

Evaluación Diagnóstica del Lactante con Sibilancias Persistentes/Recurrentes

8° Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica
23 al 25 de abril de 2018. Ciudad Autónoma de Buenos Aires



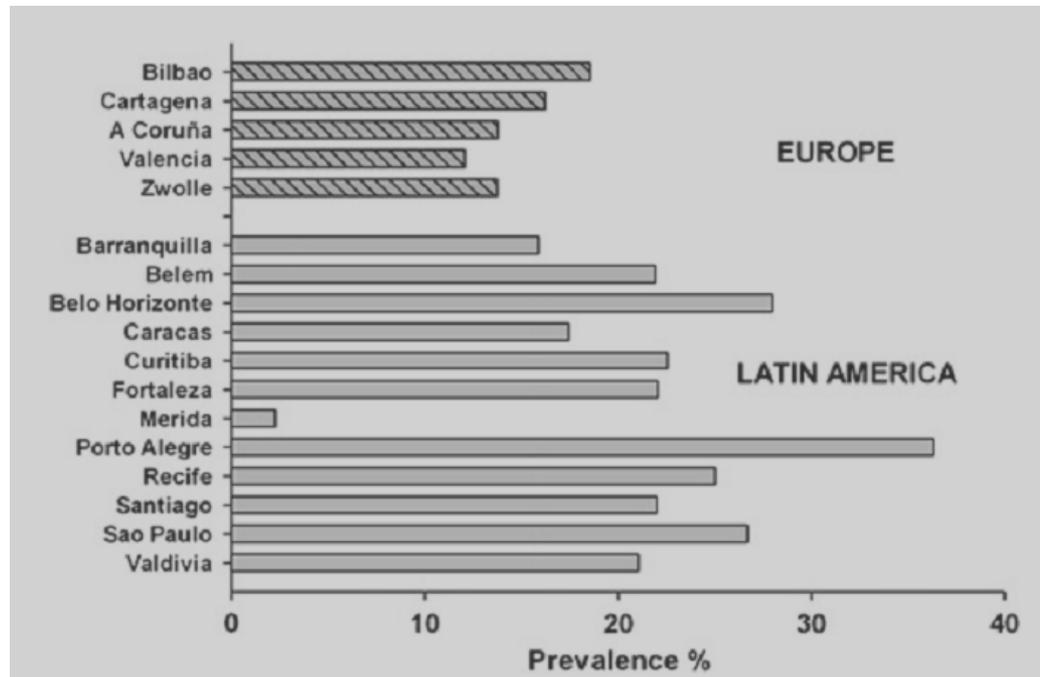
Dr. Alejandro Teper
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
Buenos Aires, Argentina
ateper@gmail.com

Prevalencia de Sibilancias Recurrentes durante el Primer Año de Vida

Se encuestaron a padres de niños de **12 a 15 meses** de 17 centros de **LA** y **Europa**, que concurrían a Centros de Salud para control. Se utilizó un cuestionario validado.

Se incluyeron **30,093** niños, **45%** presentó **1 episodio** vs. **20%** que presentó **episodios recurrentes**. La prevalencia media de sibilancias recurrentes fue de **21%** en **LA** y **15%** en **Europa** ($p < 0.001$).

El **59%** presentó episodios severos, **71%** tuvo visitas a emergencia, **27%** requirió hospitalización y **46%** utilizó CI.



Prevalencia de Sibilancias Recurrentes durante el Primer Año de Vida

Se encuestaron a padres de niños de 12 a 15 meses de 6 centros de LA (Chile, Argentina, Brasil, Colombia, Perú y Uruguay), que concurrían a Centros de Salud para control. Se utilizó un cuestionario validado.

Se incluyeron **12,045** niños, **17%** presentó **episodios recurrentes** (> 3 episodios).

El **59%** presentó episodios severos, **73%** tuvo visitas a emergencia, **30%** requirió hospitalización. **49%** utilizó CI, **56%** recibió CS, **26%** antileucotrienos y **23%** recibió ATB (> 4 cursos).

	MVLRA			MLA		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Language (Spanish)	1.61	1.44-1.80	<0.001	1.34	0.76-2.34	0.28
Household income per month <USD 1,000	1.67	1.49-1.88	<0.001	1.85	1.56-2.13	<0.001
History of parental asthma	2.10	1.82-2.41	<0.001	2.11	1.81-2.46	<0.001
Nursery school attendance	1.77	1.58-2.00	<0.001	2.15	1.87-2.47	<0.001
Gender (male)	1.31	1.18-1.46	<0.001	1.39	1.24-1.56	<0.001
Tobacco during pregnancy	1.93	1.63-2.28	<0.001	1.78	1.48-2.15	<0.001
Cold in the first 3 months of life	1.14	1.02-1.28	0.021	1.02	0.90-1.15	0.78
Birth weight ≤2,500 g	1.09	0.78-1.54	0.611	1.22	0.98-1.26	0.28
High maternal education	0.92	0.83-1.03	0.137	0.94	0.83-1.07	0.38
Breast feeding ≥3 months	0.77	0.67-0.87	<0.001	0.79	0.68-0.91	<0.01
Siblings ≥2	1.12	0.99-1.26	0.06	1.11	0.98-1.26	0.10

Factores de Riesgo para Sibilancias Recurrentes: medio socioeconómico bajo, antecedentes de asma en la familia, asistencia a guarderías, sexo masculino y tabaquismo durante el embarazo.

Niño Preescolar con Antecedentes de Sibilancias.....

Un Caso de la Vida Real

Los padres de un niño de **3 años** consultan con su pediatra dado que están preocupados por los episodios **respiratorios recurrentes**. Manifiestan estar **frustrados** dado que nadie les brindó un **diagnostico de certeza** y los **tratamientos** que están haciendo **no controlan** los síntomas. **Solicitan la derivación con un especialista** que pueda responder estos interrogantes.

Antecedentes:

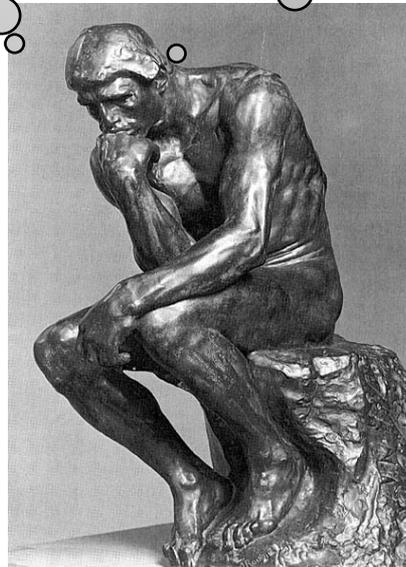
- **6 meses:** hospitalización por **Bronquiolitis**
- **18 meses:** hospitalización por **Sibilancias asociadas a Virus**
- **24 meses:** concurre a Guardia por **Obstrucción Bronquial**
- **30 meses:** concurre a Guardia por Obstrucción Bronquial. Diagnostican **Asma**
- 6 consultas ambulatorias por Sibilancias e Infecciones Respiratorias
- **Tratamientos:** broncodilatadores, corticoides (orales e inhalados), antibióticos
- Recién Nacido de término con un crecimiento adecuado (Pc 50)
- **Madre con Rinitis Alérgica y Padre fumador** “nunca en la casa”

Niño Preescolar con Antecedentes de Sibilancias.....

Un Caso de la Vida Real

Sibilancias
Post-Bronquiolitis?

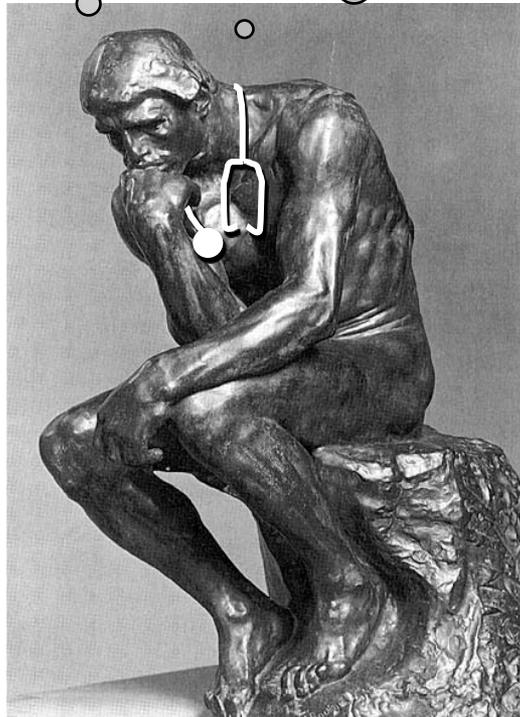
Asma?



Sibilancias
post-Bronquiolitis?

AI: Si/No/Ni

Asma?
AI: Si/No



Sibilancias en el Preescolar

Causas

- **Sibilancias post-Bronquiolitis**
- **Asma**
- **Fibrosis Quística**
 - Pesquisa neonatal
 - Test del Sudor
- **Displasia broncopulmonar**
 - Prematurez (< 1000 g)
- **Bronquiolitis obliterante**
 - Infección Viral Severa (Adenovirus)
- **Traqueomalacia**
 - Fibrobroncoscopía
- **Tuberculosis**
 - Contacto
- **Disquinesia Ciliar Primaria**
 - Síntomas desde el nacimiento
 - Situs Inverso
- **Inmunodeficiencias**

Sibilancias en el Preescolar

Causas

- **Compresiones extrínsecas**
 - Anillos vasculares (SGD, FBB, AngioTAC)
 - Adenomegalias (FBB, TAC)
 - Quiste broncogénico (FBB, TAC)
- **Aspiración**
 - Reflujo gastroesofágico (SGD, Phmetría)
 - Alergias alimentarias (Proteína de la leche de vaca)
 - Cuerpo extraño (Rx Tórax, FBB)
 - Fístula traqueoesofágica (SGD, FBB)
- **Cardiopatías con hiperflujo pulmonar**
 - EKG, EcoDoppler

Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing

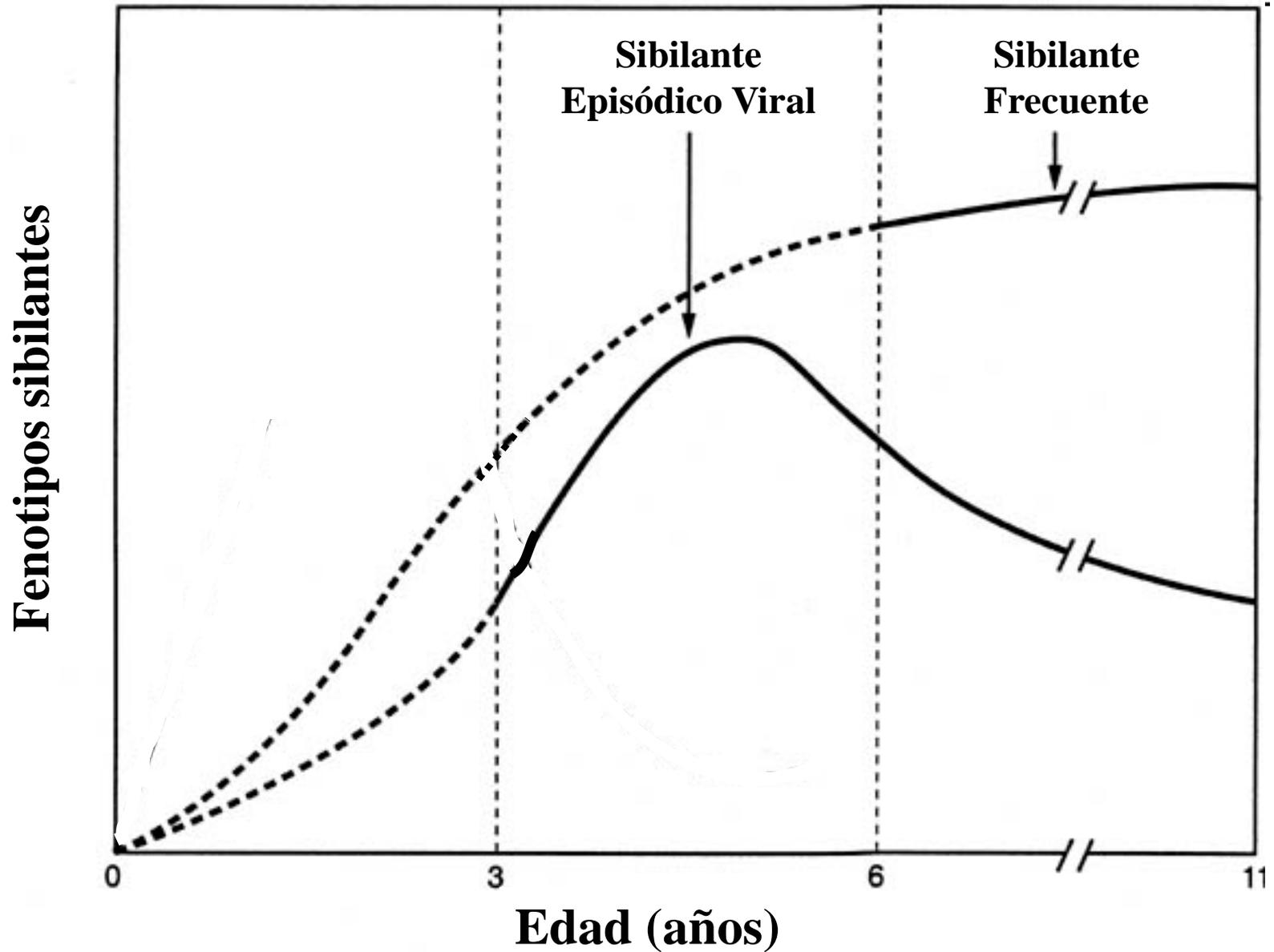
Clement L. Ren*, Charles R. Esther, Jr.*, Jason S. Debley, Marianna Sockrider, Ozge Yilmaz, Nikhil Amin, Alia Bazy-Asaad, Stephanie D. Davis, Manuel Durand, Jeffrey M. Ewig, Hasan Yuksel, Enrico Lombardi, Terry L. Noah, Peggy Radford, Sarath Ranganathan, Alejandro Teper, Miles Weinberger, Jan Brozek, and Kevin C. Wilson; on behalf of the ATS *Ad Hoc* Committee on Infants with Recurrent or Persistent Wheezing

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MARCH 2016

En lactantes y niños pequeños con sibilancias recurrentes/persistentes en tratamiento con BD, CI, CS y que no responden al mismo, recomendamos:

- Fibrobroncoscopía
- Lavado broncoalveolar
- Evaluación de la función pulmonar
- pHmetría esofágica de 24 horas (preferible a la SEGD y a la Centellografía Pulmonar)
- IgE específica para alimentos
- Evaluación de la deglución

Sibilancias en el Preescolar



Sibilancias Recurrentes en Preescolares

Definiciones de la ERS Task Force

Frecuencia	Definición
Sibilancias Episódicas	<ul style="list-style-type: none">• Ocasionales• 2^{dario} a cuadros virales• Sin síntomas entre episodios
Sibilancias Frecuentes	<ul style="list-style-type: none">• Recurrentes• Con síntomas entre episodios

Sibilancias Recurrentes en Preescolares

Infección Viral: Causa o Consecuencia?

Hipótesis Serial

Sano previamente



Bronquiolitis



Sibilancias recurrentes

Hipótesis Paralela

Susceptibilidad previa



Bronquiolitis



Sibilancias recurrentes

Sibilancias Recurrentes en Preescolares

Frecuencia	Definición
Sibilancias Episódicas	<ul style="list-style-type: none">• Ocasionales• 2^{do} a cuadros virales• Sin síntomas entre episodios

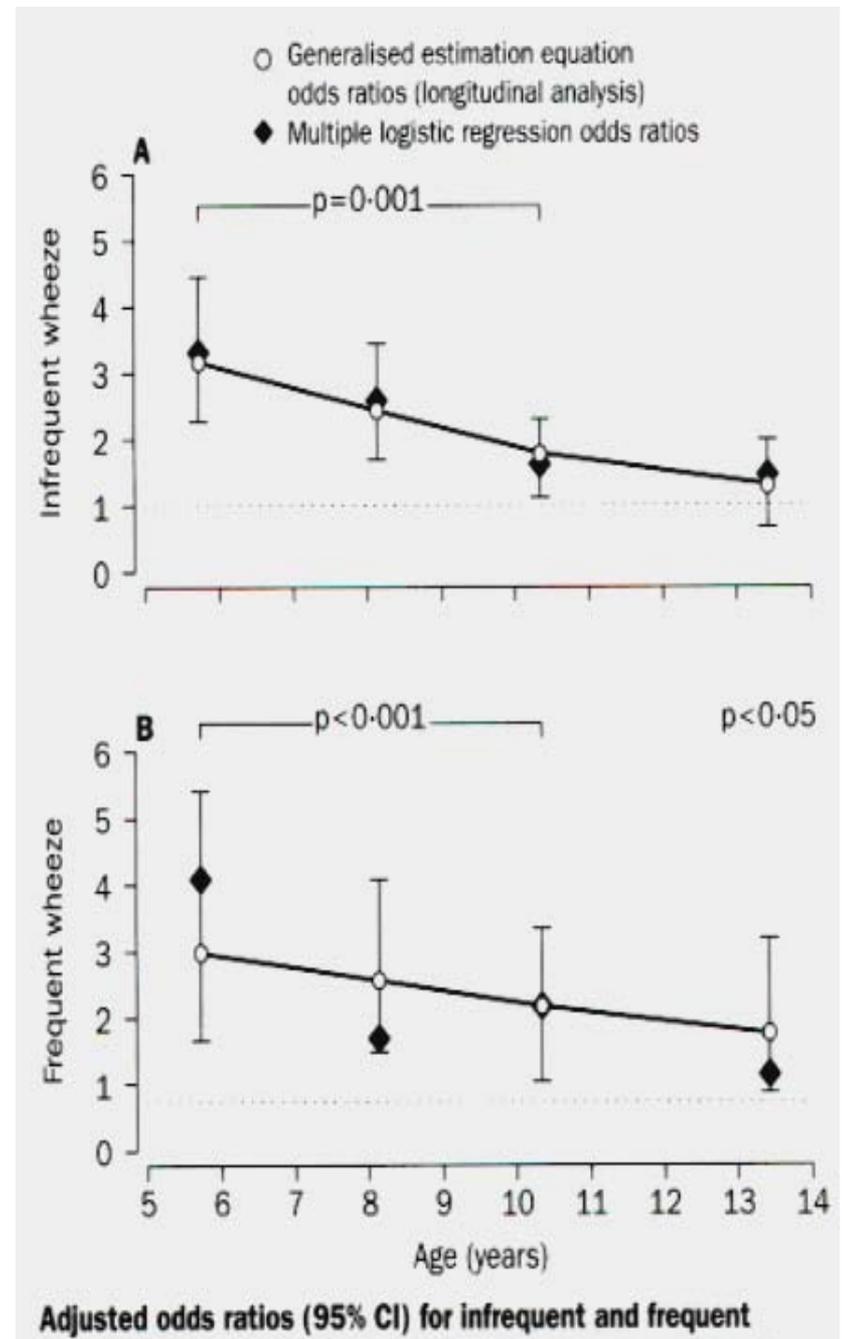


Estudios prospectivos

- **207 niños con IRAB leve RSV+**
- **Controles: ausencia de IRAB en los primeros 3 años**
- **Riesgo de sibilancias frecuentes hasta los 11 años ($p \leq 0.01$)**

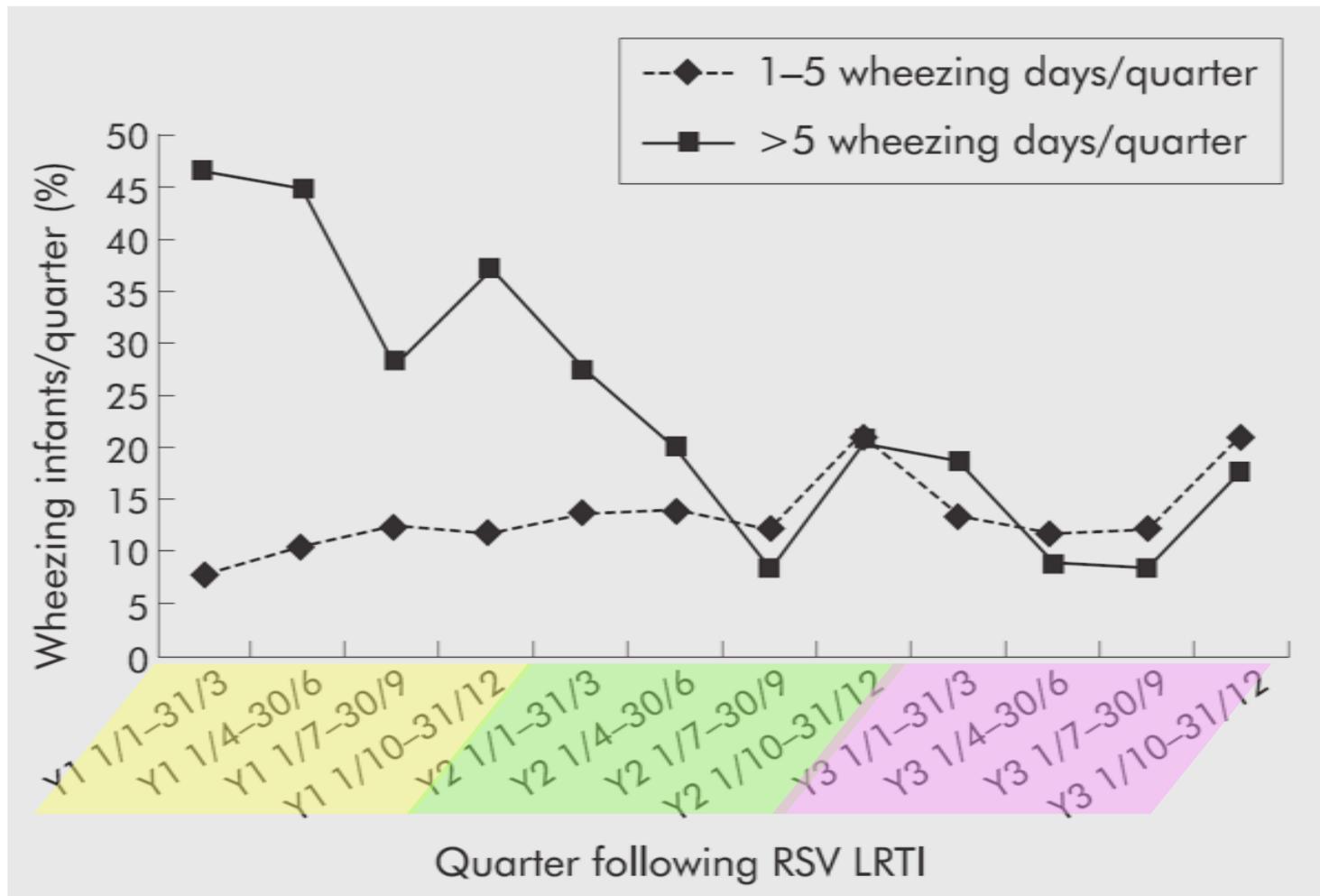
Ausencia de asociación con atopía

R Stein et al. Lancet. 1999; 354:541



Episodios de Sibilancias post-Bronquiolitis (RSV⁺)

Estudio prospectivo de cohorte. Seguimiento durante 3 años de 140 niños hospitalizados por bronquiolitis. Cartilla diaria de síntomas.



Los episodios de sibilancias disminuyen luego del 1^{er} año, los mismos tienen un patrón estacional (virus) y no se asocian con atopía.

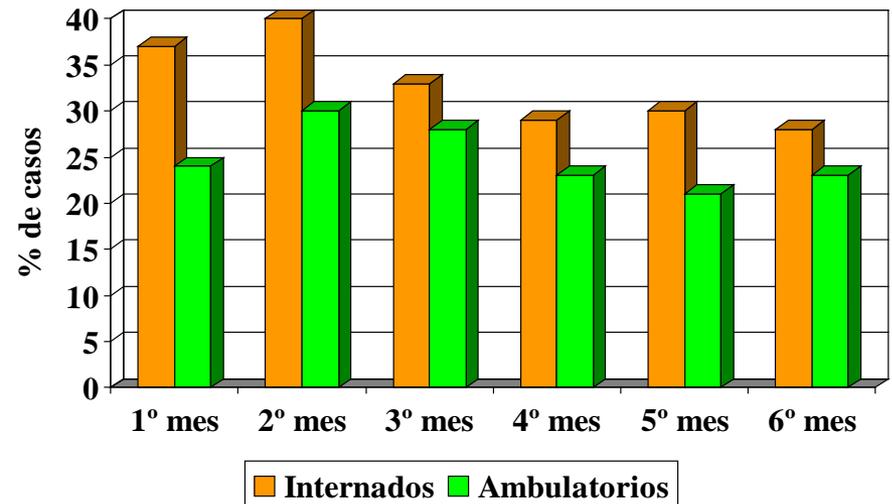
Prevalencia de Sibilancias luego de una Bronquiolitis Aguda

Objetivos: Determinar la prevalencia de sibilancias luego de un primer episodio de bronquiolitis aguda e identificar factores de riesgo para su desarrollo. Se incluyeron niños < 12 meses con primer episodio de Bronquiolitis (RSV⁺).

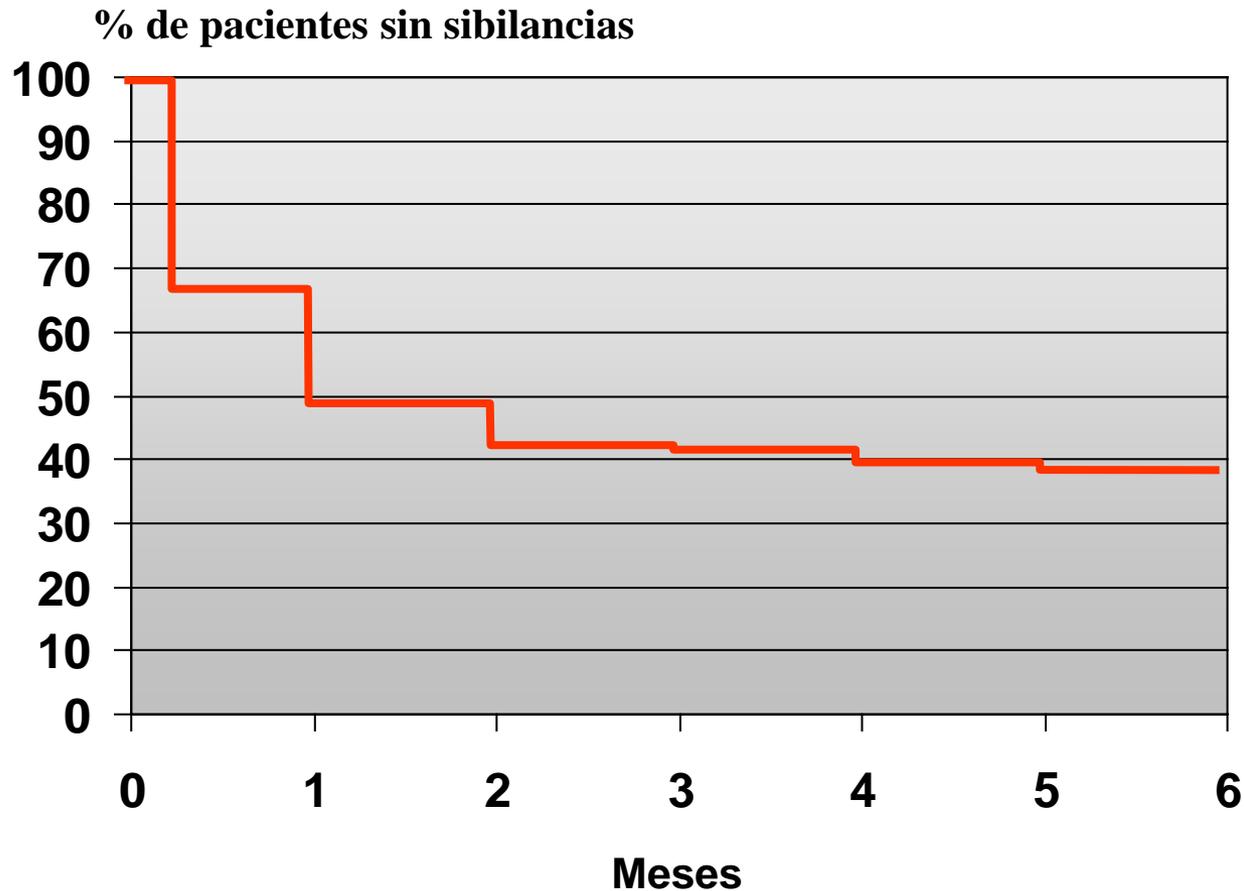
Población

n	336
Internados	73%
Ambulatorios	27%
Tasa de seguimiento	81%
Masculino	59%
Edad (meses)	4 (r 1-11)

Tasa Global de Sibilancias: 63%

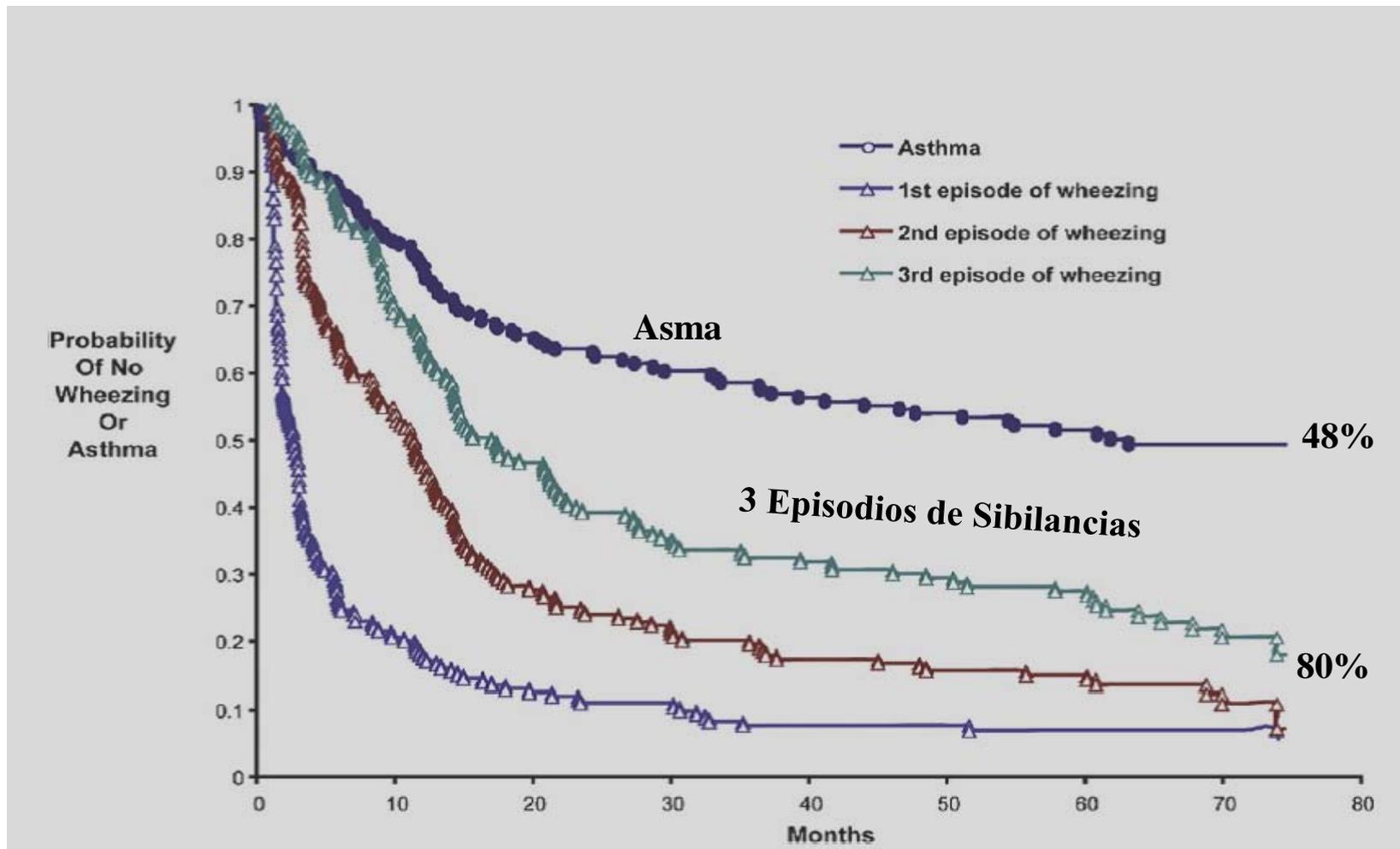


Curva de Kaplan-Meier para 1^{er} episodio de Sibilancias post-Bronquiolitis



Episodios de Sibilancias y Asma post-Bronquiolitis (RSV⁺)

Cohorte prospectiva de 206 niños < 1 año, hospitalizados por Bronquiolitis RSV⁺.
Seguimiento hasta los 7 años.



BAL en Pacientes Pediátricos

	Reference	<i>n</i> =	Neutrophils	Lymphocytes	Eosinophils Cells	Epithelial Cells
'Normals'	17	55	3.2	3.0	0.09	13.4
	Our Data	10	2	7	0	6
Infant Wheezers	21	13	3.2	4.5	0	7.2*
	Our Data	26	12*	8	0	12*
Asthma	5	52	3.5	1.4	1.1*	14.1
	Our Data	14	4	6.5	3*	13.5*

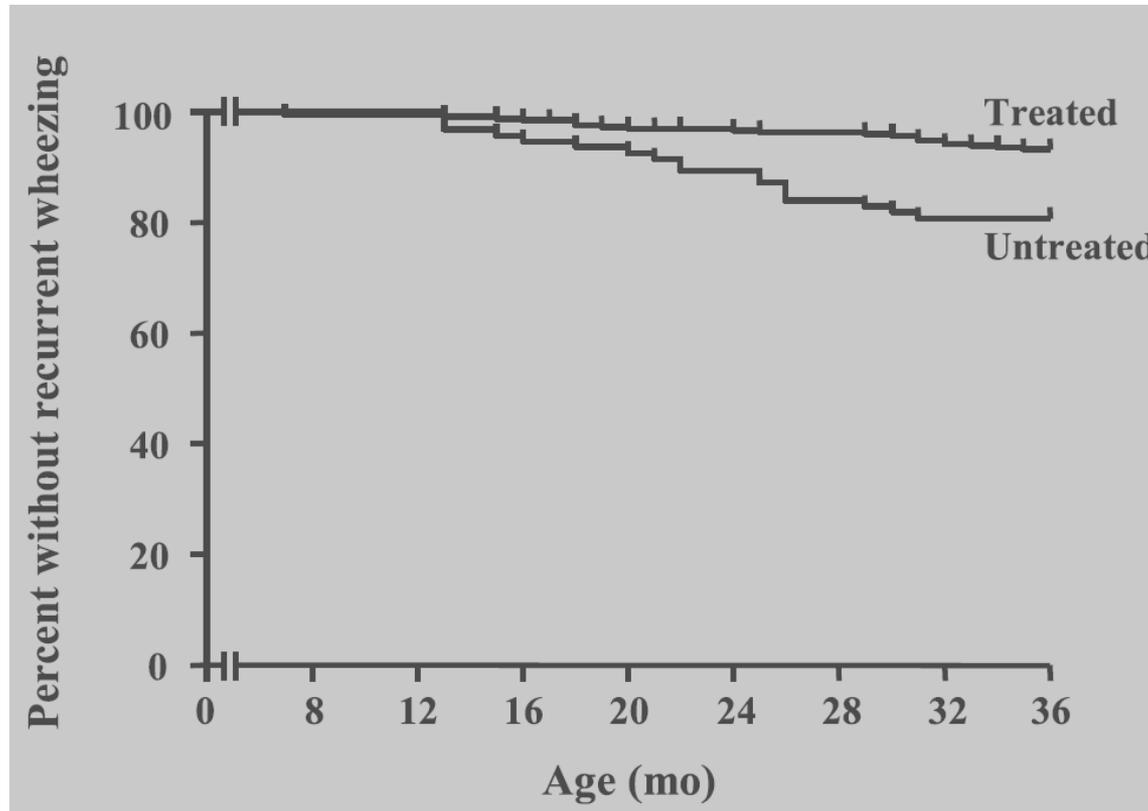
*Significantly different from investigator's own controls

BAL en Niños < 3 años con Sibilancias Recurrentes

Variables	Children With Wheezing (n = 83)	Control Subjects (n = 17)	p Value
Total number of cells, $\times 10^3$ /mL of BAL	644.4 \pm 956.8, †, 400 (272–582)	313.0 \pm 203.2, 245 (185–370)	0.008
Alveolar macrophages, % of nucleated cells	82.3 \pm 12.9, 87 (75–91.8)	85.2 \pm 8.2, 87 (80–90.5)	0.7
Lymphocytes, % of nucleated cells	6.4 \pm 5.6†, 5 (3–8.8)	10.1 \pm 7.3, 8 (5.5–13.2)	0.03
Neutrophils, % of nucleated cells	9 \pm 12.1†, 4 (2–10)	2.1 \pm 2.2, 1 (0–4.2)	0.003
Eosinophils, % of nucleated cells	0.09 \pm 0.27, 0.00 (0.00–0.00)	0.08 \pm 0.25, 0.00 (0.00–0.00)	0.8
Differential cell count, $\times 10^3$ /mL of BAL			
Macrophages	358.9 \pm 215.2†, 312 (230–438)	255.5 \pm 192.5, 213.2 (136.7–316.5)	0.02
Lymphocytes	29.5 \pm 28.4, 19.4 (9.6–37.7)	29.8 \pm 22.8, 31.4 (8.5–40.7)	0.59
Neutrophils	43.2 \pm 81.6†, 12.4 (5.4–38.7)	7.9 \pm 11.8, 3.6 (0–9.4)	0.003
Eosinophils	0.41 \pm 1.9, 0.0 (0.0–0.0)	0.04 \pm 0.18, 0.0 (0.0–0.0)	0.49

Efecto Protector del Palivizumab sobre las Sibilancias Recurrentes en Niños Prematuros

Se incluyeron **444** niños prematuros (33 a 35 semanas), **349** recibieron palivizumab durante los primeros 6 meses y **95** no. Todos fueron observados durante 3 años. **6.4%** vs. **18.9%** entre los tratados y los no tratados evidenciaron sibilancias recurrentes, respectivamente ($p < .001$).



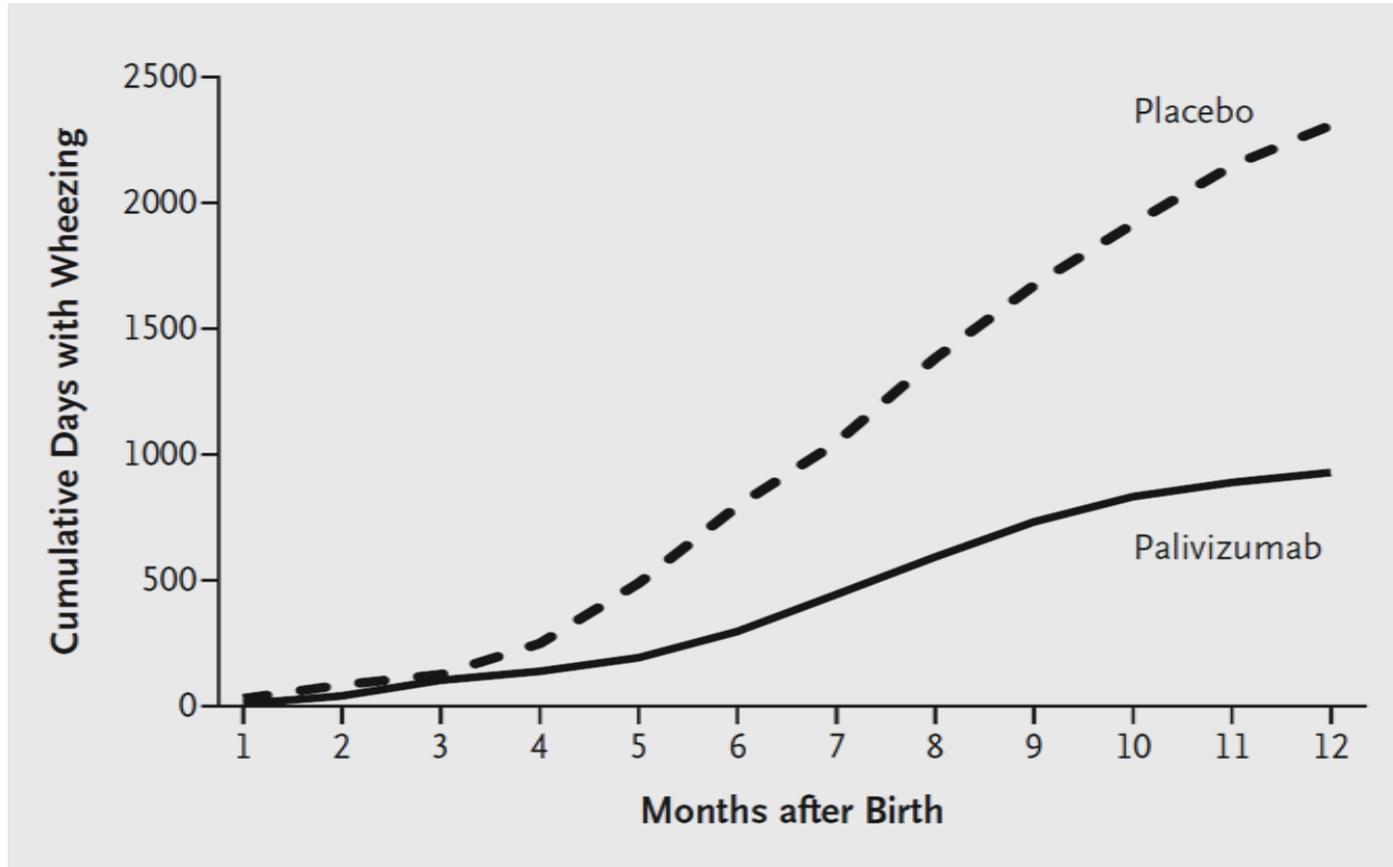
Conclusiones: La profilaxis con palivizumab en niños de 33 a 35 semanas, se asocia con una menor incidencia de sibilancias recurrentes durante los primeros 3 años de vida.

RSV y Sibilancias Recurrentes en Pretérminos Sanos

Estudio doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron 429 prematuros sanos (EG: 33 a 35 semanas).

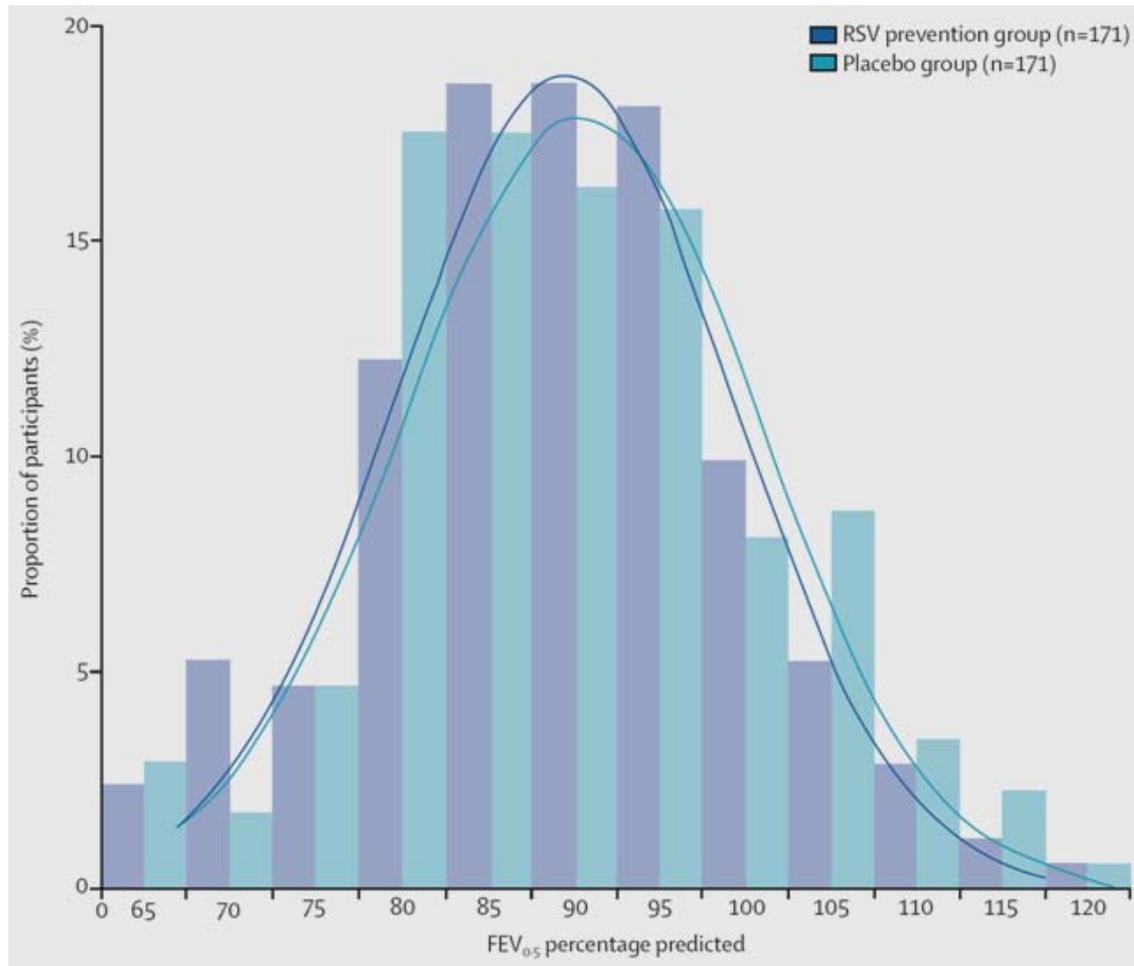
214 recibieron **palivizumab** y **215** **placebo**, ambos en forma mensual, durante los meses de RSV.

Variable Primaria: número de días con sibilancias durante un año, reportados por los padres.



El palivizumab produjo una reducción relativa de **61%** del número total de días con sibilancias durante el primer año de vida (**1,8%** vs. **4,5%** en el grupo **palivizumab** y **placebo**, respectivamente).

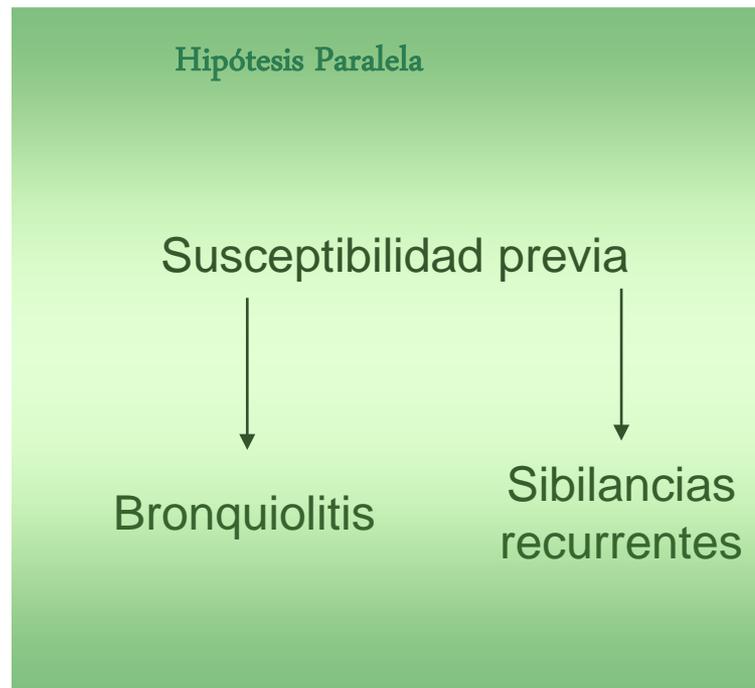
La Profilaxis con Palimizumav a Temprana Edad No Previene el Asma a la Edad de 6 Años



395 niños completaron el seguimiento de 6 años (**92%**). La proporción de niños con diagnóstico médico de asma y los valores de función pulmonar fue similar en ambos grupos.

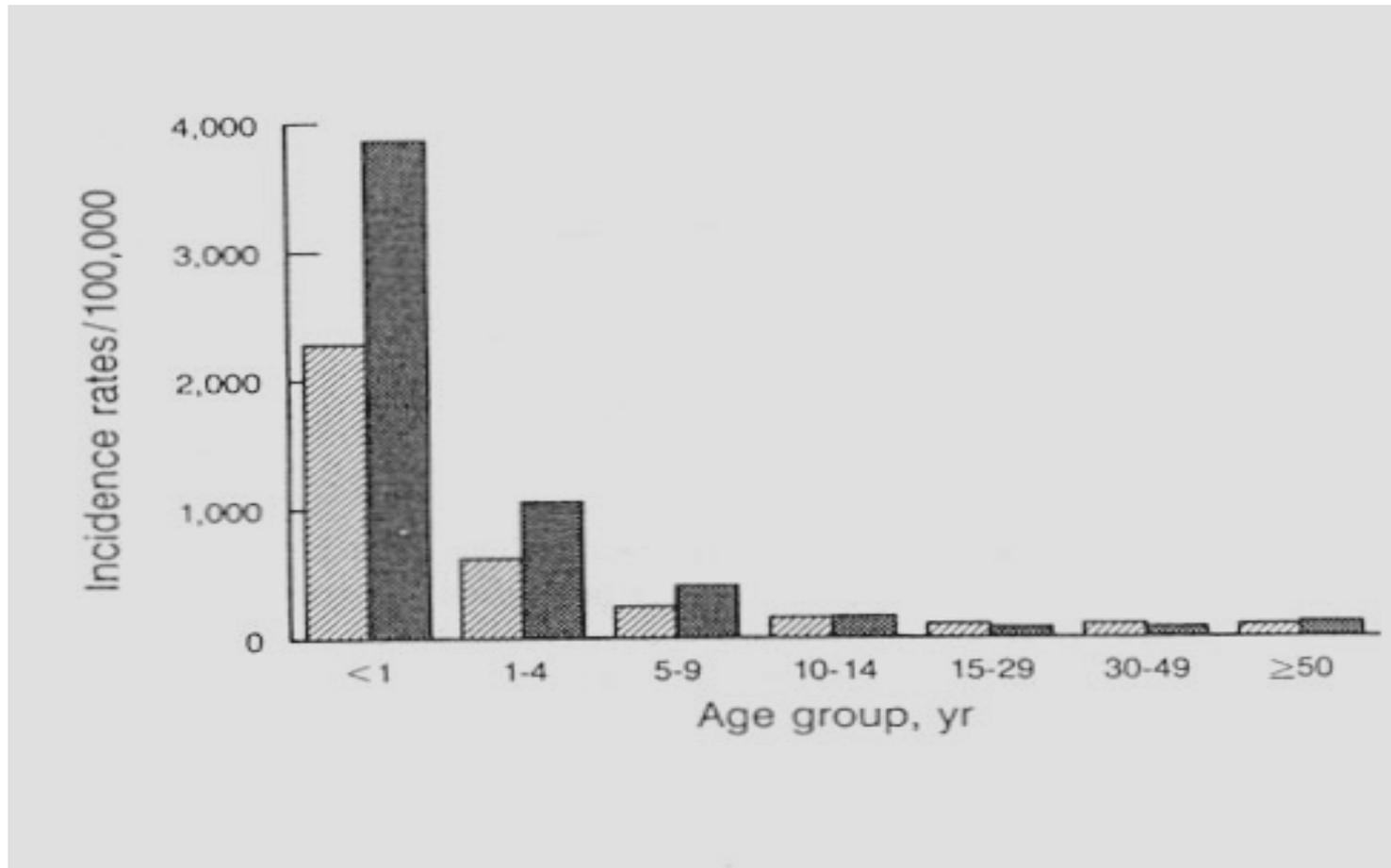
Sibilancias Recurrentes en Preescolares

Frecuencia	Definición
Sibilancias Frecuentes	<ul style="list-style-type: none">• Recurrentes• Con síntomas entre episodios



Incidencia de Asma según Edad

Estudio Rochester (1964-1983)



Asma y Sibilancias en los Primeros 6 Años

FACTOR DE RIESGO	Controles N = 403	S. Persistentes N = 100
Eccema	1	2.4
Rinitis alérgica	1	2.0
Asma materno	1	4.1
Raza hispana	1	3.0
Sexo masculino	1	1.9
Tabaquismo mat.	1	2.3

Riesgo de Asma en Niños Preescolares con Sibilancias Recurrentes: Un Índice Clínico

Sibilancias tempranas FRECUENTES, MAS al menos **uno** de los criterios mayores o **dos** de los criterios menores.

Criterios Mayores

1. Diagnóstico (MED) de asma en padres
2. Diagnóstico de eczema

Criterios Menores

1. Diagnóstico de rinitis alérgica
2. Sibilancias fuera de resfríos virales
3. Eosinofilia ($> 4\%$)

Índice de Predicción de Asma Modificado (mAPI)

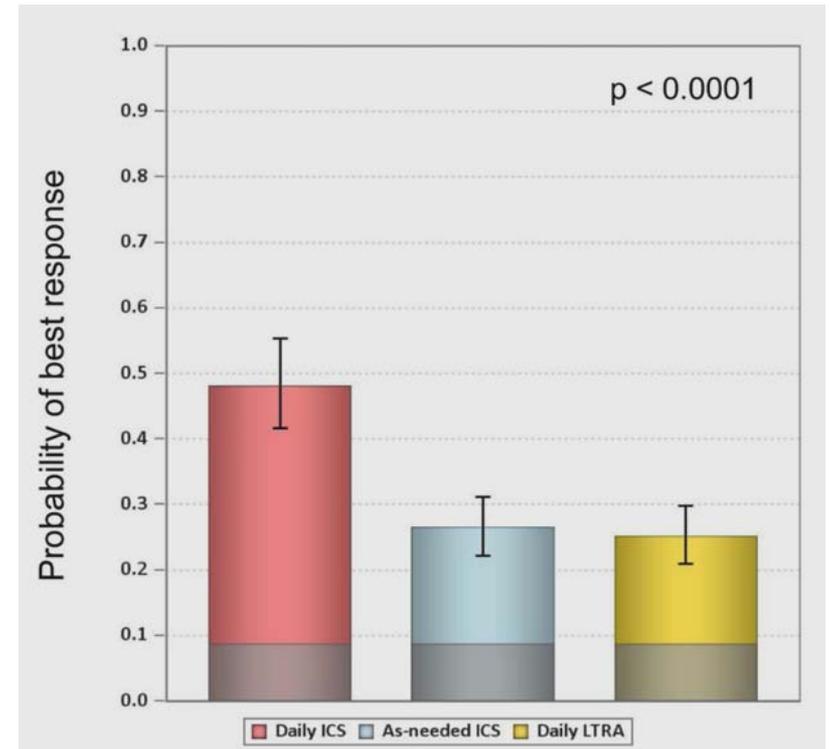
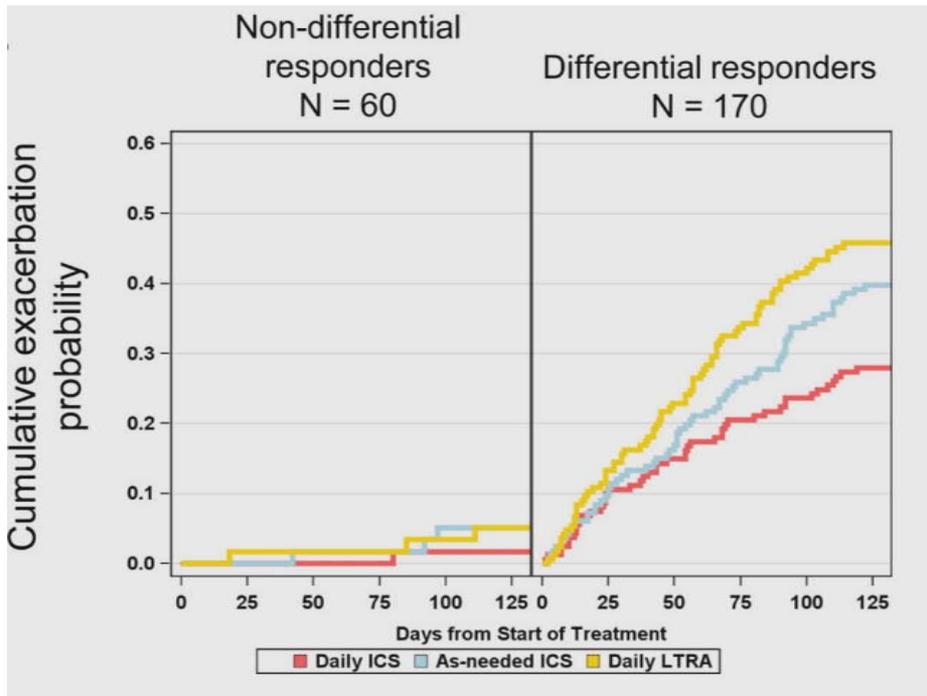
Se comparó el API vs. el mAPI en una población de alto riesgo para desarrollar Asma (Coast). Se utilizaron los datos recolectados durante los primeros 3 años de vida para predecir asma a los 6, 8 y 11 años.

Stringent API			
<i>Primary</i>	Early frequent wheezer (≥ 3 on 1-5 rating scale)		
AND			
<i>Secondary</i>	At least 1 major:	OR	At least 2 minor:
	Parental physician-diagnosed asthma		Wheezing unrelated to colds
	Physician-diagnosed atopic dermatitis		Eosinophils $\geq 4\%$ in circulation
			Physician-diagnosed allergic rhinitis
mAPI			
<i>Primary</i>	≥ 4 wheezing episodes in a year		
AND			
<i>Secondary</i>	At least 1 major:	OR	At least 2 minor:
	Parental physician-diagnosed asthma		Wheezing unrelated to colds
	Physician-diagnosed atopic dermatitis		Eosinophils $\geq 4\%$ in circulation
	Allergic sensitization to at least one aeroallergen		Allergic sensitization to milk, egg, or peanuts

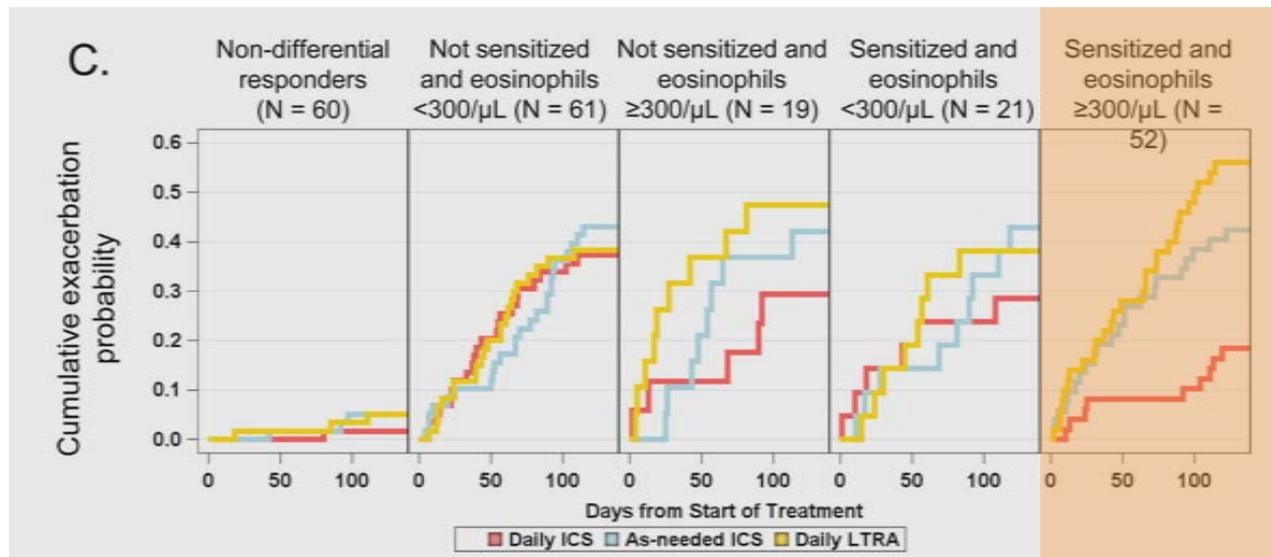
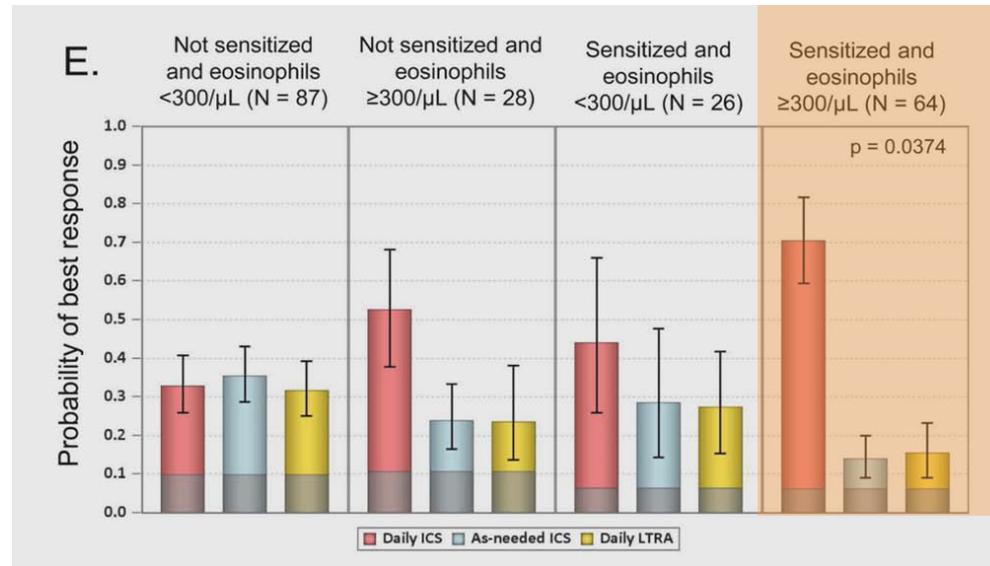
El mAPI positivo evidenció un valor predictivo más elevado para el desarrollo de asma a los 6, 8 y 11 años (el cociente de probabilidad positivo vario de 4.9 a 55).

Terapia Individualizada para Preescolares con Asma

Estudio Infant: multicéntrico, randomizado, doble ciego y doble enmascaramiento. Se incluyeron niños de 12 a 59 meses (n= 300) con síntomas respiratorios que requieran un controlador. Mediante un diseño crossover, todos los pacientes recibieron CI, LTRA y CI intermitentes.

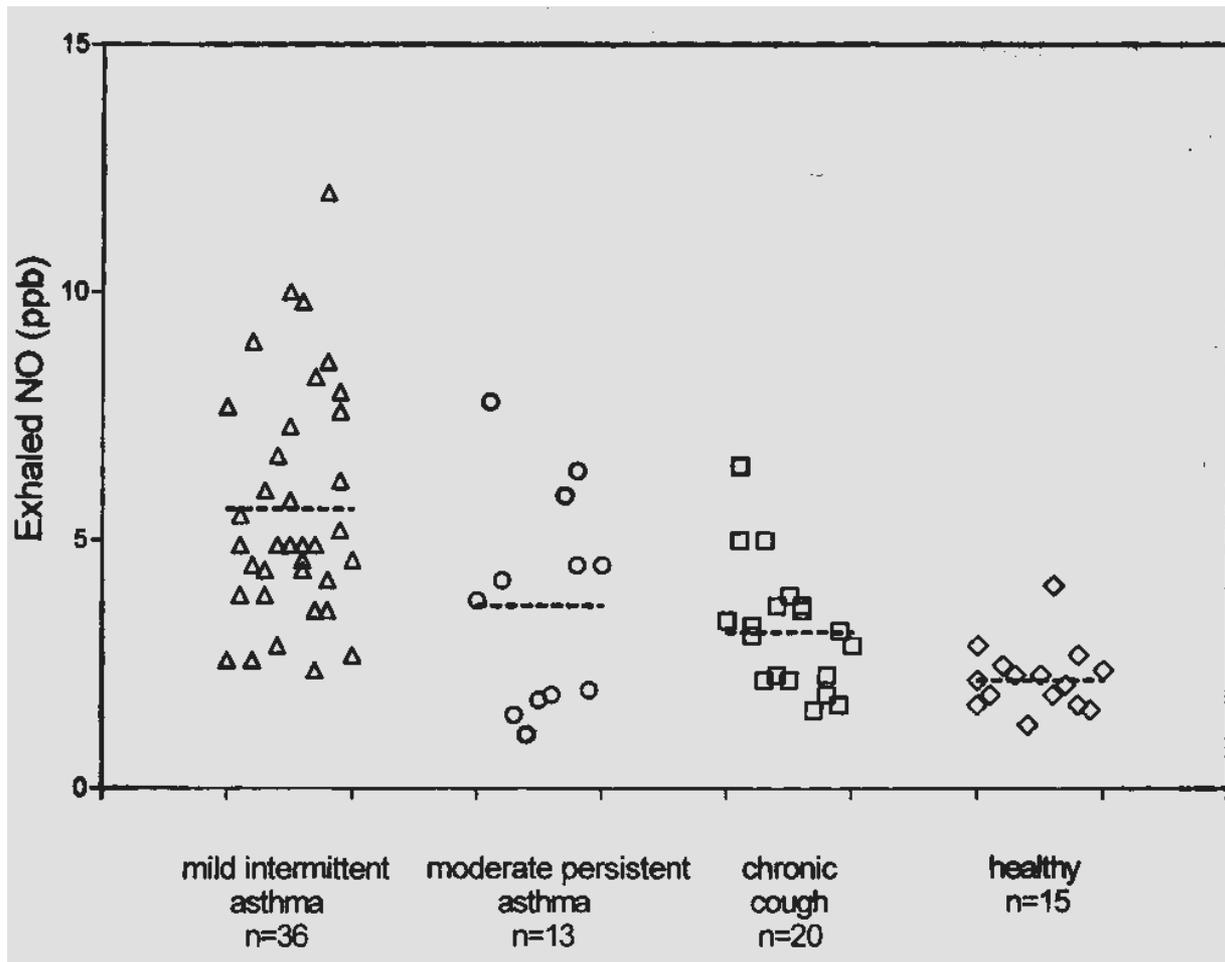


Terapia Individualizada para Preescolares con Asma



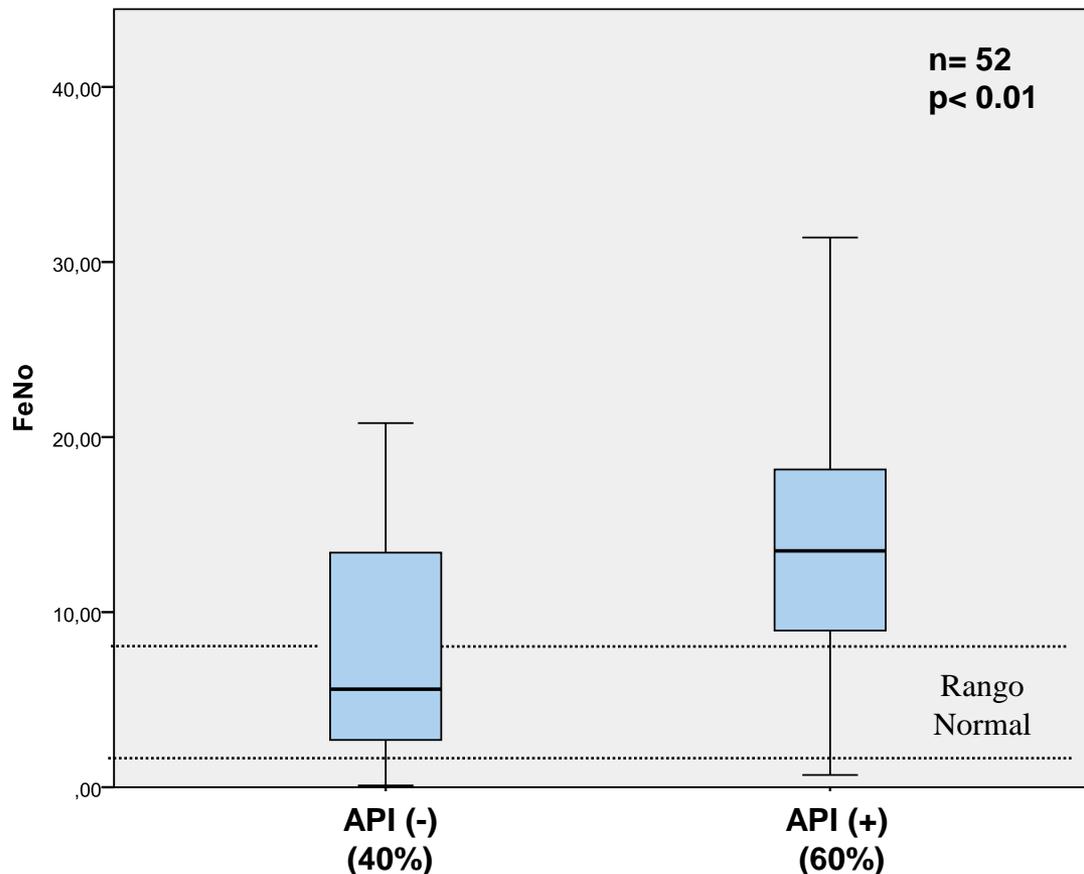
Los niños preescolares sensibilizados a aeroalergenos y con eosinofilia ($>300/\mu\text{L}$) se beneficiarían con el tratamiento continuo con CI. Son aquellos que pueden ser individualizados a presentar una respuesta diferencial al tratamiento.

Eficacia del FeNO en niños pequeños para diferenciar asmáticos y no asmáticos confirmados por medición de la HRB



El FeNO permite diferenciar niños pequeños con asma intermitente, de niños sanos, de niños con tos crónica sin asma y de niños asmáticos tratados con CI

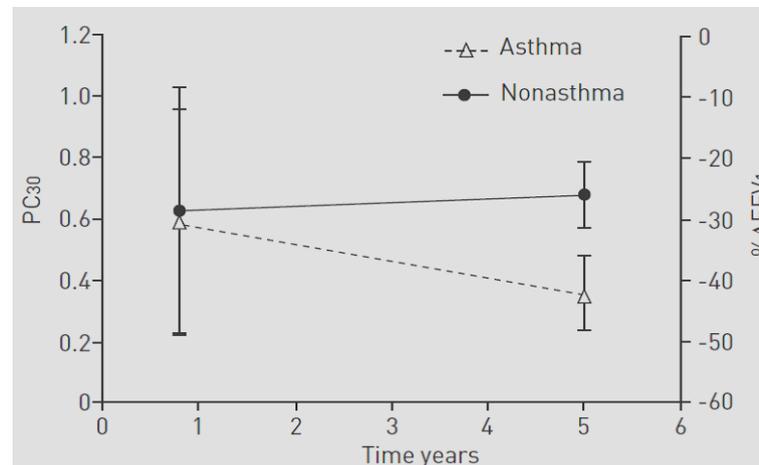
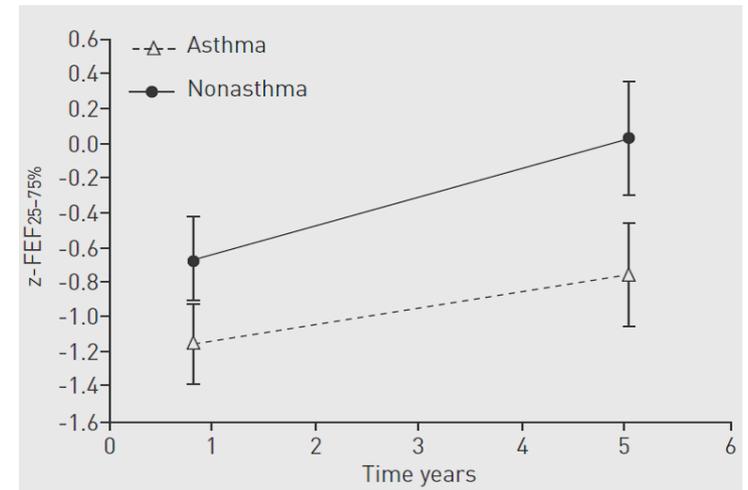
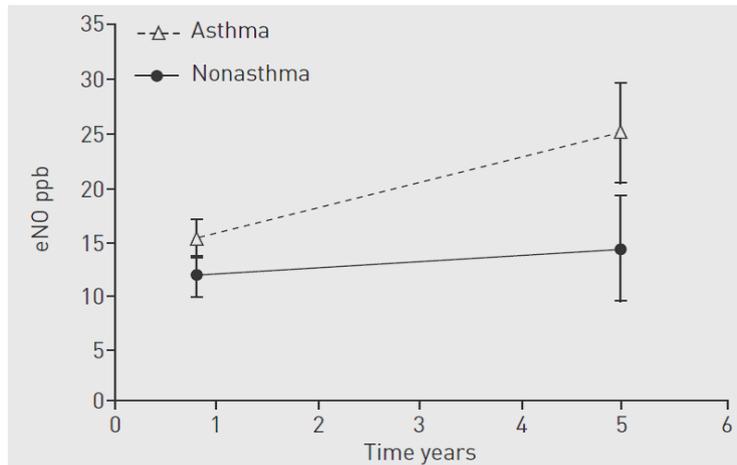
¿Existe Asociación entre el Índice de Predicción de Asma y el Oxido Nítrico Exhalado en Niños Pequeños con Sibilancias Recurrentes?



Los niños menores de 3 años con antecedentes de sibilancias recurrentes y un algoritmo predictor de asma positivo presentan valores elevados de óxido nítrico exhalado.

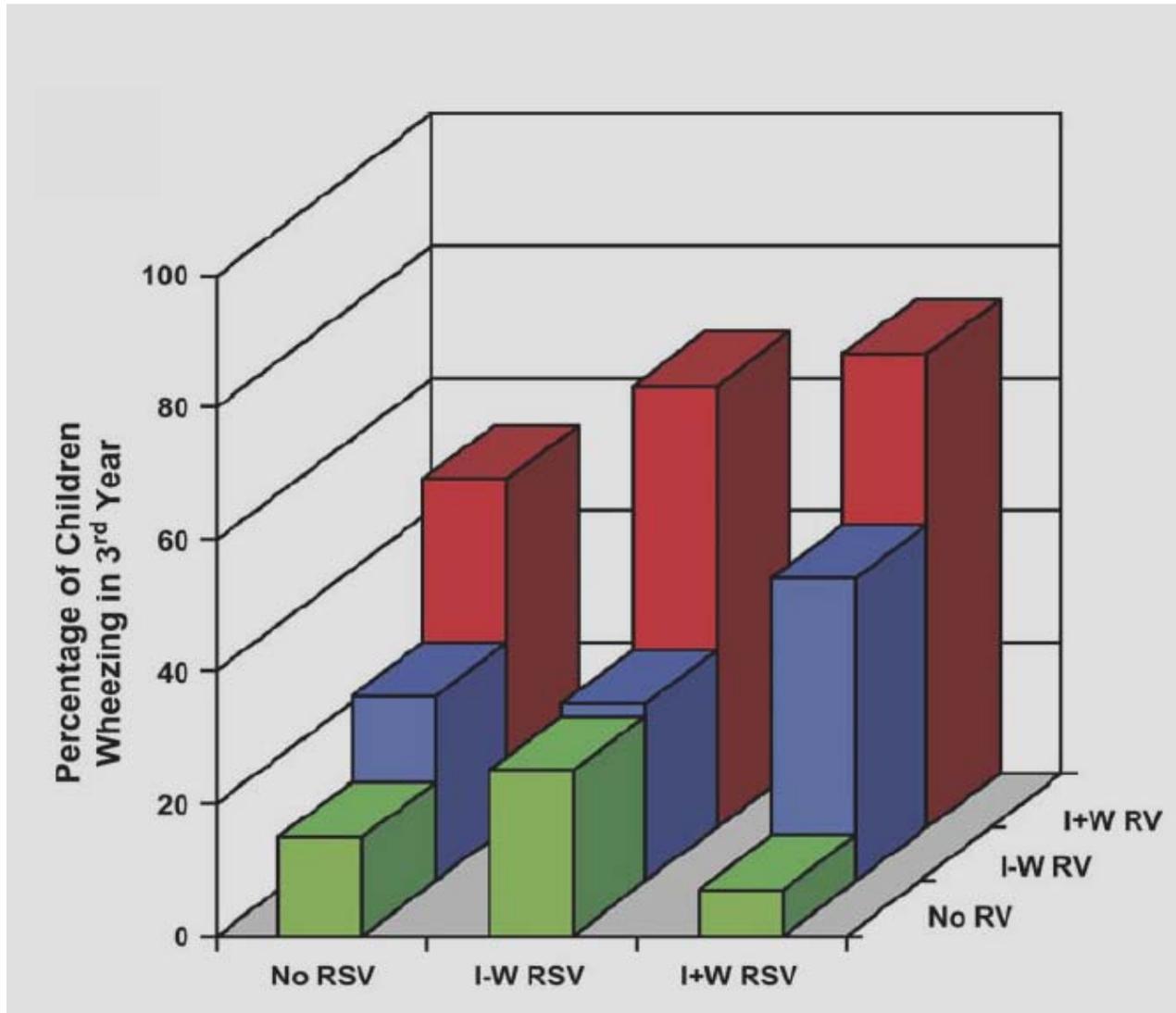
Niveles Elevados de FeNO a Temprana Edad se Asocia con Asma a la Edad de 5 años

Se enrolaron **116 infantes con eczema**, previo a a cualquier episodio de sibilancia. Se determinó FeNO, espirometría, reactividad de la vía aérea y sensibilización alérgica, al inicio y a la edad de **5 años** (n= 90)

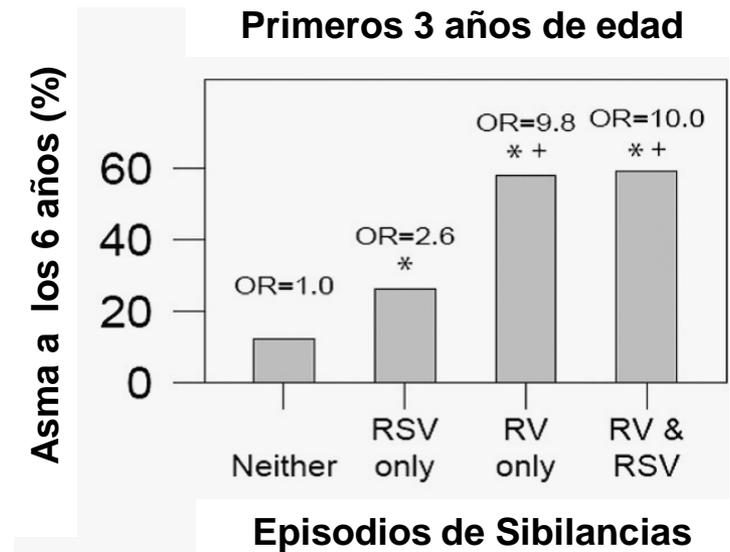
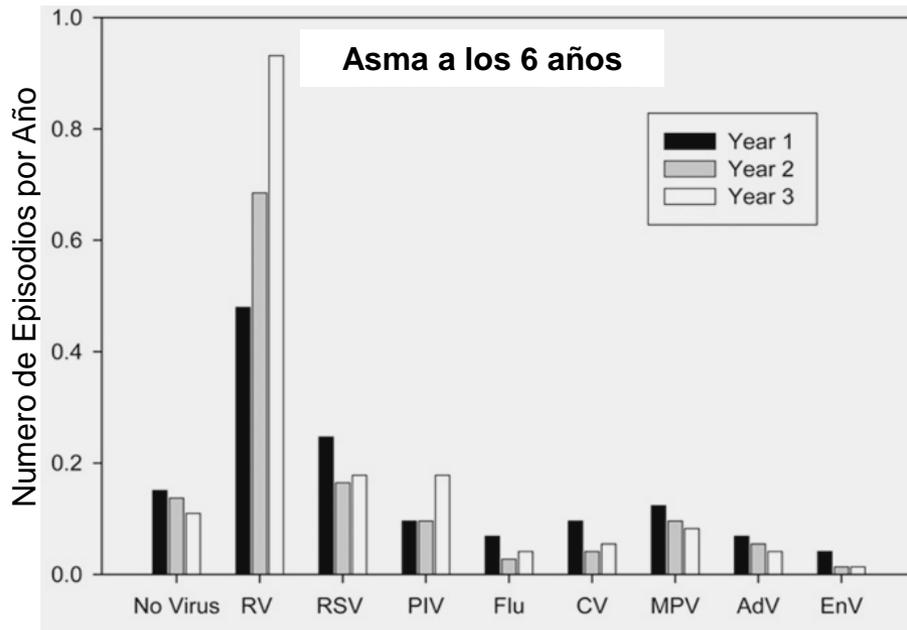


El FeNO elevado a temprana edad se asocia con asma a la edad de 5. Estos hallazgos indican que las alteraciones asmáticas de las vías respiratorias están presentes desde muy temprano en la vida. FeNO y mediciones espirométricas a temprana edad pueden ser útiles para diseñar estrategias para modificar la progresión del asma.

IRAB HRV⁺ a Temprana edad y Sibilancias a los 3 años

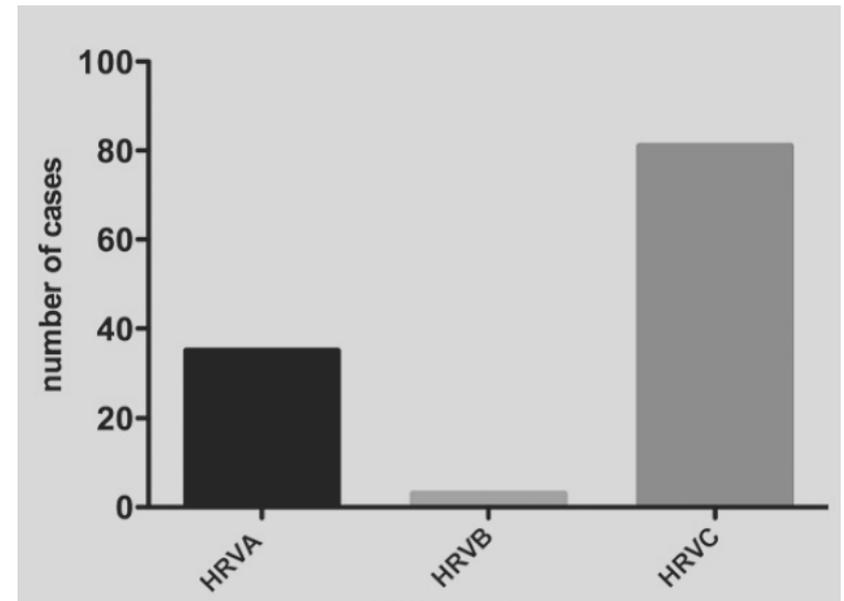
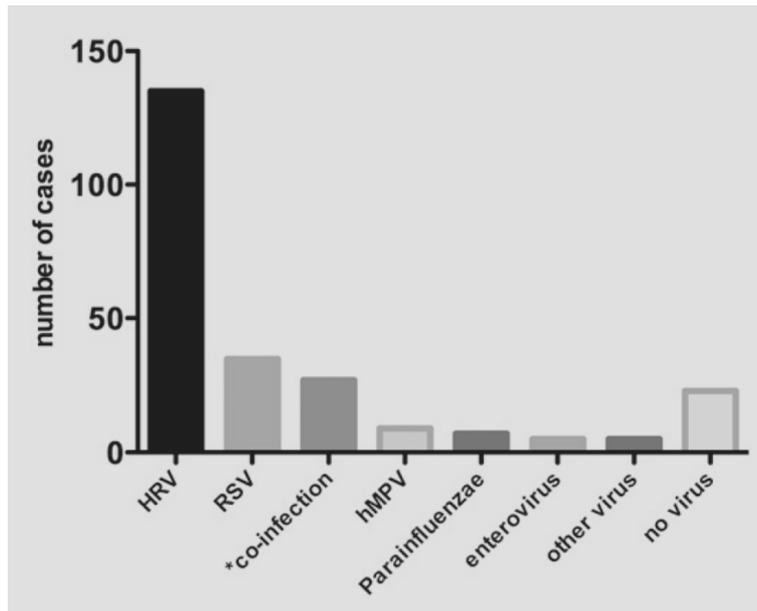


IRAB HRV+ a Temprana edad y Sibilancias a los 6 años



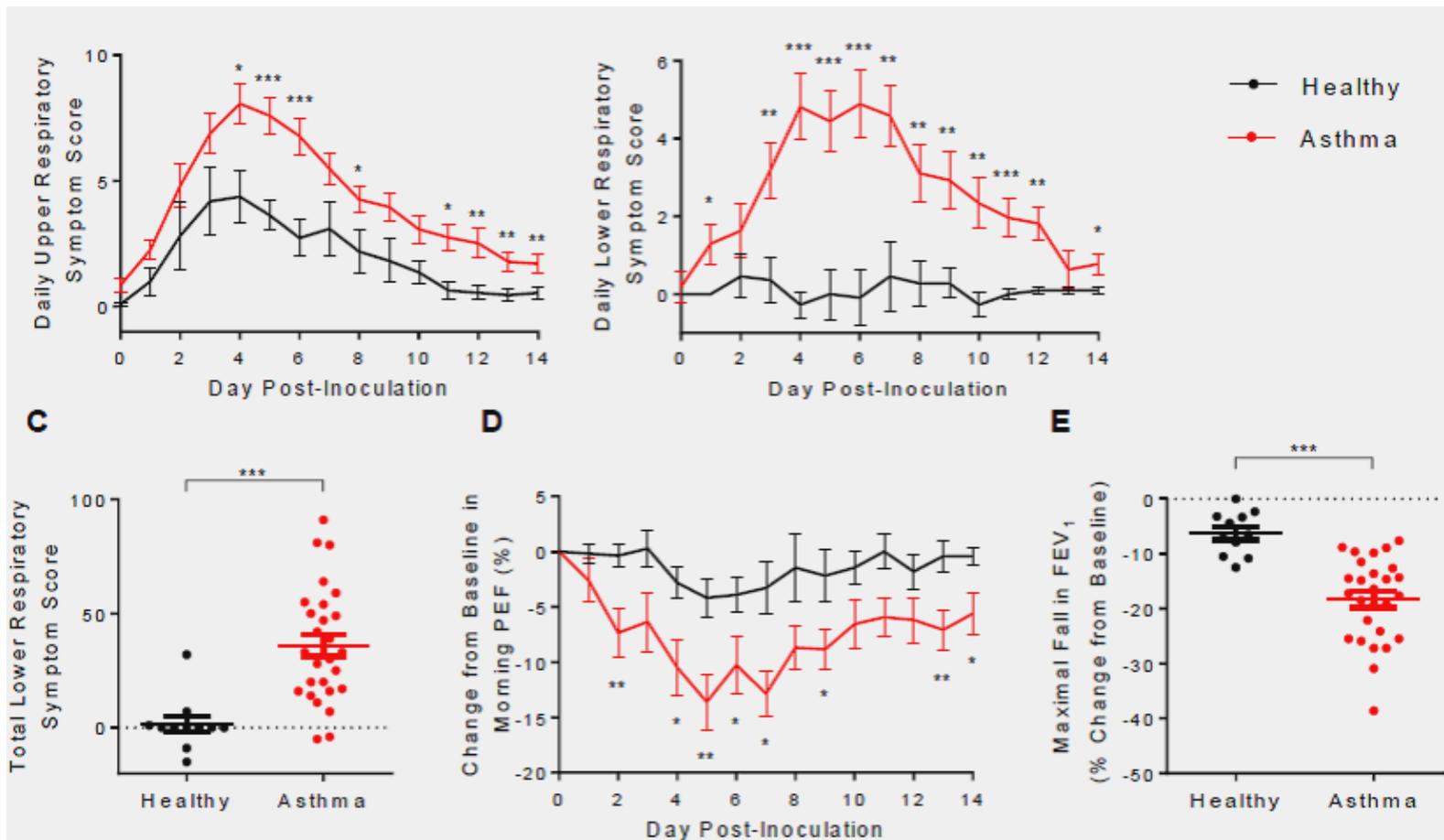
El HRV esta Asociado a Exacerbaciones Respiratorias en Niños con Asma

Se incluyeron 197 niños menores de 5 años que concurrieron al Hospital por un episodio agudo de sibilancias. Se recolectaron los antecedentes clínicos y se obtuvieron muestras de lavado nasal. El virus mas frecuentemente aislado fue el HRV y dentro de este grupo el subtipo C



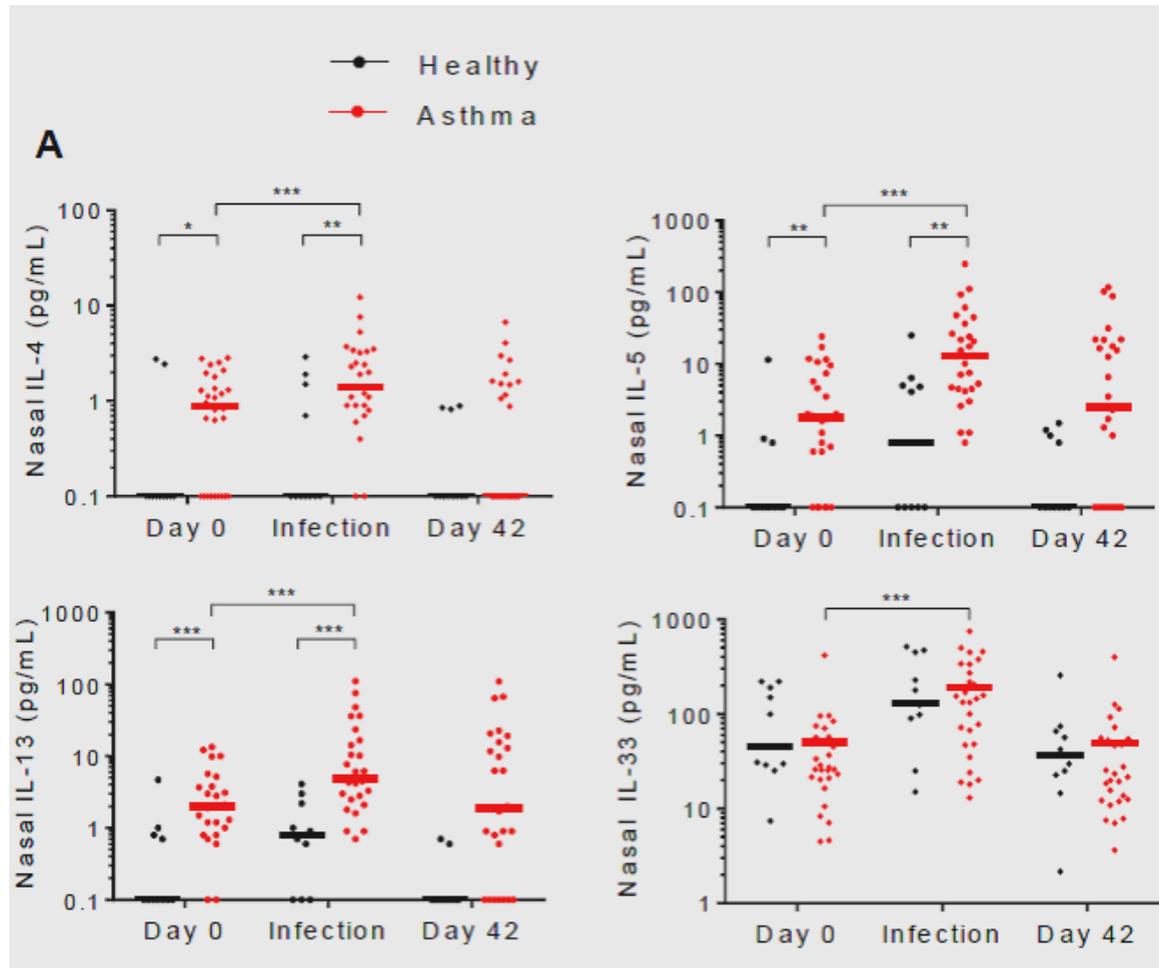
Los niños que fueron hospitalizados por un episodio agudo de sibilancias, asociado a una infección por HRV-C, evidenciaron mayor riesgo de readmisiones hospitalarias. Este riesgo fue mayor en niños con antecedentes atópicos.

El HRV induce Inflamación Th2 mediada por IL-33 en Pacientes con Asma



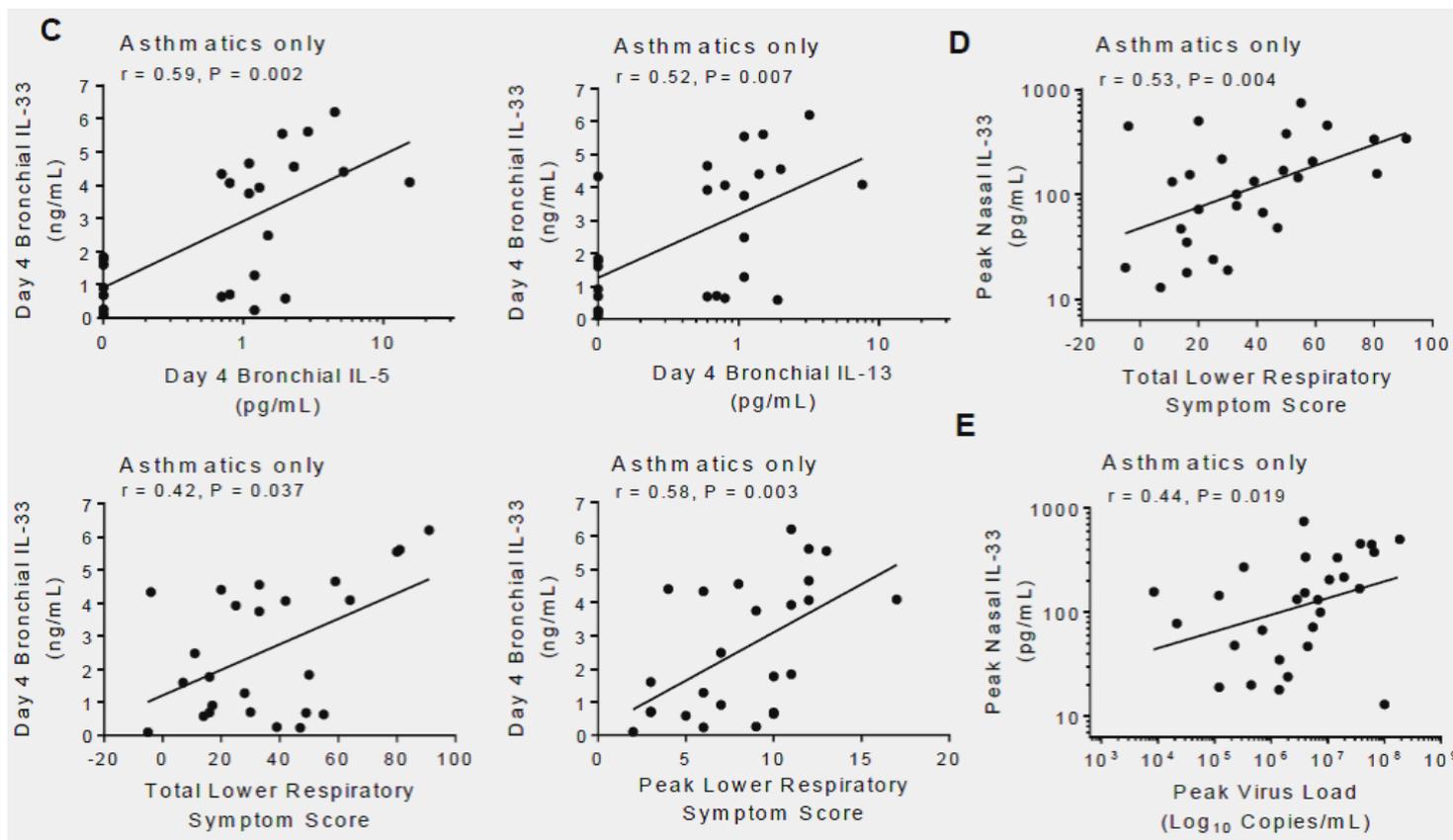
Los pacientes asmáticos evidenciaron mayores síntomas de VAS y VAI y menor función pulmonar que los sujetos sanos, luego de la inoculación de RV16.

El RV induce Inflamación Th2 mediada por IL-33 en Pacientes con Asma



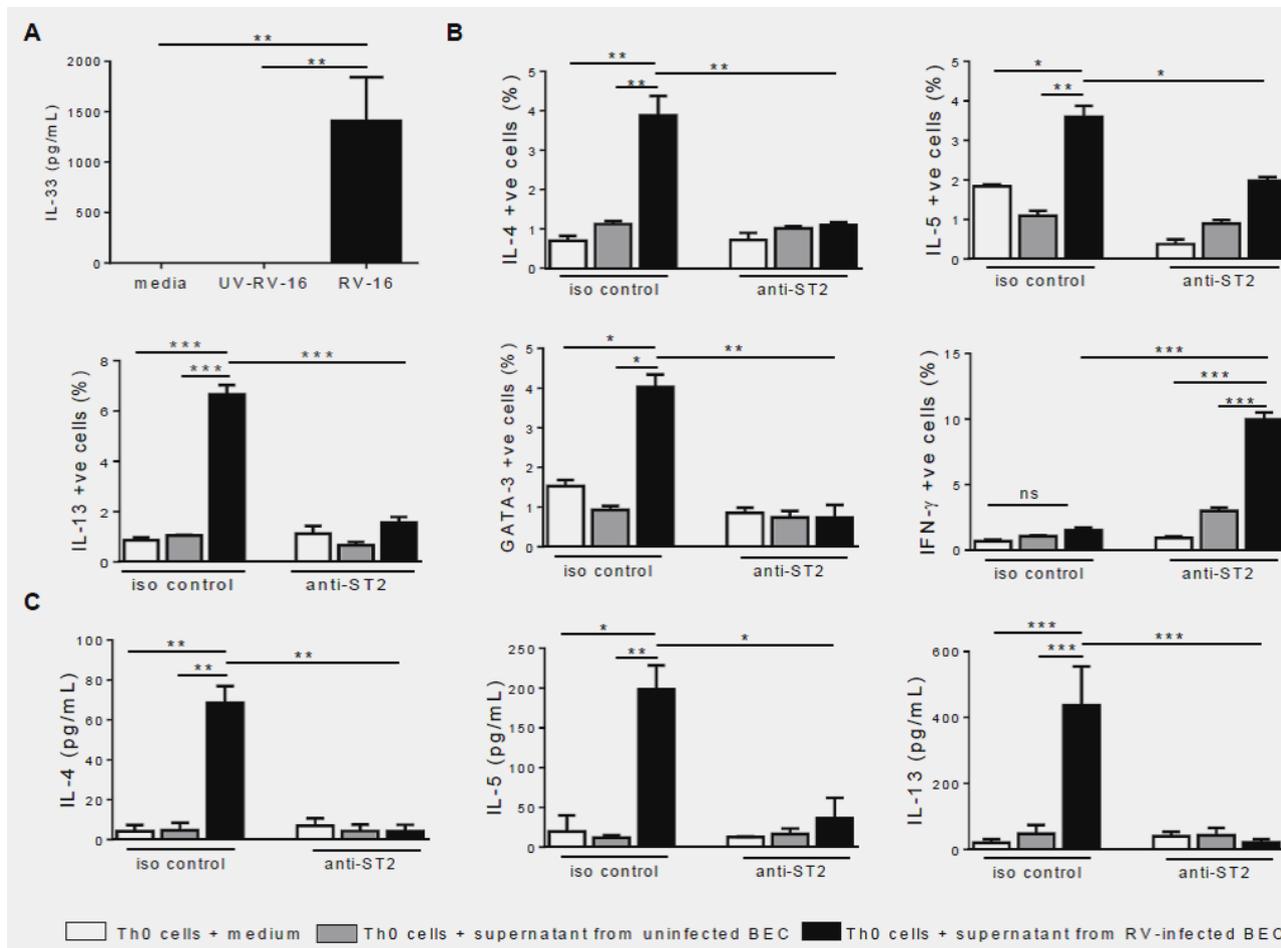
Luego de la inoculación de RV16, los pacientes asmáticos presentaron mayores niveles de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33 en lavados nasales.

El RV induce Inflamación Th2 mediada por IL33 en Pacientes con Asma



En los pacientes asmáticos, el incremento de IL-33 correlacionó con el aumento de IL-5, IL-13, los síntomas respiratorios y la carga viral.

El RV induce Inflamación Th2 mediada por IL33 en Pacientes con Asma



En los pacientes asmáticos, el bloqueo de IL-33 inhibe la respuesta inflamatoria Th2 y favorece la respuesta Th1 (respuesta característica luego de una infección viral).

Evaluación Diagnóstica del Lactante con Sibilancias Persistentes/Recurrentes

Conclusiones

- La prevalencia de sibilancias recurrentes es elevada en niños menores de 5 años. Frecuentemente esta relacionada con infecciones virales. No es sencillo diferenciar estos episodios del asma.
- Las clasificaciones (sibilancias episódicas/sibilancias frecuentes o transitoria/persistente/comienzo tardío) no resultan ser herramientas clínicas de utilidad.
- Los lactantes con sibilancias post-virales evidencian una inflamación neutrofílica a diferencia de los sibilantes con factores de riesgo para asma que presentan una inflamación eosinofílica. Existen situaciones mixtas.
- La prevención a temprana edad de la infección por RSV disminuye las sibilancias post-virales, pero no evita el desarrollo de asma.
- El mAPI⁺, la sensibilización a aeroalergenos, eosinofilia, FeNO elevado, la infección temprana por HRV constituyen marcadores de predicción de asma en la edad escolar.

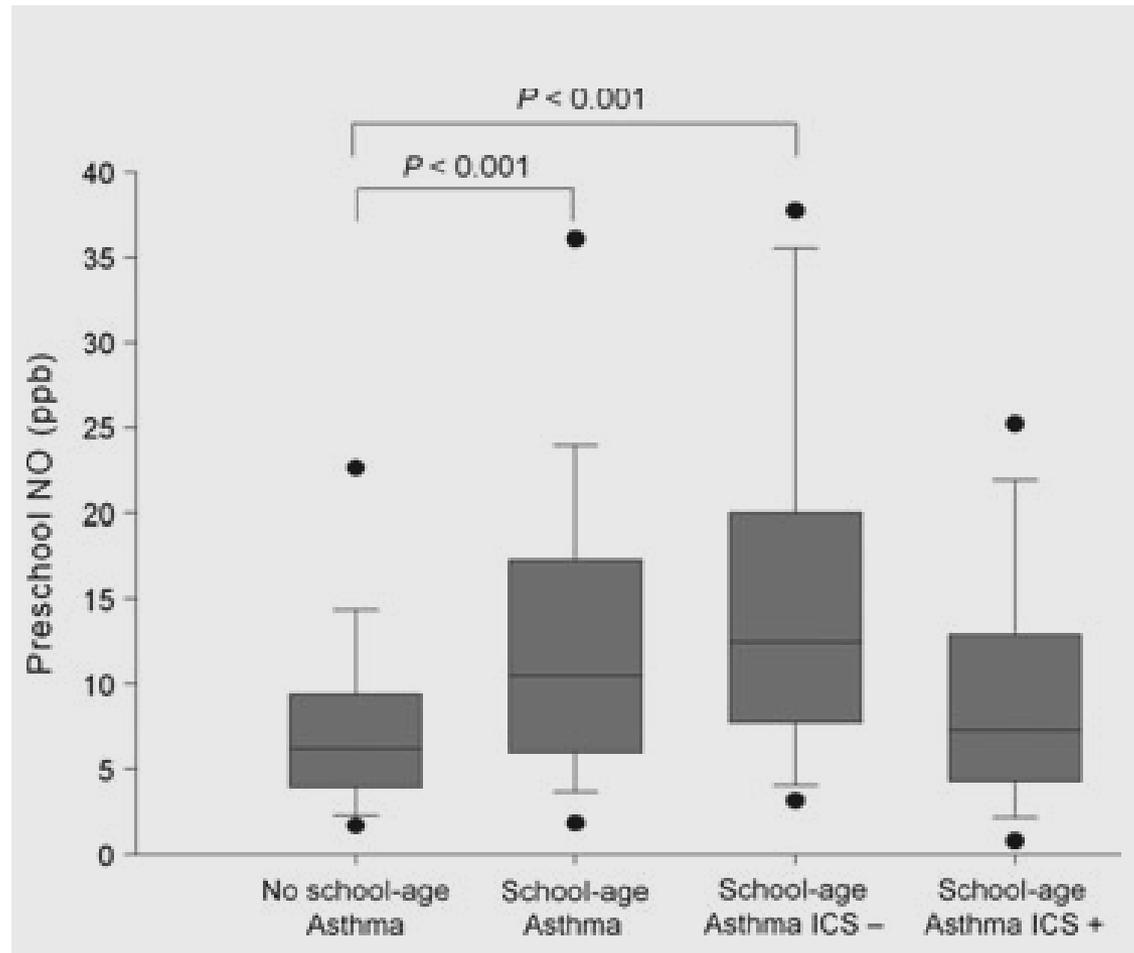
Sibilantes Preescolares

Fenotipo	Sibilante Episódico Viral	Sibilante Frecuente
Incidencia	Elevada	Moderada
Evolución	Transitoria	Persistente
Historia de atopía	No	Si
Factores de riesgo	Injuria viral	Antecedentes familiares
CI	Si +	Si +++
Montelukast	Si ?	Si ++
Azitromicina	Si ++	Si ?



El FeNO en Sibilantes Preescolares Predice Asma

Se determinó el FeNO en 391 niños (3 a 47 meses) con síntomas respiratorios bajos y fueron seguidos hasta la edad escolar (n= 166). **Variable Primaria:** diagnóstico de asma.



El FeNO en Sibilantes Preescolares Predice Asma

Wheeze phenotypes

Early wheezer (EW): 1–2 attacks (last 12 months); early frequent wheezer (EFW): ≥ 3 attacks (last 12 months)

Asthma predictive criteria

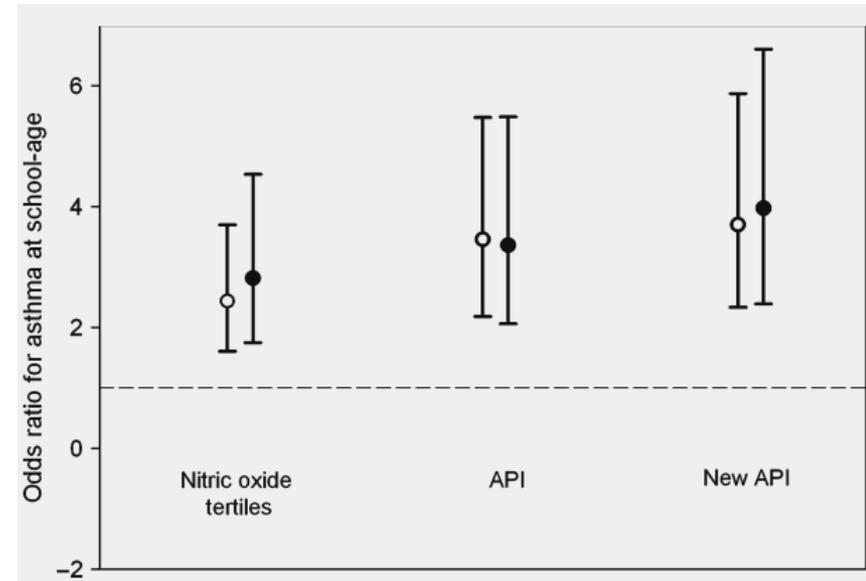
Major

- (A) Parental physician-diagnosed asthma
- (B) Physician-diagnosed atopic dermatitis
- (C) Fraction of exhaled nitric oxide >10 ppb

Minor

- (a) Wheezing apart from colds
- (b) Physician-diagnosed allergic rhinitis
- (c) Eosinophils $\geq 4\%$ of white blood cells

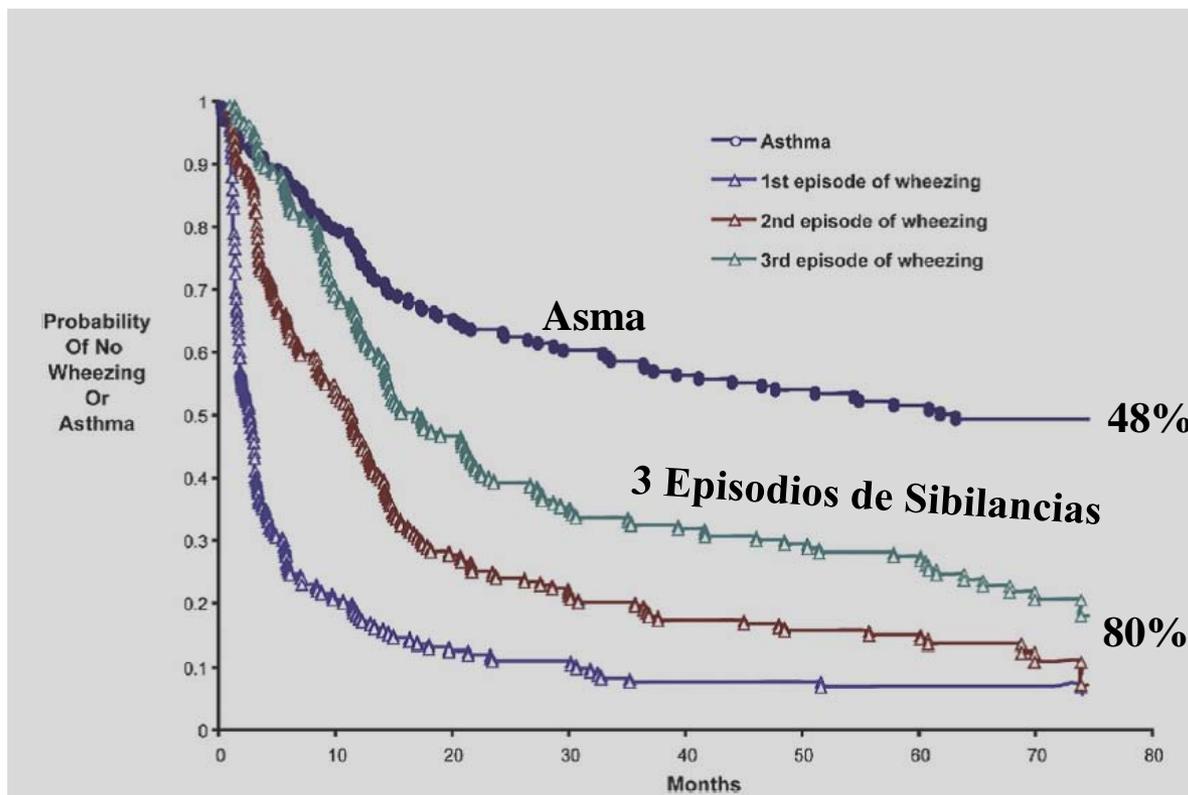
	Classical asthma predictive index	New asthma predictive index
Loose index	EW + 1/2 major (A, B) or 2/3 minor (a–c)	EW + 1/3 major (A–C) or 2 minor (a, b)
Stringent index	EFW + 1/2 major (A, B) or 2/3 minor (a–c)	EFW + 1/3 major (A–C) or 2 minor (a, b)



	Classical asthma predictive index	New asthma predictive index
Loose index [n/N (%)]	40/166 (24.1%)	50/166 (30.1%)
Stringent index [n/N (%)]	32/166 (19.3%)	38/166 (22.9%)
Crude odds ratio (95% CI)	3.46 (2.18–5.48)	3.70 (2.33–5.87)
Adjusted odds ratio (95% CI)†	3.36 (2.06–5.49)	3.98 (2.39–6.61)
Sensitivity	63.2%	75.0%
Specificity	70.4%	62.3%
Positive predictive value	59.7%	58.0%
Negative predictive value	73.4%	78.2%

Episodios de Sibilancias y Asma post-Bronquiolitis (RSV⁺)

Cohorte prospectiva de 206 niños < 1 año, hospitalizados por Bronquiolitis RSV⁺. Seguimiento hasta los 7 años.



Factores de Riesgo para Asma:

- Madre con asma (OR: 5.2)
- Exposición a alérgenos de perro (OR: 3.2)
- Sensibilización a aeroalérgenos < 3 años (OR: 10.7)
- Sibilancias recurrentes ≈ 3 años (OR: 7.3)
- Aumento de CCL5 nasal durante Bronquiolitis RSV⁺ (OR: 3.8)

Prevalencia de Sibilancias Recurrentes en Niños Menores de 4 Años en Salvador - Brasil

Se incluyeron **1534** niños (edad media 21 ± 14 meses, 51% varones). 501 (**33%**) reportaron sibilancias en el último año.

Table 1 Prevalence and number of episodes of wheezing by age strata

Year of life on interview	N	Wheezing in the last 12 months	Number of episodes		Wheezing		
			Mean \pm SD	Median (p ^{25th} – p ^{75th})	Occasional	Recurrent	Severe recurrent
First	513 (34%)	119 (23%)	2 \pm 3	1 (1 – 2)	94 (18%)	17 (3%)	8 (2%)
Second	386 (25%)	159 (41%)	3 \pm 3	2 (1 – 3)	101 (26%)	42 (11%)	16 (4%)
Third	340 (22%)	115 (34%)	4 \pm 4	2 (1 – 4)	64 (19%)	35 (10%)	16 (5%)
Fourth	295 (19%)	108 (37%)	3 \pm 3	2 (1 – 1)	62 (21%)	32 (11%)	14 (5%)

Total number of children: 1534.

Conclusiones: 1/3 de los niños menores de 4 años reportan historia de **sibilancias**. El antecedente de **madre con atopía** resultó ser un factor de riesgo independiente para **sibilancias frecuentes y asma**. El **tabaquismo pasivo y bajo peso al nacer** resultaron ser factores de riesgo independientes para **sibilancias episódicas**.

Paciente de sexo masculino de 10 meses de edad. Consulta por estar cursando el 3^{er} episodio ambulatorio de OB. Al examen físico, se encuentra en buen estado general, eutrófico y se ausculta espiración prolongada y sibilancias.

RNT, sin antecedentes perinatólogicos a destacar. A los 3 meses fue hospitalizado por Bronquiolitis (RSV⁺), es dado de alta a los 7 días, sin requerimientos de O₂ con una auscultación de rales finos y espiración prolongada. El padre presenta antecedentes de asma.

Rx Tórax: atrapamiento aéreo

Test del Sudor: normal

Esófagograma: sin evidencias de compresiones y de RGE

Examen CV: normal

Sibilancias Recurrentes en Preescolares: Definiciones de la ERS Task Force

Frecuencia	Definición
Sibilancias Episódicas	<ul style="list-style-type: none">• Ocasionales• 2^o diario a cuadros virales• Sin síntomas entre episodios
Sibilancias Frecuentes	<ul style="list-style-type: none">• Recurrentes• Con síntomas entre episodios

Sibilancias Recurrentes en Preescolares

Hipótesis Serial

Sano previamente



Bronquiolitis



Sibilancias recurrentes

Hipótesis Paralela

Susceptibilidad previa



Bronquiolitis



Sibilancias recurrentes

Efecto de los CI en los niños preescolares con sibilancias post-virales

- **Dosis altas e intermitentes de CI (1.6 - 2.25 mg/día) al comienzo de los síntomas reducen la intensidad de los síntomas y las exacerbaciones.**

McKean M Cochrane Database Syst Rev 2000

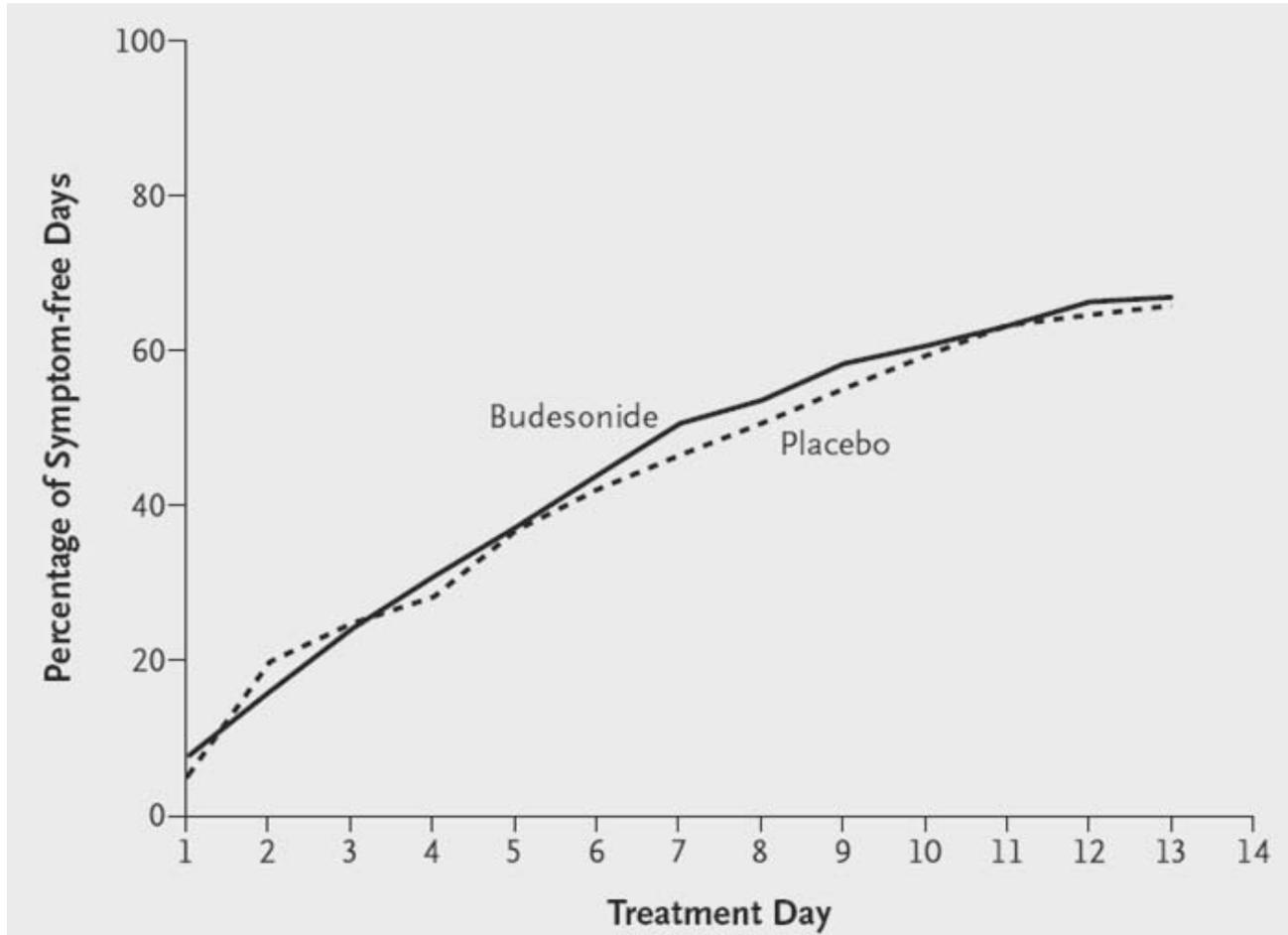
Efecto de los CI en los niños preescolares con sibilancias post-virales

- Dosis altas e intermitentes de CI (1.6 - 2.25 mg/día) al comienzo de los síntomas reducen la intensidad de los síntomas y las exacerbaciones.

McKean M Cochrane Database Syst Rev 2000

- **Ausencia de efectividad con el uso intermitente de CI a dosis bajas.**

El uso intermitente de CI a dosis bajas no son efectivas



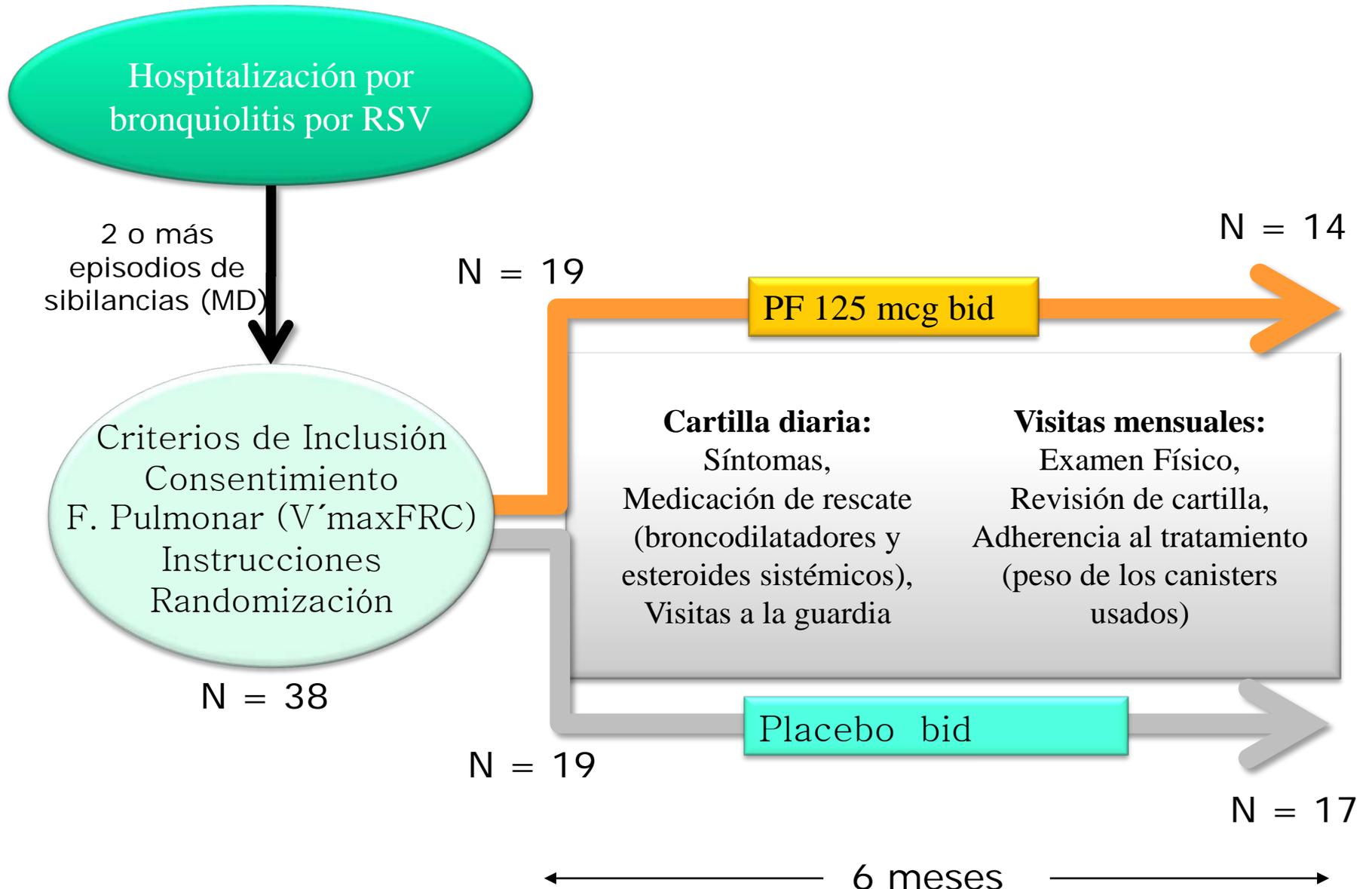
Efecto de los CI en los niños preescolares con sibilancias post-virales

- Dosis altas e intermitentes de CI (1.6 - 2.25 mg/día) al comienzo de los síntomas reducen la intensidad de los síntomas y las exacerbaciones.

McKean M Cochrane Database Syst Rev 2000

- Ausencia de efectividad con el uso intermitente de CI a dosis bajas.
- **Ausencia de estudios sobre la efectividad de los CI como terapia de mantenimiento.**

Efecto del Propionato de Fluticasona en Niños con Sibilancias Recurrentes post Bronquiolitis sin F. Riesgo para Asma



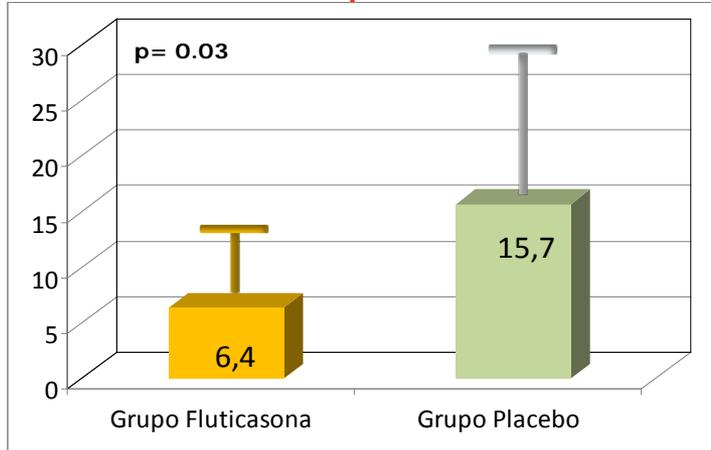
Efecto del Propionato de Fluticasona en Niños con Sibilancias Recurrentes post Bronquiolitis sin F. Riesgo para Asma

Población

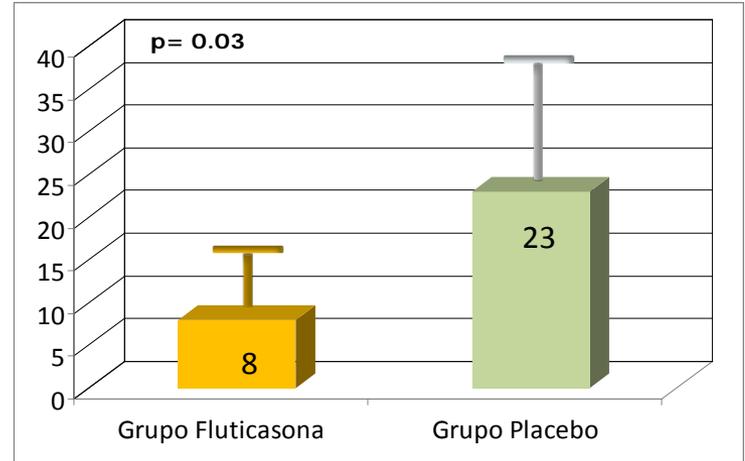
	Fluticasona	Placebo
N° de pacientes	14	17
Sexo M/F	9/5	11/6
Edad de bronquiolitis (meses)	3 ± 2	4 ± 3
Edad al ingreso (meses)	8.6 ± 2	11 ± 5
Tabaquismo pasivo (%)	50	33
Tabaquismo durante el embarazo (%)	14	6

Efecto del Propionato de Fluticasona en Niños con Sibilancias Recurrentes post Bronquiolitis sin F. Riesgo para Asma

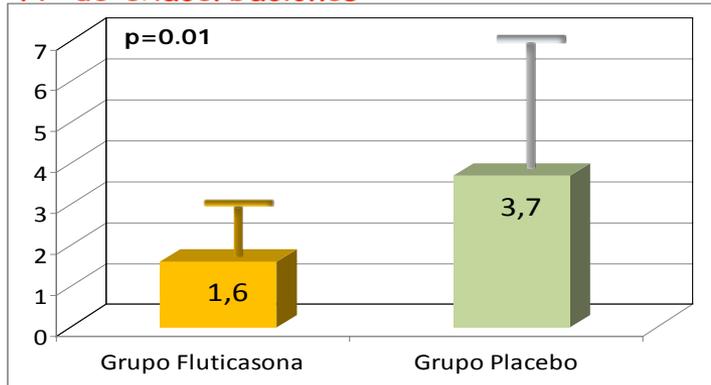
Días con síntomas respiratorios/días totales



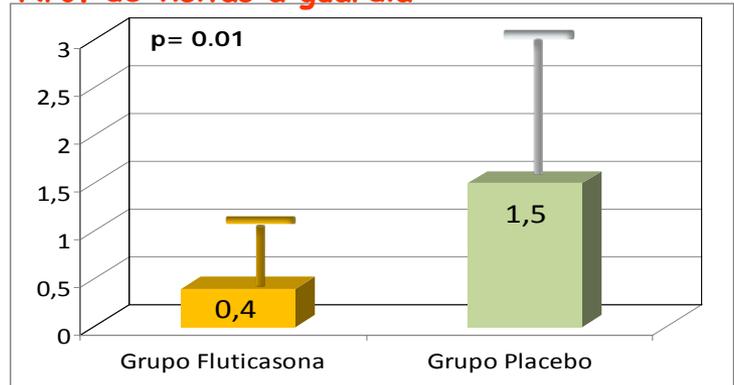
Días con broncodilatadores/días totales



Nº de exacerbaciones



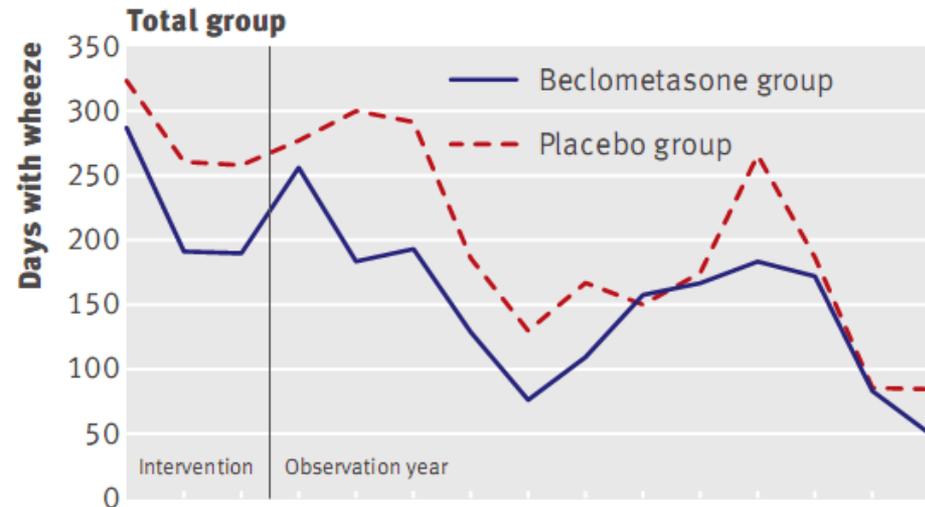
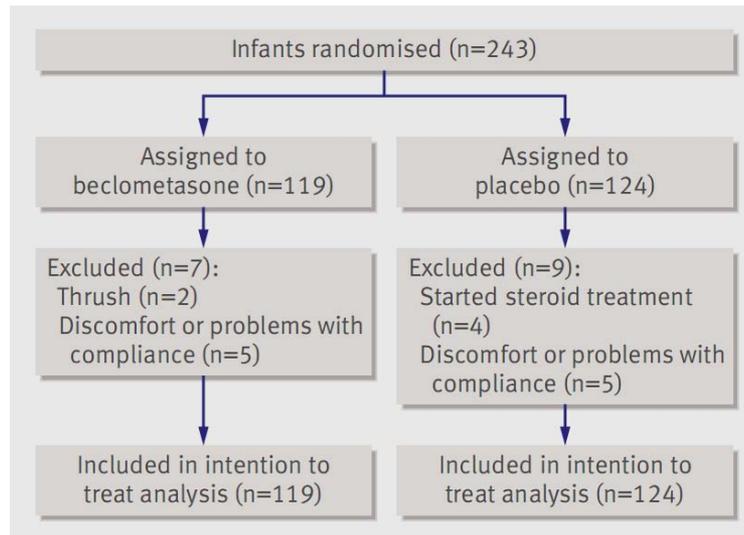
Nro. de visitas a guardia



Conclusiones: El PF (250 mcg/día, durante 6 meses) disminuye los episodios de obstrucción bronquial y la necesidad de utilizar medicación de rescate en lactantes con sibilancias recurrentes post bronquiolitis RSV⁺ sin FR para asma.

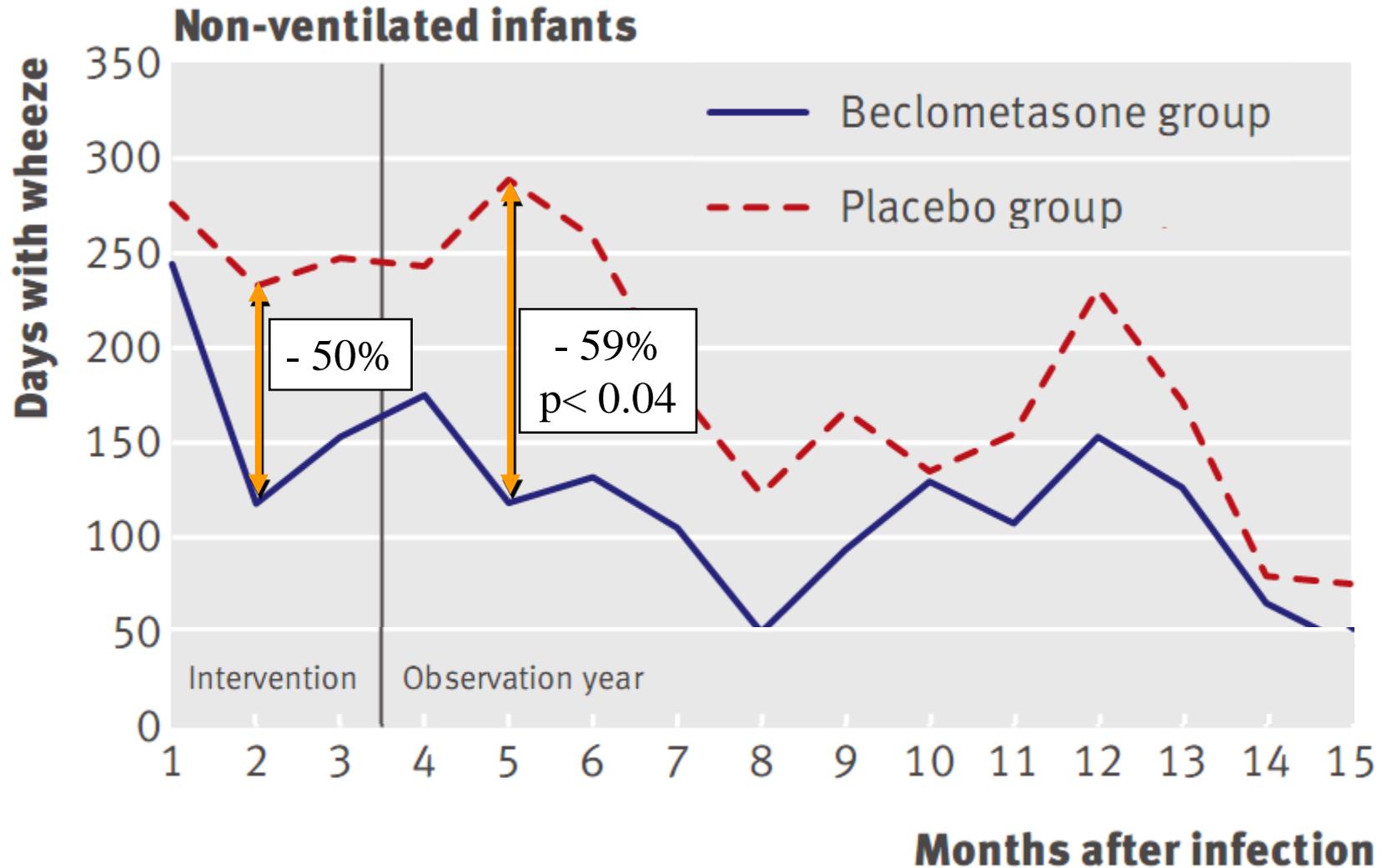
Efecto de Dosis Altas de CI en la Prevención de Sibilancias post Bronquiolitis RSV⁺

Diseño: Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. **Población:** niños < 13 meses hospitalizados por bronquiolitis RSV⁺. **Tratamiento:** Beclometasona HFA 200 mcg bid durante 3 meses, a partir de la detección del RSV. **Variable primaria:** días con sibilancias. **Duración:** 15 meses

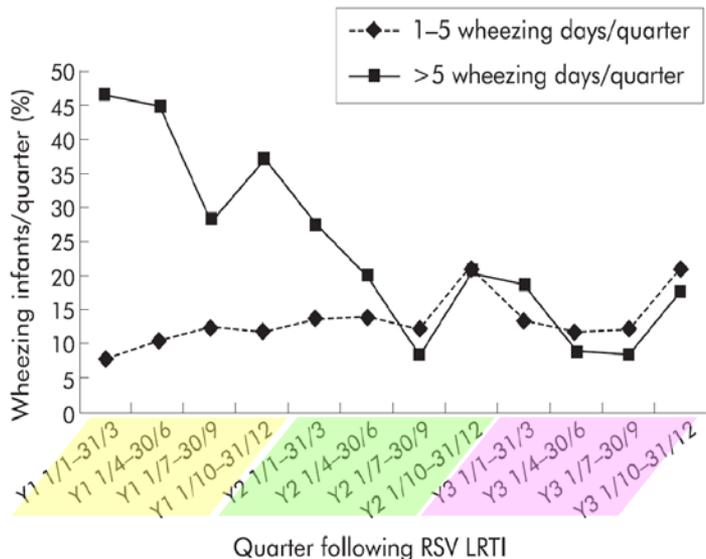


Conclusiones: El tratamiento precoz de lactantes hospitalizados por bronquiolitis RSV⁺ con altas dosis de beclometasona HFA durante tres meses, no evidenció un efecto significativo sobre el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes.

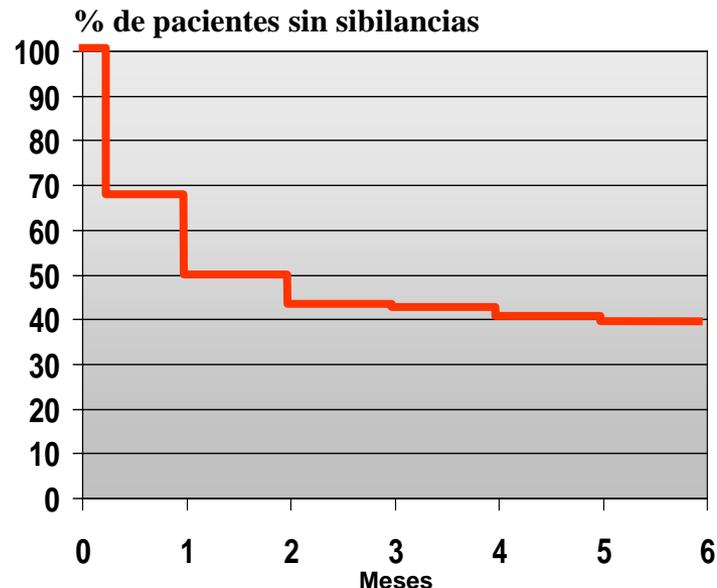
Efecto de Dosis Altas de CI en la Prevención de Sibilancias post Bronquiolitis RSV+



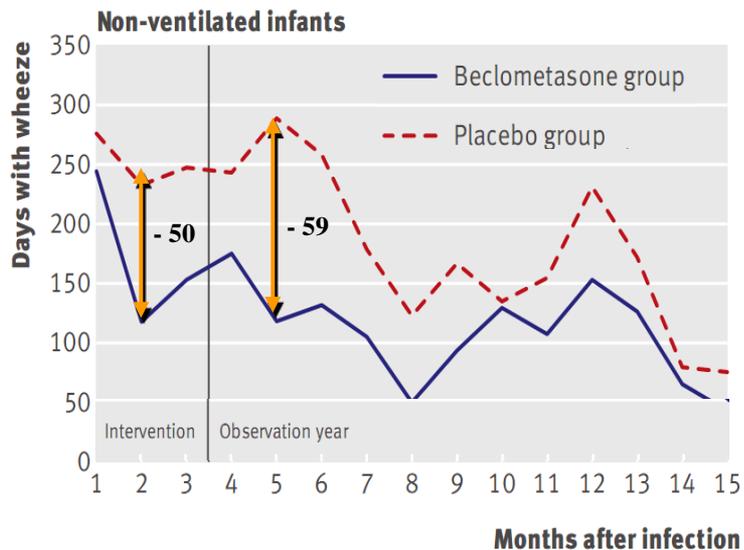
Uso de CI en Lactantes Sibilantes sin FR de Asma



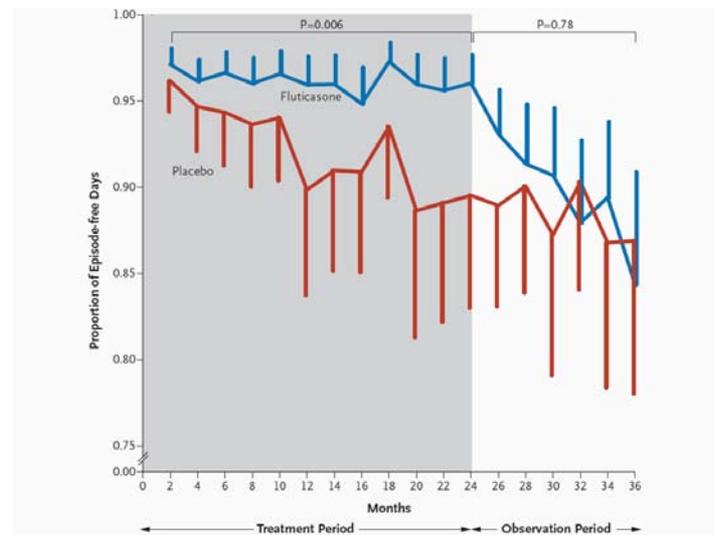
Quarter following RSV LRTI
L Bont et al. Thorax 2004; 59:512



A Colom y cols. ATS International Conference 2006

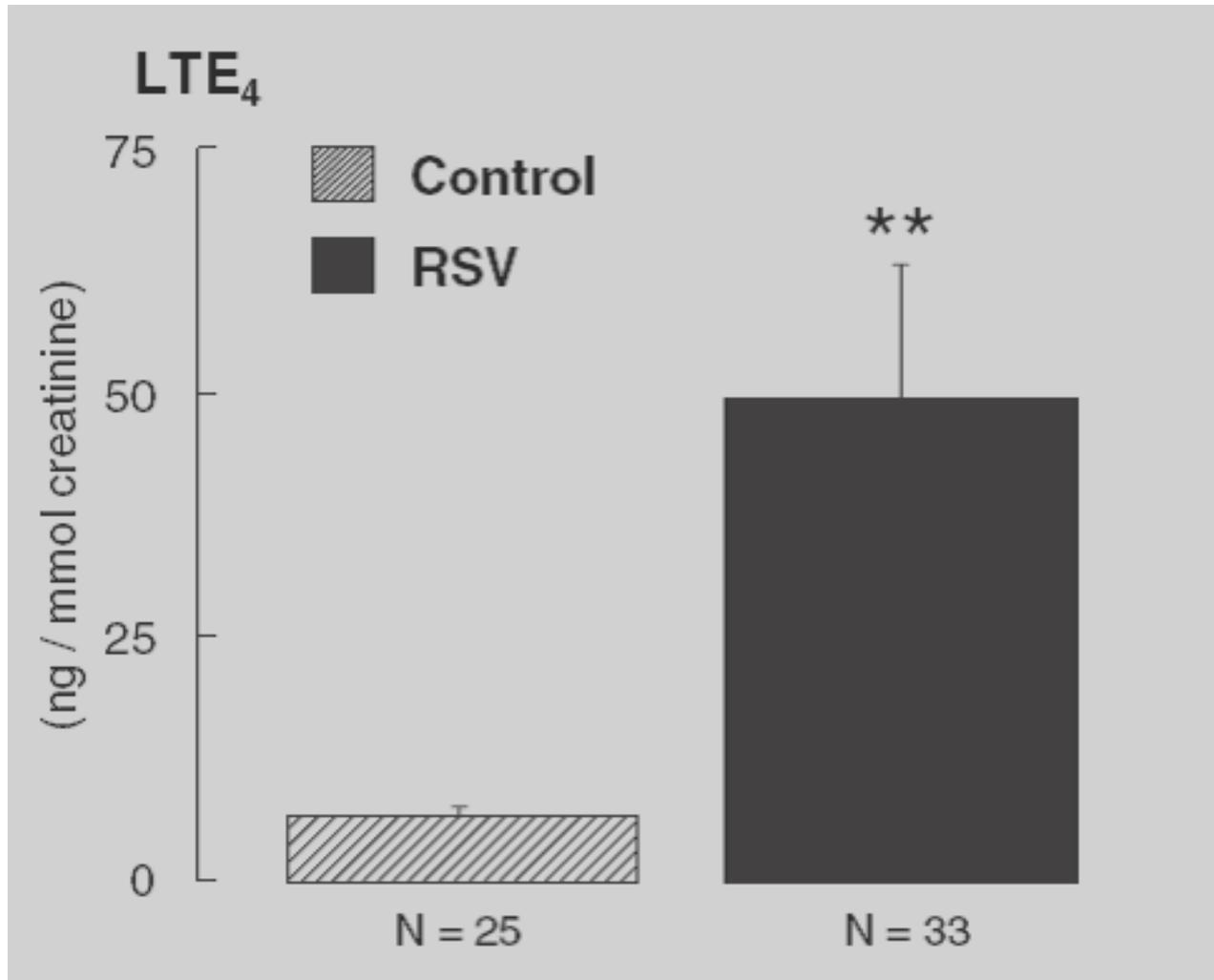


LJ Bont et al. BMJ 2009;338:b897



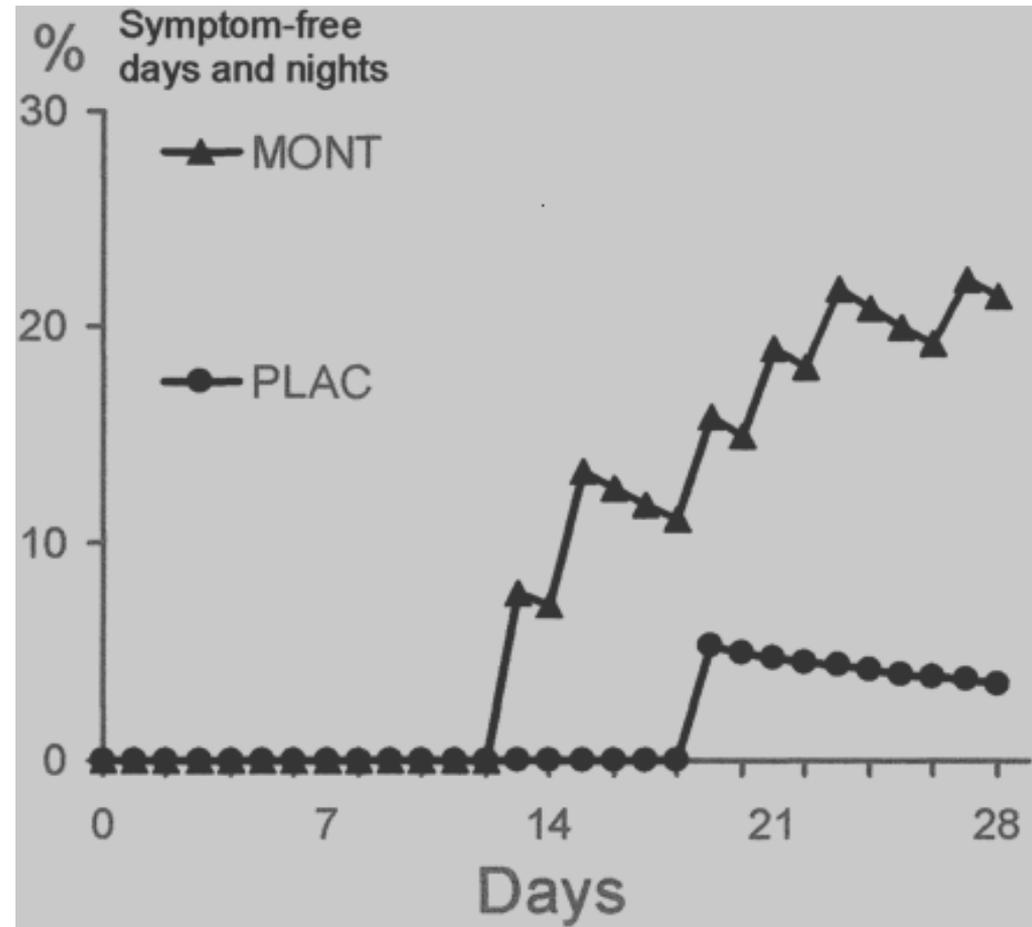
Guilbert TW et al. N Engl J Med 2006;354:1985-97

Síntesis de Leucotrienos en Bronquiolitis RSV⁺



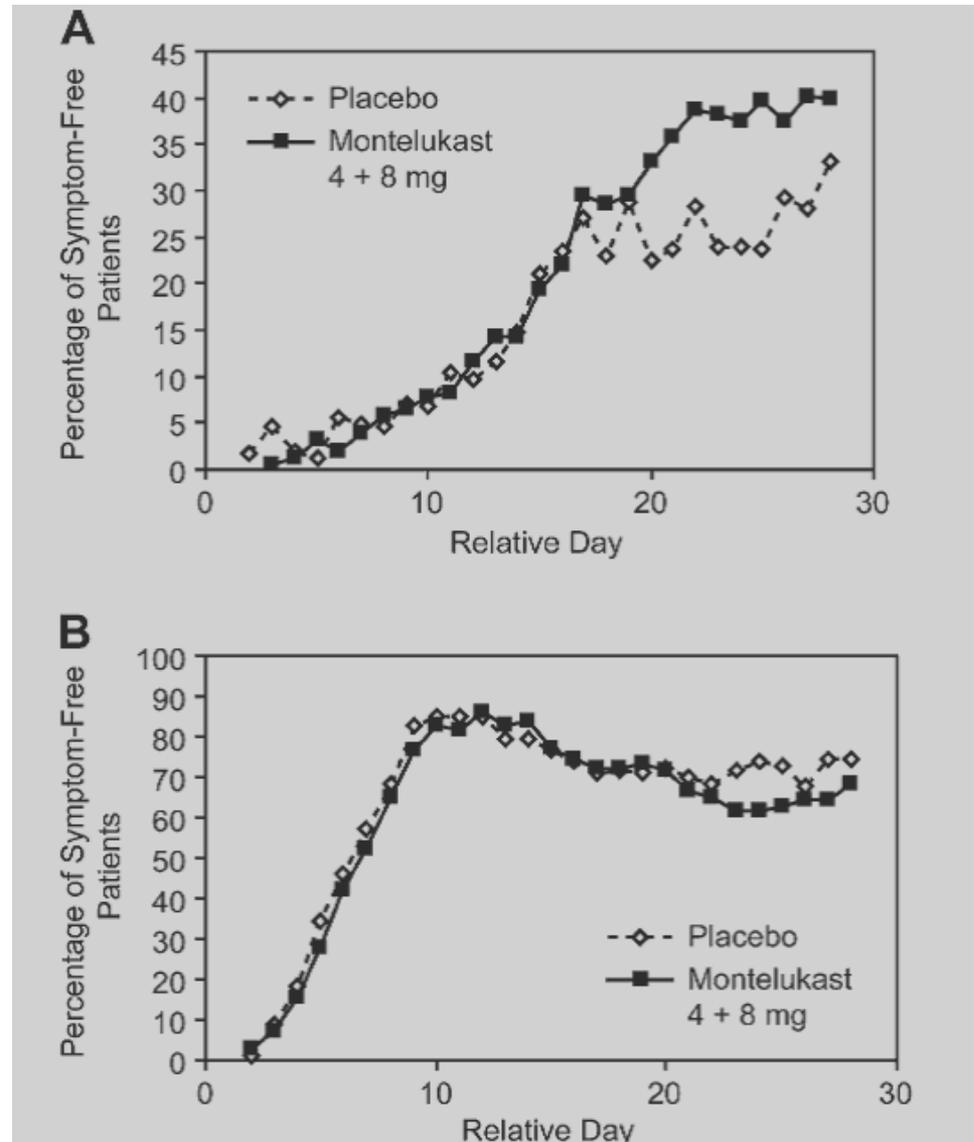
Montelukast y Sibilancias post-Bronquiolitis (RSV⁺)

- 130 pacientes
- Niños de 3 a 36 meses hospitalizados por bronquiolitis RSV⁺
- Montelukast: 5 mg o placebo
- Duración: 28 semanas después de 7 días de síntomas
- Variable primaria: % de días y noches libres de síntomas



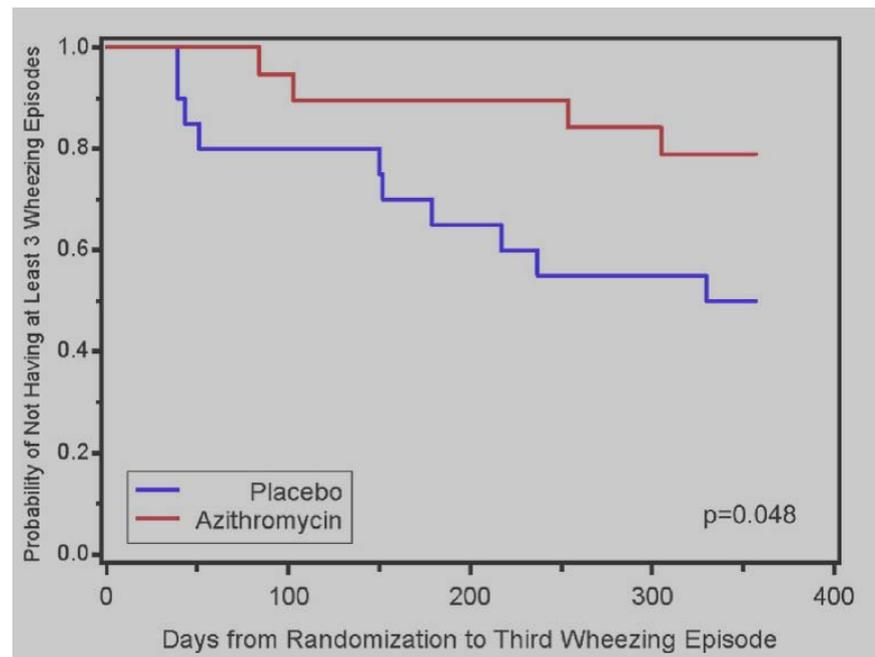
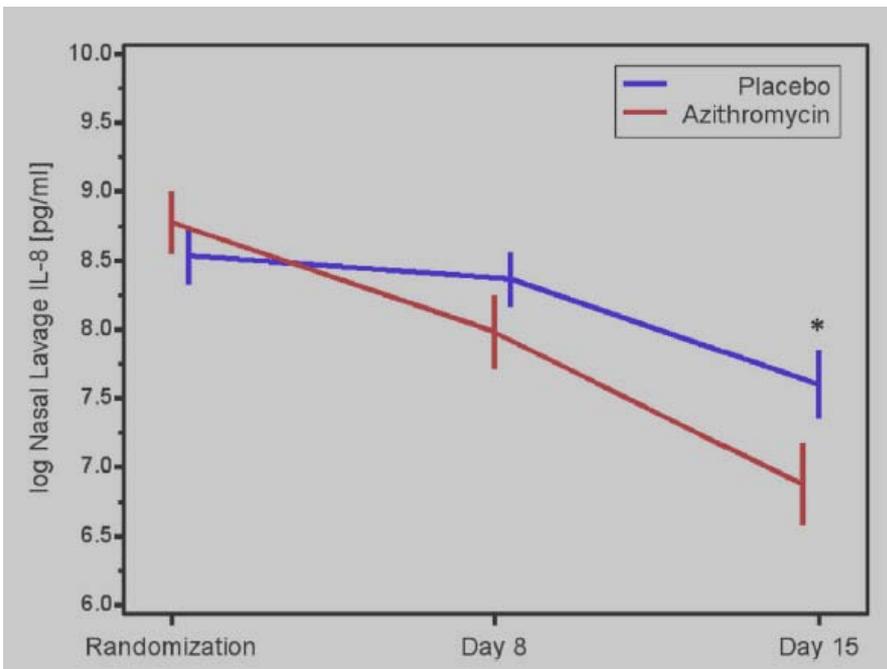
Montelukast y Sibilancias post-Bronquiolitis (RSV⁺)

- 979 pacientes
- Niños de 3 a 24 meses hospitalizados por el 1^{er} o 2^{do} episodio de bronquiolitis RSV⁺
- Montelukast: 4, 8 mg o placebo
- Duración: 4 o 20 semanas
- Variable primaria: % de días libres de síntomas



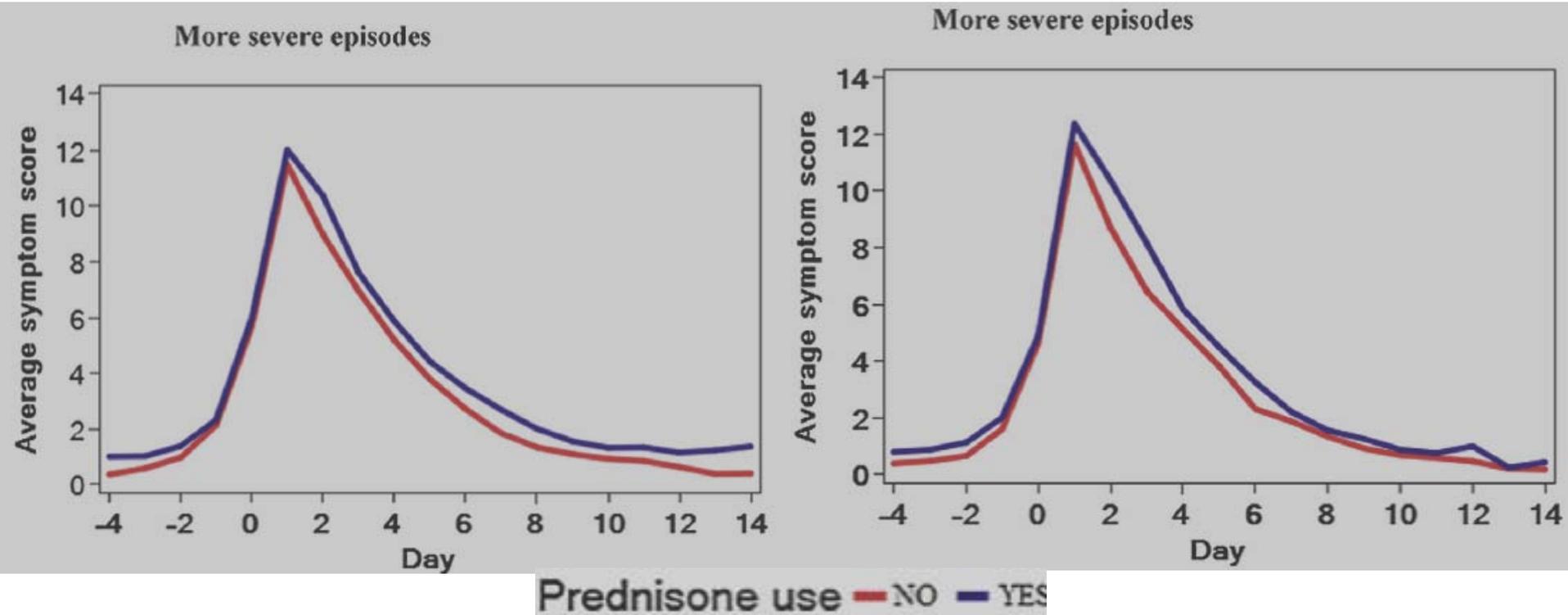
Efecto de la Azitromicina sobre las Sibilancias post-Bronquiolitis

Estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo. Se incluyeron 40 niños (1 a 18 meses), hospitalizados por Bronquiolitis RSV⁺. Se administró 14 días de Azitromicina/Placebo durante el episodio agudo y el seguimiento fue durante 1 año.



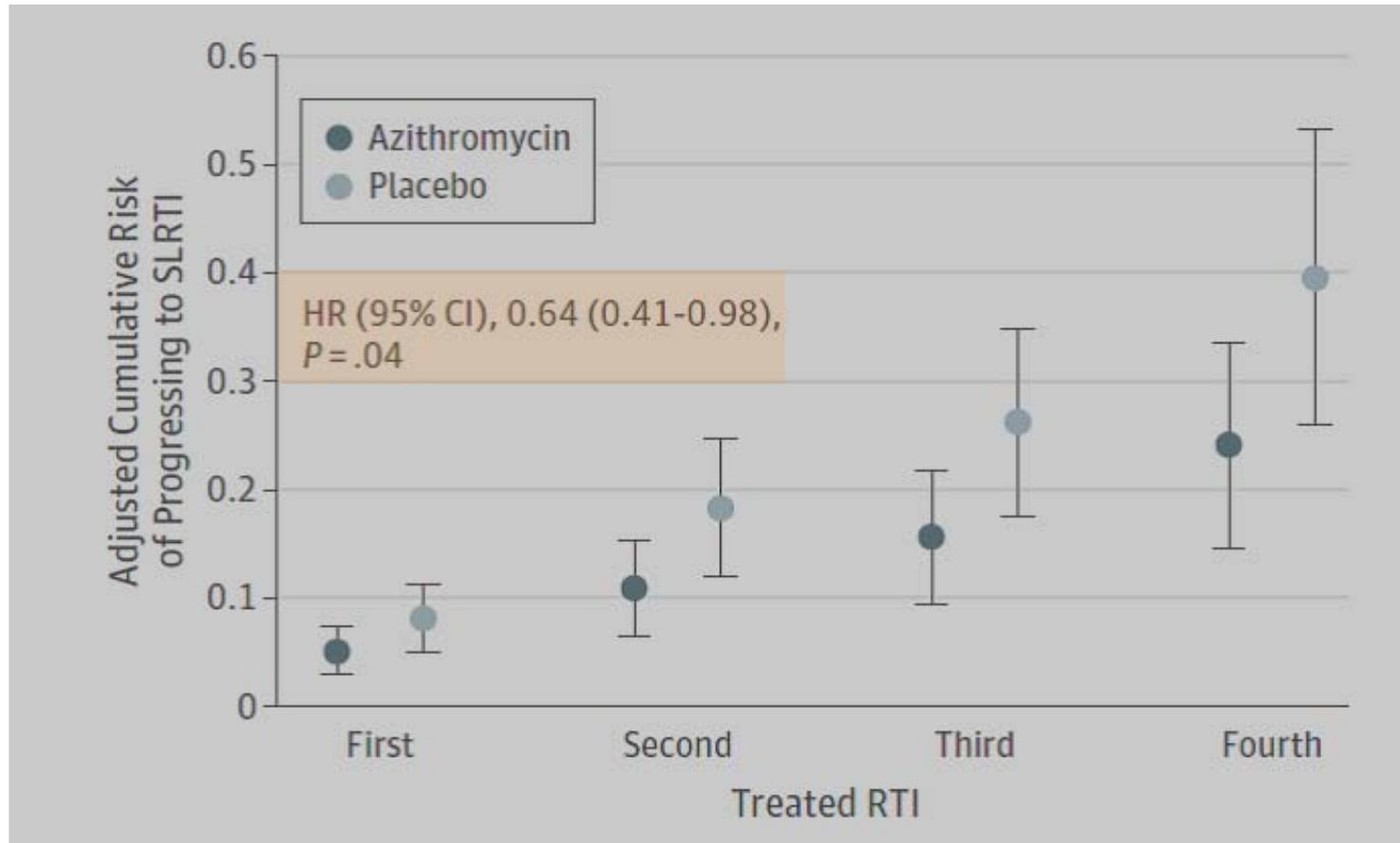
Conclusiones: la azitromicina administrada durante un episodio agudo de bronquiolitis RSV⁺, redujo los niveles nasales de IL-8, aumentó el tiempo de ocurrencia del 3^{er} episodio de sibilancia y disminuyó la morbilidad durante el año de seguimiento.

Los Corticoides Orales no resultan Efectivos para el Tratamiento de Episodios Agudos en Sibilantes Recurrentes



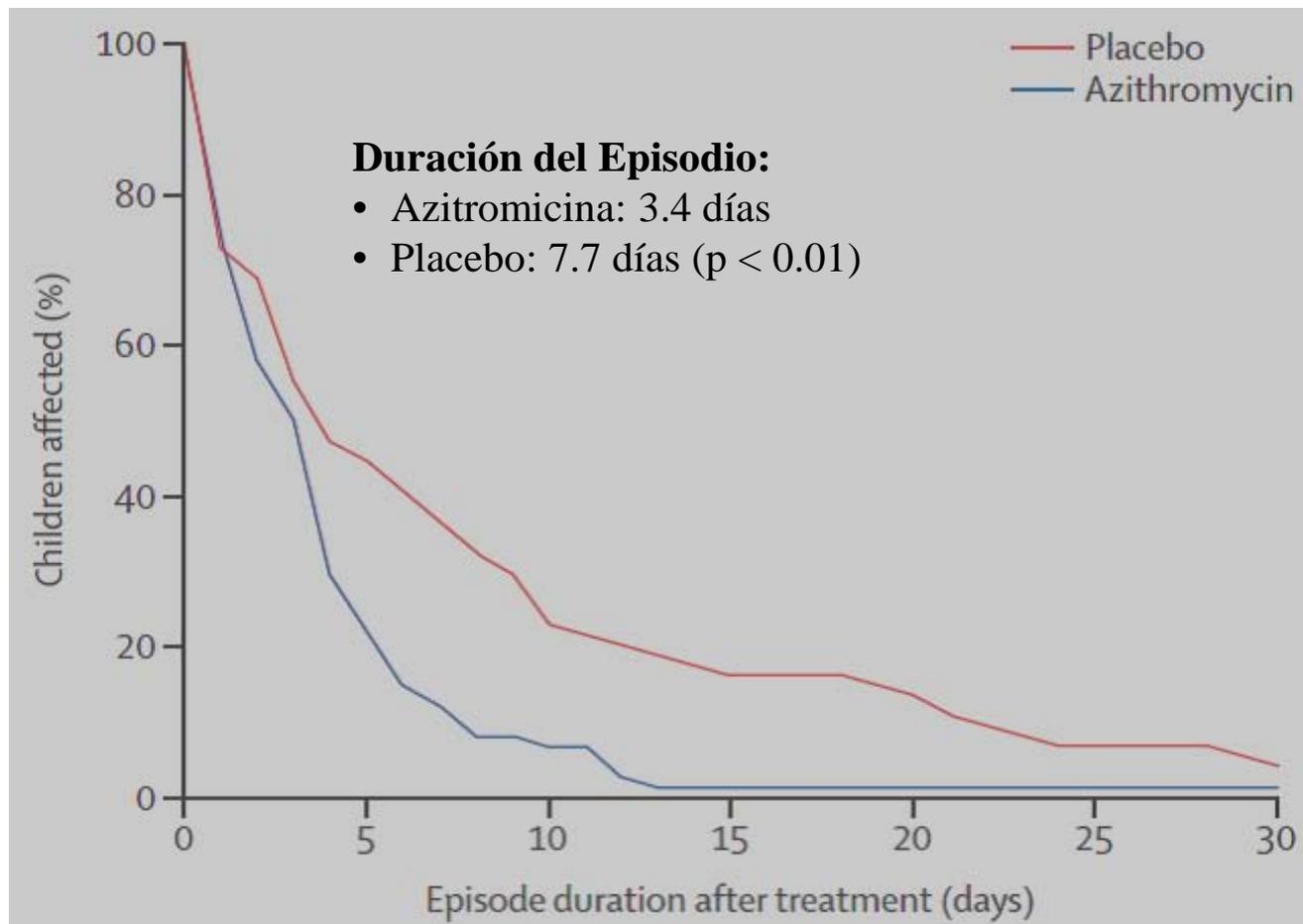
Administración Temprana de Azitromicina para Prevenir Exacerbaciones Severas en Niños con Sibilancias Recurrentes

Estudio randomizado, doble ciego de grupos paralelos. Ingresaron 607 niños (12 a 71 meses) con historia de exacerbaciones severas y recurrentes. Azitromicina o Placebo durante 5 días al comienzo de los síntomas respiratorios.



Efecto de la Azitromicina sobre la Duración de las Exacerbaciones Respiratorias en Niños de 1 a 3 Años con Sibilancias Recurrentes

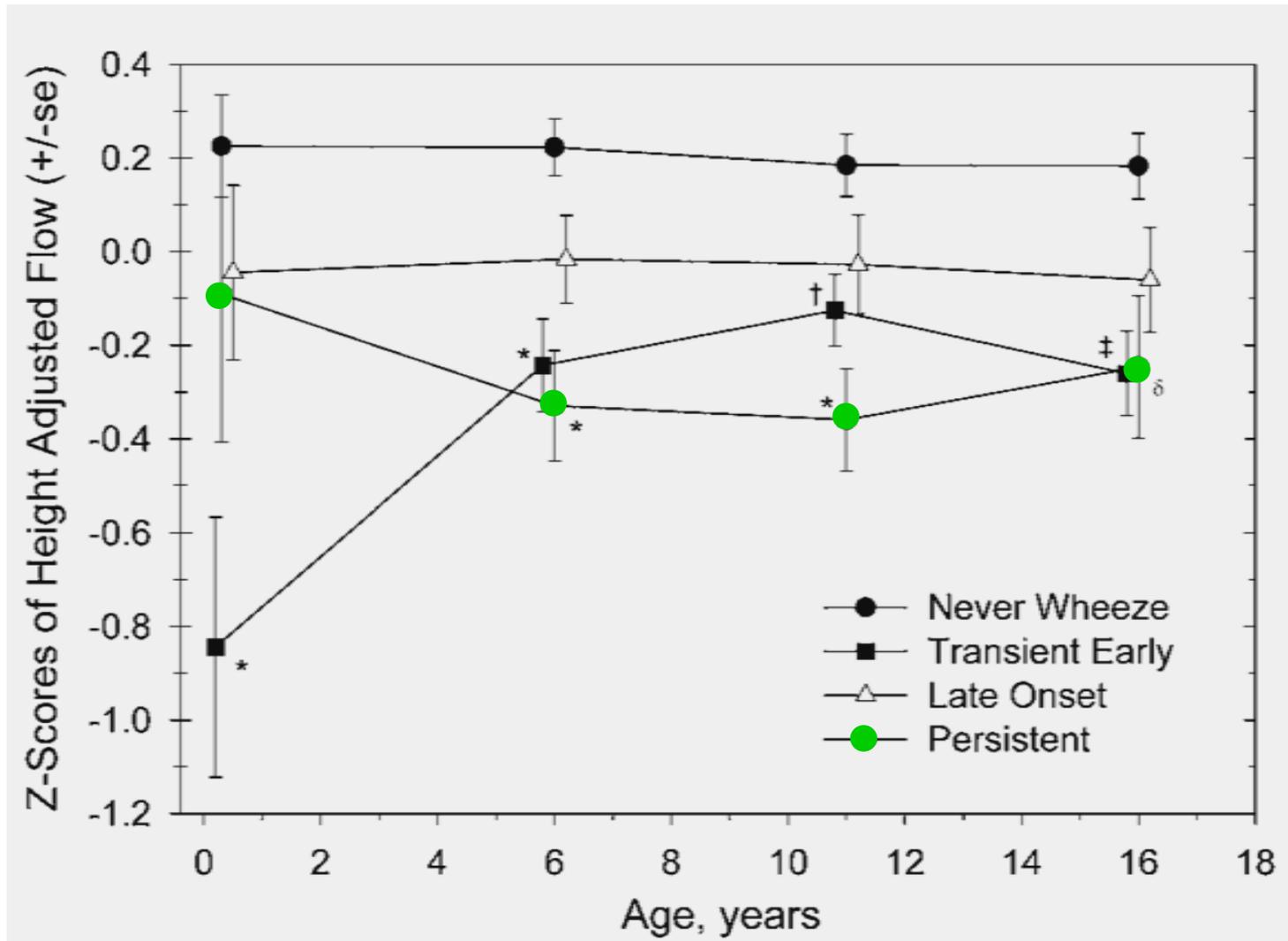
Estudio randomizado, doble ciego de grupos paralelos. Ingresaron 72 niños (1 a 3 años) con historia de exacerbaciones severas y recurrentes. Azitromicina o Placebo durante 3 días al comienzo de los síntomas respiratorios.



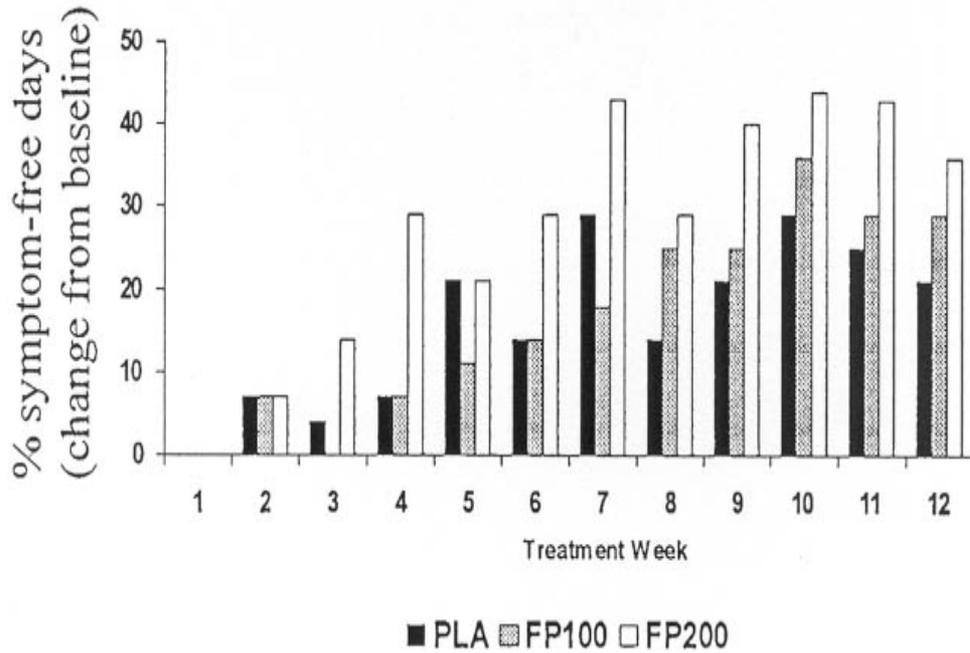
Manejo del Preescolar Sibilante

- Los objetivos del tratamiento en preescolares es similar al de los niños mayores.
 - Alcanzar un control adecuado de los síntomas y un nivel de actividad normal.
 - Minimizar el riesgo de exacerbaciones, daño pulmonar y efectos adversos de los medicamentos.
- Las sibilancias iniciales deben ser tratadas con β_2 agonistas de acción corta.
- Indicar un tratamiento de prueba con un controlador cuando se sospeche asma o cuando los episodios sean frecuentes y/o severos.
- Se recomienda monitorizar el tratamiento.
- Se recomienda el IDM con espaciador.
- Suspender el tratamiento ante la remisión de los síntomas.

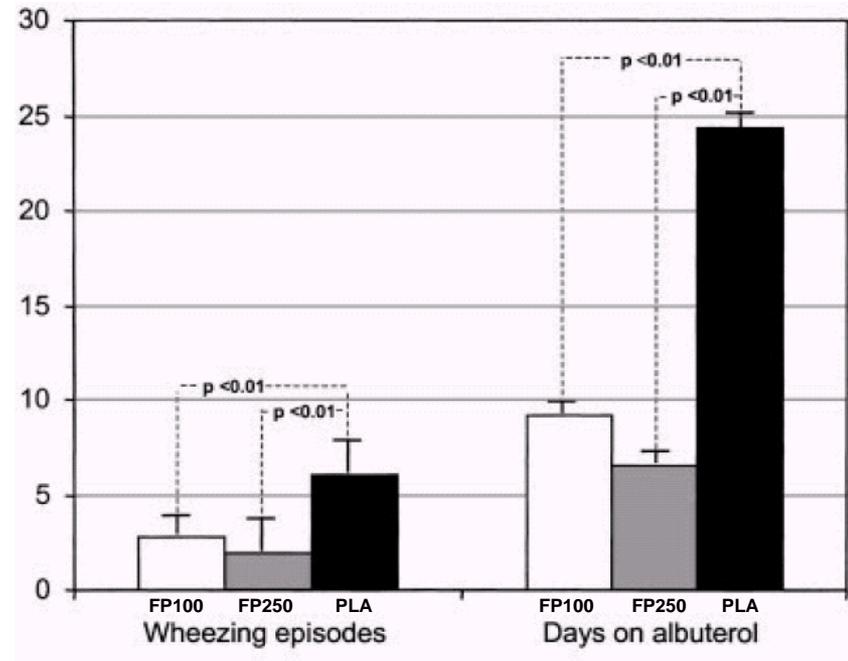
Función Pulmonar desde el 1er año hasta los 16 años (Cohorte de Tucson)



Efecto del Propionato de Fluticasona en Niños Preescolares con Asma



Bisgaard H et al.
AJCCRM 1999; 160: 126-131



A Teper et al.
Pediatr Pulmonol 2004; 37:111

Efecto de la Fluticasona sobre la Función Pulmonar en Niños Pequeños con Asma

Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo.

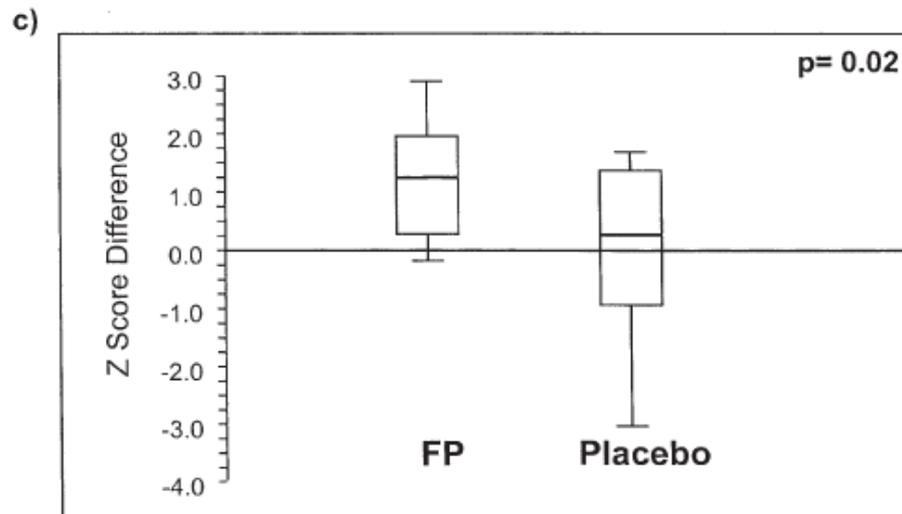
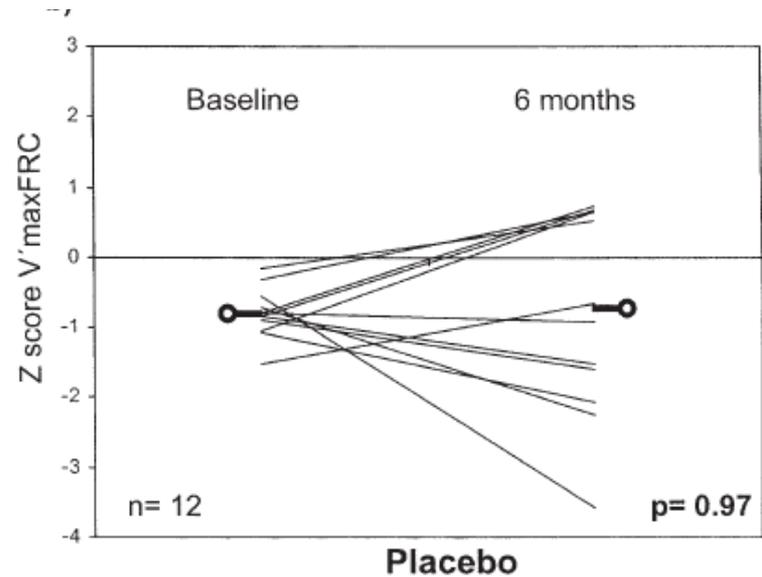
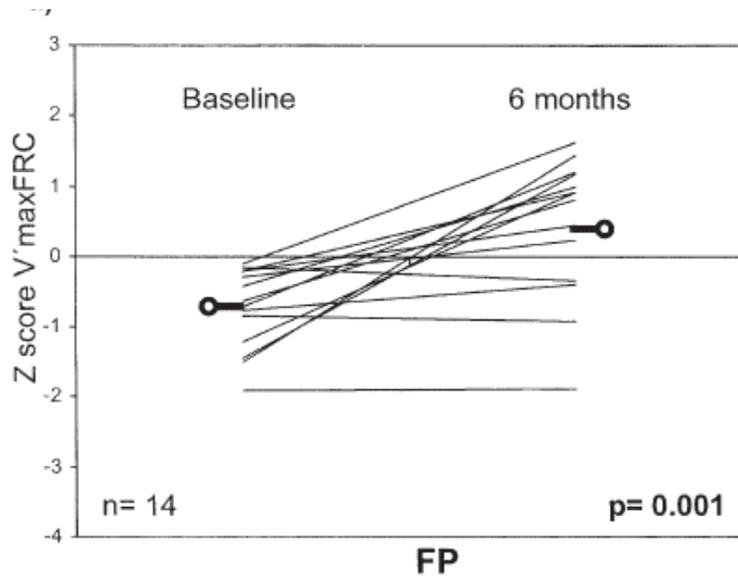
C. Inclusión: +3 episodios de sibilancias, factores de riesgo para desarrollar asma y función pulmonar disminuida (Z Score $V'_{max}FRC$ inicial < -1).

P. Fluticasona: 125 mcg bid (MDI + Aerochamber) durante 6 meses.

	FP	Placebo
N	14	12
Sex, M/F	12/2	9/3
Age, mo	12.9 \pm 4 (7.5–20)	14.0 \pm 4 (8.5–20)
Weight, kg	10.1 \pm 1.4 (8.3–12.2)	10.8 \pm 1.1 (8.8–12.5)
Height, cm	75.2 \pm 5 (68–84.5)	77.1 \pm 5 (68.5–84)
Age at first episode, mo	4.1 \pm 2 (1–8)	3.9 \pm 3 (2–12)
No. previous obstructive episodes	5.3 \pm 2 (3–10)	5.4 \pm 3 (3–12)
Environmental tobacco smoke	9/14 (64%)	5/12 (41.6%)

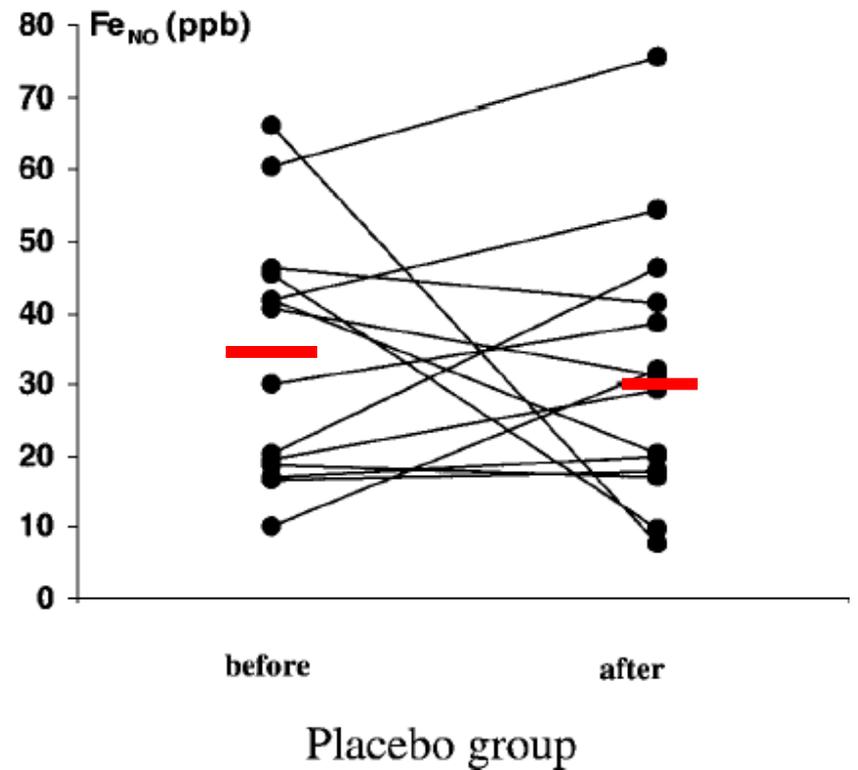
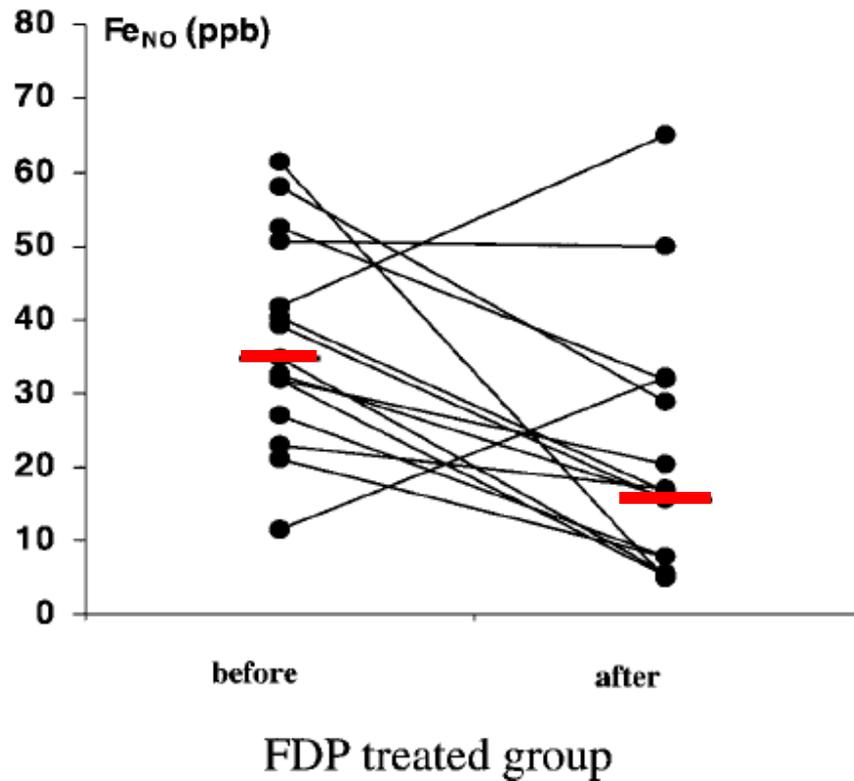
	FP	Placebo	p Value
Días libres de síntomas (%)	91.3 \pm 7	83.9 \pm 10	0.05
Numero de exacerbaciones	2.1 \pm 1.7	4.1 \pm 3	0.04
Días con salbutamol (%)	8.6 \pm 6	16.3 \pm 9	0.028

Efecto de la Fluticasona sobre la Función Pulmonar en Niños Pequeños con Asma

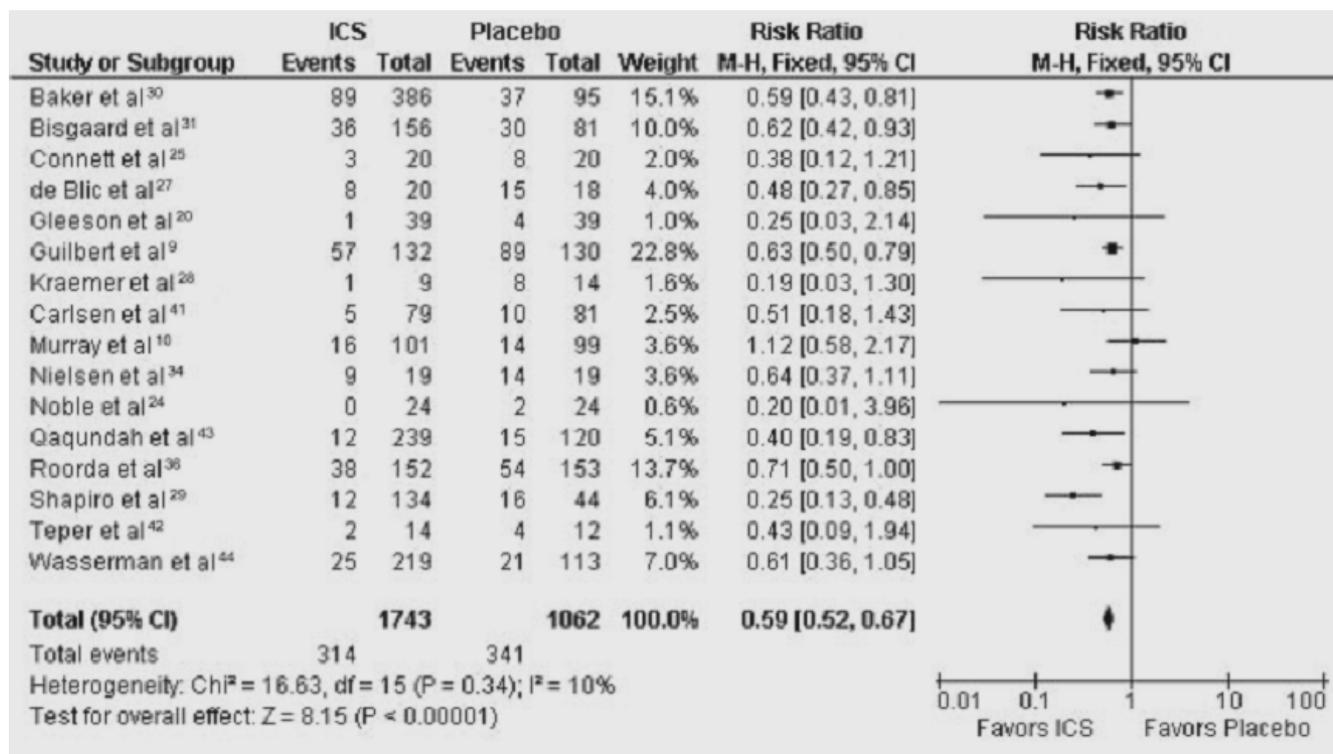


Efecto de la Fluticasona sobre los niveles de FeNO en Lactantes con Sibilancias Recurrentes

Evaluar el efecto de 100 mcg de FP durante 4 semanas sobre los niveles de Fe_{NO}, función pulmonar y síntomas clínicos en lactantes con sibilancias recurrentes.



Eficacia de los CI en Niños Preescolares con Sibilancias Recurrentes y Asma: Meta-análisis

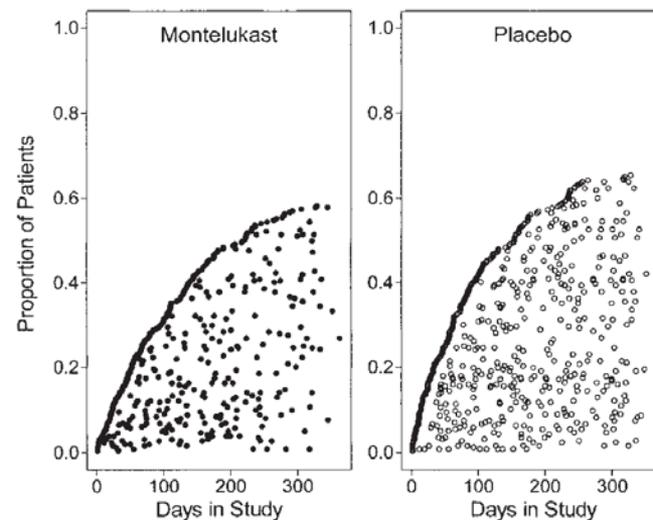
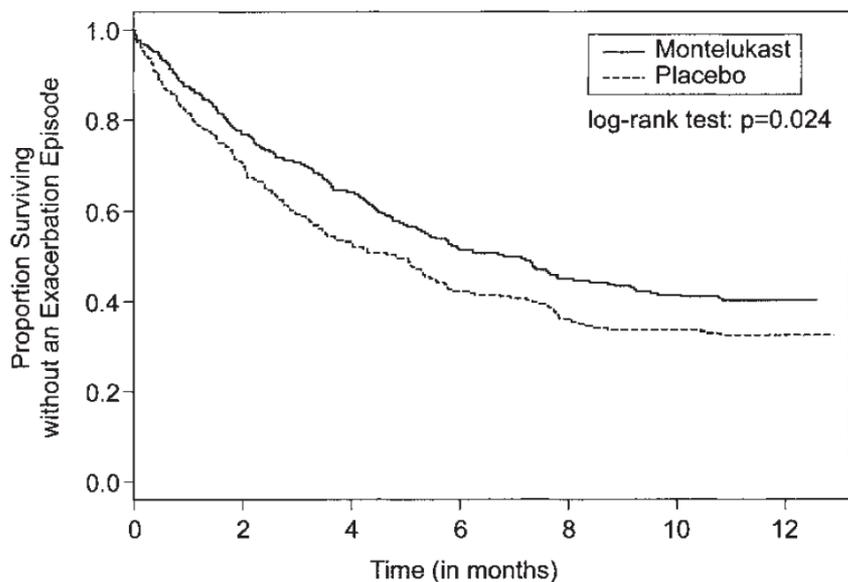


Conclusiones: Los preescolares con sibilancias recurrentes y/o asma presentaron menos exacerbaciones, mejoraron los síntomas e incrementaron la función pulmonar durante el tratamiento con CI.

Efecto de Montelukast sobre las exacerbaciones de asma en niños de 2 a 5 años (PREVIA)

Estudio randomizado, prospectivo, doble ciego. Seguimiento: 12 meses
 MK: 265; Placebo: 257. Dosis: 4 mg/día VO. Edad Media: 44 meses

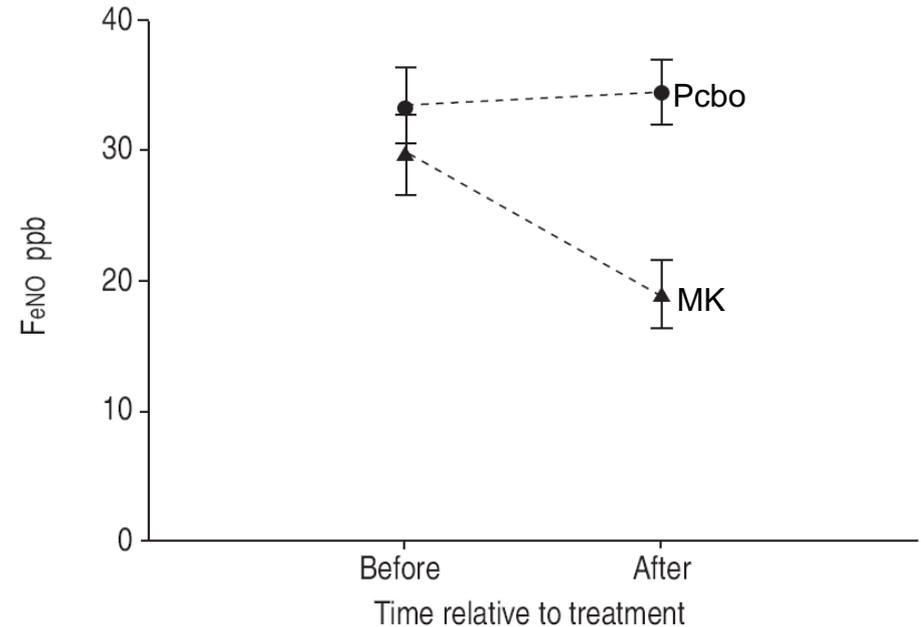
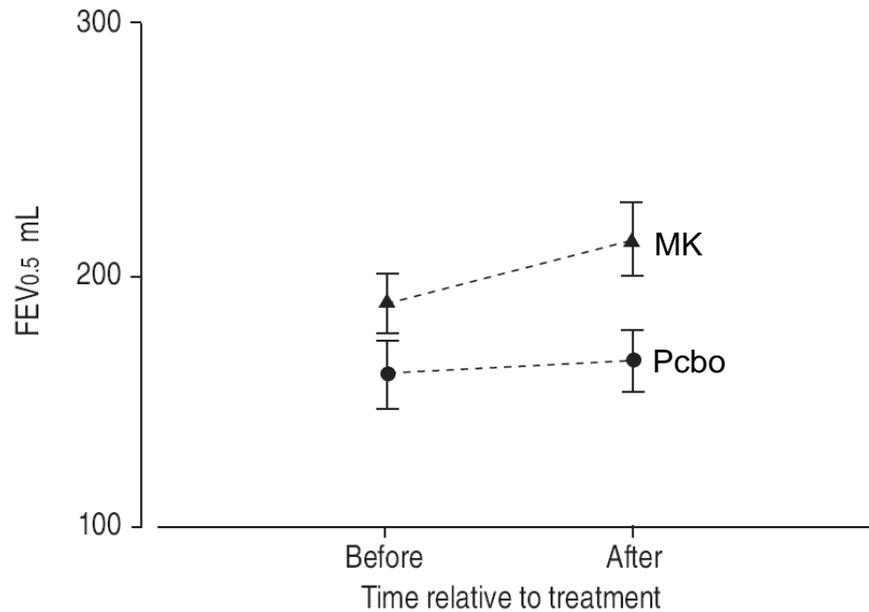
	Montelukast (n = 265) Rate/yr* (95% CI)	Placebo (n = 257) Rate/yr* (95% CI)	Montelukast vs. Placebo		
			Relative Rate (95% CI)	Rate Reduction†	p Value
Exacerbaciones de asma					
Episodios	1.60 (1.35, 1.88)	2.34 (1.97, 2.79)	0.68 (0.56, 0.83)	31.9%	≤ 0.001
Cursos de corticoides	1.19 (0.94, 1.51)	1.74 (1.39, 2.18)	0.68 (0.49, 0.95)	31.6%	0.024
C. Inalados	0.66 (0.46, 0.94)	1.10 (0.83, 1.45)	0.60 (0.38, 0.94)	39.8%	0.027
C. Orales	0.53 (0.40, 0.70)	0.64 (0.47, 0.88)	0.82 (0.54, 1.25)	17.5%	0.368



Efecto del MK sobre la Función Pulmonar y el Oxido Nítrico exhalado en niños pequeños con Asma

Estudio randomizado controlado con placebo. MK: 4 mg. Se incluyeron 24 niños (13 varones), edad media: 18 ± 4 meses. Duración: 4 semanas.

Symptom score	Placebo			Montelukast		
	Visit 1	Visit 2	p-value	Visit 1	Visit 2	p-value
	3.0 (1-8)	4.0 (1-8)	0.35	5.5 (0-9)	1.5 (0-6)	0.04



Lactante con Sibilancias Recurrentes: Asma vs. Sibilante post-Viral

Conclusiones

- La prevalencia de sibilancias recurrentes es elevada en niños menores de 5 años. Frecuentemente esta relacionada con infecciones virales. No es sencillo diferenciar estos episodios del asma.
- Las clasificaciones previas (sibilancias episódicas/sibilancias frecuentes o transitoria/persistente/comienzo tardío) no parecen ser herramientas clínicas de utilidad.
- Los lactantes con sibilancias post-virales evidencian una inflamación neutrofílica a diferencia de los sibilantes con factores de riesgo para asma que presentan una inflamación eosinofílica.
- Hasta el momento existe insuficiente evidencia sobre la efectividad de los CI y MK en niños con sibilancias post-virales.
- La Azitromicina evidencia un efecto sobre las exacerbaciones (mas leves y de menor duración) y un efecto protector a largo plazo.

Episodios de Sibilancias post-Bronquiolitis (RSV⁺)

