGRESOS

Se realizó un análisis multivariante con regresión logística binaria por pasos utilizando como variable dependiente la existencia de reingreso y como variables independientes: sexo, ámbito de procedencia, tipo de alta, nivel de hospital, realización de Rx. de tórax, aerosolterapia, oxigenoterapia, antibioterapia sistémica, corticoterapia sistémica, grupo de patología y edad en meses en relación al primer episodio de hospitalización. El interés de este estudio radica en realizar un control de las potenciales variables confusoras y su efecto entre las variables independientes. El resultado se muestra en la tabla 69.

En el estudio la condición de mujer se comporta como factor de protección frente al reingreso, con un 23% de disminución de riesgo. Nuestra observación difiere de otros trabajos publicados para el asma en los que concluyen que las niñas tienen más posibilidades de reingreso, sobre todo en época preescolar y escolar (261;262). En la bronquiolitis factores como el sexo no parecen influir sobre una posible re-hospitalización (263;264).

Por lo que respecta a la edad se aprecia una discreta protección frente al reingreso cifrada en un 1% por cada mes de vida. En general, para la bronquiolitis, a menor edad mayor posibilidad de reingreso (263).

Aquellos pacientes que son trasladados a otros centro sanitarios durante su primer ingreso, tienen un mayor riesgo de readmisión que los que son dados de alta al domicilio (2,4 veces). La mayor gravedad del episodio medida en cuanto a días de hospitalización, ingreso en UCIP, necesidad de medicación, traslado entre centros, supone, lógicamente, un factor de riesgo para nuevos ingresos (265).

Discusión

En nuestro análisis, la hospitalización en hospitales de 2º o 3º nivel supone menor probabilidad de reingreso, en patología respiratoria, que si ésta se produce en hospitales comarcales. En cambio, en el estudio de Riese sobre bronquiolitis, donde analiza factores demográficos asociados con el reingreso, se observa una relación entre la distancia al centro hospitalario y extensión del área que cubre con la readmisión. Pacientes que viven próximos a hospitales que abarcan áreas geográficas extensas tienen más riesgo de volver a internar (263).

En nuestro estudio el uso de antibióticos por vía sistémica protege de la posibilidad de reingreso. Como es sabido, la bronquiolitis es una patología de causa vírica en la que el uso de antibióticos no está indicado, salvo en el caso de sospecha de sobreinfección bacteriana. En este sentido una reciente revisión de la Cochrane, que abarca siete ensayos clínicos aleatorizados, no encuentra, en seis de ellos, diferencias en el uso de antibióticos (azitromicina, ampicilina, eritromicina) frente a placebo, en cuanto a estancia media, necesidad de oxígeno o posibilidad de reingreso; solo uno de ellos, con 21 participantes, llega a la conclusión de que el uso de claritromicina en niños ingresados con bronquiolitis VRS disminuye el riesgo de reingreso (266).

Por el contrario, la administración de corticoides por vía sistémica en el primer episodio, aumenta la posibilidad de reingreso. En esta línea existen trabajos que exponen que el uso de metilprednisolona durante el primer ingreso por crisis asmática, predispone a nueva hospitalización, al igual que la historia paterna de enfermedad alérgica, el ingreso en UCIP o el pobre control de la enfermedad (265). En la bronquiolitis el uso de determinados recursos terapéuticos (corticoides, adrenalina, salbutamol) no está relacionado con la disminución en la tasa de readmisión(267).

En otro apartado de la tabla 69, se observa que la pertenencia al grupo de asma o bronquitis presenta exceso de riesgo para reingresar respecto al de la bronquiolitis. El porcentaje de reingresos para el asma (19.6%), mostrado en la tabla 61, está en consonancia con publicaciones internacionales, así Kenyon y col. encuentran que en el plazo de un año vuelven a ingresar uno de cada seis pacientes (268).

Discusión

Finalmente, hemos realizado un análisis multivariante con regresión logística limitado a la bronquiolitis con especial interés en la infección por VRS (tabla 70). Se comprueba como a igualdad del resto de las variables, la infección por virus distintos del VRS se comporta como factor de riesgo para el reingreso (OR 1,6).

En este apartado exclusivo de bronquiolitis se encuentran dos hechos relevantes, la administración de oxígeno en el primer ingreso protege de la readmisión (264), probablemente por impedir el progreso de la enfermedad y la administración de corticoide por vía sistémica supone un factor de riesgo para ingresar posteriormente.

En cuanto a otros datos epidemiológicos y procedimientos diagnóstico-terapéuticos con interés en la anticipación de posibles reingresos, encontramos que el ámbito de procedencia, la realización de radiografía de tórax y la aerosolterapia, no tuvieron relevancia para ser incluidos en el modelo.

5. ANÁLISIS DE TENDENCIAS

La prevalencia de las hospitalizaciones en niños menores de catorce años en hospitales públicos por asma/bronquitis/bronquiolitis (A/B/BL) en la Comunidad Autónoma de Castilla y León han sido evaluadas mediante las altas hospitalarias registradas en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) entre los años 2001 y 2014. El método elegido para su análisis ha sido la regresión lineal de Joinpoint.

Para el conjunto de la Comunidad y respecto a los ingresos por patología A/B/BL se ha observado un aumento constante sin cambio de tendencia durante todo el periodo con un porcentaje anual de cambio del 1,3% (estadísticamente no significativo) y pasando de cifras de 510 altas/100000 niños en el año 2001 a 605 en el año 2014 (Gráfica 22). Este fenómeno es ya conocido en otras zonas del territorio nacional así como en otras latitudes y ámbitos (9;11;15;21;25;28;32;33;40;71;155;158;159;165;196;207;269-274) y se contrapone con el descenso de las hospitalizaciones ya comentado para la población pediátrica en Castilla y León.

Discusión

Seis provincias siguen este patrón general, siendo en los casos de León, Salamanca, Segovia y Soria con significación estadística. Palencia, Valladolid y Zamora muestran una tendencia descendente (gráficas 23a, 23b).

La provincia de Palencia presenta la mayor tasa de altas en la mayoría de los años. Son también provincias con altas tasas relativas León, Burgos y Valladolid. Por el contrario, Soria es la provincia con menor tasa de altas en todos los años del periodo analizado, seguida por Ávila y Salamanca. Es muy difícil encontrar explicación a este fenómeno de variación interprovincial dado que en un periodo tan grande algunas provincias muestran variación interanual notable aunque la tendencia no muestre estos cambios tan bruscos. Tomando como ejemplo Palencia, se trata de una provincia con un Hospital General ubicado en la zona sur y con algunas poblaciones distantes a más de cien kilómetros, con carreteras generales e isócronas de acceso más elevadas que en otras provincias. Esta característica de accesibilidad, condiciona el hecho de tener un umbral de ingreso más bajo que en las zonas donde el Hospital se encuentra más cercano y al que los familiares pueden acudir, con rapidez, en las situaciones de empeoramiento del cuadro respiratorio. Recordemos que es la provincia con la estancia media más baja.

Provincias geográficamente similares a Palencia como León o Burgos disponen de Hospitales en diferentes puntos de la provincia lo que mejora la accesibilidad de los usuarios.

Las plantillas de pediatras que deciden en los Servicios de Urgencias el ingreso hospitalario se han modificado y renovado sustancialmente durante el tiempo de la investigación, siendo difícil valorar el impacto que sobre las tasas de altas impone este hecho. Finalmente, son numerosos los trabajos, guías de práctica clínica y protocolos sobre el manejo de la patología respiratoria que han aparecido con el objetivo de disminuir la variabilidad de actuación en pediatría (40;71;84;86;224;225;243;246;260;275).

Salamanca es la provincia que presenta una complejidad mayor en los distintos grupos de edad que el resto de las provincias.

Discusión

Todos los grupos de edad presentan una tendencia ascendente, si bien es el de los neonatos el que presenta un valor estadísticamente significativo con un PAC de 6,9%. Este grupo es el que aporta menos casos (3,5%) y con una mediana de edad de 20 días no encontramos motivo aparente que justifique este fenómeno, sobre todo si lo comparamos con el grupo de lactantes, que aporta el 62% de los ingresos y presenta un PAC de 0,6. Estos datos son coincidentes con otros autores en términos generales(9;11;15;21;25;28;32;33;40;71;155;158;159;165;196;207;269-274). La estratificación por grupo de patología presenta dificultades en su cálculo, dado que esta patología se presenta en diferentes tramos etarios. De este modo, como hemos visto, existe asociación de bronquiolitis con la época de lactante, asma con las edades de preescolar y escolar y bronquitis con lactante y preescolar.

6. ANÁLISIS RITMOMÉTRICO

La ritmicidad y estacionalidad de la patología respiratoria especialmente bronquiolitis y asma está bien establecida por diversos autores (9;10;29;32;33;66;71;109;152;155;159;160;165;174;196;207;209;273;275-277). Sin embargo, son menos los que utilizan la metodología ritmométrica en su estudio (278-281).

La búsqueda de periodos dominantes mediante la transformada rápida de Fourier (FFT) mostró el ritmo de 12 meses dominante en el conjunto de la población y en los tres primeros grupos etarios. Este hecho está en relación con la predominante etiología vírica (VRS, influenza, metapneumovirus, etc.), frecuentemente citada en la bibliografía internacional y nacional y sitúa las epidemias víricas en invierno para nuestro hemisferio norte (9;10;21;23;29;109;152;159;174;196;207;208;230;269). Como ya se ha comentado, la solicitud de la prueba para detección de VRS en muchas ocasiones (particularmente fines de semana) se conoce una vez dado de alta al paciente.

Discusión

Aun así, la asociación del VRS con las edades precoces ocurre también en nuestros niños con porcentajes de 65% en neonatos y un 34% en el lactante.

En nuestra serie el ritmo circanual muestra su máxima representación en el grupo de lactantes donde el ajuste de la curva llega a situar el porcentaje de ritmo en el 81% lo que indica un ajuste muy preciso con su acrofase en el día 11 de Enero. Esto debe tenerse en cuenta para acondicionar nuestros recursos para esta patología durante esas fechas. No son muchos los estudios con un volumen de pacientes similar que hayan utilizado la metodología ritmométrica para analizar. En España, el grupo del profesor Ardura ya había analizado el fenómeno de la bronquiolitis en las provincias de Palencia y Valladolid con resultados similares al nuestro (29;109).

Caso aparte resulta el grupo de escolares. Aunque la potencia del método permite detectar la existencia de ritmo circanual, se observa un peor ajuste con un porcentaje de ritmo del 21% y la acrofase en verano (14 de junio). Está claro, que la etiología vírica a estas edades no es la más influyente, por el contrario, la existencia de alérgenos ambientales estacionales en nuestro medio, sería la causa de la traslación de la acrofase respecto a las edades más tempranas.

La distribución por grupos de patologías es superponible a la indicada en la estratificación por edades y así, el grupo de bronquiolitis destaca de forma clara con un ritmo estacional con acrofase el 17 de enero y un porcentaje de ritmo del 81%. El grupo de asma presenta un ritmo más pobre con acrofase el 30 de octubre y una morfología bimodal y un porcentaje de ritmo del 37%. Finalmente, el grupo de bronquitis se sitúa en una posición intermedia con un ritmo circanual con acrofase el 8 de enero y un porcentaje de ritmo del 58%. La comparación entre ellos, muestra diferencias estadísticamente significativas, si bien este hecho se produce por la potencia del método elegido, hemos de resaltar que la diferencia entre el grupo de asma frente a bronquiolitis o bronquitis es evidente, mientras que bronquiolitis y bronquitis muestran acrofases similares.



LIMITACIONES

Universidad de Valladolid

IX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene varias limitaciones, algunas inherentes a su propia naturaleza y otras derivadas de los métodos de análisis empleados. Entre ellas, se pueden destacar las siguientes:

Sesgos de clasificación

El análisis de grandes volúmenes de información recogidos a través de los registros del CMBD de forma necesaria implica errores de clasificación. Este es un tipo de sesgo de clasificación no diferencial. Existen numerosos centros asistenciales, con facultativos realizando los informes de alta correspondientes y codificadores que trasladan e interpretan la CIE en los registros finales a lo largo de 14 años, por lo que la recogida de la información no puede ser homogénea. Tomando como ejemplo la codificación de la radiografía de tórax como prueba diagnóstica, si el clínico no lo indica expresamente en el informe y no se anota en la hoja estadístico-clínica puede pasar inadvertida y no registrarse.

Por tanto, algunos datos subestimarían aspectos de la morbilidad de la patología respiratoria estudiada, si bien asumimos que esta infravaloración tiende a permanecer constante a lo largo del tiempo. Por otro lado, el uso de estas fuentes de datos tiene la ventaja de mantener constantes una serie de normas y acuerdos entre los codificadores de distintas provincias, y permite que los datos puedan ser comparables (282).

Período de estudio

El periodo seleccionado para el estudio ha sido el comprendido entre los años 2001 y 2014. La elección de este periodo no permite evaluar las tendencias a largo plazo de la morbilidad de la patología respiratoria.

Limitaciones

Debemos señalar que aún quedan muchas incógnitas pendientes, a las que trataremos de dar respuesta en futuras líneas de investigación. Con respecto a nuestro trabajo, sería necesario prestar atención, entre otros, a los siguientes aspectos: monitorizar la tendencia en la incidencia de la patología respiratoria mediante registros permanentes, analizar la variabilidad entre las distintas temporadas epidémicas y evaluar el impacto de los programas de prevención (palivizumab).

Modelos matemáticos

Un aspecto principal en el que centra su atención la epidemiología es la relación entre variables. Para conseguirlo suelen emplearse modelos matemáticos que permiten comprender estas relaciones, tal y como se ha hecho en este estudio mediante el análisis ritmométrico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos modelos no dejan de ser una reducción simplificada de la realidad (283); se comportan como aproximaciones a una realidad a través de mediciones y relaciones. Pero, como ha dicho Martin Gardner: "El mundo cotidiano de la experiencia es una mezcla de orden y azar. Proyectar sobre la realidad las regularidades obtenidas de unos procesos físicos, no es más que una ilusión generada más por el afán de control que por el afán de conocimiento".(284) En palabras de E Ramalle, los modelos ayudan a comprender la realidad, pero no son la realidad misma (285).

Hemos de resaltar por último que, en nuestro estudio, la gran potencia estadística para la mayoría de las comparaciones, fruto del importante tamaño muestral, ha permitido detectar diferencias estadísticamente significativas con poca o nula relevancia clínica.



CONCLUSIONES

Universidad de Valladolid

X. CONCLUSIONES

1. La patología respiratoria (asma/bronquitis/bronquiolitis) supone el 7,6% de todos las altas hospitalarias de niños menores de 14 años y el 10% de las efectuadas desde los servicios de pediatría.
2. Existe un predominio masculino en nuestro grupo de estudio en proporción 60:40. La edad media de los pacientes fue de 27 meses, la mitad que la de los niños ingresados por el resto de causas.
3. La estancia media, en torno a 4 días, y la complejidad, fueron similares entre el grupo de patología respiratoria y el general.
4. La distribución por ámbito de residencia (urbano/rural) mostró un predominio de las áreas urbanas en proporción 70:30, tanto en los distintos grupos de edad como para las tres entidades nosológicas.
5. El tipo de ingreso para todas las edades y grupos patológicos fue, casi exclusivamente, con carácter urgente. Las altas hospitalarias fueron, de forma mayoritaria, con destino al domicilio, excepto en el grupo de neonatos donde el traslado supuso casi un 10%.
6. La distribución de los ingresos por día de la semana fue homogénea para todas las edades y grupos. Por el contrario, se observa una disminución notable de altas durante el fin de semana, como consecuencia del funcionamiento de los servicios hospitalarios.
7. La edad media por grupos patológicos fue de 6 meses para la bronquiolitis, 27 meses para la bronquitis y 56 meses para el asma.
8. Los casos de bronquiolitis se concentran entre diciembre y febrero. El asma y la bronquitis presentan una distribución más uniforme a lo largo del año con una caída significativa en julio y agosto.
9. La radiografía de tórax se realizó en uno de cada cuatro pacientes ingresados en todos los grupos. El uso del TAC torácico es excepcional.

Conclusiones

10. En cuanto a intervenciones terapéuticas, se administró aerosolterapia en el 75% de los pacientes de cualquier grupo. El uso de oxígeno suplementario se realizó en uno de cada dos pacientes con bronquiolitis o asma y en uno de cada tres con bronquitis. La administración de corticoide por vía sistémica se observó en el 25% de pacientes ingresado por asma. La antibioterapia no aparece como una práctica extendida, alcanzando cifras aproximadas del 15%.
11. Son factores de riesgo para reingresar el traslado, la administración de corticoide y los diagnósticos de asma y bronquitis. Son factores protectores el sexo femenino, el ingreso en hospitales de segundo y tercer nivel, el uso de antibiótico y la edad.
12. Para el grupo de bronquiolitis la etiología secundaria a virus distintos al VRS supone un exceso de riesgo del 56% para el reingreso.
13. A lo largo del periodo de estudio existe una tendencia ascendente en los ingresos por patología respiratoria sin significación estadística. Se observan diferencias entre las provincias de nuestra Comunidad.
14. Existen ritmos circanuales para todos los grupos estudiados. El grupo de bronquiolitis es el que presentó un ritmo más robusto con acrofase el 17 de enero. La bronquitis mostró su acrofase el 8 de enero y el asma con ritmo bimodal el 30 de octubre.



BIBLIOGRAFÍA

Universidad de Valladolid

XI. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Shoham Y, Dagan R, Givon-Lavi N, Liss Z, Shagan T, Zamir O, et al. Community-acquired pneumonia in children: quantifying the burden on patients and their families including decrease in quality of life. *Pediatrics* 2005 May;115(5):1213-9.
- (2) Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008 May;86(5):408-16.
- (3) Long CE, McBride JT, Hall CB. Sequelae of respiratory syncytial virus infections. A role for intervention studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 May;151(5):1678-80.
- (4) Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S179-S184.
- (5) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 May;161(5):1501-7.
- (6) Braman SS. Chronic cough due to chronic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 Jan;129(1 Suppl):104S-15S.
- (7) Knutson D, Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician* 2002 May 15;65(10):2039-44.
- (8) O'Brien K, Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR, Gerber MA. Cough illness/bronchitis - Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;104(6):1251-7.
- (9) Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
- (10) Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991 May;13 Suppl 6:S454-S462.
- (11) Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008 Feb;15(2):111-8.
- (12) Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005 Jan;75(1):101-4.
- (13) Pascual M, Davila I, Isidoro-Garcia M, Lorente F. Epigenetic aspects of the allergic diseases. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010;2:815-24.
- (14) Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Feb;119(2):314-21.

Bibliografía

- (15) Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al SN, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005 Aug;16(5):386-92.
- (16) Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Jan 15;171(2):137-41.
- (17) Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):541-5.
- (18) Salo PM, Arbes SJ, Jr., Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Mar;121(3):678-84.
- (19) Zhong W, Levin L, Reponen T, Hershey GK, Adhikari A, Shukla R, et al. Analysis of short-term influences of ambient aeroallergens on pediatric asthma hospital visits. *Sci Total Environ* 2006 Nov 1;370(2-3):330-6.
- (20) American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000.p 483-7.
- (21) Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999 Oct 20;282(15):1440-6.
- (22) Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006 Jul 22;368(9532):312-22.
- (23) Cabrera RG, Dominguez OF, Lafarga CB, Calvo RJ. Estudio clinico-epidemiologico de la infeccion por virus respiratorio sincitial en el lactante. *An Esp Pediatr* 1997 Jun;46(6):576-80.
- (24) Henrickson KJ, Hoover S, Kehl KS, Hua W. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Jan;23(1 Suppl):S11-S18.
- (25) Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. *Rev Infect Dis* 1990 Nov;12 Suppl 8:S870-S888.
- (26) Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999 Sep 4;354(9181):847-52.
- (27) AETSA. Coste-efectividad de palivizumab en la prevención de la hospitalización por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación. Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sevilla, 2006. ISBN: 84-690-1564-8. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_P_2006_14_Palivizumab.pdf.
- (28) Schmidt AC, Johnson TR, Openshaw PJ, Braciale TJ, Falsey AR, Anderson LJ, et al. Respiratory syncytial virus and other pneumoviruses: a review of the international symposium--RSV 2003. *Virus Res* 2004 Nov;106(1):1-13.

Bibliografía

- (29) Alonso A, Andres JM, Garmendia JR, Diez I, Gil JM, Ardura J. Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus in hospitalized children: a study of seasonal rhythm. *Acta Paediatr* 2007 May;96(5):731-5.
- (30) Carbonell-Estrany X, Quero JJ. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr* 2002 Apr;56(4):334-6.
- (31) Contreras R. Vacuna contra el virus respiratorio sincitial. Web asociación española de vacunología. 2004; [Acceso 10 de mayo de 2015] Disponible en: <http://www.aev.es/html/biblio/temaMes/temaOct012004.htm>.
- (32) Artieda J, Basterretxea M, Ozkoidi I, Fuentes S, Bengoa A, Tapia J, Gorrotxategi P. Epidemiología de la bronquiolitis en Guipuzcoa. *Boletín epidemiológico de la Comunidad Autónoma del País Vasco*, Núm16, 3º y 4º trimestres. 2003. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletin_epidem/es_5482/adjuntos/16bolecast.pdf.
- (33) Grimprel E. Epidemiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. *Arch Pediatr* 2001 Jan;8 Suppl 1:83S-92S.
- (34) Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Oct;22(10):857-62.
- (35) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995 Jan 19;332(3):133-8.
- (36) Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky A. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *BMJ* 1994 Jul 9;309(6947):95-6.
- (37) Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997 Jan;23(1):14-20.
- (38) Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003 Oct 9;349(15):1414-22.
- (39) Castro-Rodriguez JA. Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol* 2007 Mar;43(3):171-5.
- (40) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated April 2015. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/documents/4>.
- (41) Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, Agusti C, Lausier JA, Ueki IF, et al. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Mar 16;96(6):3081-6.
- (42) Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998 Dec 18;282(5397):2261-3.
- (43) McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983 Jan;137(1):11-3.

Bibliografía

- (44) Conference de consensus sur la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Paris, 21 septembre 2000. Arch Pediatr 2001 Jan;8 Suppl 1:1s-196s.
- (45) Ferres MJ, Mangues Bafalluy MA, Farre RR, Julia BA, Bonal de Falgas J. Adrenalina subcutánea versus salbutamol inhalado en el tratamiento de la crisis asmática infantil.:37-40.
- (46) Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008 Jan;63(1):5-34.
- (47) Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr Pulmonol 1998 Jan;25(1):1-17.
- (48) Corrao WM. Chronic persistent cough: diagnosis and treatment update. Pediatr Ann 1996 Mar;25(3):162-8.
- (49) Selbst SM. Consultation with the specialist. Chest pain in children. Pediatr Rev 1997 May;18(5):169-73.
- (50) Smith SR, Baty JD, Hodge D, III. Validation of the pulmonary score: an asthma severity score for children. Acad Emerg Med 2002 Feb;9(2):99-104.
- (51) Castillo Laita JA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernandez BM, Garcia de la RS, Garde GJ, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc) 2007 Sep;67(3):253-73.
- (52) Escribano Montaner A, Ibero Iborra M, Garde Garde J, Gartner S, Villa Asensi J, Pérez Frías J. Protocolos terapéuticos en asma infantil. En: Protocolos Diagnóstico-terapéuticos AEP. Neumología y Alergia. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2003. p. 187-210. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratamiento-asma-aep.pdf>.
- (53) Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014 Nov;134(5):e1474-e1502.
- (54) Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006 Oct;118(4):1774-93.
- (55) Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2004 Jun;113(6):1728-34.
- (56) Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. Chest 2005 Feb;127(2):502-8.
- (57) Illi S, von ME, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004 May;113(5):925-31.

Bibliografía

- (58) Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003 Mar;111(3):e255-e261.
- (59) Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jun;103(6):1173-9.
- (60) Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Nov;108(5):720-5.
- (61) Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 1996 Jun;128(6):834-40.
- (62) Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jun 15;175(12):1304-45.
- (63) Perez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martin C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)* 2009 Jan;70(1):3-11.
- (64) Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Feb 15;169(4):473-8.
- (65) den Otter JJ, Reijnen GM, van den Bosch WJ, van Schayck CP, Molema J, van WC. Testing bronchial hyper-responsiveness: provocation or peak expiratory flow variability? *Br J Gen Pract* 1997 Aug;47(421):487-92.
- (66) Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001 Apr;119(4):1001-10.
- (67) Álvarez CF, Pérez GA, Ruiz del Árbol SP, de Miguel MA, Álvarez BF. Óxido nítrico exhalado en el asma infantil. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Feb 15;169(4):544-51.
- (68) Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976 Jan;57(1):41-5.
- (69) Samson L, Cooke C, Macdonald N. Analysis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Paediatr Child Health* 1999 Apr;4(3):195-9.
- (70) Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998 Mar;157(3):215-20.

Bibliografía

- (71) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children: a national clinical guideline. 2007. Disponible en: [http:// www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf). Paediatr Child Health 1999 Apr;4(3).
- (72) Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD004878.
- (73) Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD001266.
- (74) Prendiville A, Rose A, Maxwell DL, Silverman M. Hypoxaemia in wheezy infants after bronchodilator treatment. Arch Dis Child 1987 Oct;62(10):997-1000.
- (75) Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. BMC Pediatr 2005;5(1):7.
- (76) Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. Indian Pediatr 2002 Jan;39(1):12-22.
- (77) Martinon-Torres F, Rodriguez NA, Martinon Sanchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluacion del tratamiento basada en la evidencia. An Esp Pediatr 2001 Oct;55(4):345-54.
- (78) Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. Pediatrics 1992 Dec;90(6):920-3.
- (79) Sanchez I, De KJ, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. J Pediatr 1993 Jan;122(1):145-51.
- (80) Kuyucu S, Unal S, Kuyucu N, Yilgor E. Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-epinephrine treated infants with acute bronchiolitis. Pediatr Int 2004 Oct;46(5):539-44.
- (81) Cambonie G, Milesi C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud JC, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. Chest 2006 Mar;129(3):676-82.
- (82) Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. Pediatrics 2002 Jan;109(1):68-73.
- (83) Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138.
- (84) Scottish Intercollegiate Guidelines Network . British Guideline on the Management of Asthma 2007 Update. Disponible en <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2011/>. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD003559.

Bibliografía

- (85) Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008 Jan;31(1):143-78.
- (86) Sociedad Española de médicos generales y de familia (SEMG). Guía Española para el Manejo del Asma - GEMA 4.0. Ed 2015. Disponible en: <http://www.semg.es/documentos-semg/guias/1164-gema-4-0-2015.html>.
- (87) Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999 Oct;54(10):1022-41.
- (88) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001186.
- (89) Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004 Apr;34(4):632-8.
- (90) Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004 Jul;59(7):709-17.
- (91) Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
- (92) Krilov LR, Harkness SH. Inactivation of respiratory syncytial virus by detergents and disinfectants. *Pediatr Infect Dis J* 1993 Jul;12(7):582-4.
- (93) Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics* 1997 Jan;99(1):93-9.
- (94) Figueras AJ, Quero J, Domenech E, Lopez Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, et al. Recomendaciones para la prevencion de la infeccion por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)* 2005 Oct;63(4):357-62.
- (95) Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015 Sep 12;386(9998):1075-85.
- (96) Lorente F, Laffond E, Moreno E, Davila I. Infeccion virica y asma: mecanismos inmunologicos. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001 May;29(3):126-33.
- (97) Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Sep;162(3 Pt 2):S95-S99.
- (98) Openshaw PJ, Dean GS, Culley FJ. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Feb;22(2 Suppl):S58-S64.
- (99) Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007 Jul;151(1):34-42, 42.

Bibliografía

- (100) Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, Simoes EA. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. *Am J Med* 2002 Jun 1;112(8):627-33.
- (101) Castro-Rodriguez 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 Oct;162(4 Pt 1):1403-6.
- (102) Castro-Rodriguez JA. Relacion entre asma e infecciones virales. *An Pediatr (Barc)* 2007 Aug;67(2):161-8.
- (103) Ardura J, Revilla MA, Andres JM, Aldana J, Vilamañan I. Bases conceptuales de la cronobiología y aplicaciones clínicas. *Bol Pediatr*:89-97.
- (104) Madrid JA. Los relojes de la vida. Una introducción a la cronobiología. En *Cronobiología básica y clínica*. Madrid, J.A. Rol de Lama, M.A..(Editores). Cronobiología básica y clínica . Editorial: Editec@red. Madrid ISBN 84-934510-3-7.
- (105) Andres de Llano JM. Prevalencia y maduración de los ritmos biológicos en niños sanos. Estudio a través de variables fisiológicas en el primer trimestre de la vida. Tesis doctoral. Servicio de Publicaciones, Universidad de Valladolid; 1991.
- (106) Aldana GJ. Influencia de los factores ambientales y de la edad gestacional en el desarrollo de los ritmos biológicos del prematuro durante el primer mes de vida. Valladolid: Universidad de Valladolid; 1992.
- (107) Aldana J, Revilla MA, Andres JM, Aragón MP, Ardura J. Efecto de la hiperbilirrubinemia sobre los ritmos biológicos en recién nacidos a término sanos. *An Esp de Pediatr*:389-94.
- (108) Aldana J, Andres JM, Villamañan de IC, I, Ardura J. Valores de referencia basados en series temporales de neonatos pretérmino. *An Esp de Pediatr*:428-34.
- (109) Alonso Rubio AM. Estudio cronobiológico y caracterización de la respuesta inmune en niños hospitalizados con bronquiolitis por virus respiratorio sincitial. Tesis doctoral. Servicio de Publicaciones, Universidad de Valladolid; 2008. *Acta Paediatr* 2008 Jan 1.
- (110) Andres de Llano JM, Alberola LS, Garmendia L, Jr., Quinones RC, Cancho CR, Ramalle-Gomara E. Evolucion de la natalidad en Espana. Analisis de la tendencia de los nacimientos entre 1941 y 2010. *An Pediatr (Barc)* 2015 Jan;82(1):e1-e6.
- (111) Ardura-Fernandez J, ndres de Llano JM, Garmendia-Leiza JR, Agapito T. Melatonin rhythm in children with enuresis. *BJU Int* 2007 Feb;99(2):413-5.
- (112) Ardura Aragon F, Andres JM, Garmendia JR, Ardura J. Análisis cronobiológico de los ingresos de fracturas de la extremidad superior en los hospitales del SACYL 1999-2004. *Rev Esp Cir Ortop Tramamol* 2005 Jan 1;145-52.
- (113) Ardura J, Andres J, Aldana J, Aragon MP. Desarrollo del sistema circadiano en el recién nacido. En: *Cronobiología básica y clínica*. Juan Antonio Madrid y Ángeles Rol de Lama editoriales. Editorial: Editec@red. Madrid 2006. ISBN: 8493451037 ISBN-13: 9788493451035.

Bibliografía

- (114) Ardura J, Andres JM, Aldana J, Bretaña ML, Revilla MA, Aragón MP. Valores de referencia basados en series temporales. *An Esp de Pediatr*:3333-40.
- (115) Ardura J, Andres JM, rdura Aragon F. Rhythmometric studies in pediatric chronobiology. A monitoring, recording and storing method. *Pediatrica*:380-2.
- (116) Ardura J, Andres J, Aldana J, Aragon MP. Posibilidades de la cronobiología y los biorritmos en la investigación clínica pediátrica. En: *Estudios de Pediatría. Homenaje al Profesor Sánchez Villares*. Editorial Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico. Universidad de Valladolid. Valladolid, 1996; pág. 375-379. ISBN: 84-7762-671-5.
- (117) Ardura J, Andres JM, Aldana J, Revilla MA, Bretaña ML, González J. Ritmo biológico de la frecuencia respiratoria en el primer trimestre de la vida. *An Esp de Pediatr*:377-82.
- (118) Ardura J, Andres J. Abnormal heart rate in a child with West syndrome. In: Dieter Schmidt, Steven C Schachter, editors. *110 Puzzling cases of epilepsy*. London: Martin Dunitz Ltd.; 2002. p 78-80. ISBN: 1853179620.
- (119) Ardura J, Hoyos C, Andres JM, Aldana J, Revilla MA. Actimetría y cronobiología en el cólico infantil. Efecto de dos dietas especiales. *An Esp de Pediatr*:8-18.
- (120) Ardura J, Andres J, Aldana J, Bretaña ML. Ritmos biológicos en la especie humana. En: *Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal. Consideraciones de interés pediátrico*. Editores A. Muñoz Hoyos, JM Fernández García y D Acuña Caastroviejo. Editorial Nuevas Creaciones Médicas, S. L., Madrid, 1994; pág. 359-383. ISBN: 84-604-9630-9.
- (121) Ardura J, Andres J, Aldana J, Revilla MA. Development of sleep-wakefulness rhythm in premature babies. *Acta Paediatr* 1995 May;84(5):484-9.
- (122) Ardura J, Andres J, Aldana J, Revilla MA, Aragon MP. Heart rate biorhythm changes during the first three months of life. *Biol Neonate* 1997;72(2):94-101.
- (123) Ardura J, Andres J, Aldana J, Revilla MA, Cornelissen G, Halberg F. Computer analysis of environmental temperature, light and noise in intensive care: chaos or chronome nurseries? *Med Hypotheses* 1997 Sep;49(3):191-202.
- (124) Ardura J, Andres J, Munoz A, Revilla M, Aragon P. Circadian changes of heart rate in West syndrome. *Chronobiol Int* 2000 Jul;17(4):591-5.
- (125) Ardura J, Gutierrez R, Andres J, Agapito T. Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children. *Horm Res* 2003;59(2):66-72.
- (126) Ardura J, Andres J, Aragon MP, Agapito T. Congenital anophthalmia: a circadian rhythm study. *Chronobiol Int* 2004 Mar;21(2):315-21.
- (127) Ardura J, Andres J, Garmendia JR, Ardura F. Melatonin in epilepsy and febrile seizures. *J Child Neurol* 2010 Jul;25(7):888-91.
- (128) Barneto Valero MC, Garmendia L, Jr., Ardura FJ, Casaseca de la Higuera JP, ndres de Llano JM, Corral TE. Relacion entre infarto de miocardio y ritmo circadiano en

Bibliografía

- pacientes atendidos por un servicio de emergencias prehospitalario. *Med Clin (Barc)* 2012 Nov 17;139(12):515-21.
- (129) Barneto MC, Garmendia JR, Andres JM, Corral-Torres E, Garcia-de-Buen JM, Blas-de-Blas AA. Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria. *Emergencias* 2013;IP -:255-62.
- (130) Cancho-Candela R, ndres-De Llano JM, rdura-Fernandez J. Decline and loss of birth seasonality in Spain: analysis of 33,421,731 births over 60 years. *J Epidemiol Community Health* 2007 Aug;61(8):713-8.
- (131) Garmendia-Leiza J, Lopez-Messa JB, Andres-de-Llano JM, Alberola-Lopez C, Ardura-Fernandez J. Diferencias en el ritmo circadiano del infarto de miocardio segun su extension electrocardiografica. *Med Clin (Barc)* 2004 Nov 13;123(17):641-6.
- (132) Garmendia-Leiza JR, Andres-de-Llano JM, Ardura-Fernandez J, Lopez-Messa J, Aguilar-Garcia D, Alberla-Lopez C. Acute myocardial infarction circadian rhythm in a geriatric population in Castilla y Leon. *J Am Geriatr Soc* 2009 Jul;57(7):1312-3.
- (133) Garmendia-Leiza JR, ndres-de-Llano JM, rdura-Fernandez J, Lopez-Messa JB, berola-Lopez C, Casaseca-Higuera P. Beta blocker therapy modifies circadian rhythm acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011 Mar 3;147(2):316-7.
- (134) Garmendia JR, Andres JM, Alberola LC, Ardura J. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol Int* 2007;24(1):129-41.
- (135) Lopez-Messa JB, onso-Fernandez JI, ndres-De Llano JM, Garmendia-Leiza JR, rdura-Fernandez J, de Castro-Rodriguez F, et al. Ritmo circadiano y variaciones temporales en el paro cardiaco subito extrahospitalario. *Med Intensiva* 2012 Aug;36(6):402-9.
- (136) Lopez Messa JB, Garmendia L, Jr., guilar Garcia MD, ndres de Llano JM, Alberola LC, Ardura FJ. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2004 Sep;57(9):850-8.
- (137) Lopez Messa JB, Garmendia JR, Andres JM, Ardura J, Alberola LC. La edad como factor modificador del ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Medicina Intensiva* 2005;455-61.
- (138) Lopez Messa JB, Alonso-Fernandez JI, Andres JM, Garmendia JR, Ardura J. Características generales de la parada cardiaca extrahospitalaria registrada por un servicio de emergencias médicas. *Emergencias* 2012;IP -:28-34.
- (139) Martin-Martinez D, Casaseca-de-la-Higuera P, Vegas-Sanchez-Ferrero G, Cordero-Grande L, ndres-de-Llano JM, Garmendia-Leiza JR, et al. Characterization of activity epochs in actimetric registries for infantile colic diagnosis: Identification and feature extraction based on wavelets and symbolic dynamics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010;2010:2383-6.
- (140) Martin-Martinez D, Casaseca-de-la-Higuera P, berola-Lopez S, ndres-de-Llano J, Lopez-Villalobos JA, rdura-Fernandez J, et al. Nonlinear analysis of actigraphic signals for the assessment of the attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Med Eng Phys* 2012 Nov;34(9):1317-29.

Bibliografía

- (141) Martin-Martinez D, Casaseca-de-la-Higuera P, ndres-de-Llano JM, Garmendia-Leiza JR, berola-Lopez S, berola-Lopez C. Automatic detection of wakefulness and rest intervals in actigraphic signals: a data-driven approach. *Med Eng Phys* 2014 Dec;36(12):1585-92.
- (142) Moore-Ede MC, Czeisler CA, Richardson GS. Circadian timekeeping in health and disease. Part 2. Clinical implications of circadian rhythmicity. *N Engl J Med* 1983 Sep 1;309(9):530-6.
- (143) Da Cuña Vicente R. Accidentes en niños asistidos por el Servicio de Emergencias Sanitarias de Castilla y León. Epidemiología y análisis cronobiológico de 10.933 casos. Tesis doctoral. Servicio de Publicaciones, Universidad de Valladolid;; 2012.
- (144) Bourdon L, Buguet A. Bases de la chronobiologie: les rythmes nycthemeraux. *J Fr Ophthalmol* 2004 Sep;27 Spec No 2:2S5-2S10.
- (145) Diez-Noguera AL, Cambras T. Determinación de las características del ritmo en variables biológicas. Método del Cosinor. *Inf Med Biol* 1989;25-30.
- (146) Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol* 1969;31:675-725.
- (147) Halberg F. A few more points on chronobiology. *Minn Med* 2006 Jan;89(1):6.
- (148) Martinez-Carpio PA, Corominas A. Introduccion general a la cronobiologia clinica y a la manipulacion terapeutica de los ritmos biologicos. *Med Clin (Barc)* 2004 Jul 10;123(6):230-5.
- (149) Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 1979 Oct;6(4):305-23.
- (150) Reinberg O, Lutz N, Reinberg A, Mechkouri M. Trauma does not happen at random. Predictable rhythm pattern of injury occurrence in a cohort of 15,110 children. *J Pediatr Surg* 2005 May;40(5):819-25.
- (151) Martinez-Carpio PA, Corominas VA, Salva Miquel JA. Cronobiologia y medicina: de la teoria a la realidad clinica. *Rev Clin Esp* 2004 Mar;204(3):154-7.
- (152) Martin RJ, Banks-Schlegel S. Chronobiology of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Sep;158(3):1002-7.
- (153) Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Sep;162(3 Pt 1):1038-46.
- (154) Haspel JA, Chettimada S, Shaik RS, Chu JH, Raby BA, Cernadas M, et al. Circadian rhythm reprogramming during lung inflammation. *Nat Commun* 2014;5:4753.
- (155) Glezen WP. The changing epidemiology of respiratory syncytial virus and influenza: impetus for new control measures. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Nov;23(11 Suppl):S202-S206.
- (156) Bonillo PA. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr* 2001 Oct;55(4):297-9.

Bibliografía

- (157) Lapena Lopez de AS, Robles Garcia MB, Martinez Badas JP, Castanon FL, Mallo CJ, Herrero MB, et al. Impacto potencial y analisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab, en la prevencion de bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestacion. *An Pediatr (Barc)* 2003 Oct;59(4):328-33.
- (158) Xirasagar S, Lin HC, Liu TC. Seasonality in pediatric asthma admissions: the role of climate and environmental factors. *Eur J Pediatr* 2006 Nov;165(11):747-52.
- (159) Giovannini M, Sala M, Riva E, Radaelli G. Hospital admissions for respiratory conditions in children and outdoor air pollution in Southwest Milan, Italy. *Acta Paediatr* 2010 Aug;99(8):1180-5.
- (160) Arnedo-Pena A, Garcia-Marcos L, Fernandez-Espinar JF, Bercedo-Sanz A, Guinaga-Ontoso I, Gonzalez-Diaz C, et al. Sunny hours and variations in the prevalence of asthma in schoolchildren according to the International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) Phase III in Spain. *Int J Biometeorol* 2011 May;55(3):423-34.
- (161) Argimon JM, Jiménez-Villa J. Métodos de investigación. Clínica y epidemiológica. 2 ed. Barcelona: Harcourt, 2000: 232-233. 1992 Jun 27;99(5):183-7.
- (162) Icart Isern MT, Canela SJ. El uso de hipotesis en la investigacion cientifica. *Aten Primaria* 1998 Feb 28;21(3):172-8.
- (163) Alberola-López C, Martín-Fernández M. A simple test of equality of time series. *Med Clin (Barc)* 2004 Nov 13;123(17):641-6.
- (164) Oterino de la FD, Peiro S. Evolucion de la hospitalizacion infantil en Espana. Variabilidad entre comunidades autonomas. *Gac Sanit* 2001 Jan;15(1):14-7.
- (165) Grupo A. Variaciones en hospitalizaciones pediátricas por procedimientos quirúrgicos y diagnósticos seleccionados. *Atlas Var Pract Med SNS* 2006;112(8):627-33.
- (166) Rajmil L, Fernandez E, Salas T, Barba G, Raspall F, Vila C, et al. Gender differences in children's hospitalization in Catalonia: another inequality? *Acta Paediatr* 1999 Sep;88(9):990-7.
- (167) Goodman DC, Fisher E, Stukel TA, Chang C. The distance to community medical care and the likelihood of hospitalization: is closer always better? *Am J Public Health* 1997 Jul;87(7):1144-50.
- (168) Sarria SA. Por que se hospitalizan los ninos en Espana? *An Esp Pediatr* 1996 Sep;45(3):264-8.
- (169) Kochanek KD, Murphy SL, Xu J. Deaths: Final Data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2015 Jul 27;63(3):1-120.
- (170) You D, Hug L, Ejdemyr S, Idele P, Hogan D, Mathers C, et al. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet* 2015 Sep 8.
- (171) Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2008 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2012 May 10;60(5):1-27.

Bibliografía

- (172) Kochanek KD, Murphy SL, Xu J. Deaths: Final Data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2015 Jul 27;63(3):1-120.
- (173) Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001 Sep;20(9):874-9.
- (174) Ochoa SC, Gonzalez de DJ. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (II): epidemiología de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2010 Mar;72(3):222.
- (175) Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Oct;122(4):685-8.
- (176) Urquhart DS, Anderson AK, McKenzie SA. Fewer colds, less asthma? A hypothesis to explain the fall in childhood asthma in the UK. *J Epidemiol Community Health* 2008 Oct;62(10):921-5.
- (177) Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child* 2015 Sep 4.
- (178) Lowther SA, Shay DK, Holman RC, Clarke MJ, Kaufman SF, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among American Indian and Alaska Native children. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Jan;19(1):11-7.
- (179) Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics* 2006 Dec;118(6):2418-23.
- (180) Leader S, Kohlhasse K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Jul;21(7):629-32.
- (181) Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003 Nov;143(5 Suppl):S127-S132.
- (182) Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)* 1999 Feb 13;112(5):171-5.
- (183) Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002 Aug;110(2 Pt 1):315-22.
- (184) Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief* 2012 May;(94):1-8.
- (185) Bengoa A, Peña B, Galardi MS, Aranzábal M, Rodríguez E, Alcorta P, et al. Prevalencia de asma y factores de riesgo en Vitoria Gasteiz. Estudio transversal en niños de 12 a 14 años. *Bol Soc VasoNav Pediatr* 1998 Jun;48(6):608-14.

Bibliografía

- (186) Gonzalez DC, Sanchez GE, Garcia ML, Morato R, Molina Z, I, Burgaleta SA, et al. Prevalencia y gravedad del asma en la población infantil de 13-14 años de Bilbao. *An Esp Pediatr* 1998 Jun;48(6):608-14.
- (187) Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004 Dec;59(12):1301-7.
- (188) Asthma mortality and hospitalization among children and young adults--United States, 1980-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996 May 3;45(17):350-3.
- (189) Gergen PJ, Weiss KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA* 1990 Oct 3;264(13):1688-92.
- (190) Rottem M, Zitansky A, Horovitz Y. Hospital admission trends for pediatric asthma: results of a 10 year survey in Israel. *Isr Med Assoc J* 2005 Dec;7(12):785-9.
- (191) Benito FJ, Mintegui RS, Sanchez EJ, Vazquez Ronco MA, Pijoan Zubizarreta JI. Cambios recientes en la frecuentación a urgencias y hospitalización por asma en la infancia. *An Esp Pediatr* 1998 Dec;49(6):577-81.
- (192) Barrett ML, Wier LM, Washington R. Trends in Pediatric and Adult Hospital Stays for Asthma, 2000-2010: Statistical Brief #169. 2006 Feb.
- (193) Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. *J Asthma* 2005 Jun;42(5):373-8.
- (194) de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Hernandez-Barrera V, Lopez de AA, Villa-Asensi JR, Plaza V, et al. National trends in hospital admissions for asthma exacerbations among pediatric and young adult population in Spain (2002-2010). *Respir Med* 2014 Jul;108(7):983-91.
- (195) Barcala FJ, Vinas JA, Cuadrado LV, Bourdin A, Dobano JM, Takkouche B. Trends in hospital admissions due to asthma in north-west Spain from 1995 to 2007. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010 Sep;38(5):254-8.
- (196) Mansbach JM, Emond JA, Camargo CA, Jr. Bronchiolitis in US emergency departments 1992 to 2000: epidemiology and practice variation. *Pediatr Emerg Care* 2005 Apr;21(4):242-7.
- (197) Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008 Jan;63(1):47-57.
- (198) Davies G, Paton JY, Beaton SJ, Young D, Lenney W. Children admitted with acute wheeze/asthma during November 1998-2005: a national UK audit. *Arch Dis Child* 2008 Nov;93(11):952-8.
- (199) Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Sagriotis A, Saxoni-Papageorgiou P. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978 to 2000. *Pediatr Allergy Immunol* 2005 Feb;16(1):82-5.
- (200) Saynajakangas O, Valmari P, Tuuponen T, Keistinen T. Trends in hospitalization for childhood asthma in Finland in 1996-2004. *Acta Paediatr* 2007 Jun;96(6):919-23.

Bibliografía

- (201) Fagan JK, Scheff PA, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky V. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 Feb;86(2):177-84.
- (202) Trawick DR, Holm C, Wirth J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma : a 10-year retrospective study at Yale-New Haven Hospital. *Chest* 2001 Jan;119(1):115-9.
- (203) Ray KN, Lorch SA. Hospitalization of rural and urban infants during the first year of life. *Pediatrics* 2012 Dec;130(6):1084-93.
- (204) Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007 May;29(5):879-88.
- (205) Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Mar 15;181(6):596-603.
- (206) Rosenlund M, Forastiere F, Porta D, De SM, Badaloni C, Perucci CA. Traffic-related air pollution in relation to respiratory symptoms, allergic sensitisation and lung function in schoolchildren. *Thorax* 2009 Jul;64(7):573-80.
- (207) Hervas D, Reina J, Yanez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervas JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 Aug;31(8):1975-81.
- (208) Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, Astral H, Kallergi K, Spyridis P, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol* 2003;18(1):55-61.
- (209) Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection* 2002 Aug;30(4):186-92.
- (210) Carvajal U, I, Diaz VC, Cano GA, Garcia MA, Morell Bernabe JJ, Pascual Perez JM, et al. Perfil de sensibilizacion alergica en ninos de 0 a 5 anos con sibilancias o dermatitis atopica. *An Pediatr (Barc)* 2010 Jan;72(1):30-41.
- (211) Fuertes Fernandez-Espinar J, Meriz RJ, Pardos MC, Lopez C, V, Ricarte DJ, Gonzalez Perez-Yarza E. Prevalencia actual de asma, alergia e hiperrespuesta bronquial en ninos de 6-8 anos. *An Esp Pediatr* 2001 Jan;54(1):18-26.
- (212) Heguy L, Garneau M, Goldberg MS, Raphoz M, Guay F, Valois MF. Associations between grass and weed pollen and emergency department visits for asthma among children in Montreal. *Environ Res* 2008 Feb;106(2):203-11.
- (213) Subiza Garrido-Lestache J. Pólenes alergénicos en España. *Allergologia et Immunopathologia* 2008 Feb;106(2):121-4.
- (214) Harju T, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Seasonal variation in childhood asthma hospitalisations in Finland, 1972-1992. *Eur J Pediatr* 1997 Jun;156(6):436-9.

Bibliografía

- (215) Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Keadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jan;115(1):132-8.
- (216) Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Mar;117(3):557-62.
- (217) Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations . 1: epidemiology. *Thorax* 2006 Aug;61(8):722-8.
- (218) Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Sep;120(3):526-9.
- (219) Weiss KB. Seasonal trends in US asthma hospitalizations and mortality. *JAMA* 1990 May 2;263(17):2323-8.
- (220) Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990 Aug;26(4):209-11.
- (221) Garcia Garcia ML, Calvo RC, Quevedo TS, Martinez PM, Sanchez OF, Martin d, V, et al. Radiografía de torax en la bronquiolitis: es siempre necesaria? *An Pediatr (Barc)* 2004 Sep;61(3):219-25.
- (222) Rushton AR. The role of the chest radiograph in the management of childhood asthma. *Clin Pediatr (Phila)* 1982 Jun;21(6):325-8.
- (223) Yong JH, Schuh S, Rashidi R, Vanderby S, Lau R, Laporte A, et al. A cost effectiveness analysis of omitting radiography in diagnosis of acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2009 Feb;44(2):122-7.
- (224) Bronchiolitis in children. NICE guidelines [NG9] Published date: June 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/chapter/1-Recommendations>. 2015.
- (225) Asociación Española de Pediatría. Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/A_S.E_PEDIATRIA_OK.pdf. 2004.
- (226) Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002 Dec;57(12):1078-85.
- (227) Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol* 2010 Apr;45(4):315-9.
- (228) Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008 Jun;20(3):272-8.
- (229) Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report* 2011 Jan 12;(32):1-14.

Bibliografía

- (230) Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001 Jan 1;183(1):16-22.
- (231) Damore D, Mansbach JM, Clark S, Ramundo M, Camargo CA, Jr. Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med* 2008 Oct;15(10):887-94.
- (232) Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2013 Jul;132(1):28-36.
- (233) Donlan M, Fontela PS, Puligandla PS. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2011 Aug;46(8):736-46.
- (234) Ganu SS, Gautam A, Wilkins B, Egan J. Increase in use of non-invasive ventilation for infants with severe bronchiolitis is associated with decline in intubation rates over a decade. *Intensive Care Med* 2012 Jul;38(7):1177-83.
- (235) Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Paediatr Respir Rev* 2009 Jun;10 Suppl 1:26-8.
- (236) Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, Floret D. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008 Sep;34(9):1608-14.
- (237) Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012 Sep;130(3):e492-e500.
- (238) Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008 Jan;93(1):45-7.
- (239) Bonillo PA, DiezDelgado RJ, Ortega MA, Infante MP, Jimenez LM, Batlles GJ, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el ImpactRSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000 Dec;53(6):527-32.
- (240) Lind I, Gill JH, Calabretta N, Polizzoto M. Clinical inquiries. What are hospital admission criteria for infants with bronchiolitis? *J Fam Pract* 2006 Jan;55(1):67-9.
- (241) Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991 Feb;145(2):151-5.
- (242) Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005189.
- (243) Gonzalez de DJ, Ochoa SC. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (IV): tratamiento de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2010 Apr;72(4):285.

Bibliografía

- (244) King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 Feb;158(2):127-37.
- (245) Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005 Apr;115(4):878-84.
- (246) Gonzalez de DJ, Ochoa SC. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)* 2010 Mar;72(3):221.
- (247) Aquino S, Giachetto G, Ferrari AM. Asma en el niño: motivos de hospitalización. *Arch. Pediatr. Urug.* [revista en la Internet]. 2001 Dic [citado 2015 Sep 25] ; 72(4): 262-265. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492001000400003&lng=es. 2005 Apr;115(4):878-84.
- (248) Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di SS, Vandini S, Silvestri M, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Ital J Pediatr* 2015;41:40.
- (249) Yeatts KB, Shy CM. Prevalence and consequences of asthma and wheezing in African-American and White adolescents. *J Adolesc Health* 2001 Nov;29(5):314-9.
- (250) Goodman DC, Fisher ES, Gittelsohn A, Chang CH, Fleming C. Why are children hospitalized? The role of non-clinical factors in pediatric hospitalizations. *Pediatrics* 1994 Jun;93(6 Pt 1):896-902.
- (251) Julious SA, Jain R, Mason S. Environmental triggers of hospital admissions for school-age children with asthma in two British cities. *Emerg Med J* 2012 Oct;29(10):844-5.
- (252) Qiu H, Yu IT, Tse LA, Chan EY, Wong TW, Tian L. Greater temperature variation within a day associated with increased emergency hospital admissions for asthma. *Sci Total Environ* 2015 Feb 1;505:508-13.
- (253) Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ Res* 2011 Apr;111(3):418-24.
- (254) Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr* 2002 Apr;56(4):293-7.
- (255) Julious SA, Osman LM, Jiwa M. Increases in asthma hospital admissions associated with the end of the summer vacation for school-age children with asthma in two cities from England and Scotland. *Public Health* 2007 Jun;121(6):482-4.
- (256) Colinas HJ, Rodriguez del CC, Gomez SP, Fierro UA, Muro TJ, Jimenez ME. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr* 1997 Feb;46(2):143-7.
- (257) Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003 Oct;131(2):867-72.

Bibliografía

- (258) Engelsvold DH, Oymar K. Hospital admissions for childhood asthma in Rogaland, Norway, from 1984 to 2000. *Acta Paediatr* 2003 May;92(5):610-6.
- (259) Macias CG, Mansbach JM, Fisher ES, Riederer M, Piedra PA, Sullivan AF, et al. Variability in inpatient management of children hospitalized with bronchiolitis. *Acad Pediatr* 2015 Jan;15(1):69-76.
- (260) British guideline on the management of asthma. En: SIGN [en línea] [consultado el 27/08/2015, actualizado en octubre de 2014]. Disponible en www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf. v 2013;6:CD004878.
- (261) Kao CC, See LC, Yan DC, Ou LS, Huang JL. Time trends and seasonal variations in hospital admissions for childhood asthma in Taiwan from 1990 to 1998. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001 Jun;19(2):63-8.
- (262) Vicendese D, Abramson MJ, Dharmage SC, Tang ML, Allen KJ, Erbas B. Trends in asthma readmissions among children and adolescents over time by age, gender and season. *J Asthma* 2014 Dec;51(10):1055-60.
- (263) Riese J, McCulloh RJ, Koehn KL, Alverson BK. Demographic factors associated with bronchiolitis readmission. *Hosp Pediatr* 2014 May;4(3):147-52.
- (264) Kemper AR, Kennedy EJ, Dechert RE, Saint S. Hospital readmission for bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2005 Jul;44(6):509-13.
- (265) Visitsunthorn N, Lilitwat W, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P. Factors affecting readmission for acute asthmatic attacks in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013 Jun;31(2):138-41.
- (266) Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005189.
- (267) Florin TA, Byczkowski T, Ruddy RM, Zorc JJ, Test M, Shah SS. Variation in the management of infants hospitalized for bronchiolitis persists after the 2006 American Academy of Pediatrics bronchiolitis guidelines. *J Pediatr* 2014 Oct;165(4):786-92.
- (268) Kenyon CC, Melvin PR, Chiang VW, Elliott MN, Schuster MA, Berry JG. Rehospitalization for childhood asthma: timing, variation, and opportunities for intervention. *J Pediatr* 2014 Feb;164(2):300-5.
- (269) Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics* 2008 Dec;122(6):1196-203.
- (270) Calvo C, Garcia-Garcia ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Perez-Brena P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Oct;26(10):904-8.
- (271) Langley JM, LeBlanc JC, Smith B, Wang EE. Increasing incidence of hospitalization for bronchiolitis among Canadian children, 1980-2000. *J Infect Dis* 2003 Dec 1;188(11):1764-7.

Bibliografía

- (272) Banerji A. High rates of hospitalisation for bronchiolitis in Inuit children on Baffin Island. *Int J Circumpolar Health* 2001 Aug;60(3):375-9.
- (273) Gonzalez GH, Garcia GF, Fernandez AJ, Izquierdo LB, Pino VA, Blanco QA. Estudio clinicoepidemiologico de la bronquiolitis aguda. *An Esp Pediatr* 2000 Dec;53(6):520-6.
- (274) Yorita KL, Holman RC, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, Forbes S, et al. Severe bronchiolitis and respiratory syncytial virus among young children in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Dec;26(12):1081-8.
- (275) Gonzalez de DJ, Ochoa SC. Estudio de variabilidad en el abordaje de la bronquiolitis aguda en España en relacion con la edad de los pacientes. *An Pediatr (Barc)* 2010 Jan;72(1):4-18.
- (276) Smolensky MH, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev* 2007 Aug 31;59(9-10):852-82.
- (277) Reinberg A, Gervais P, Levi F, Smolensky M, Del CL, Ugolini C. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Jan;81(1):51-62.
- (278) Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980 Oct;35(10):732-8.
- (279) Albertini M, Politano S, Berard E, Boutte P, Mariani R. Variation in peak expiratory flow of normal and asymptomatic asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1989;7(3):140-4.
- (280) Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol Int* 2009 Aug;26(6):1019-68.
- (281) Refinetti R, Lissen GC, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol Rhythm Res* 2007;38(4):275-325.
- (282) Regidor E. Fuentes de informacion de mortalidad y morbilidad. *Med Clin (Barc)* 1992 Jun 27;99(5):183-7.
- (283) Brosa M. La utilidad de la modelización clínico-económica en la Investigación de Resultados en Salud. En: Badia X, editor. *La investigación de resultados en salud*. Barcelona: Edimac, 2000: 119-136. 1992 Jun 27;99(5):183-7.
- (284) Gardner MJ. *Orden y sorpresa*. Madrid: Alianza, 1987: 22. 1992 Jun 27;99(5):183-7.
- (285) Ramalle GE. *Tendencias recientes en la mortalidad por cáncer en la Rioja, periodo 1.991 a 2.000*. Valladolid: Universidad de Valladolid. 2004. 2004.