



6º CONGRESO ARGENTINO DE PEDIATRIA GENERAL AMBULATORIA
19, 20 y 21 de noviembre de 2014
Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center

courtesy of www.pierre-auguste-renoir.org



Pierre-Auguste Renoir - The Complete Works

Quando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años?
¿Quién es un lactante sibilante?

Dra. Ana María C. Balanzat
Médica Pediatra Neumonóloga
Prof. Regular Adjunto de Pediatría UBA
Jefa de Departamento de Pediatría
Hospital de Clínicas "José de San Martín" UBA



*Cuando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

¿Tiene asma mi hijo de dos años? ¿Quién es un lactante sibilante?

Lactante sibilante

Asma en un niño de dos años

¿Lactante
sibilante?

¿Asma en
un niño de
dos años?

**Síntoma:
sibilancia recurrente**

**Diagnóstico de la
enfermedad "asma"**

**Diagnóstico
sindromático**

¿Confirmable?

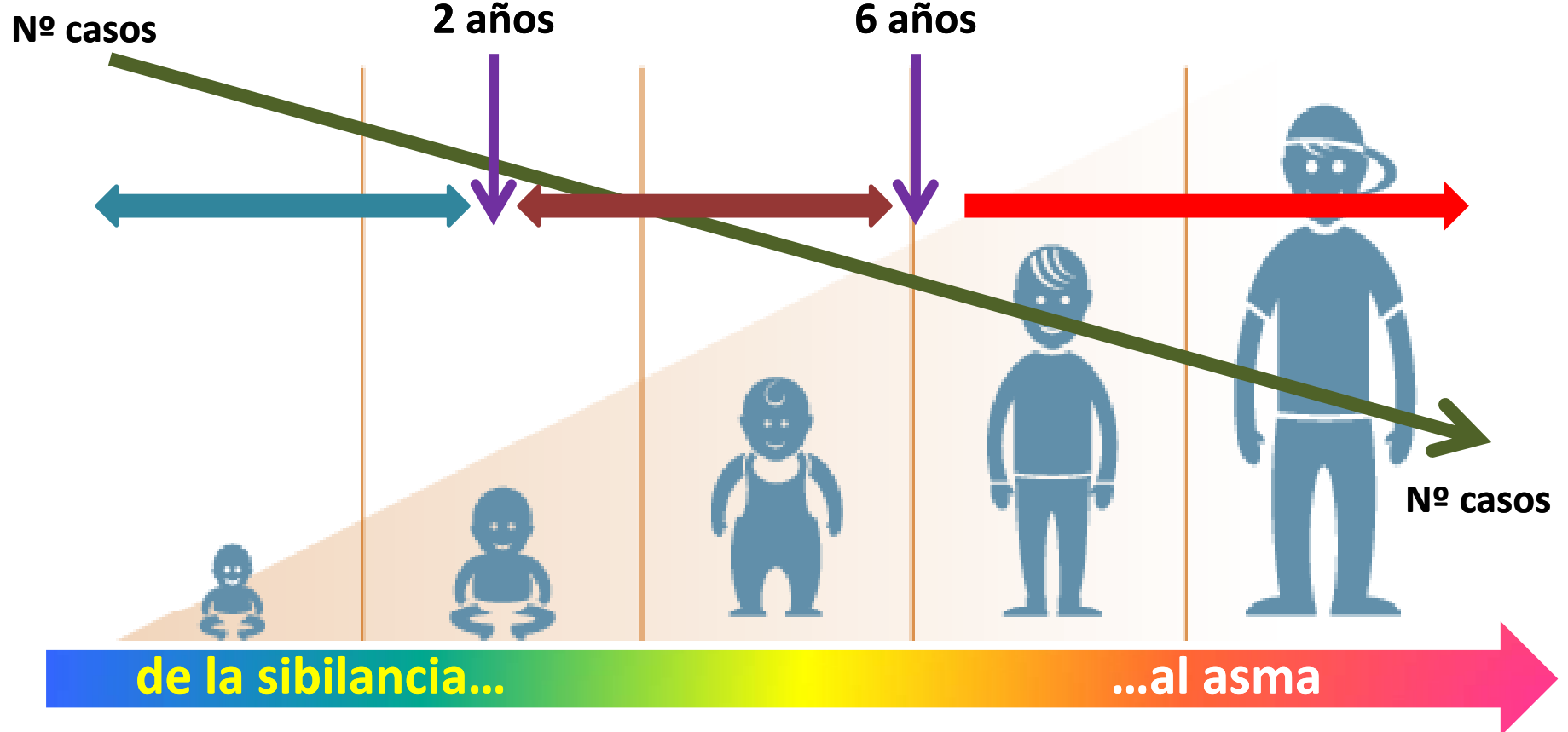


*Cuando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

Lactante sibilante

**¿Asma en niño
preescolar?**

Asma bronquial





*Quando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

Problemáticas....

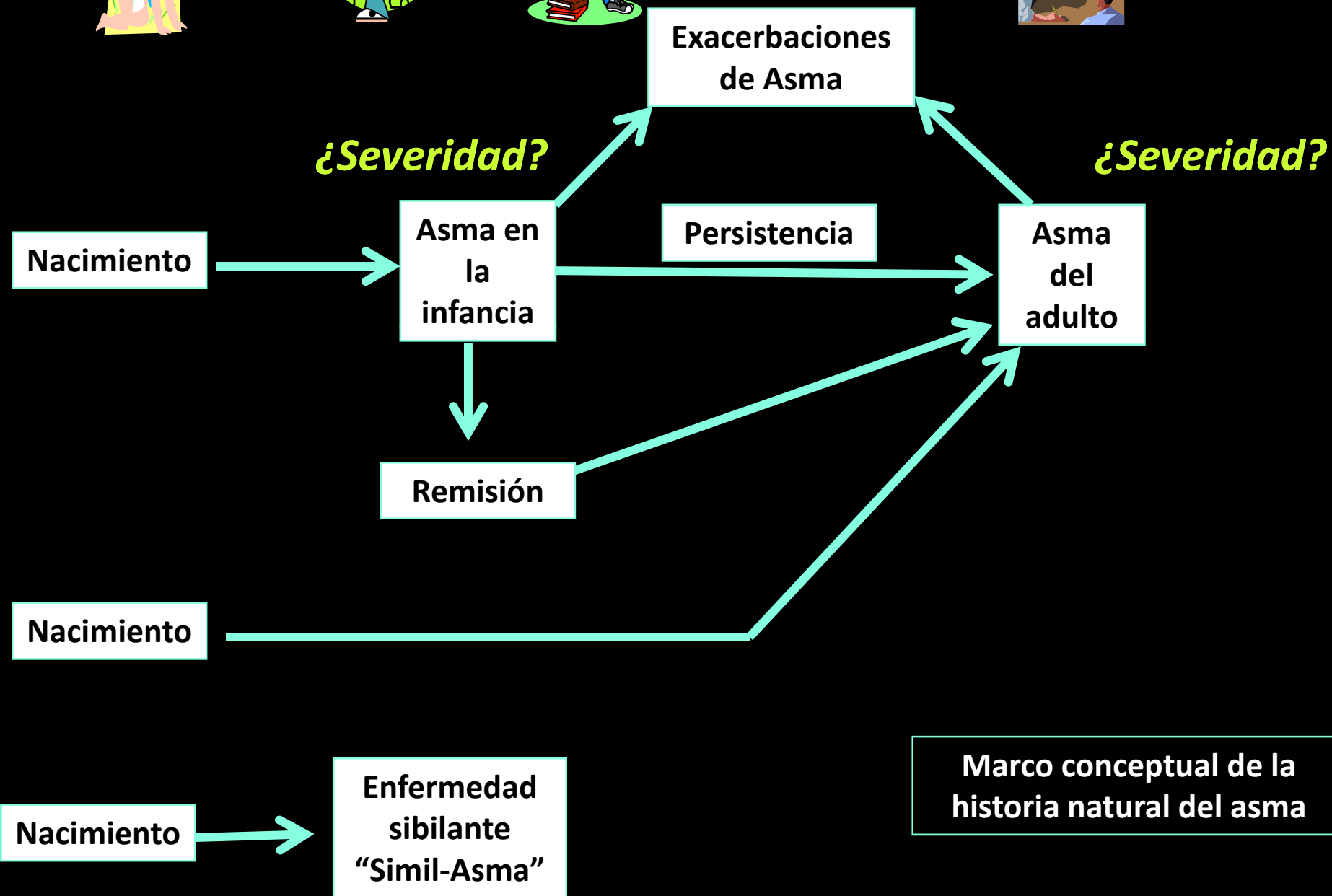
- ➔ **Diversos diagnósticos para un mismo síntoma**
- ➔ **Entidades clínicas similares**
- ➔ **Patologías coexistentes - “superpuestas”**
- ➔ **Definiciones no específicas**
- ➔ **Escasez de mediciones objetivas**
- ➔ **Diferencias de idiomas – vocablos**
- ➔ **Historia Clínica referida por la madre**



*Cuando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

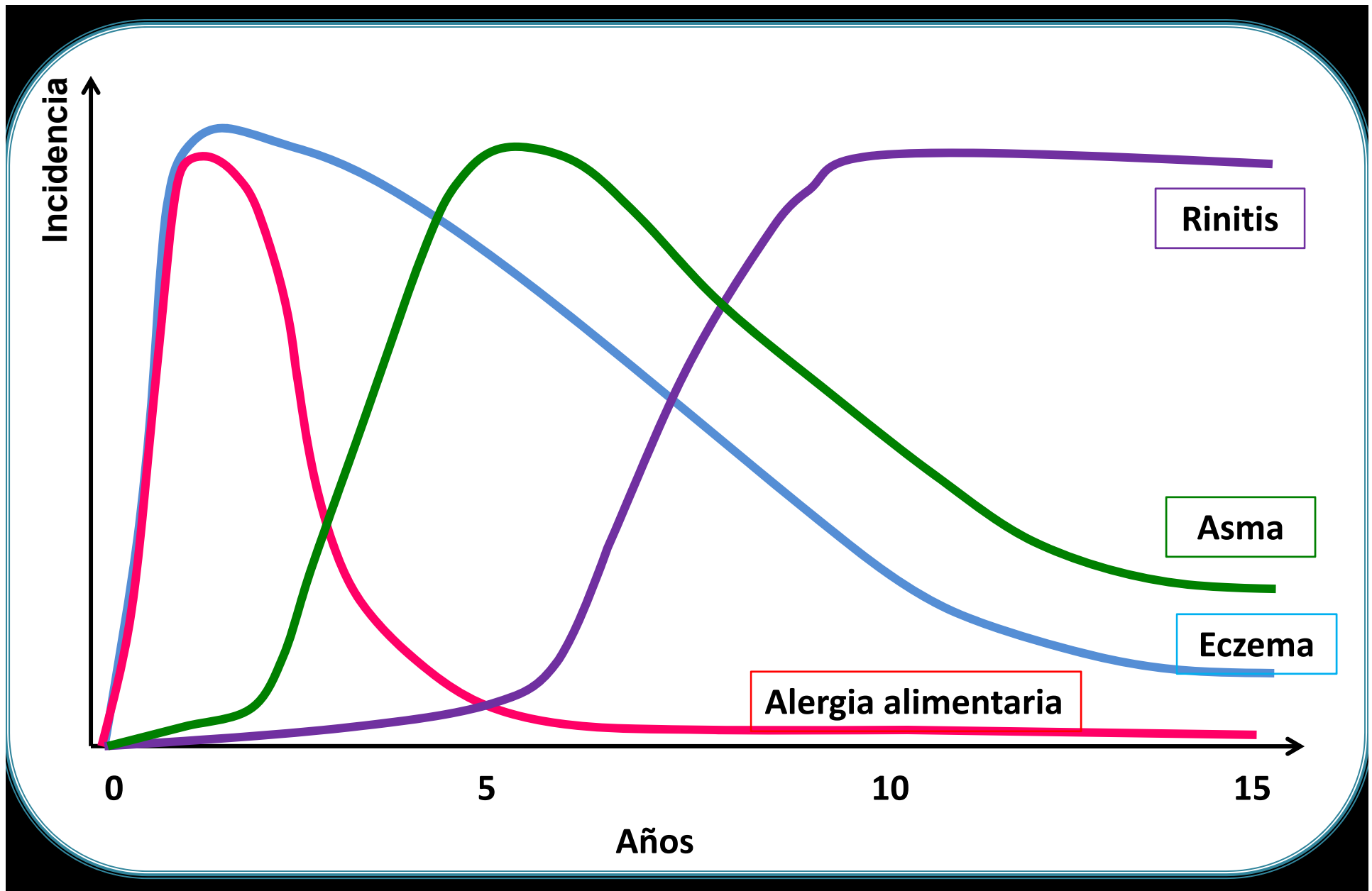
Problemáticas....

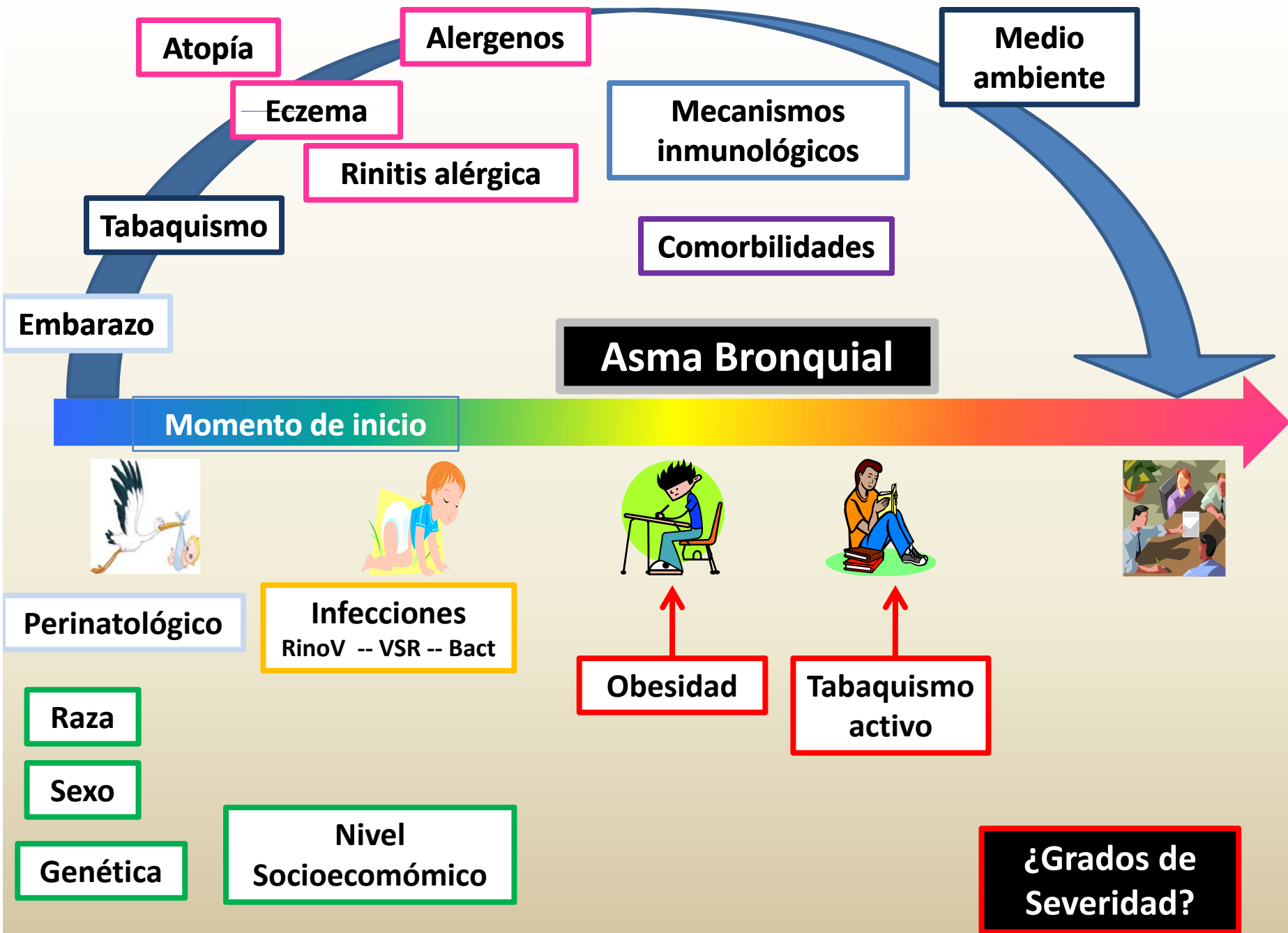
- ➔ **Alto % de hospitalizaciones y ambulatorio**
- ➔ **Falta de consensos (clasificación y terapéutica)**
- ➔ **Disensos en niveles de evidencias y opiniones de expertos**
- ➔ **“Herramientas diagnósticas específicas” solo para las otras enfermedades que “cursan con sibilancias”**



Allergic march: progression with age from eczema to asthma to rhinoconjunctivitis.

Barnetson RS -- BMJ 2002;324:1376;





Fenotipos en Asma



Birth cohorts in asthma and allergic diseases: Report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop *Clin Immunol 2014;133:1535-46*

Jean Bousquet, MD,^a James E. Gern, MD,^b Fernando D. Martinez, MD,^c Josep M. Anto, MD, PhD,^{d,e} Christine C. Johnson, PhD, MPH,^f Patrick G. Holt, ScD,^g Robert F. Lemanske, Jr, MD,^b Peter N. Le Souëf, MD,^h Robert S. Tepper, MD, PhD,ⁱ Erika R. M. von Mutius, MD, MSc,^j S. Hasan Arshad, DM,^k Leonard B. Bacharier, MD,^l Allan Becker, MD,^m Kathleen Belanger, PhD,^{n†} Anna Bergström, PhD,^o David I. Bernstein, MD,^p Michael D. Cabana, MD, MPH,^q Kecia N. Carroll, MD, MPH,^r Mario Castro, MD, MPH,^s Philip J. Cooper, PhD,^t Matthew W. Gillman, MD, SM,^u Diane R. Gold, MD, MPH,^v John Henderson, MD,^w Joachim Heinrich, PhD, MSc,^x Soo-Jong Hong, MD, PhD,^y Daniel J. Jackson, MD,^b Thomas Keil, MD, MSc,^z Anita L. Kozyrskyj, PhD,^{aa} Karin C. Lødrup Carlsen, MD, PhD,^{bb} Rachel L. Miller, MD,^{cc} Isabelle Momas, PhD,^{dd} Wayne J. Morgan, MD, CM,^{ee} Patricia Noel, PhD,^{ff} Dennis R. Ownby, MD,^{gg} Mariona Pinart, PhD,^d Patrick H. Ryan, PhD,^{hh} Julie M. Schwaninger, MS,ⁱⁱ Malcolm R. Sears, MB, ChB,^{jj} Angela Simpson, MD, PhD,^{kk} Henriette A. Smit, PhD,^{ll} Debra A. Stern, MS,^c Padmaja Subbarao, MD, MSc,^{mmm} Rudolf Valenta, MD,ⁿⁿ Xiaobin Wang, MD, MPH, ScD,^{oo} Scott T. Weiss, MD, MS,^{pp} Robert Wood, MD,^{qq} Anne L. Wright, PhD,^{rr} Rosalind J. Wright, MD, MPH,^{ss} Alkis Togias, MD,ⁱⁱ and Peter J. Gergen, MD, MPHⁱⁱ

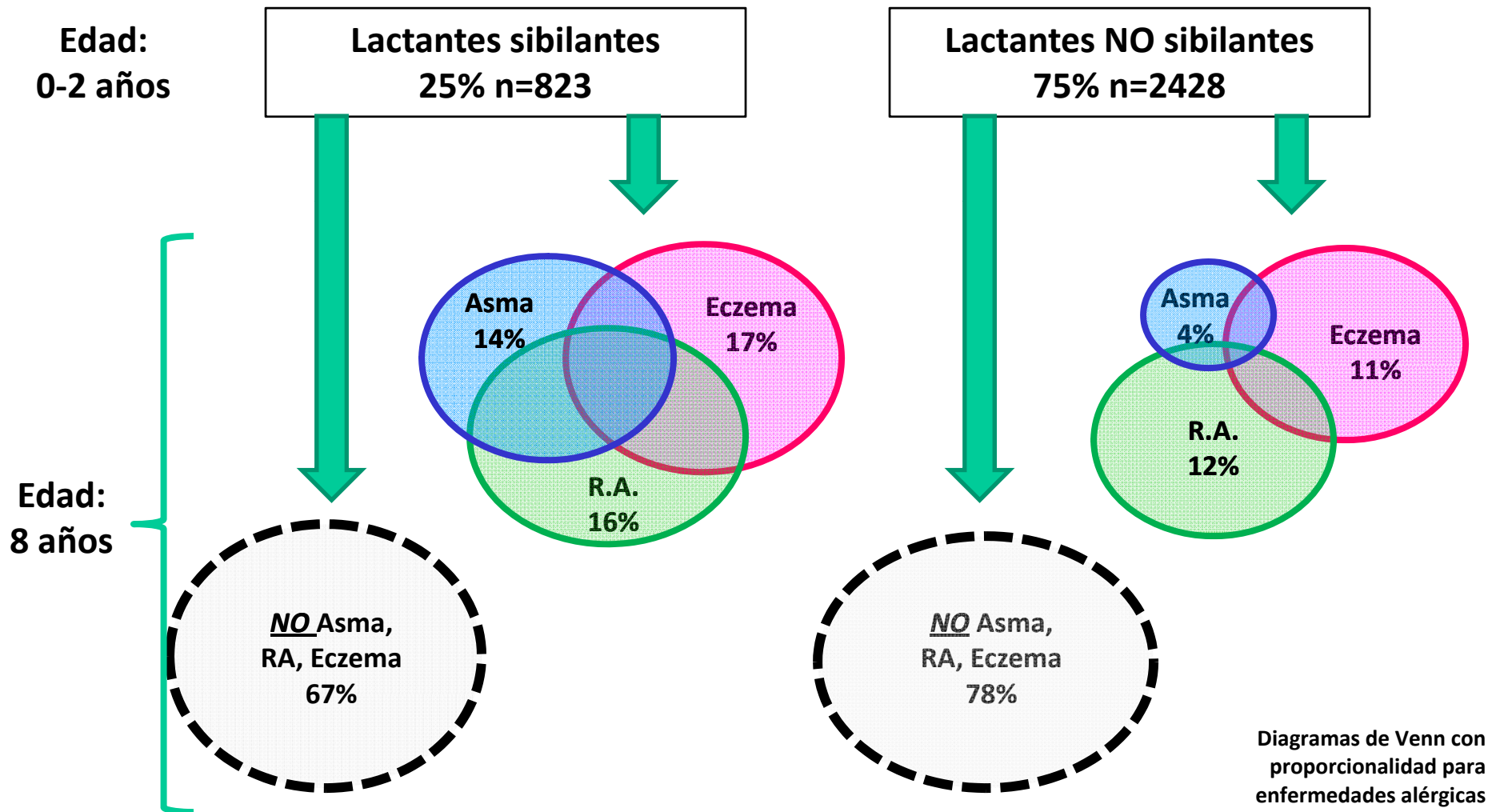
Selección: 43 de los 130 estudios de Cohorte desde nacimiento

Infant wheeze, comorbidities and school age asthma.

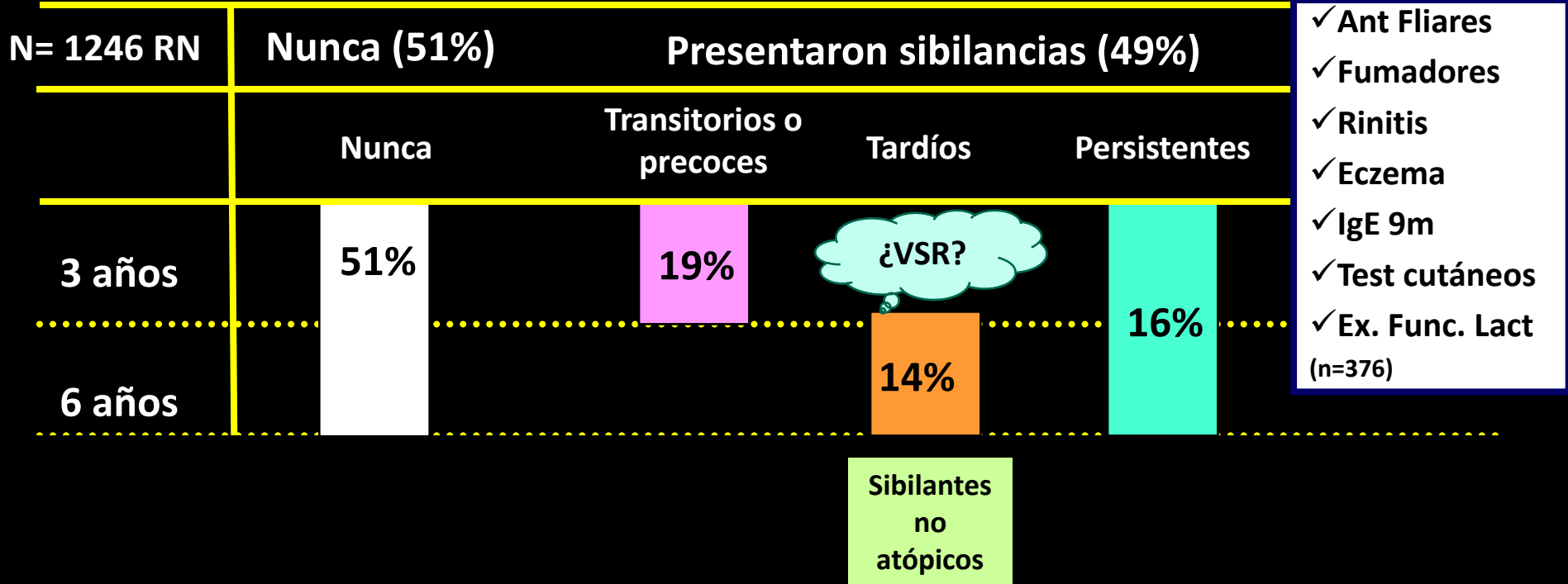
Neuman A, Bergström A, Gustafsson P et al. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25: 380–386.

Cohorte de BAMSE n=4086 (Suecia - Desde el nacimiento)

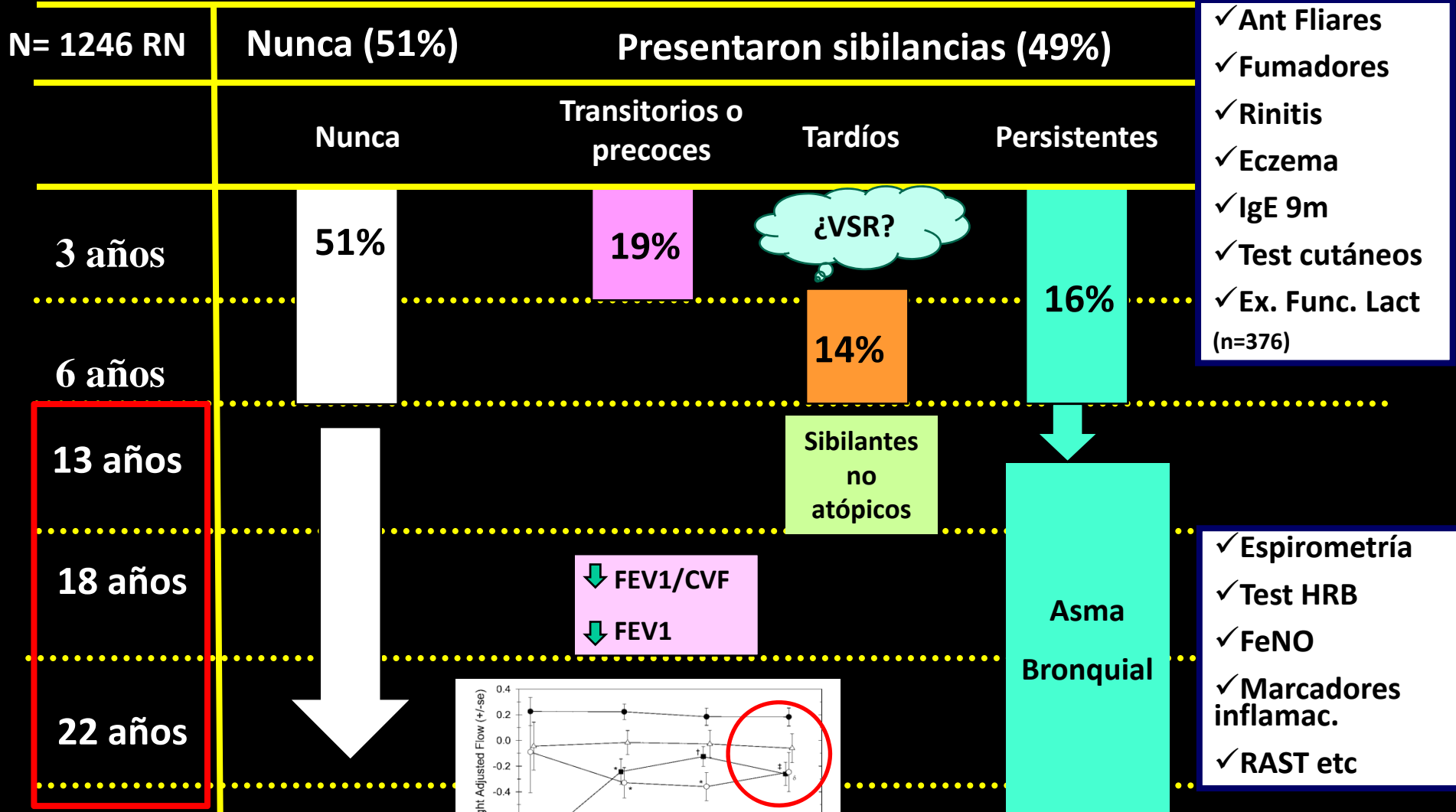
Seguimiento a los 1-2 y 8 años de edad (asma rinitis y eczema) (80% n=3251)



Cohorte de Tucson Martínez F NEJ 1995 -- Stern DA y col. Lancet 2007; 370: 758–64



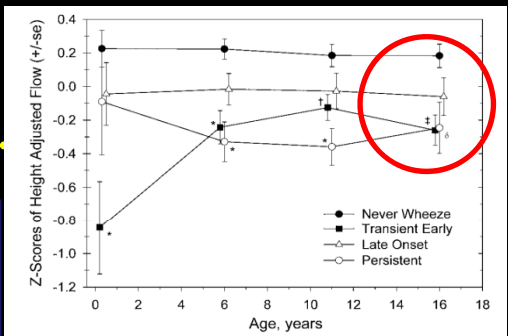
Cohorte de Tucson Martínez F NEJ 1995 -- Stern DA y col. Lancet 2007; 370: 758–64



- ✓ Ant Fliares
- ✓ Fumadores
- ✓ Rinitis
- ✓ Eczema
- ✓ IgE 9m
- ✓ Test cutáneos
- ✓ Ex. Func. Lact (n=376)

- ✓ Espirometría
- ✓ Test HRB
- ✓ FeNO
- ✓ Marcadores inflamac.
- ✓ RAST etc

Morgan WJ et al. AJRCMM 2005; 172:1253–1258.



Predicción de asma persistente – API



Asthma Predictive Index - API

Castro Rodríguez AJRCCM 2000 162:1403-6

Poder predecir asma en la infancia tardía en niños con sibilancias de inicio precoz

Lactantes con más de tres episodios de sibilancias al año durante los primeros tres años de vida más....

+ 1 de los 2 criterios
mayores

ó

+ 2 de los 3 criterios
menores

Ant. asma padres
Eczema

✓ Sensibilidad =16%
✓ Especificidad= 97%
✓ Valor predic. (+) =77%
✓ Valor predic. (+) = 77%

Eosinofilia \geq al 4%
Sibilancias sin virosis
Rinitis alérgica

Predicción de asma persistente – API



Asthma Predictive Index - API

Castro Rodríguez AJRCCM 2000 162:1403-6

Poder predecir asma en la infancia tardía en niños con sibilancias de inicio precoz

Lactantes con más de tres episodios de sibilancias al año durante los primeros tres años de vida más....

Índice positivo

Índice negativo

Probabilidad (%) de tener asma
77 % a los 6-8 años edad
50 % a los 11–13 años edad.

Probabilidad (%) de tener asma
10 % a los 6-8 años edad
15 % a los 11–13 años edad



***Cuando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?***

Infant wheeze: Is asthma a possibility? *Pattemore P.K. --- Journal of Paediatrics and Child Health 49 (2013) 991–994*

➔ **Lactantes: respuesta la B2 difícil de evidenciar**

➔ **Evaluar en exacerbación los cambios**

✓ Magnitud de las sibilancias

✓ FC y FR

✓ Distress respiratorio (tiraje, aleteo nasal)

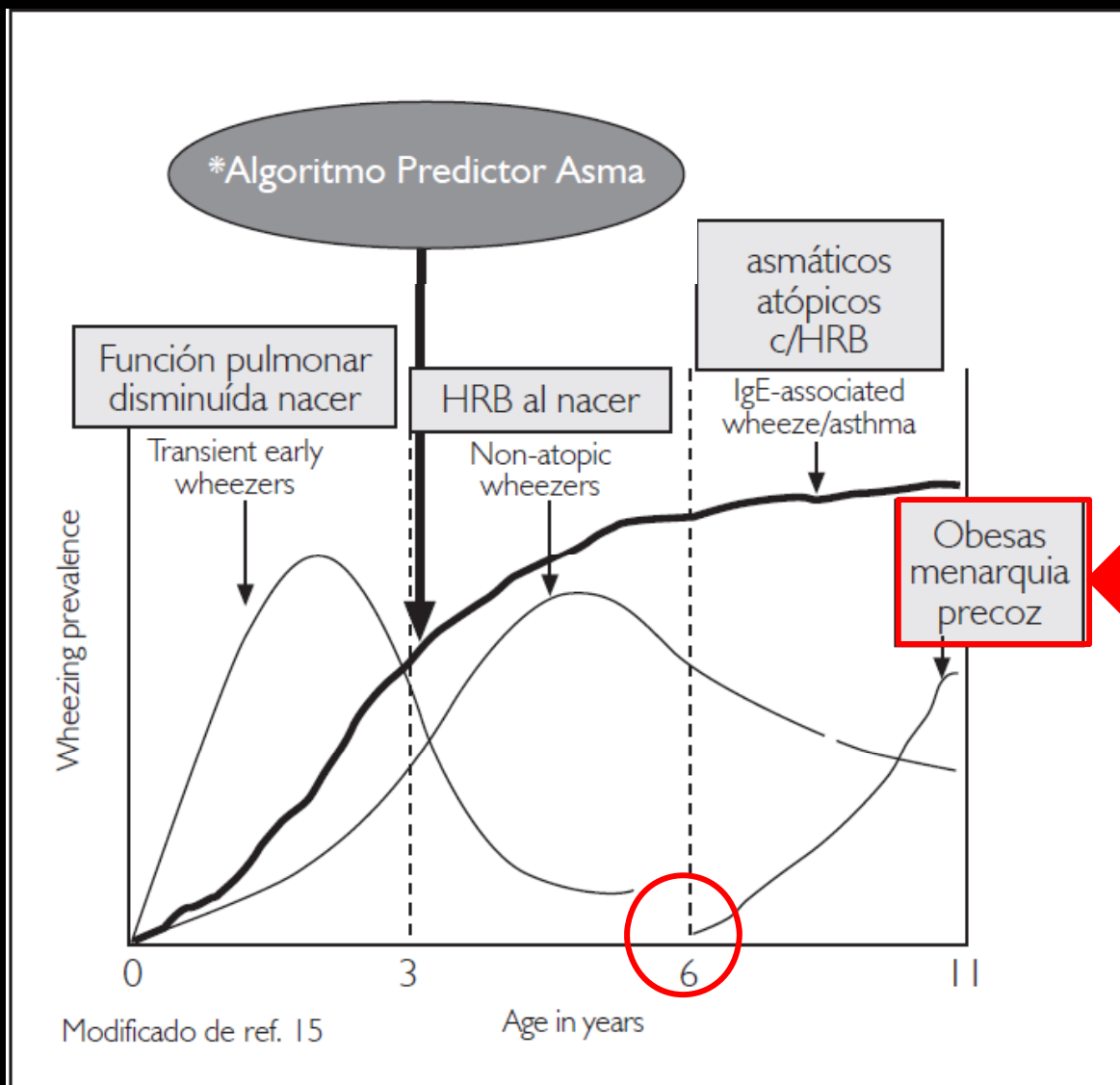
✓ Oximetría de pulso

➔ **Controversias: ¿Valor predictivo y correlación con factores de riesgo?**

Obesidad como factor de riesgo para la persistencia de sibilancias (de 6-16 años)

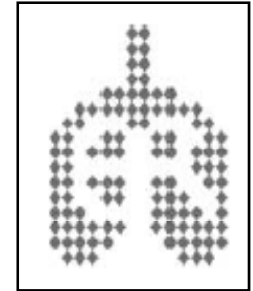
Obesidad como factor de riesgo para la persistencia de sibilancias desde los 6 hasta los 16 años de vida.

Guerra S, Wright AL, Morgan WJ et al
AJRCCM 2004;170:78-85.



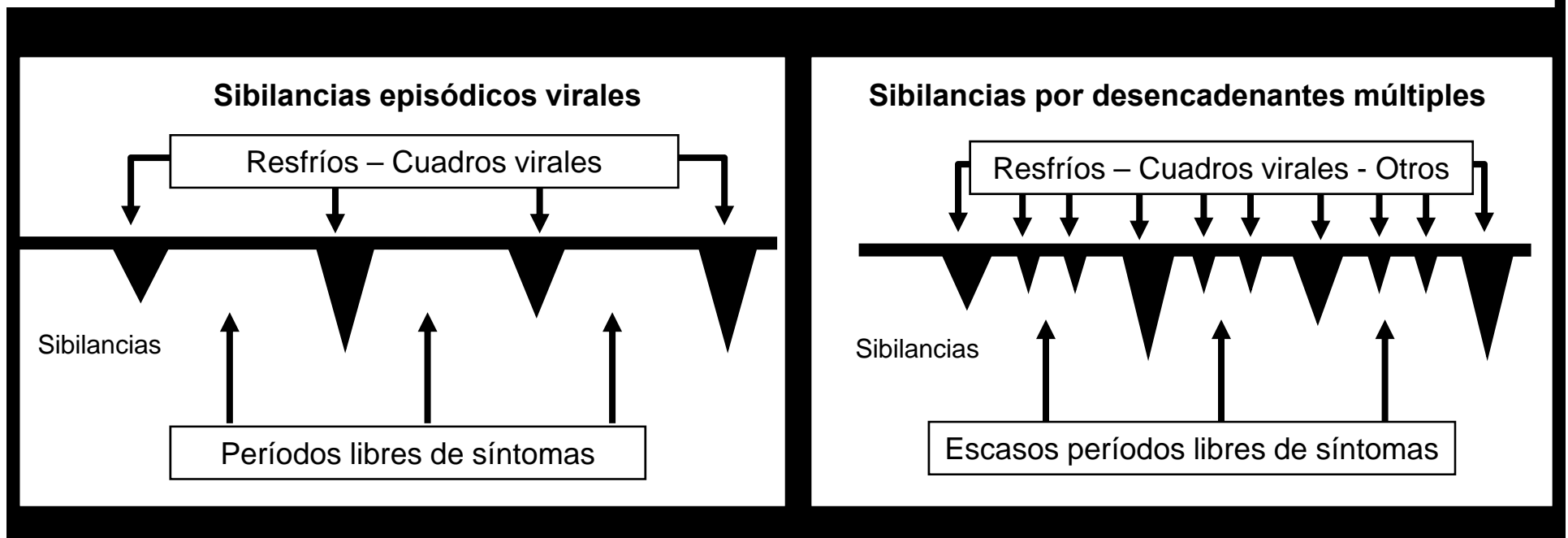
A > valor de IMC
↓
< remisión del asma
> Persistencia de asma

Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach

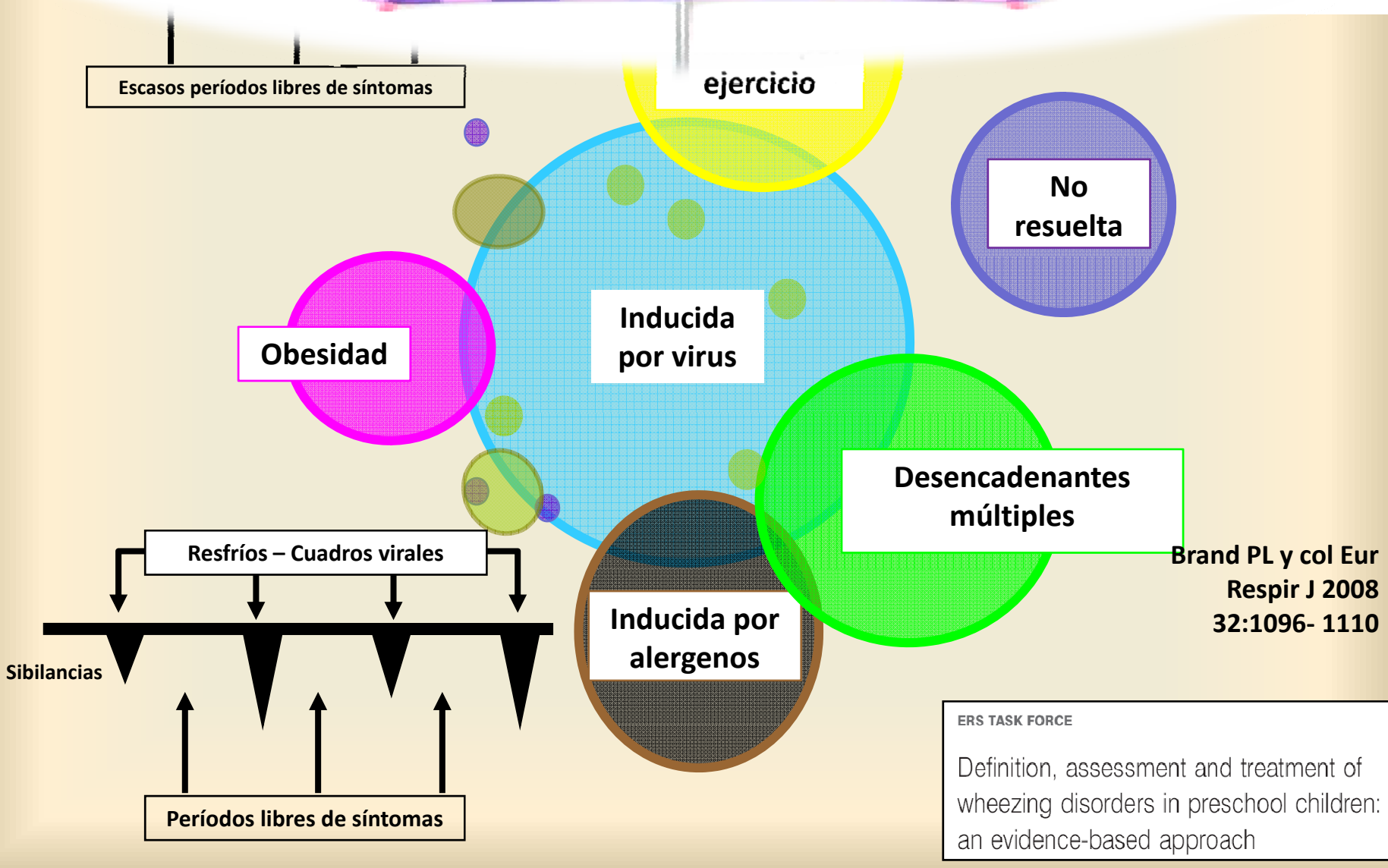


P.L.P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A.L. Boner, J.A. Castro-Rodriguez, A. Custovic, J. de Blic, J.C. de Jongste, E. Eber, M.L. Everard, U. Frey, M. Gappa, L. Garcia-Marcos, J. Grigg, W. Lenney, P. Le Souëf, S. McKenzie, P.J.F.M. Merkus, F. Midulla, J.Y. Paton, G. Piacentini, P. Pohunek, G.A. Rossi, P. Seddon, M. Silverman, P.D. Sly, S. Stick, A. Valiulis, W.M.C. van Aalderen, J.H. Wildhaber, G. Wennergren, N. Wilson, Z. Zivkovic and A. Bush

Eur Respir J
2008
32:1096-1110



¿Diferentes enfermedades con diferentes causas?

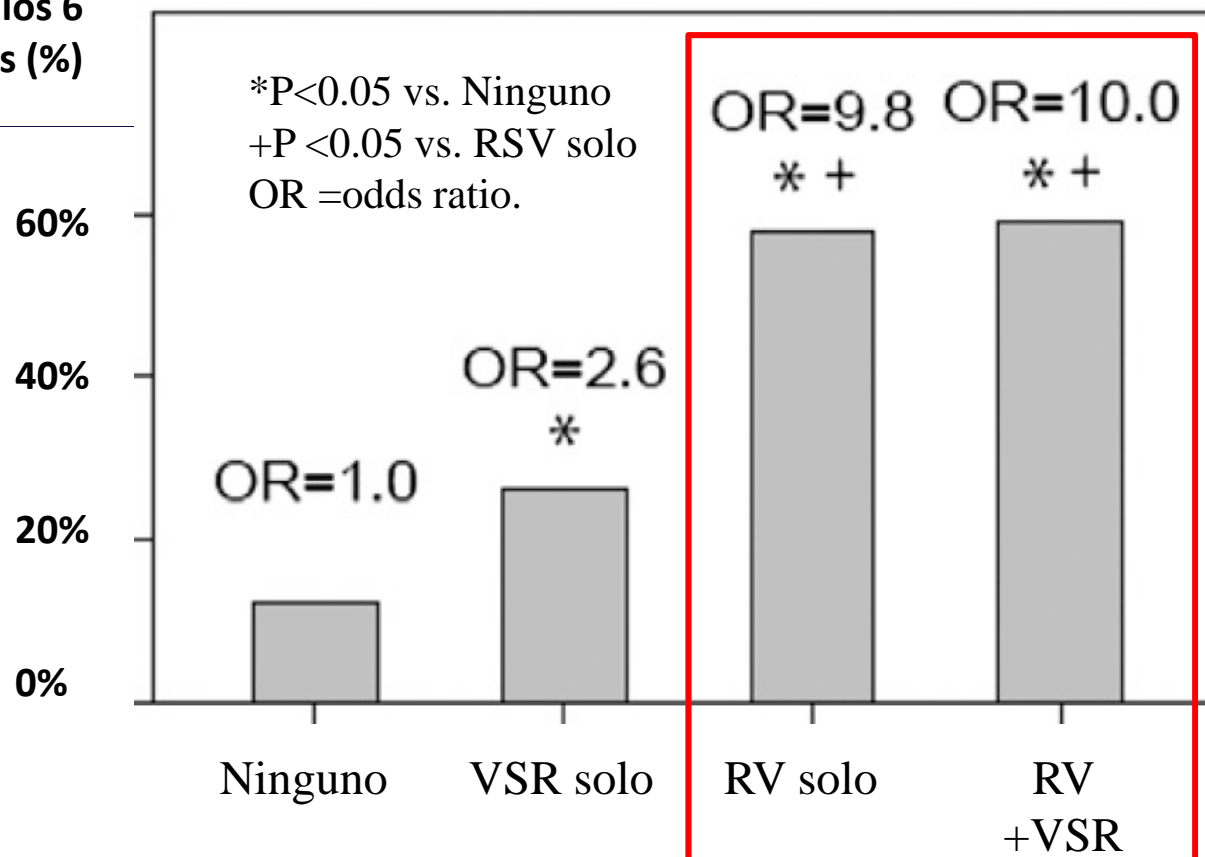


Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children

Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:667–672.

Daniel J. Jackson^{1,2}, Ronald E. Gangnon^{3,4}, Michael D. Evans³, Kathy A. Roberg¹, Elizabeth L. Anderson¹, Tressa E. Pappas¹, Magnolia C. Printz¹, Wai-Ming Lee¹, Peter A. Shults⁵, Erik Reisdorf⁵, Kirsten T. Carlson-Dakes¹, Lisa P. Salazar¹, Douglas F. DaSilva¹, Christopher J. Tisler¹, James E. Gern¹, and Robert F. Lemanske, Jr.^{1,2}

Asma a los 6 años (%)



Etiología viral de la enfermedad sibilante (0-3 años de edad)

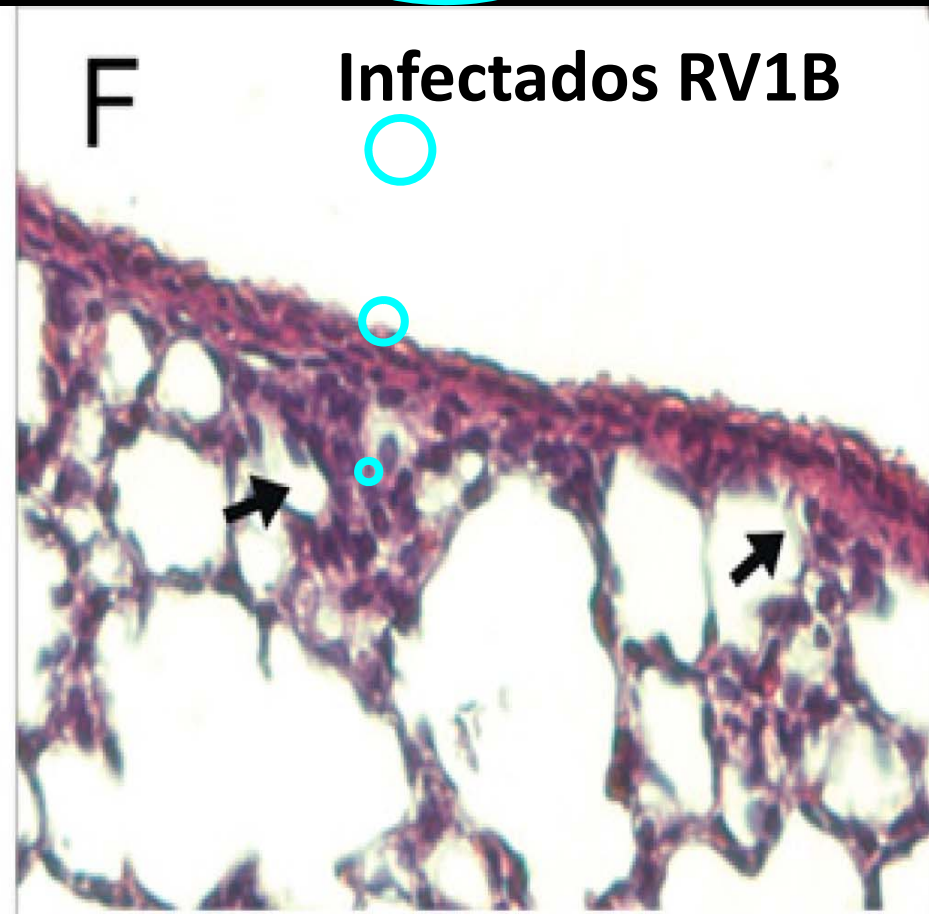
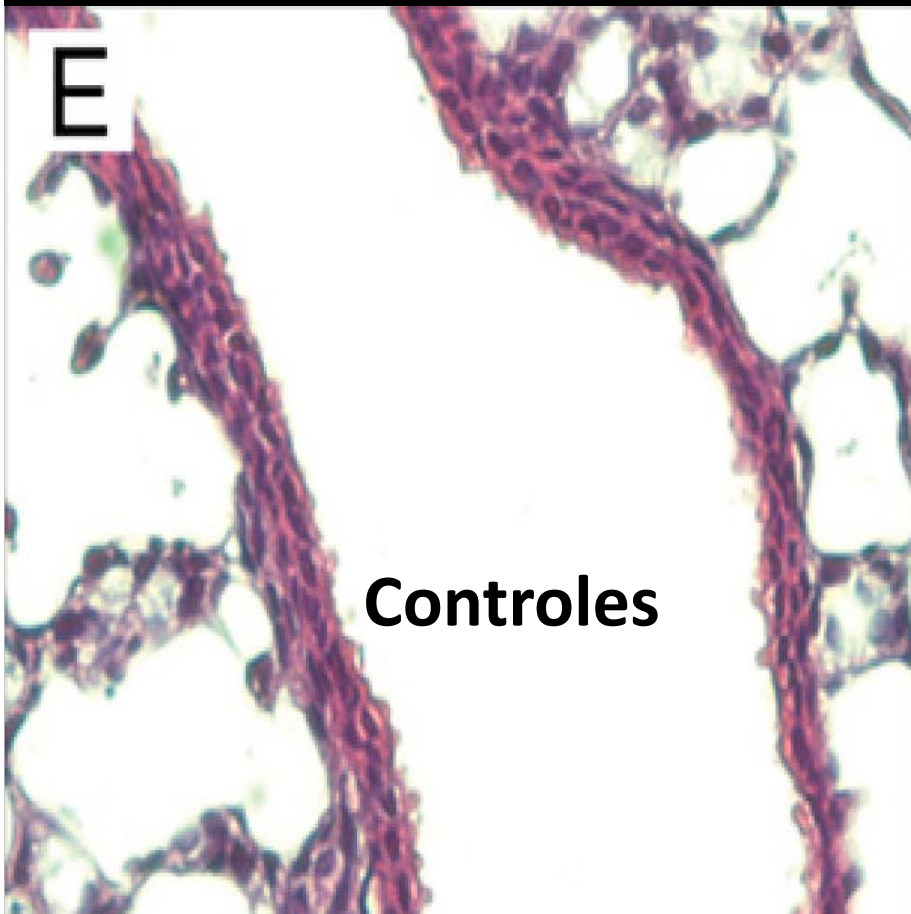
CL:
Analizando agentes etiológicos de las infecciones virales que causaron sibilancias en niños ≤ 3 años, las causadas por rinovirus fueron fuertes predictoras de asma a los 6 años

Neonatal Rhinovirus Infection Induces Mucous Metaplasia and Airways Hyperresponsiveness

Schneider D et al, *The Journal of Immunology*, 2012, 188: 2894–2904.

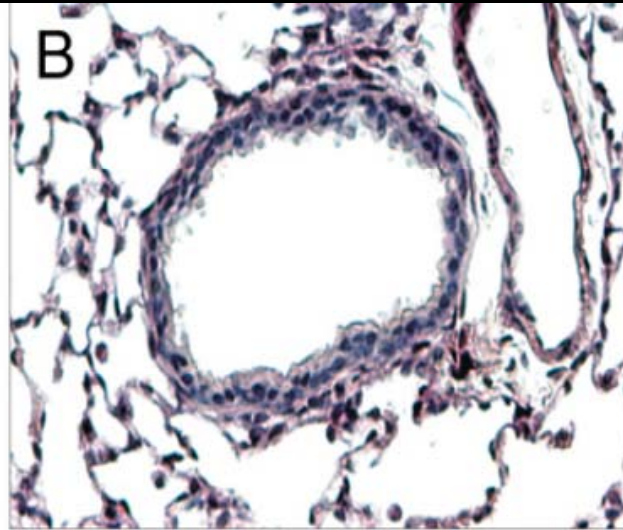
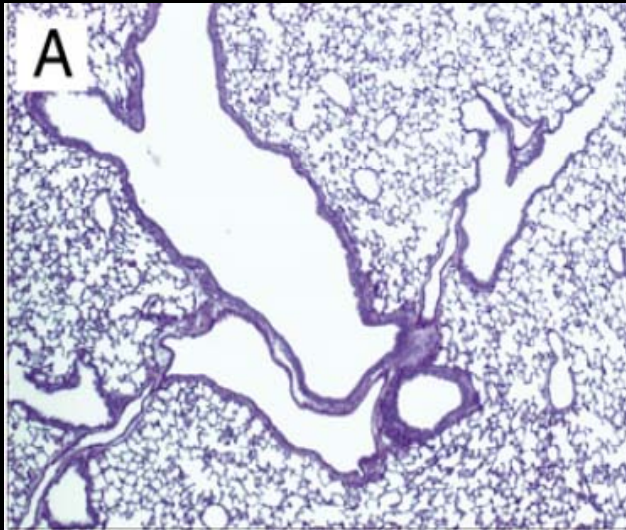
- Ratones inoculados con RV1B
- Control a los 7, 28 y 35 días post infección
- Intervención terapéutica (anti-IL-13)
- OVA sensibilización y provocación alérgica
- *Evaluaciones periódicas de la inflamación, función pulmonar, histopatología*

**RV induce
inflamación precoz en
las VA de los ratones**



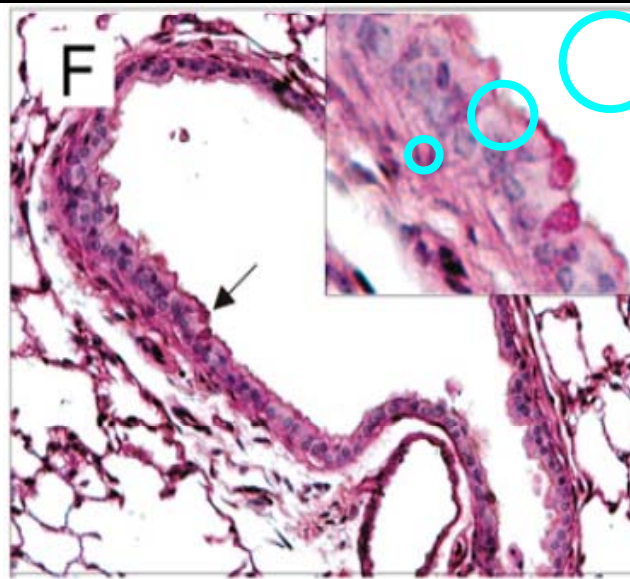
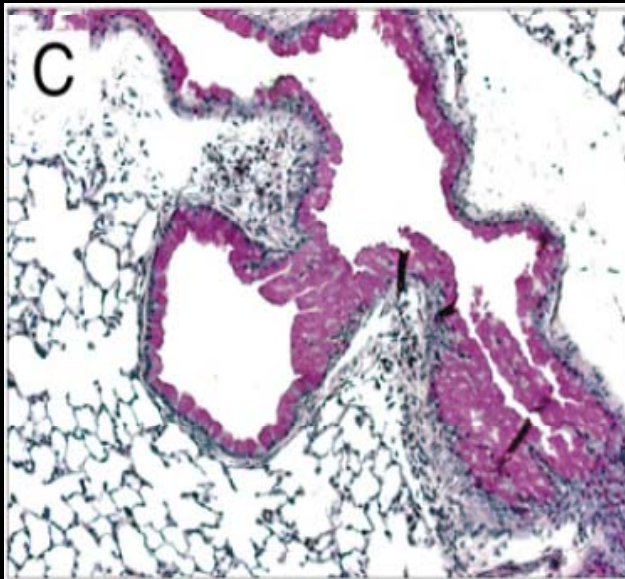
Neonatal Rhinovirus Infection Induces Mucous Metaplasia and Airways Hyperresponsiveness

Schneider D et al, The Journal of Immunology, 2012, 188: 2894–2904.



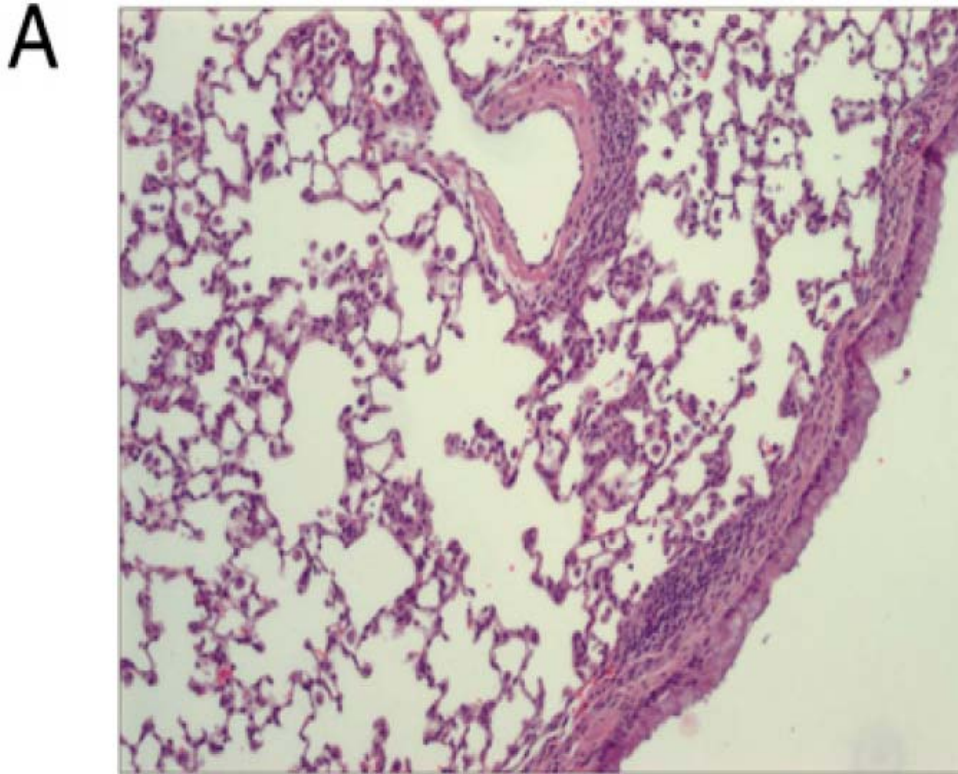
Controles

**RV induce
inflamación
e HRH
persistente
(35d)**

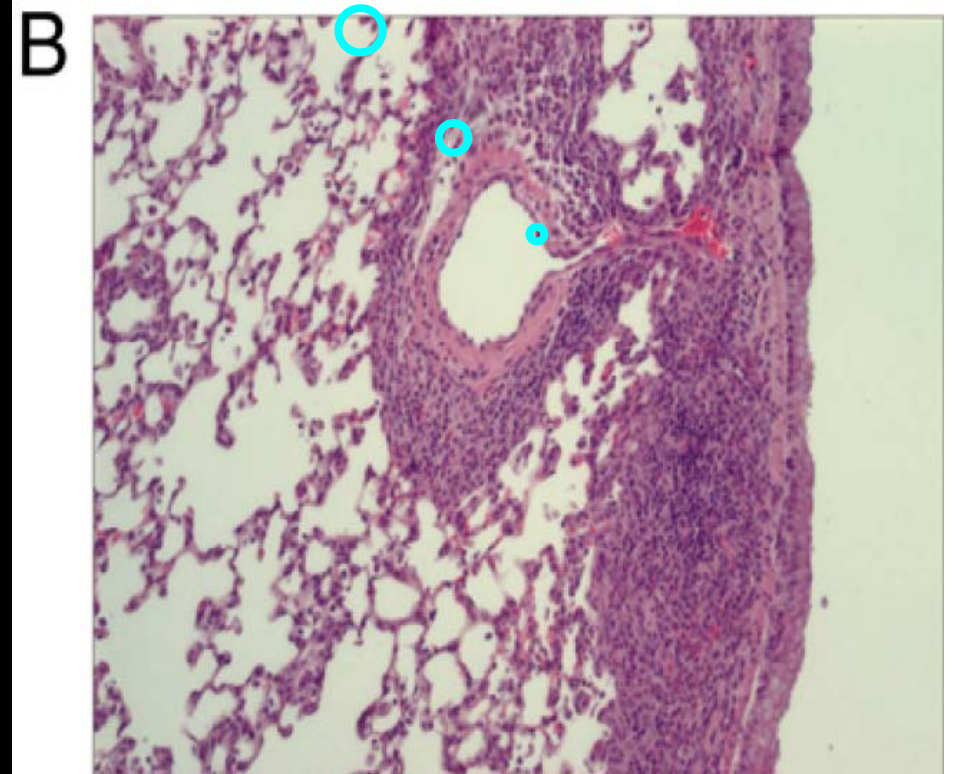


Infectados RV1B

Mayor daño en infectados (RV)
y sensibilizados (OVA)



Controles sensibilizados

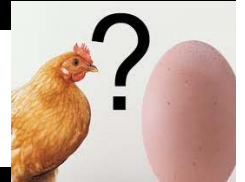


Infectados RV y sensibilizados

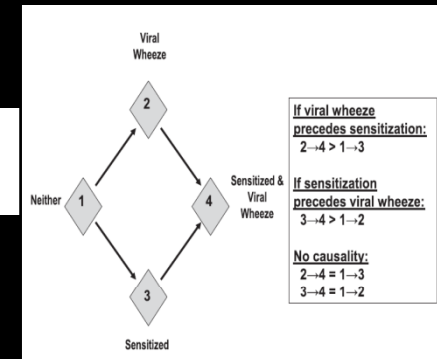
Evidence for a Causal Relationship between Allergic Sensitization and Rhinovirus Wheezing in Early Life

Jackson DJ et al Am J Respir Crit Care Med Vol 185, Iss. 3, pp 281–285, Feb 1, 2012

➔ Modelo longitudinal en 4 estadíos para correlacionar sensibilización alérgica y sibilancias de causa viral



➔ COAST Study -- 285 niños API (+)



➔ Virologico ante cualquier cuadro IRA: (HRVs, enterovirus, adenovirus, influenza, parainfluenza, coronavirus, RSV, metapneumovirus, y bocavirus)

➔ RAST anual de desde el 1er año de edad. (perro, gato, Dermatof. farinae, pteryinissonus, Alternaria, cucaracha, ambrosia, abedul y pasto)

Evidence for a Causal Relationship between Allergic Sensitization and Rhinovirus Wheezing in Early Life

Jackson DJ et al Am J Respir Crit Care Med Vol 185, Iss. 3, pp 281–285, Feb 1, 2012

Resultados:

- ➔ Niños ya sensibilizados con aero-alergenos tienen mayor riesgo de sibilar ante cuadros virales (HR) 1.9; 95% CI, 1.2–3.1
- ➔ Sensibilización alérgica previa → mayor riesgo de enfermedad sibilante con *Rinovirus* (no con VSR)
- ➔ Cuadros de sibilancias asociadas a virus no incrementan el riesgo de sensibilización posterior (HR) 0.76; 95% CI, 0.5–1.1
- ➔ **La sensibilización alérgica previa**
 - ↳ **infección viral de mayor severidad**

The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme

THORAX

Mitchell EA et al and the ISAAC Phase Three Study Group* -- Thorax 2012;67:941-949



Población

- ✓ Grupo 6-7a.: 220.407 niños -- 75 centros -- 32 países
- ✓ Grupo 13-14a.: 350.654 adolescentes -- 118 centros -- 53 países (incluye Argentina)

Tabaquismo paterno y materno se asoció con:



➔ Mayor riesgo de para ambos grupos:

- ✓ asma (↑ ↑ ↑ ↑)
- ✓ Eczema (↑ ↑)
- ✓ Rinoconjunctivitis (↑ ↑)

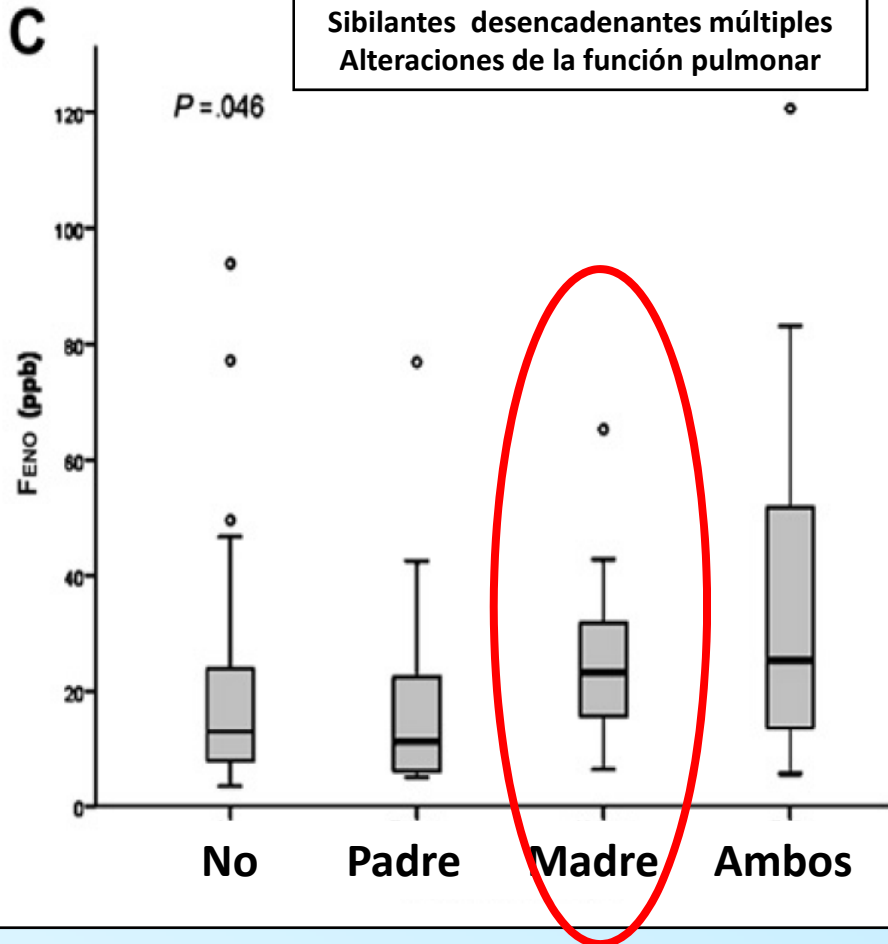


➔ Mayor ORs para tabaquismo materno

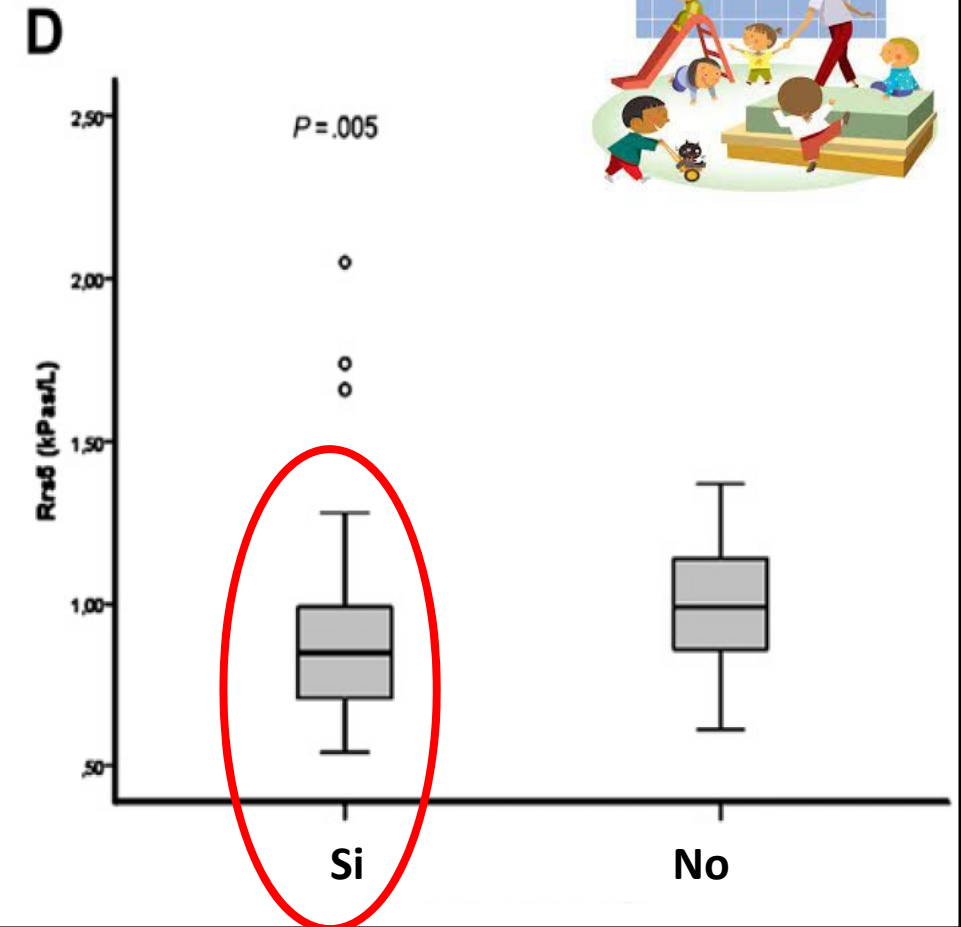
Maternal smoking affects lung function and airway inflammation in young children with multiple-trigger wheeze

Kalliola S, Pelkonen AS, Pekka Malmberg L et al. Helsinki and Turku, Finland -- *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:730-5

N: 105 --- 3-7 años edad
Sibilantes desencadenantes múltiples
Alteraciones de la función pulmonar



FeNO vs tabaquismo familiar



Resistencia V.A. vs tabaquismo materno



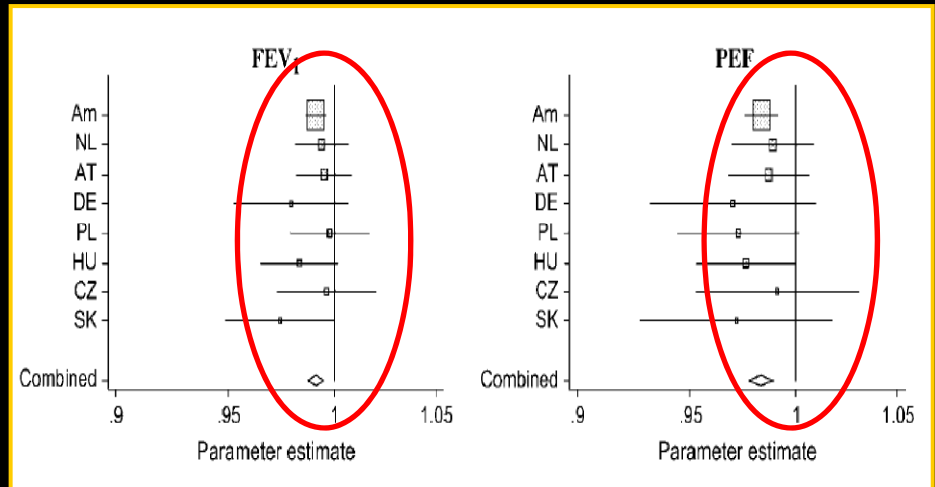
Efectos en la Func. Pul. de niños expuestos al tabaco

20,000 niños --- edad: 6–12 años 9 países
(Europa y América del Norte)

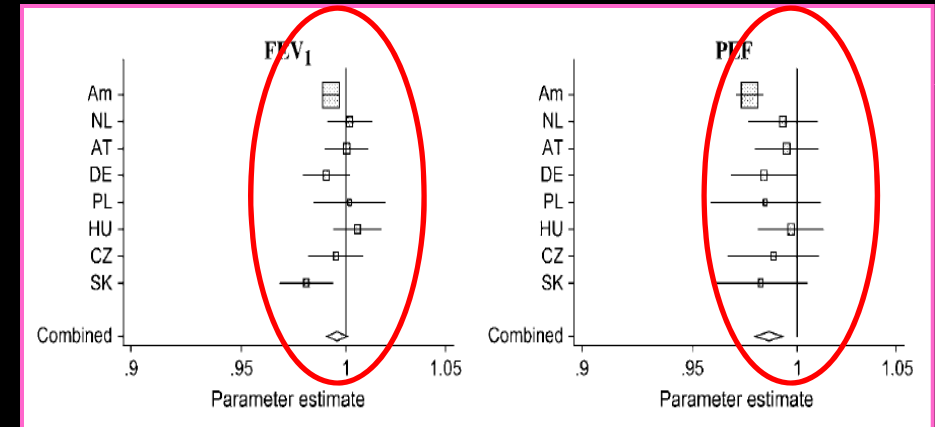
Moshammer H et al *Am J Respir Crit Care Med* 173 2006



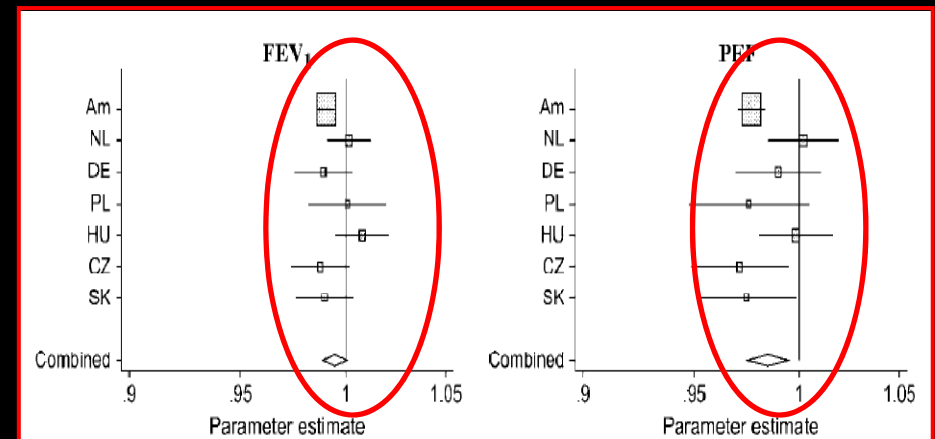
Durante el embarazo



Durante los dos primeros años de vida



En el momento del estudio



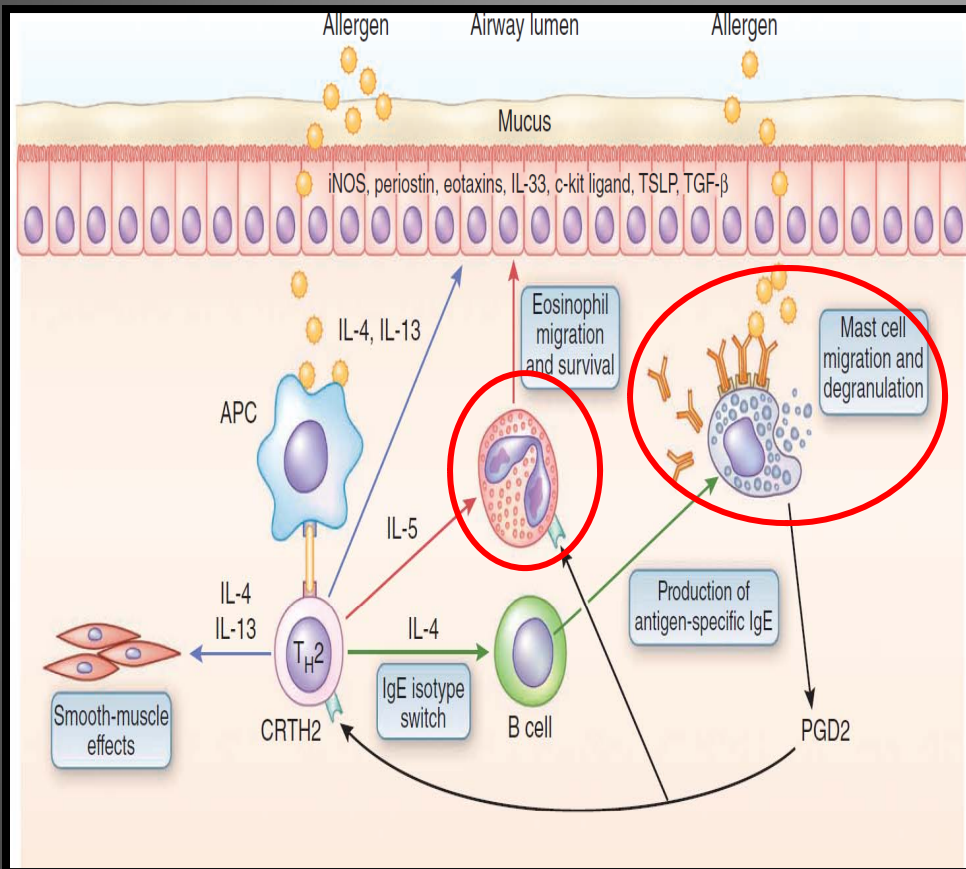
Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches

Sally E Wenzel -- Nature Medicine 18:5 2012



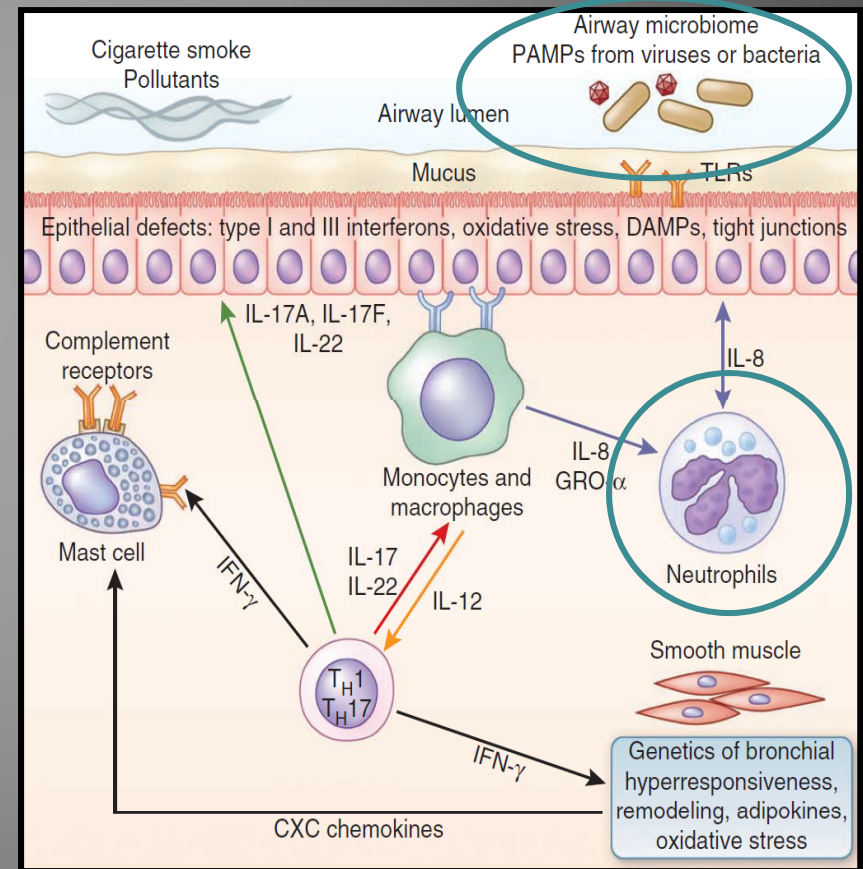
Procesos inmunológicos involucrados

Asma Tipo Th2



Inflamación Eosinofílica – Mastocitos - IgE

Asma Tipo NO Th2



Inflamación Neutrófilica - Infecciones

Polygenic risk and the development and course of asthma: an analysis of data from a four-decade longitudinal study (Dunedin Birth Cohort)

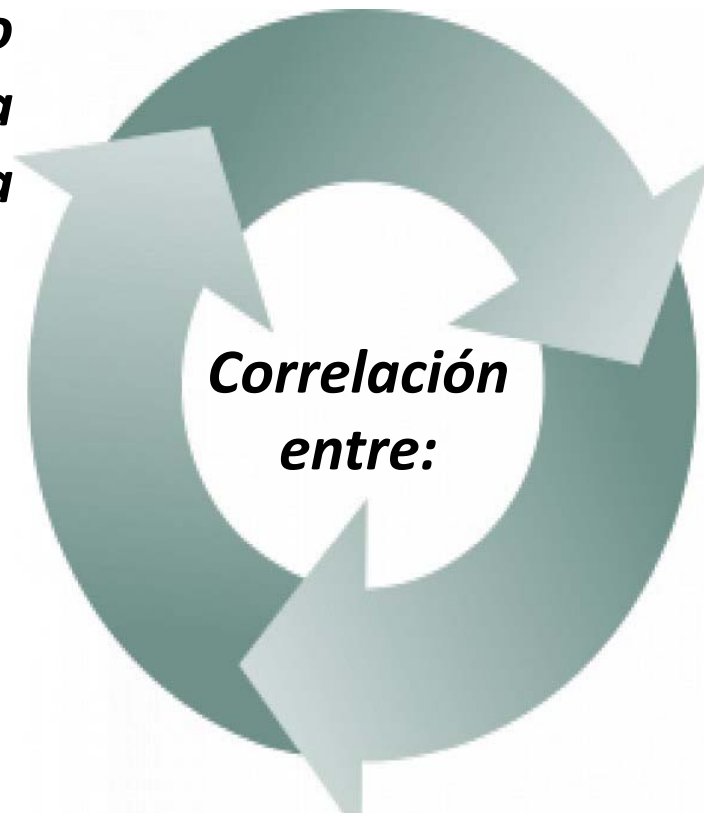
Belsky DW, Sears MR, Hancox RJ et al. Lancet Respir Med 2013; 1: 453–61

GWAS (Genome-Wide Association Studies)

Descripción de variantes genéticas que predisponen individuos al asma

Escala de riesgo genética para asma

Desarrollo de asma



✓ 880/1037

✓ Cohorte Dunedin

Multidisciplinary Health and

Development Study.

Correlación Positiva con:

✓ Inicio precoz

✓ Persistencia

✓ Atopía

✓ HRB

✓ Reversibilidad Flujo aéreo

✓ Ausentismo escolar /laboral

✓ Hospitalizaciones por asma

Características biológicas asma

Polygenic risk and the development and course of asthma: an analysis of data from a four-decade longitudinal study (Dunedin Birth Cohort)

Belsky DW, Sears MR, Hancox RJ et al. Lancet Respir Med 2013; 1: 453–61

¿Persistencia

¿Tipo de fenotipo?

¿Severidad?

¿Déficit Fun. Pulmonar?

¿Remisión?



¿Genética?

Formas sintomatológicas en niños \leq en 5 años



Cuadros clínicos

Puede modificarse con el curso del tiempo

	↓	↓	↓
Síntomas (tos, sibilancias, SDR)	Menos de 10 días	Más de 10 días	Mas de 10 días
Frecuencia	2-3 x año	> de 3 x año Episodios severos Empeora de noche	> de 3 x año Episodios severos Empeora de noche
Inter crisis	Asintomático	Tos, sibilancias o SDR ocasional	Tos, sibilancias o SDR (juego o risa)
Otros			Atopía Ant. fliares de asma



Cuando los cuadros respiratorios se repiten...

¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?

Clasificaciones

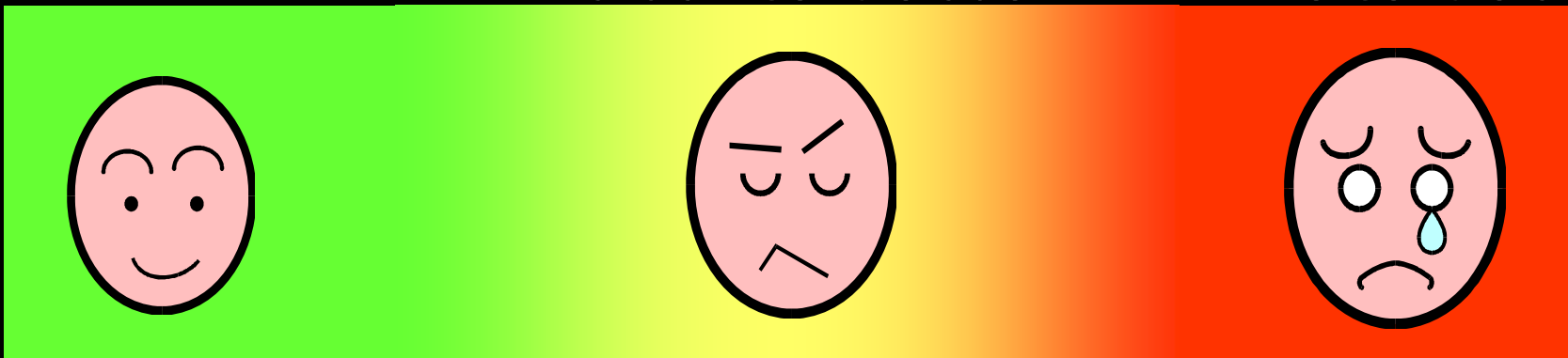
Grado de control



Controlado

Parcial^{te} Controlado

No Controlado



**Evaluar dar la
menor cantidad
de medicación
posible**

**Adaptar el plan
de Ttto para
lograr mejor
control**

**Incrementar
hasta lograr el
control**

***¿Podemos hablar
de asma en un
niño de 2 años?***





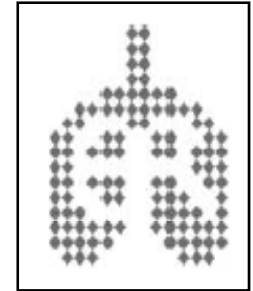
*Quando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

Infant wheeze: Is asthma a possibility? *Pattemore P.K. --- Journal of Paediatrics and Child Health 49 (2013) 991–994*



**“Probablemente no exista otra
condición médica tan frecuente en la
cual una definición precisa sea tan
difícil de alcanzar”**

Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach



P.L.P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A.L. Boner, J.A. Castro-Rodriguez, A. Custovic, J. de Blic, J.C. de Jongste, E. Eber, M.L. Everard, U. Frey, M. Gappa, L. Garcia-Marcos, J. Grigg, W. Lenney, P. Le Souëf, S. McKenzie, P.J.F.M. Merkus, F. Midulla, J.Y. Paton, G. Piacentini, P. Pohunek, G.A. Rossi, P. Seddon, M. Silverman, P.D. Sly, S. Stick, A. Valiulis, W.M.C. van Aalderen, J.H. Wildhaber, G. Wennergren, N. Wilson, Z. Zivkovic and A. Bush

Eur Respir J
2008
32:1096-1110

**Los autores acuerdan no usar el término
“asma” para cuadros sibilantes en los
preescolares” por no disponer de
suficientes evidencias patofisiológicas
que lo relacionen con el asma del niño o
del adulto**

Diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger



GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014

This slide set is restricted for academic and educational purposes only. Use of the slide set, or of individual slides, for commercial or promotional purposes requires approval from GINA.



Cuando los cuadros respiratorios se repiten...

¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?

Pediatric Pulmonology 46:1–17 (2011)

Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger

Soren Erik Pedersen,^{1*} Suzanne S. Hurd,² Robert F. Lemanske Jr.,³ Allan Becker,⁴
Heather J. Zar,⁵ Peter D. Sly,⁶ Manuel Soto-Quiroz,⁷
Gary Wong,⁸ and Eric D. Bateman⁹



GEMA 2009

Tabla 5.2 Tratamiento escalonado del asma en función del nivel
de control en el niño menor de 3 años

Idem Guías Británicas, NAEP etc....



*Quando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

¿Tiene asma mi hijo de dos años?

“NO”

“SI”

“NI”

“Si pero no”

“No pero si”



*Cuando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

¿Tiene asma mi hijo de dos años?

“NO”

- ➔ **Diagnóstico no confirmado**
- ➔ **No puede hacer espirometría**
- ➔ **Respuesta la $\beta 2$ no medible**
- ➔ **Múltiples diagnósticos diferenciales**
- ➔ **Bajo especificidad de los índices de predicción**
- ➔ **Impredicibilidad de la evolución**



*Quando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

¿Tiene asma mi hijo de dos años?

“NO”



**Mirando al futuro: ¿es ético
“etiquetar” a un niño de 2
años con un diagnóstico
presuntivo de asma?**

¿Seguros de salud?

¿Carrera futura?



*Cuando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

¿Tiene asma mi hijo de dos años?

“Si”

- **El asma empieza en la infancia (Est. Cohorte)**
- **Respuesta a los B2 es evidenciable**
- **Inflamación demostrable (BAL, FeNO..)**
- **Los lactantes pueden desarrollar HRB
(metacolina (+) con reversibilidad con β 2 agonistas)**
- **Existe músculo liso en las vías aéreas
desde las ocho semanas de gestación**



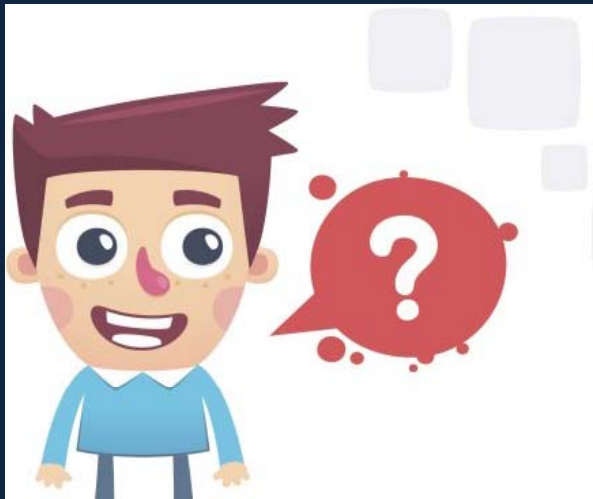
*Cuando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

¿Tiene asma mi hijo de dos años?

“Si”

- **Historia clínica sugestiva**
- **Índices de predicción (+)**
- **Respuesta terapéutica (+)**
- **Sabiendo que la clínica puede remitir o ser modificable (cambios del sistema inmune, del crecimiento de las vías aéreas, interacción con alérgenos e infecciones respiratorias)**

Cumplo 6 años....



Me regalan un “Tengo asma!!!!”



*Quando los cuadros respiratorios se repiten...
¿Tiene asma mi hijo de dos años? -- ¿Quién es un lactante sibilante?*

¿Tiene asma mi hijo de dos años?

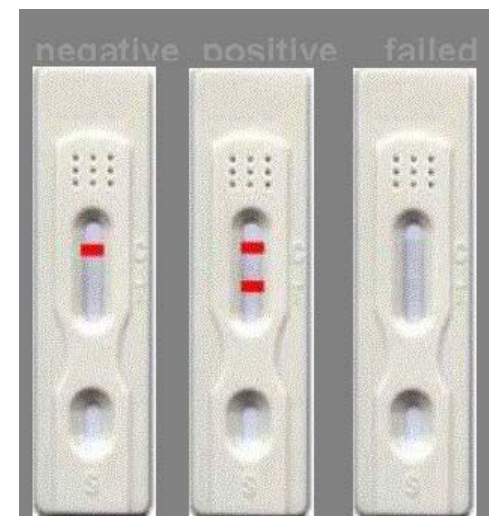
“Ni”

- **“SI” pero “NO”**
- **Considerarlo como un “diagnóstico presuntivo o provisorio”**
- **Aceptando la factibilidad del diagnóstico avala la estrategia de implementar Ttto controlador**

¿Qué quieren los padres...?



Asma SI o NO





¿Asma en un
niño pequeño?
El rompecabezas
de cada día...



**Muchas
Gracias...**



Ian

Ana

Balanzat



Camila



Emilia