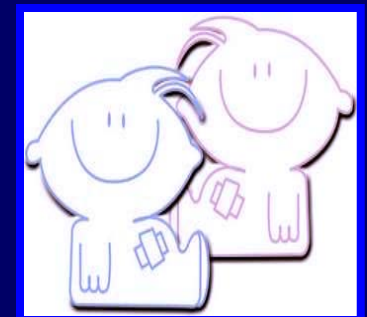




# De las sibilancias recurrentes al asma: Enfoque del paciente pre-escolar

Verónica Giubergia  
Pediatra Neumonóloga  
Servicio de Neumonología  
Hospital Juan P. Garrahan  
verogiubergia@gmail.com



# Preguntas

- 1.-¿Cuál es la frecuencia de las sibilancias recurrentes? ¿Constituyen un problema real en la práctica diaria?
- 2.-¿Cuáles son los fenotipos? ¿Son útiles en la práctica diaria?
- 3.- ¿Cómo se estudian los niños con sibilancias recurrentes?
4. ¿ Cuáles son los diagnósticos diferenciales más frecuentes?
- 5.- ¿Cuál es el tratamiento más indicado?



# Preguntas

- 1.-¿Cuál es la frecuencia de las sibilancias recurrentes? ¿Constituyen un problema real en la práctica diaria?
- 2.-¿Cuáles son los fenotipos? ¿Son útiles en la práctica diaria?
- 3.- ¿Cómo se estudian los niños con sibilancias recurrentes?
4. ¿Cuales son los diagnósticos diferenciales más frecuentes?
- 5.- ¿Cual es el tratamiento más indicado?



# Epidemiología

- 1 de cada 3 niños tienen al menos un episodio de sibilancias antes de los 3 años de vida (33%).
- Prevalencia: 50% a los 6 años.
- La mayoría de los episodios están asociados a infecciones respiratorias, virales, altas.
- Existe poca evidencia científica acerca de la fisiopatogenia y tratamiento del pre-escolar con sibilancias recurrentes.



# Dilema diagnóstico

¡El diagnóstico es muy difícil en los niños pequeños!

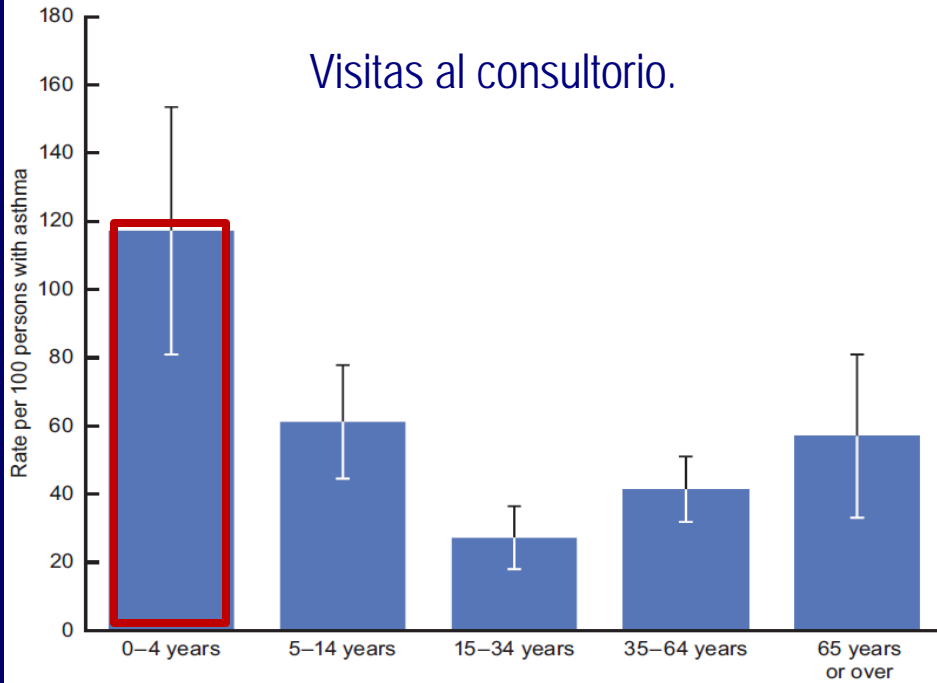
- Heterogeneidad.
- La superposición de enfermedades.
- Evaluación objetiva difícil o imposible.

¡El diagnóstico es importante en los niños pequeños!

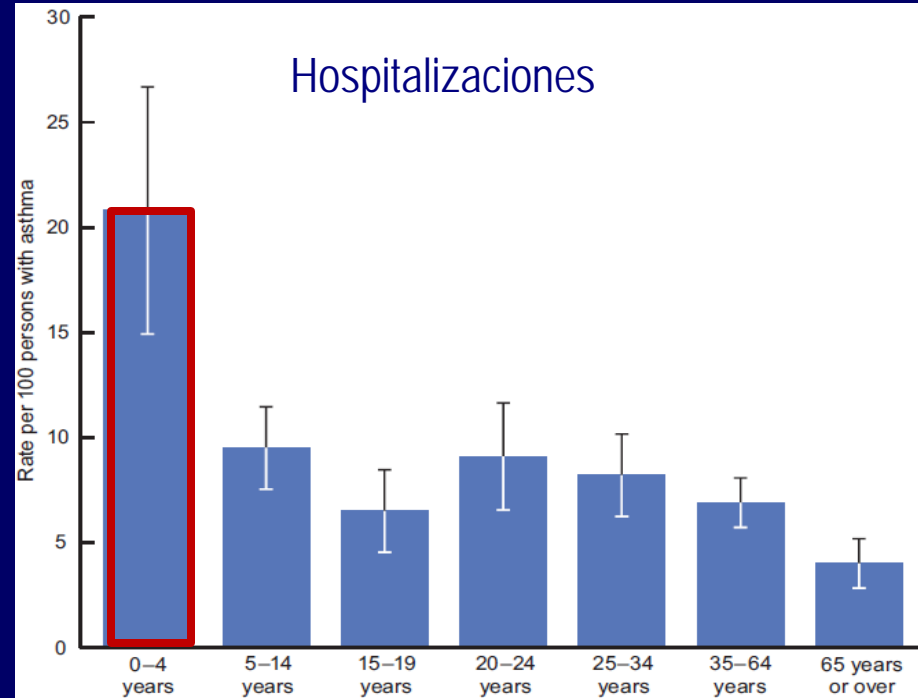
- Los casos severos de asma comienzan en la primera infancia.
- Síntomas frecuentes, exacerbaciones, hospitalizaciones.



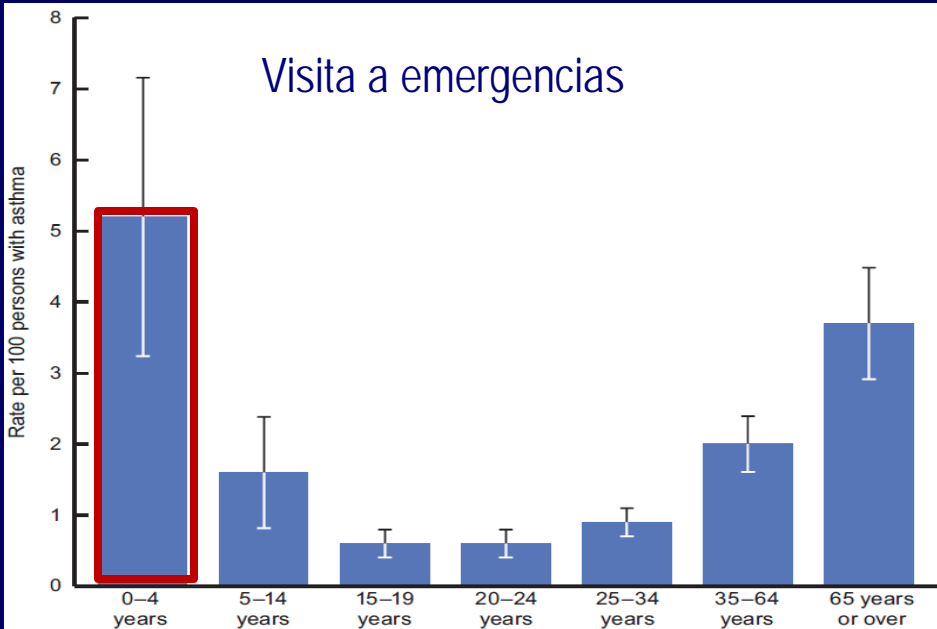
Visitas al consultorio.



Hospitalizaciones



Visita a emergencias



SR: alto impacto en los recursos en salud.

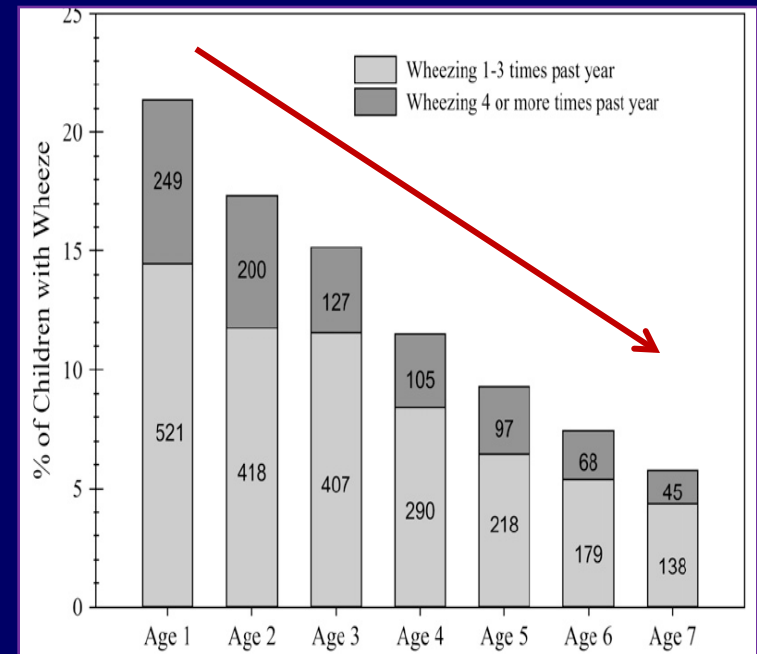
Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, et al. National Surveillance of Asthma: United States, 2001-2010.

National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 3(35). 2012.



# Dificultades en el diagnóstico de asma en el pre-escolar

- Difícil de reconocer.
- La sibilancias en su mayoría son transitorias.



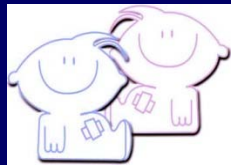
# ¿Cuál es el problema? Definición

- No hay consenso aún acerca de la definición de los distintos fenotipos del niño pre-escolar.
- Existe acuerdo en no utilizar el término asma para definir sibilancias recurrentes en el pre-escolar.
- No hay evidencia suficiente de la que la fisiopatogenia en este grupo sea igual que el los niños con mayores asma.





# Visión actual de asma



# Fenotipos

- Definición de grupos de acuerdo a sus características.<sup>1</sup>
- Un grupo de características que definen una entidad de significancia clínica.<sup>2</sup>
- Grupo de particularidades que son útiles por ejemplo para el manejo terapéutico o el entendimiento de los mecanismos de la enfermedad.<sup>3</sup>

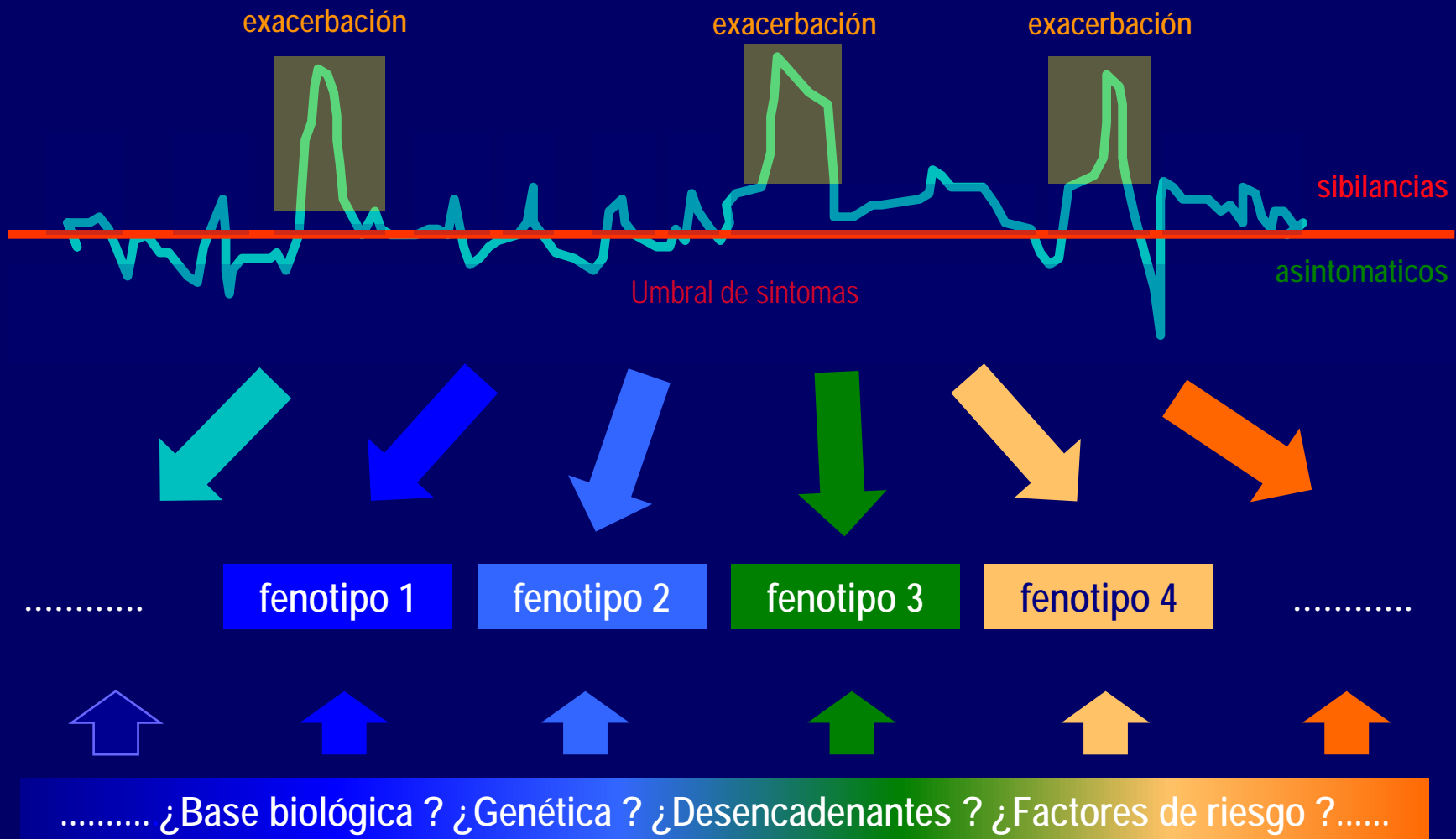
1 Shull GH Science 1912;35:182-3

2 Silverman M In: Childhood asthma and other wheezing disorders 2<sup>nd</sup> Ed

3 Brand P et al Eur Respir J 2008;32:1096-110

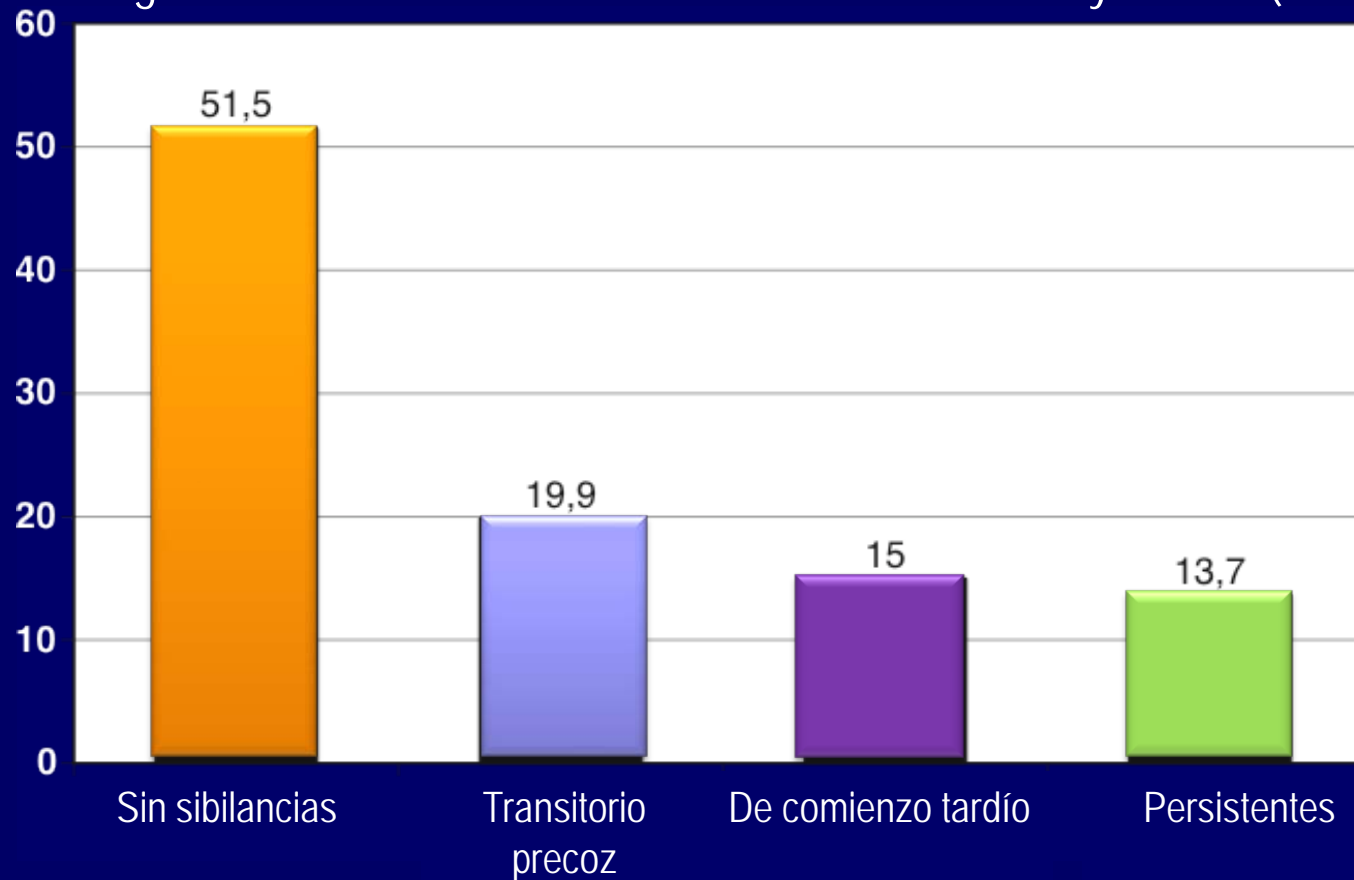


# Sibilancias recurrentes: Fenotipos

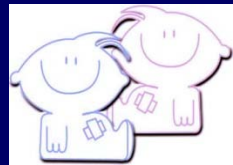


# ¿Qué nos dice la epidemiología? Fenotipos: Cohorte de Tucson

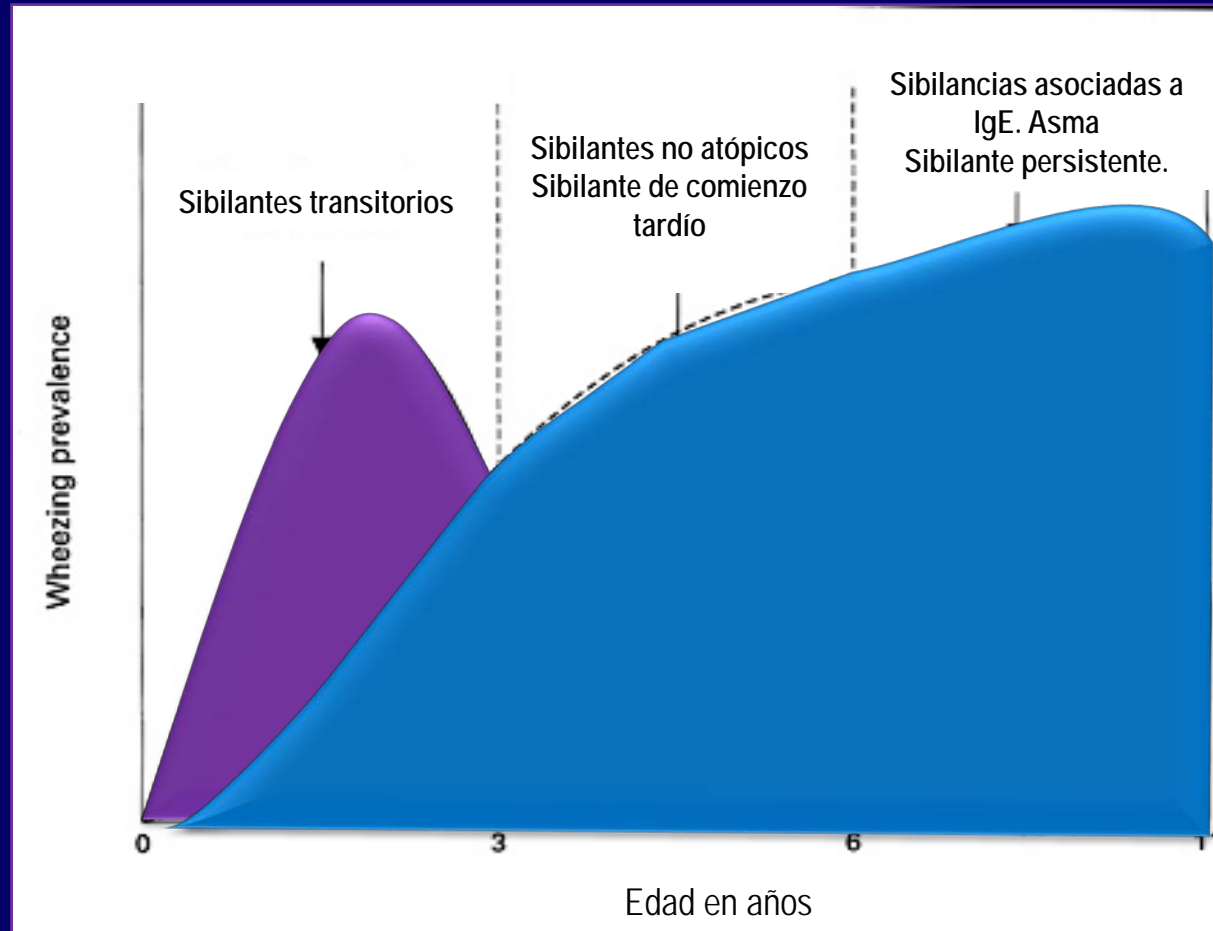
- 1246 recién nacidos (enrolados entre 1980 y 1984).
- Seguimiento hasta la actualidad. Evaluación a los 3 y 6 años (n 826):



Martinez F. et al . Asthma and wheezing in the first six years of life. NEJM 1995

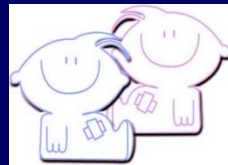


# Fenotipos de sibilancias en el pre-escolar: Evaluación retrospectiva



# Factores de riesgos según fenotipo: Cohorte de Tucson

RISK FACTOR	NO WHEEZING (N = 403)	TRANSIENT EARLY WHEEZING (N = 147)	LATE-ONSET WHEEZING (N = 112)	PERSISTENT WHEEZING (N = 100)
<b>Eczema</b>				
Odds ratio (95% CI)	1.0	1.3 (0.7–2.5)	0.7 (0.3–1.6)	2.4 (1.3–4.6)
Prevalence (%)	7.7	10.2	6.3	18.0
<b>Rhinitis apart from colds</b>				
Odds ratio (95% CI)	1.0	1.1 (0.7–1.7)	1.7 (1.1–2.7)	2.0 (1.2–3.2)
Prevalence (%)	24.8	27.2	35.7	42.0
<b>Maternal asthma</b>				
Odds ratio (95% CI)	1.0	1.6 (0.8–3.2)	2.8 (1.4–5.5)	4.1 (2.1–7.9)
Prevalence (%)	6.7	10.2	16.1	22.0
<b>Hispanic ethnic background</b>				
Odds ratio (95% CI)	1.0	1.5 (0.9–2.7)	1.7 (0.9–3.1)	3.0 (1.6–5.5)
Prevalence (%)	10.7	13.6	14.3	22.0
<b>Male sex</b>				
Odds ratio (95% CI)	1.0	1.0 (0.7–1.5)	2.1 (1.3–3.4)	1.9 (1.2–3.0)
Prevalence (%)	42.7	44.2	61.6	61.0
<b>Maternal smoking</b>				
Odds ratio (95% CI)	1.0	2.2 (1.3–3.7)	1.6 (0.9–2.9)	2.3 (1.2–4.4)
Prevalence (%)	11.4	21.2	17.0	21.0

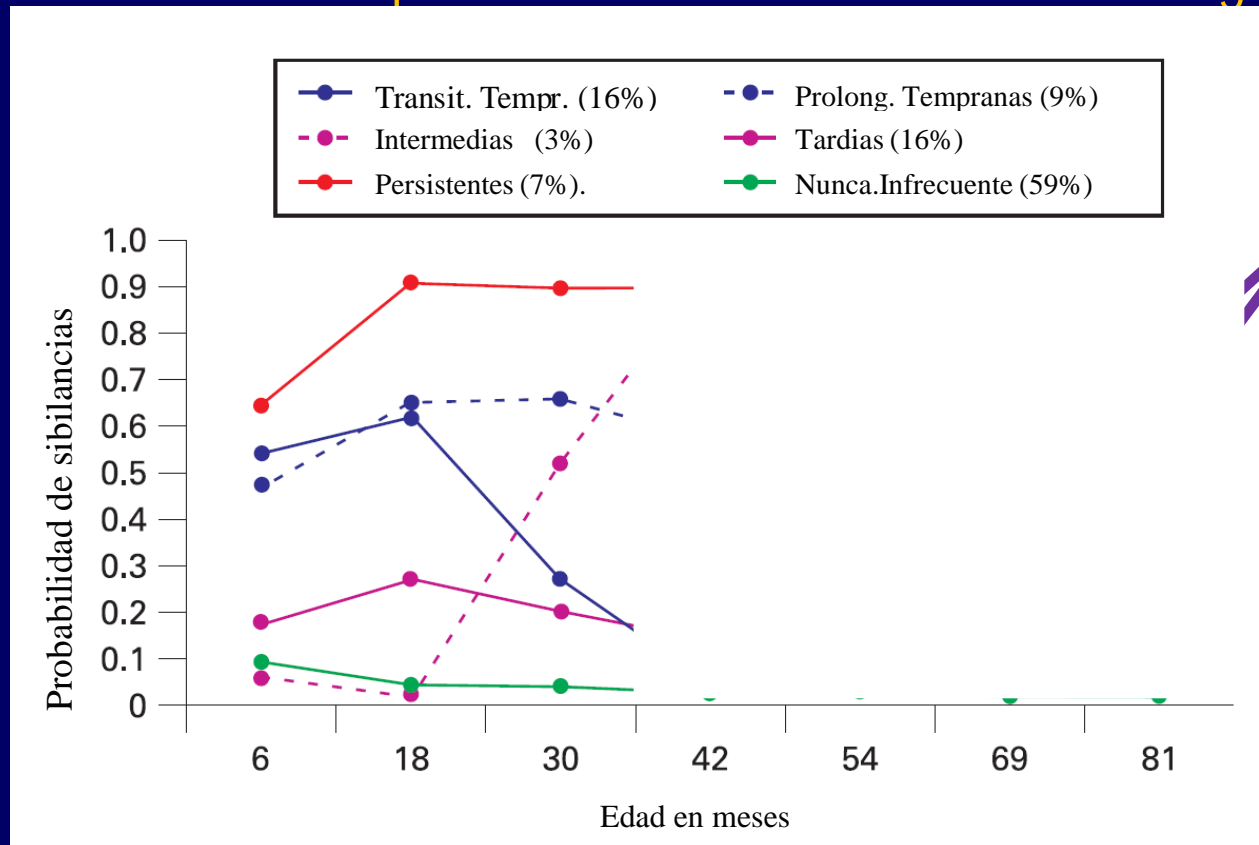


# Historia natural del asma : Fenotipos

## Cohorte de Avon. The ALSPAC study (2008)

Cohorte longitudinal, n 6265. Pacientes evaluados 7 veces desde el nacimiento hasta los 7 años: 6 fenotipos identificados.

Los diferentes fenotipos tienen distintos factores de riesgo.



26% asma persistente



- Atopía
- HRB



# Fenotipos: Cohorte de Avon (The ALSPAC study. 2001)

Avon Longitudinal Study of Parents and Children.

Cohorte longitudinal, n 6265. Estudio de factores de riesgo.

Datos evaluados al nacimiento, 6, 36 meses.

Análisis a los 3 años:

- El 70% de los niños que sibilan durante los primeros 6 meses de vida, no tienen síntomas a los 3 años.
- Existen distintos tipos de sibilancias con superposiciones.

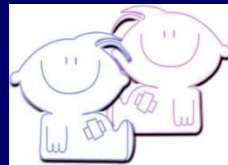
- Comienzo tardío ( más allá de los 6 meses de vida):

- Historia familiar de asma materna, pretérmino, madre joven.
- Marcadores de atopía.

- Sibilancias persistentes:

- Factores de riesgo comunes a ambos grupos.

Sherriff A et al. Int J  
Epidemiol 2001; 30:1473–84





# ¿Los fenotipos retrospectivos son relevantes?

Para el manejo individual



NO

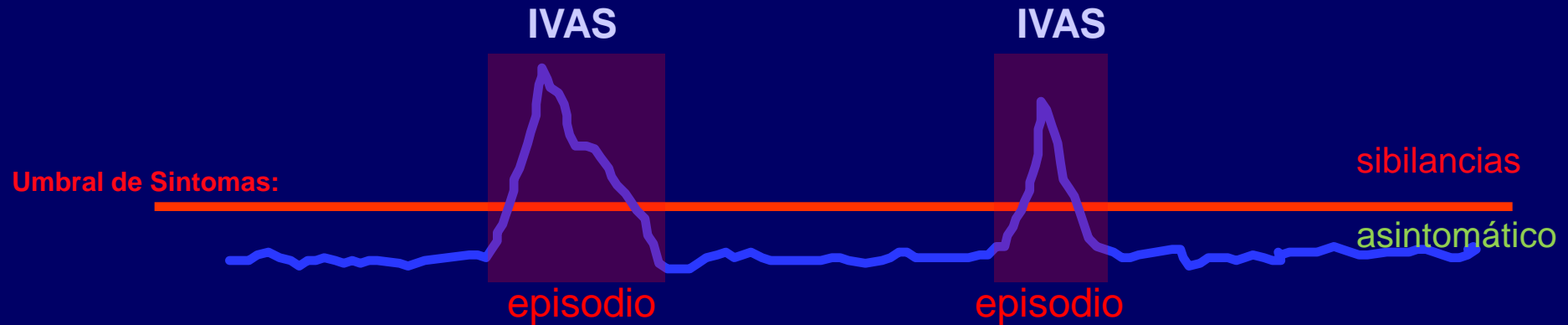
Búsqueda de factores de riesgo



SI



# Definiendo fenotipos clínicos: Evaluación al momento de la consulta

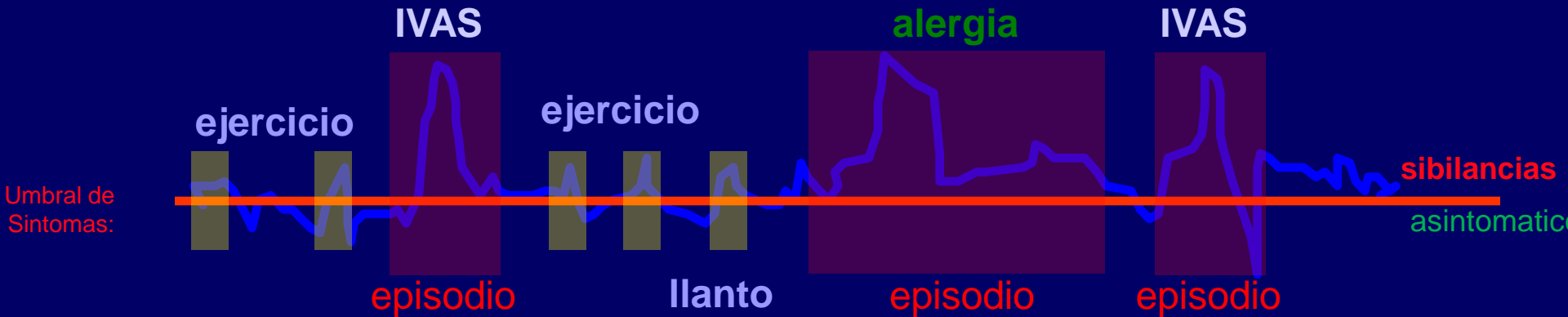


- Sibilancias transitorias asociadas a infecciones virales altas.
- Episodios leves, con un niño asintomático entre los episodios.

→ Sibilancias Episódicas (viral)



# Definiendo fenotipos clínicos: Evaluación al momento de la consulta



- Sibilancias también durante los episodios de infecciones virales.
- Sibilancias en respuesta a otros desencadenantes (no virus).

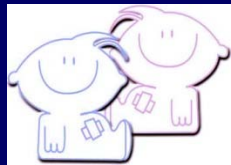
➔ Sibilancias por múltiples desencadenantes



# Caso índice



- Caso 1: paciente de 3 años que presenta episodios recurrentes de OB desde el 1 año de vida.
- Características: Estacionales. Siempre relacionados con IRAs.
- Intercrisis libre de síntomas.
- Sin antecedentes familiares de asma.
- Tabaquismo materno durante el embarazo.



# Definición de sibilancias en el pre-escolar : Patrón temporal

## 1- Sibilancias episódicas (causa viral).

Abordaje clínico:

- Forma mas común en pre-escolares.
- Asociados a evidencia de infección viral: VRS, rinovirus, metaneumovirus, parainfluenza, adenovirus.
- Niño asintomático entre episodios.

Laboratorio: No hay inflamación por eosinófilos o HRB:  
"Sibilancias no atópicas".

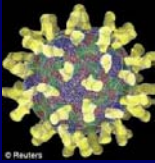
- Causas: Función pulmonar anormal previa a la infección viral.



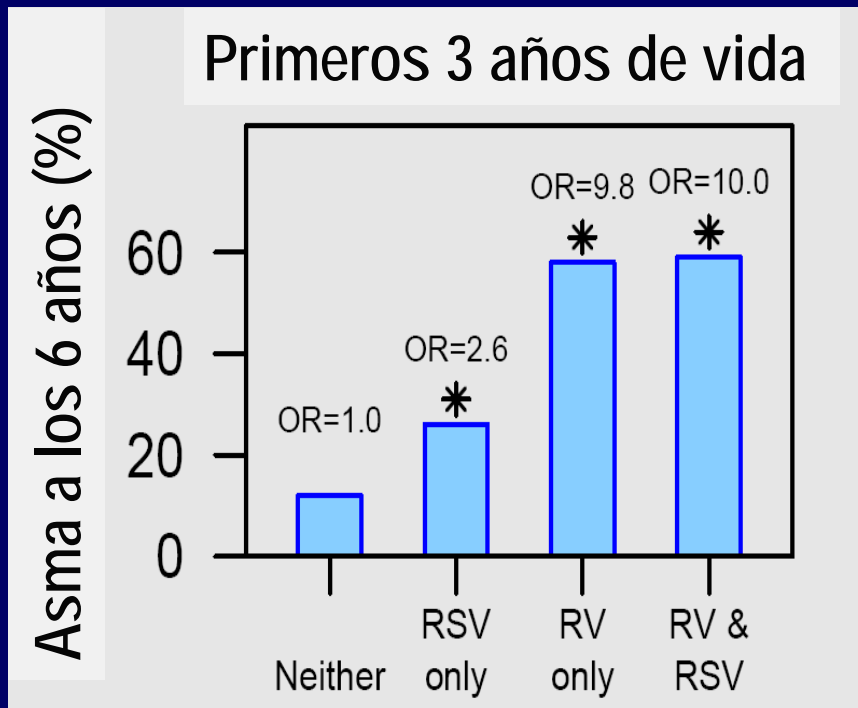
# Sibilancias episódicas (causa viral) en el pre-escolar.

- Episodios estacionales.
- Mayor severidad: atopía, prematurez, tabaquismo pasivo.
- Declinan con el paso del tiempo.
- Desaparecen a los 6 años.
- Evolución:
  - Continúan episodios aislados durante la edad escolar.
  - Evolucionan a sibilancias con múltiples desencadenantes.
  - Desaparecen en edad adulta.





# Virus respiratorios y asma: ¿El tipo de infección nos da una pista?



- Childhood Origins of Asthma Study, Wisconsin.
- Cohorte desde el nacimiento. seguidos hasta los 6 años. (n=259)
- PCR viral regularmente.
- 90% sibilancias asociadas a virus.
- **Rinovirus más frecuente: (50%)**



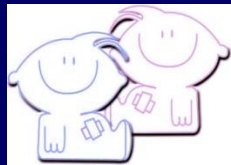
# Sibilancias episódicas en el pre-escolar (causa viral): Rinovirus y sibilancias recurrentes-Asma

- Infecciones por RV que conducen a la hospitalización durante la infancia fueron un predictor temprano del desarrollo posterior de asma.

Kotaneimi-Syrjanen A. et al. JACI 111:66, 2003

- Asociación significativa entre infección por RV (ambulatorio) y RSV en la infancia y sibilancias persistentes a los 5 años de edad.
- Estos hallazgos se limitan a aquellos niños con sensibilización alérgica temprana ( $\leq 2$  años de edad).

Kusel MM et al. JACI 119:1105, 2007





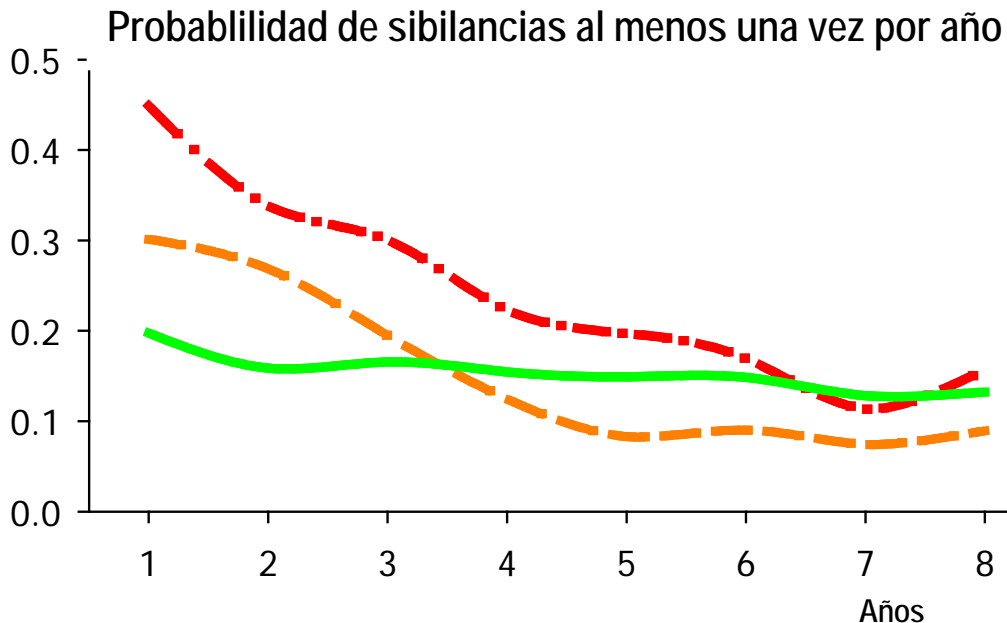
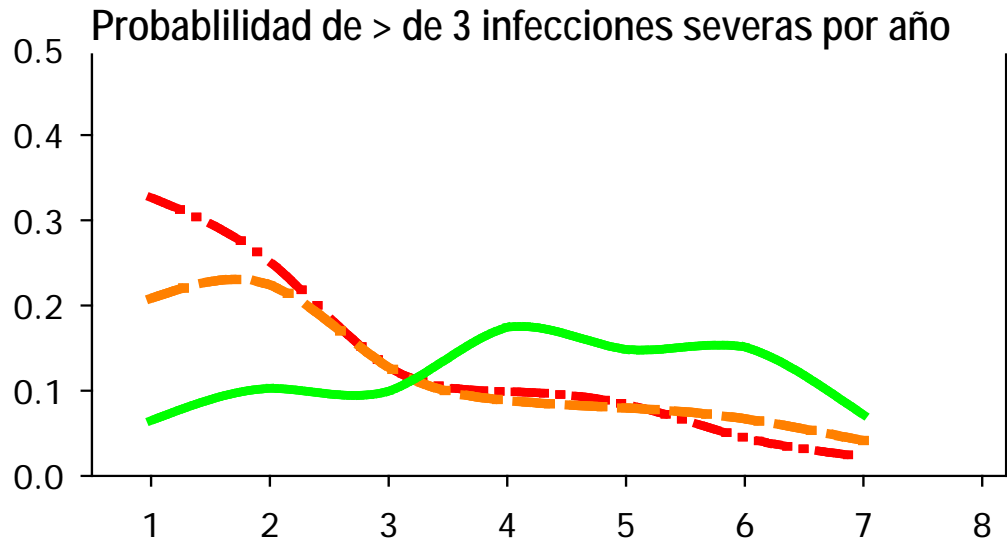
# Sibilancias episódicas en el pre-escolar (causa viral). Virus respiratorios y sibilancias recurrentes

- PIAMA study:
  - Holanda (n=4000), 8 años de seguimiento.
  - Guarderías y hermanos mayores: expuestos a ↑ número de infecciones.



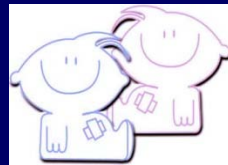
# Sibilancias episódicas en el pre-escolar (causa viral).

## Asistencia a guardería y hermanos mayores

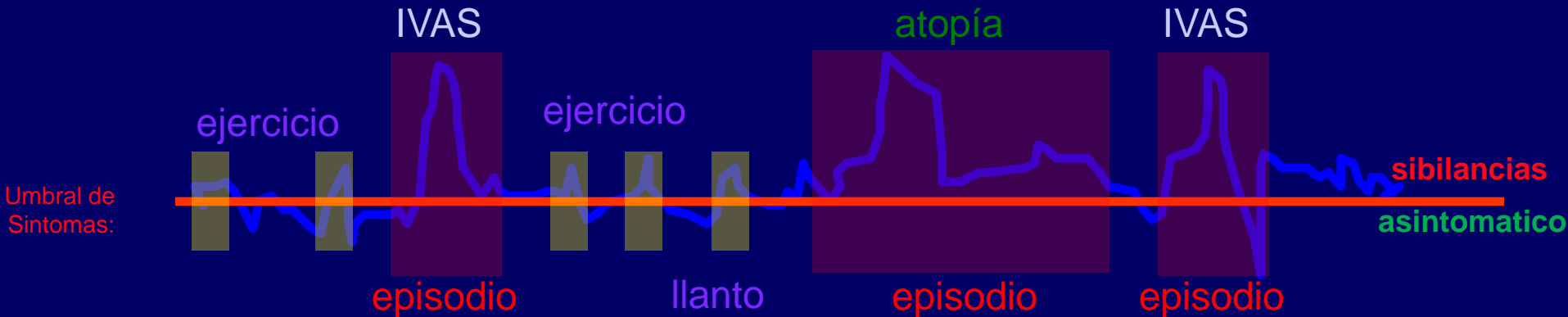


- Guardería precoz y hermanos.
- Guardería precoz, sin hermanos.
- No guardería. Sin hermanos.

- 1.-Mayor número de infecciones en infancia temprana.
- 2.No modifica el riesgo posterior de asma.



# Definiendo fenotipos clínicos: Evaluación al momento de la consulta



- Sibilancias también durante los episodios de infecciones virales.
  - Sibilancias en respuesta a otros desencadenantes (no virus).
- ➔ Sibilancias por múltiples desencadenantes



# Caso índice



- Caso 2: paciente de 3 años que presenta episodios recurrentes de OB desde el 1 año de vida.
- Características: Durante todo el año. Mayor frecuencia en invierno. No siempre relacionados con IRAs.
- Síntomas cuando corre o cuando va al pelotero.
- Antecedentes familiares de asma.
- Tabaquismo materno durante el embarazo.



# Sibilancias en el pre-escolar: Fenotipos temporales

## 2- Sibilancias por múltiples desencadenantes

- Exacerbaciones frecuentes asociadas a infecciones virales
- Sibilancias desencadenadas por otras causas:
  - Tabaquismo.
  - Llanto. Risa.
  - Aeroalergénos inhalados.
  - Ejercicio.

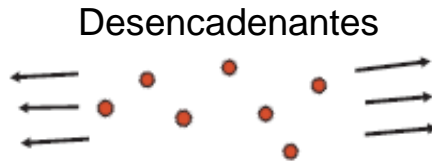
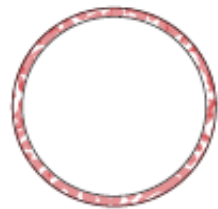
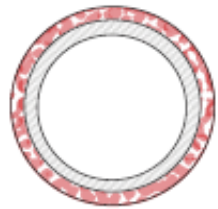
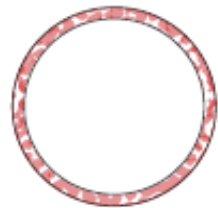
Las sibilancias por múltiples desencadenantes pueden evolucionar a asma persistente.

- ¿Inflamación de las vías aéreas entre los episodios?
- ¿Hiperreactividad bronquial entre los episodios?



# Fenotipos de sibilancias en el pre-escolar: fisiopatogenia diferente

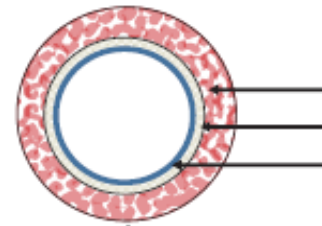
## Vía aérea normal



Respuesta  
clínica  
normal

Recuperación  
completa

## Vía aérea sibilancias por MD/asma



Remodelación  
Hipertrofia del músculo liso  
Depósito de colágeno  
Engrosamiento de la MB



Moco y detritus

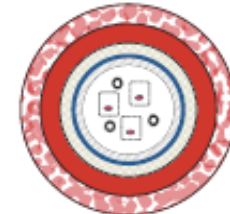


Edema

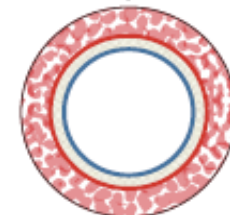


Brocoobstrucción

Inflamación  
bronquial  
Hiperreactividad



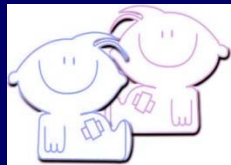
Obstrucción de  
la vía aérea



Recuperación.  
(parcial)



# ¿Los fenotipos son estables en el tiempo?



# Factores asociados con alto riesgo de desarrollar asma: API (Asthma Predicted Indice)

≥ 4 episodios de sibilancias en el último año.

(por lo menos uno debe ser diagnosticado por su médico)

MÁS

## 1 Criterio Mayor

- Historia de asma en los padres.
- Eczema. Atopía.

## 2 Criterios Menores

- Sibilancias no asociadas con las infecciones virales.
- Eosinofilia >4%.
- Rinitis Alérgica.

(+): 65% de probabilidad de desarrollar asma clínica a los 6 años.

(-): 95% de probabilidad de no desarrollar asma clínica.

Baja sensibilidad (25%), pero la especificidad es alta (96%)





# Sibilancias recurrentes en el preescolar

Sibilancias antes de los 3 años

40 %



Sibilancias hasta los 6 años

20 a 30 %



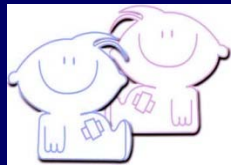
Asma infantil

7 a 15 %



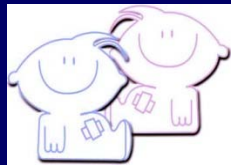
# Preguntas

- 1.-¿Cuál es la frecuencia de las sibilancias recurrentes? ¿Constituyen un problema real en la practica diaria?
- 2.-¿Cuáles son los fenotipos? ¿Son útiles en la práctica diaria?
- 3.- ¿Cómo se estudian los niños con sibilancias recurrentes?
4. ¿ Cuales son los diagnósticos diferenciales más frecuentes?
- 5.- ¿ Cual es el tratamiento más indicado?



# Evaluación del pre-escolar con sibilancias recurrentes

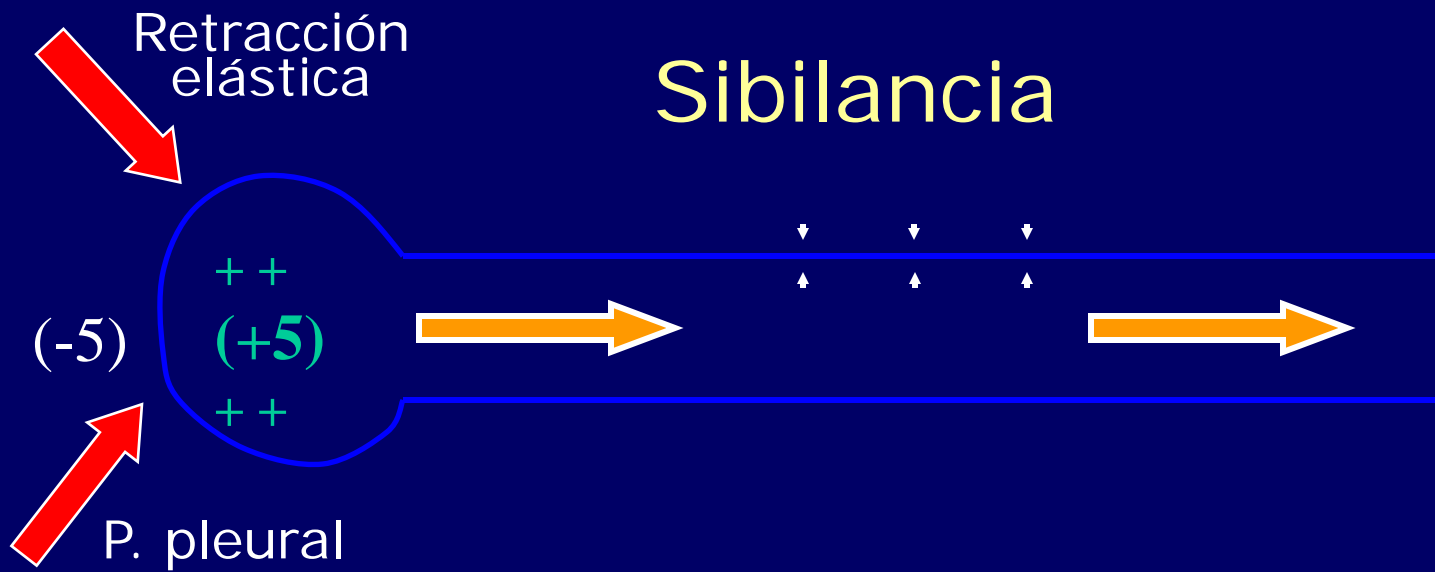
- Historia previa: ¿Son realmente sibilancias?  
¿Tos?. ¿1 o 2 mitad de la noche?  
Frecuencia de síntomas  
Severidad: ¿Internación?  
Patrón temporal: ¿Tiene síntomas entre las infecciones virales?  
¿Hay antecedentes de asma o atopía en la familia?



# ¿Sibilancias?

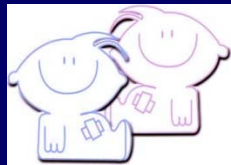
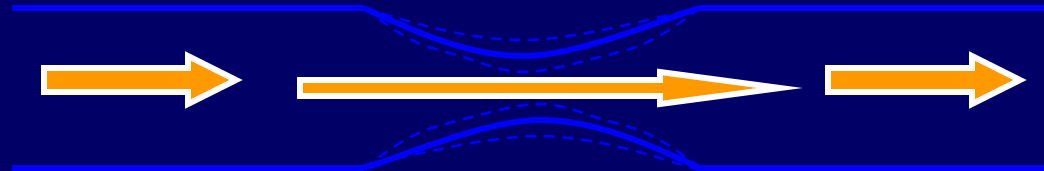
- Los padres difieren ampliamente en la comprensión y definición de las sibilancias.
- Deben ser confirmadas por un profesional de la salud.
- No todos los trabajadores de la salud son igualmente precisos en la estimación de la gravedad de las sibilancias.





Fisiológicamente, sibilancia implica la limitación del flujo espiratorio, pero este síntoma no da ninguna pista sobre la causa subyacente.

FLUTTER



# Evaluación del pre-escolar con sibilancias recurrentes

No existe prueba de laboratorio que pueda diferenciarlos.

*Diagnóstico clínico.*

*Correcta evaluación de síntomas.*

Recordar que **“mientras más temprano comienzan los síntomas, mas severo puede ser el diagnóstico y menos probable que sea asma”**:



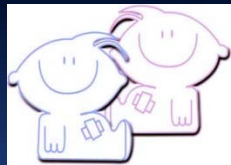
# Evaluación del pre-escolar con sibilancias recurrentes

## Causas frecuentes

- Sibilancias transitorias virales
- Sibilancias por MD
- Aspiración recurrente
- Fibrosis quística
- Cuerpos extraños
- Displasia broncopulmonar
- Bronquiolitis Obliterante

## Causas raras

- Traqueomalacia
- Estenosis Traqueal/bronquial
- Anillo Vascular
- Quistes o tumores
- Enfisema lobar congénito
- Ganglios (Tuberculosis)
- Disquinesia ciliar primaria



# Sibilancias PERSISTENTES por patología asociada

- Signos de enfermedad pulmonar crónica
- IRAB con hipoxemia prolongada
- Falla de crecimiento
- Rx tórax patológica
- Otros problemas extra-respiratorios

DBP

FQ

Bronquiolitis Obliterante

Síndrome aspirativo crónico

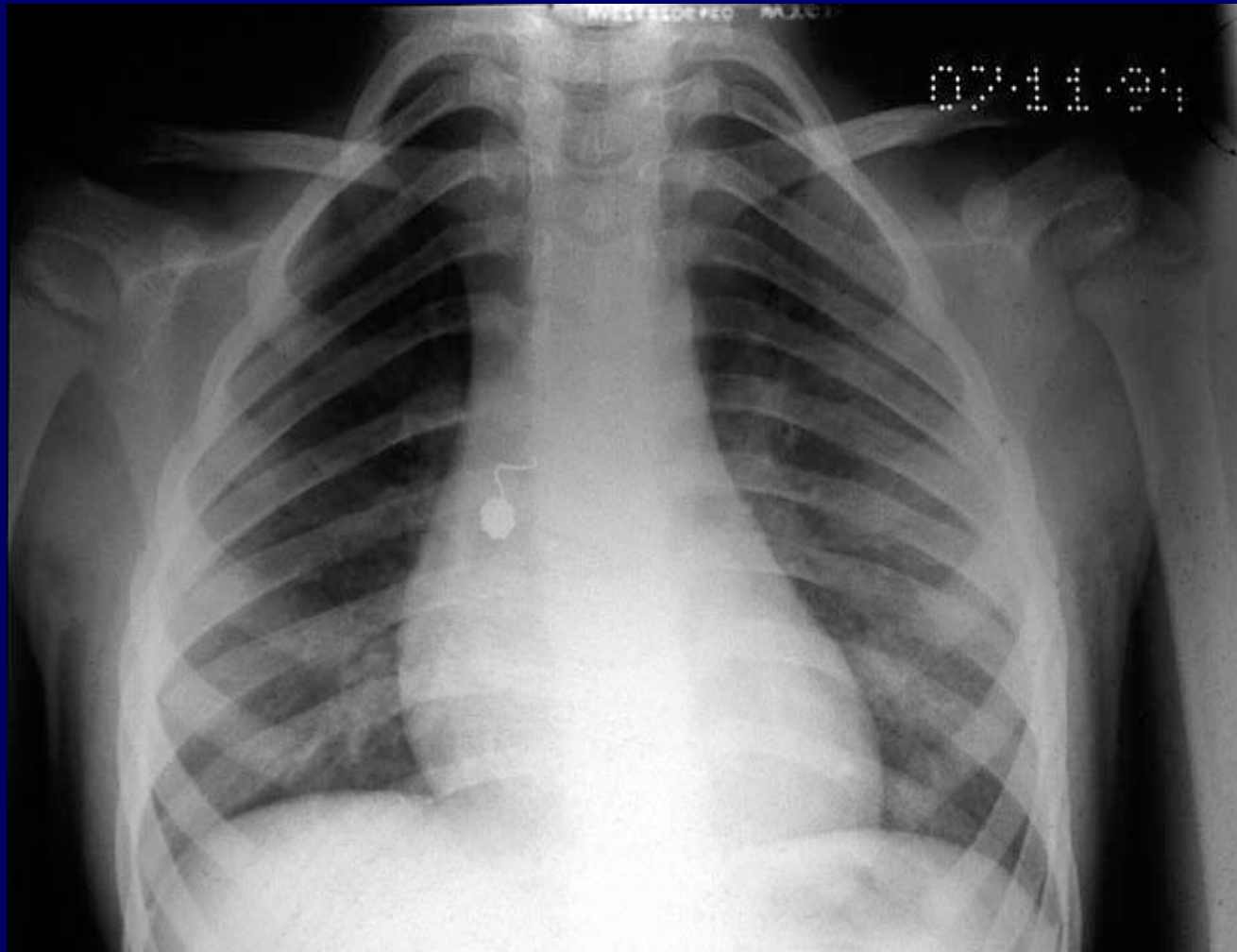
Malformaciones de vía aérea/pulmón.

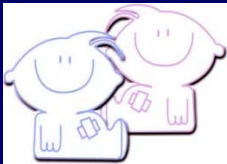
Inmunodeficiencia

Disquinesia ciliar primaria

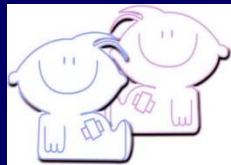
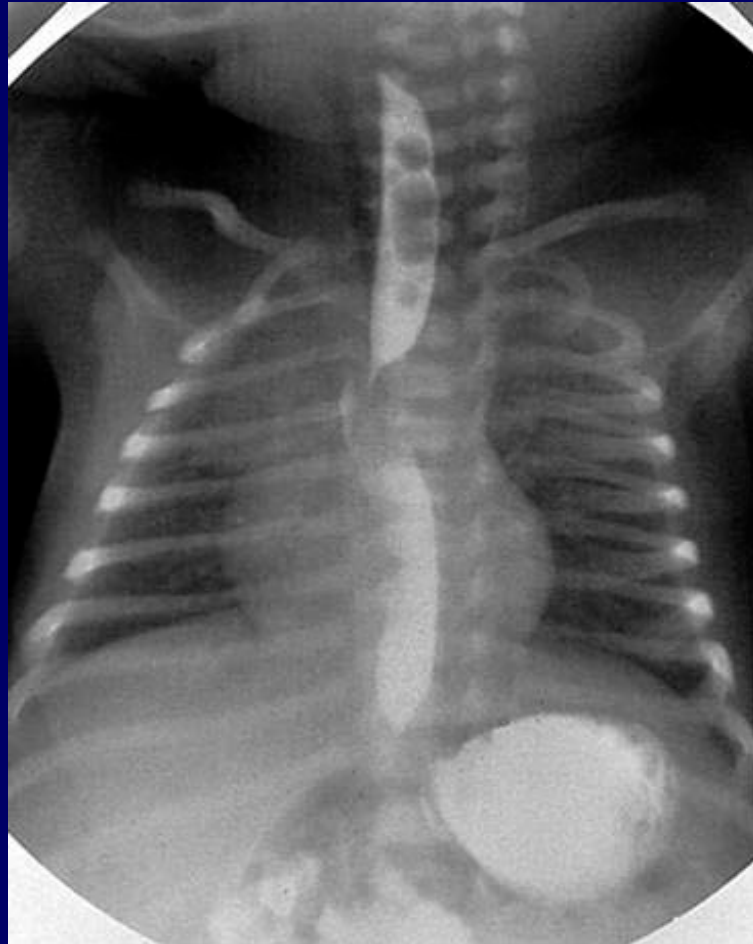


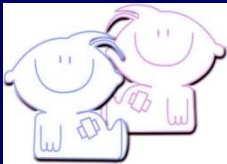
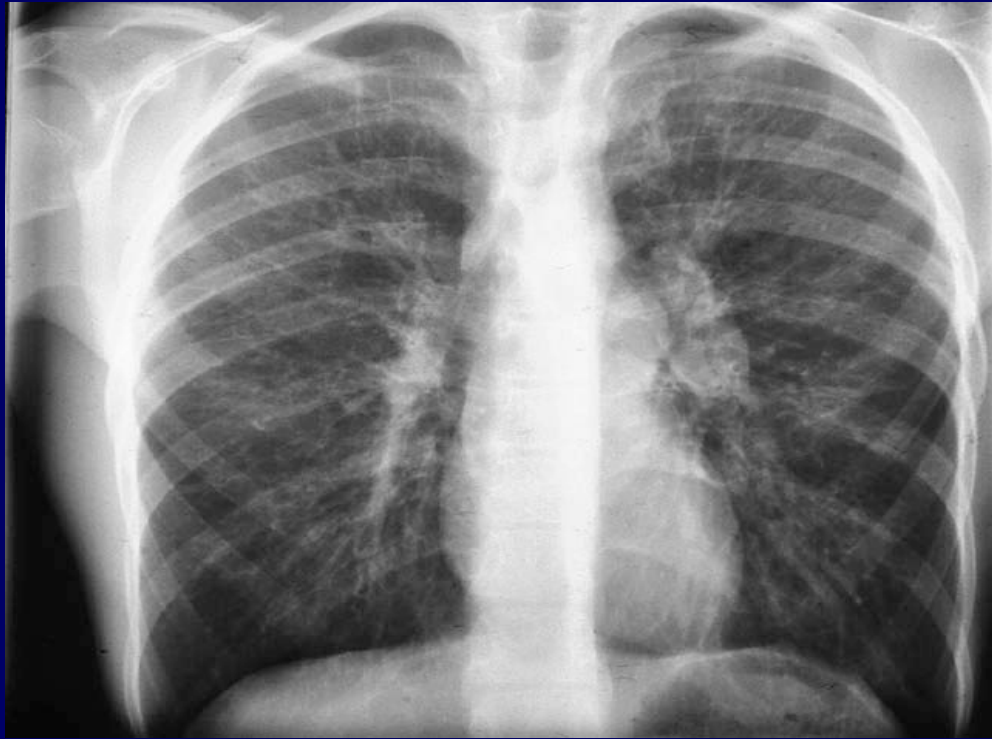












# Sibilancias PERSISTENTES por patología asociada

- Signos de enfermedad pulmonar crónica
- IRAB con hipoxemia prolongada
- Fallo de crecimiento

**CONDUCTA RECOMENDADA:**  
Centro de atención de mayor complejidad  
para completar estudios.  
Derivación al Neumólogo

Malformaciones de vía aérea/pulmón.  
Inmunodeficiencia  
Disquinesia ciliar primaria



# Preguntas

- 1.-¿Cuál es la frecuencia de las sibilancias recurrentes? ¿Constituyen un problema real en la practica diaria?
- 2.-¿Cuáles son los fenotipos? ¿Son útiles en la práctica diaria?
- 3.- ¿Cómo se estudian los niños con sibilancias recurrentes?
4. ¿ Cuales son los diagnósticos diferenciales más frecuentes?
- 5.- ¿ Cual es el tratamiento más indicado?



# Sibilancias recurrentes en el pre-escolar: Tratamiento

- Recomendaciones basadas en bajo grado de evidencia. (C y D).
- Evitar el tabaquismo.

GINA 2014

Pedersen S et al. Global Strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Ped Pulm. 2011

ERS Task Force. Eur Respir J. 2008;32:1096-1110

PRACTALL, Allergy 2008

Papopulos et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012





# ¿Cuándo comenzamos el tratamiento preventivo?

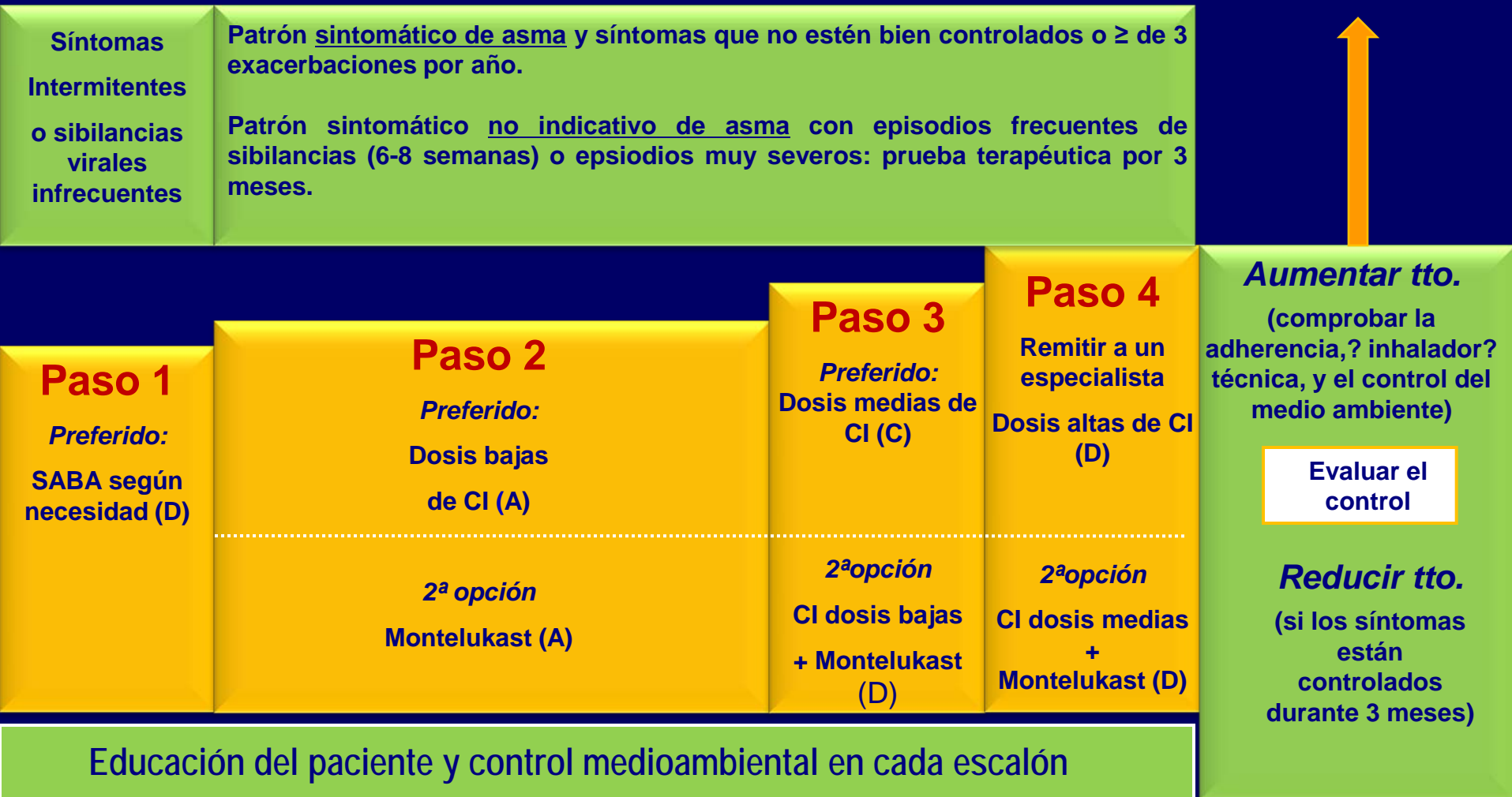
GINA 2014. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Spanish\\_2014\\_Jun12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Spanish_2014_Jun12.pdf)

- 1.-Terapia intermitente para síntomas intermitentes (SABA) (Evidencia D).
- 2.-Si el patrón clínico indica riesgo de asma y/o los episodios de sibilancias son frecuentes (>3 o más) el tratamiento preventivo debe comenzarse (Evidencia D)
  - ICS > Antileucotrienos. (Evidencia A)
  - No está recomendado: Teofilina, Cromonas o LABAs.
  - La respuesta debe ser evaluada entre los 3 y 6 meses (Evidencia D).
- 2.- Puede estar indicado en los niños con síntomas poco frecuentes pero más graves de sibilancias inducidas por virus (Evidencia D).
- 3.- Si el patrón está en duda y se requieren series repetidas de SABA (cada 6-8 semanas) se indica una prueba terapéutica para confirmar respuesta clínica y confirmar asma (Evidencia D).

**¡ABORDAJE TERAPEUTICO ESCALONADO!**



# Sibilancias recurrentes en el preescolar: tratamiento



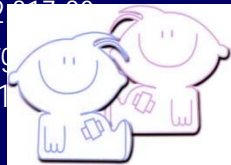
# Sibilancias recurrentes en preescolar: Corticoides Inhalados

## Posiciones controvertidas:

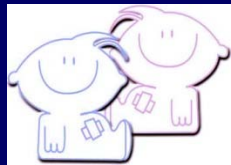
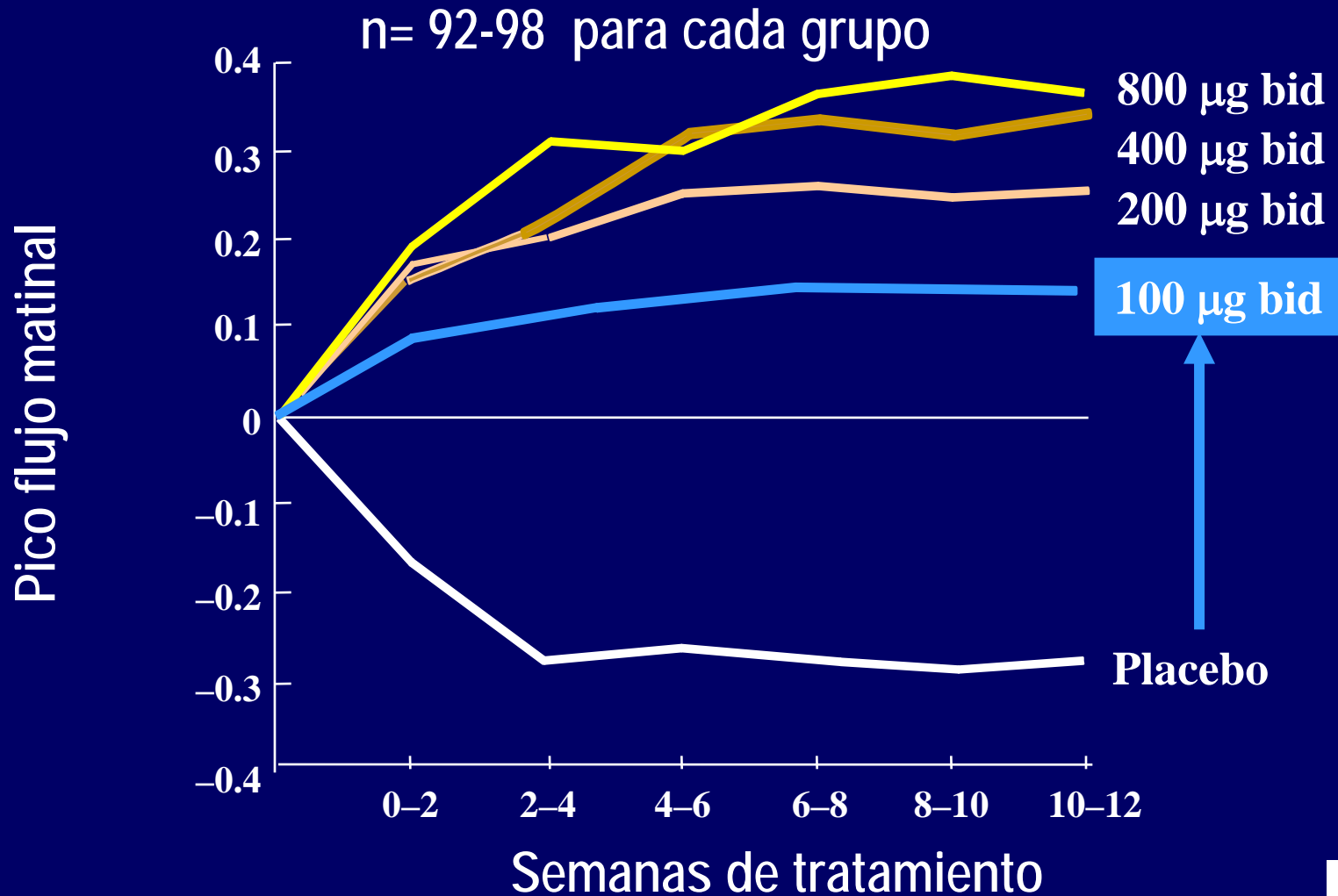
1. Incorporación temprana para controlar la inflamación, prevenir la remodelación y el desarrollo de obstrucción fija de la de la vía aérea. "Los corticoides son seguros y sus beneficios mayores que los riesgos".
2. El asma comienza en el lactante pero la mayor parte de los niños con SR no desarrollaran asma: "El uso prolongado de corticoides presenta riesgos".
3. Controversia:

- Incertidumbre diagnóstica
- Dudas respecto a beneficios
- Riesgo de efectos secundarios

- (+) Bisgaard H y col. Lancet 1990; 336:649-51
- (-) Van Bever JP y col. Pediatr Pulmonol 1990; 9:177-80
- (+) Connet GS y col. Arch Dis Child 1993; 69:351-55
- (-) Wilson N y col. Arch Dis Child 1995; 72:117-22
- (-) Baxter-Jones AD y col. J Clin Exp Allergy 1995; 15:100-10
- (+) Chavasse RJ y col. Arch Dis Child 2001; 85:100-10

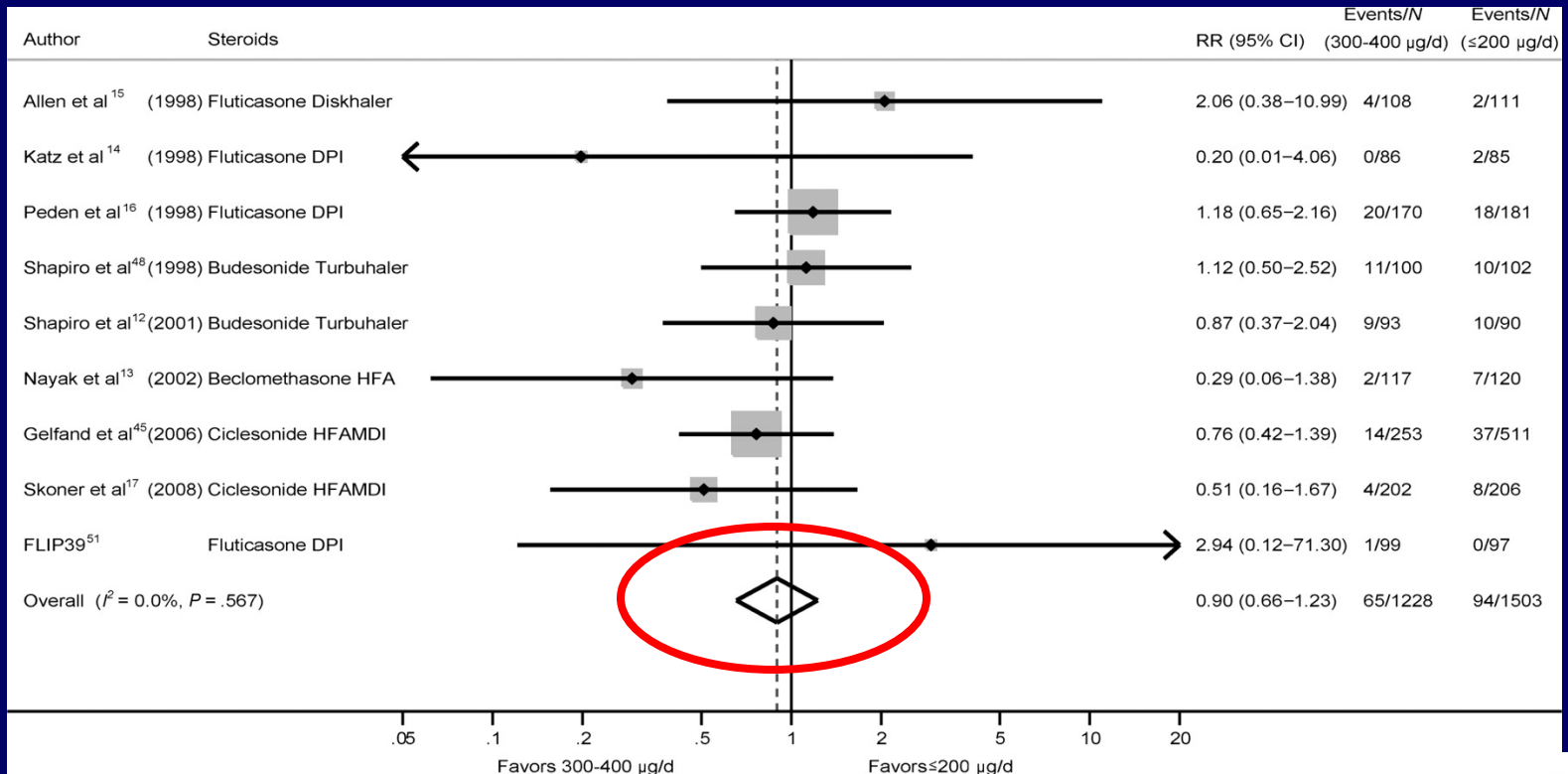


# Corticoides inhalados: Dosis útiles



# CI: dosis-respuesta

Comparación entre dosis moderadas (300–400 µg/día) y bajas (≤200 µg/día) de CI



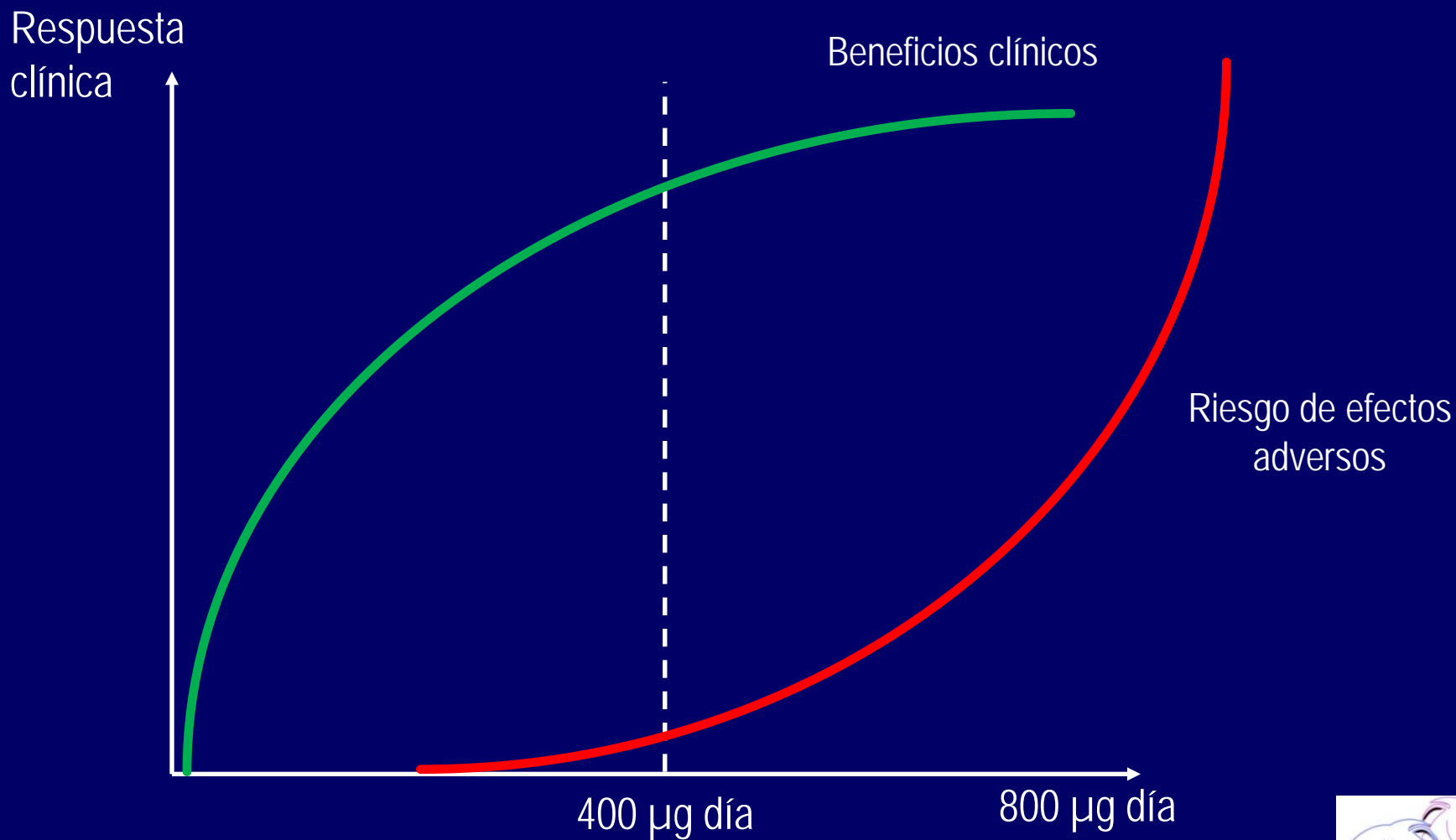
A favor 300-400 µg/day

A favor ≤200 µg/day

Zhang L et al. Pediatrics 2011



# Riesgo/beneficio del tratamiento con CI

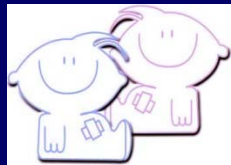


# Factores que pueden influenciar la respuesta terapéutica a los tratamientos

- **Genetica**
  - Polimorfismos de los Receptores a B2 y a Glucocorticoides
- **Medio ambiente**
  - **Cigarillo**
  - Exposición a Alergenos
  - Infección
- **Factores relacionados a la enfermedad**
  - **Adherencia**
  - **Técnica Inhalatoria**
  - Tipo de inflamación de la vía aérea
  - Severidad de la enfermedad
  - Resistencia a los tratamientos
- **Factores Demográficos**
  - Edad, género, raza.
  - Body mass index



**Importancia de estudios clínicos en la "vida real"**



¿Los corticoides inhalados modifican la evolución a largo plazo de las sibilancias recurrentes/asma?

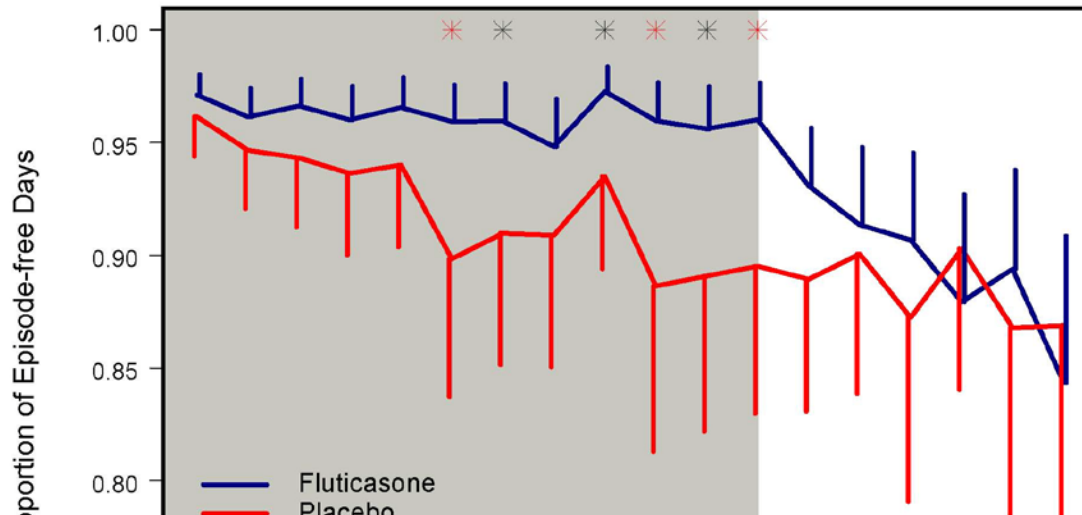




# PEAK

Fase de tratamiento:

↓ Exacerbaciones entre grupos



Fase de observación:

= Exacerbaciones entre grupos

Terapia con corticoides en el pre-escolar no reduce la posibilidad de desarrollar asma luego de los 6 años.

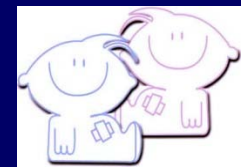
Guilbert TW, N Engl J Med 2006; 354: 1985-97

Murray CS, Lancet 2006; 368: 754-6  
Bisgaard H, N Engl J Med 2006; 354: 1998-2005



# Conclusiones

- No hay un solo parámetro que pueda predecir el curso de las SR.
- El curso puede variar y los fenotipos pueden cambiar en el tiempo.
- La evaluación de las sibilancias en el niño preescolar es comparable a un rompecabezas: **“UNA SOLA PIEZA NO MOSTRARÁ TODA LA IMAGEN; SÓLO CUANDO LA MAYORÍA O TODAS LAS PIEZAS ESTÉN EN SU LUGAR SE PODRÁ RECONOCER EL CUADRO”**.
- Es pertinente regularmente re-evaluar el paciente.
- Podría considerarse información adicional en base a estudios objetivos (función pulmonar, alergia etc).
- Tratamiento con CI a baja dosis con síntomas persistentes según características de los grupos.
- Tratamiento supervisado en menores de 1 año.



# Sibilancias recurrentes en el pre-escolar: Un desafío clínico y terapéutico

“No subestimemos el

poder de la

persistencia:

¡Se puede!”



## BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA.

- British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline 2014. British Thoracic Society ([thorax.bmj.com](http://thorax.bmj.com)).
- GINA Report 2014 ([www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com))
- Consenso de Asma Bronquial SAP. Arch Argent Pediatr 2008; 106(2):162-175
- ERS TASK FORCE. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Brand P et al. Eur Respir J 2008; 32: 1096–1110.

