

Virus Asociados a Sibilancias en Niños

Pedro A. Piedra, MD

Professor

Departments de Molecular Virology y Microbiology,

y Pediatric

Baylor College de Medicine

Houston, Texas

Disclosure: Grants y /or Speakers Bureaus de MedImmune y Ablynx

Objetivos

- Epidemiología de los virus respiratorios
- Asociación de virus respiratorios y asma
- Papel de los esteroides y las sibilancias inducidas por virus
- Palivizumab (Synagis®) y las sibilancias inducidas por virus

Epidemiología de los Virus Respiratorios

Incidencia de Enfermedad Respiratoria Aguda en la Red de Práctica General en Holanda; 2000-2003

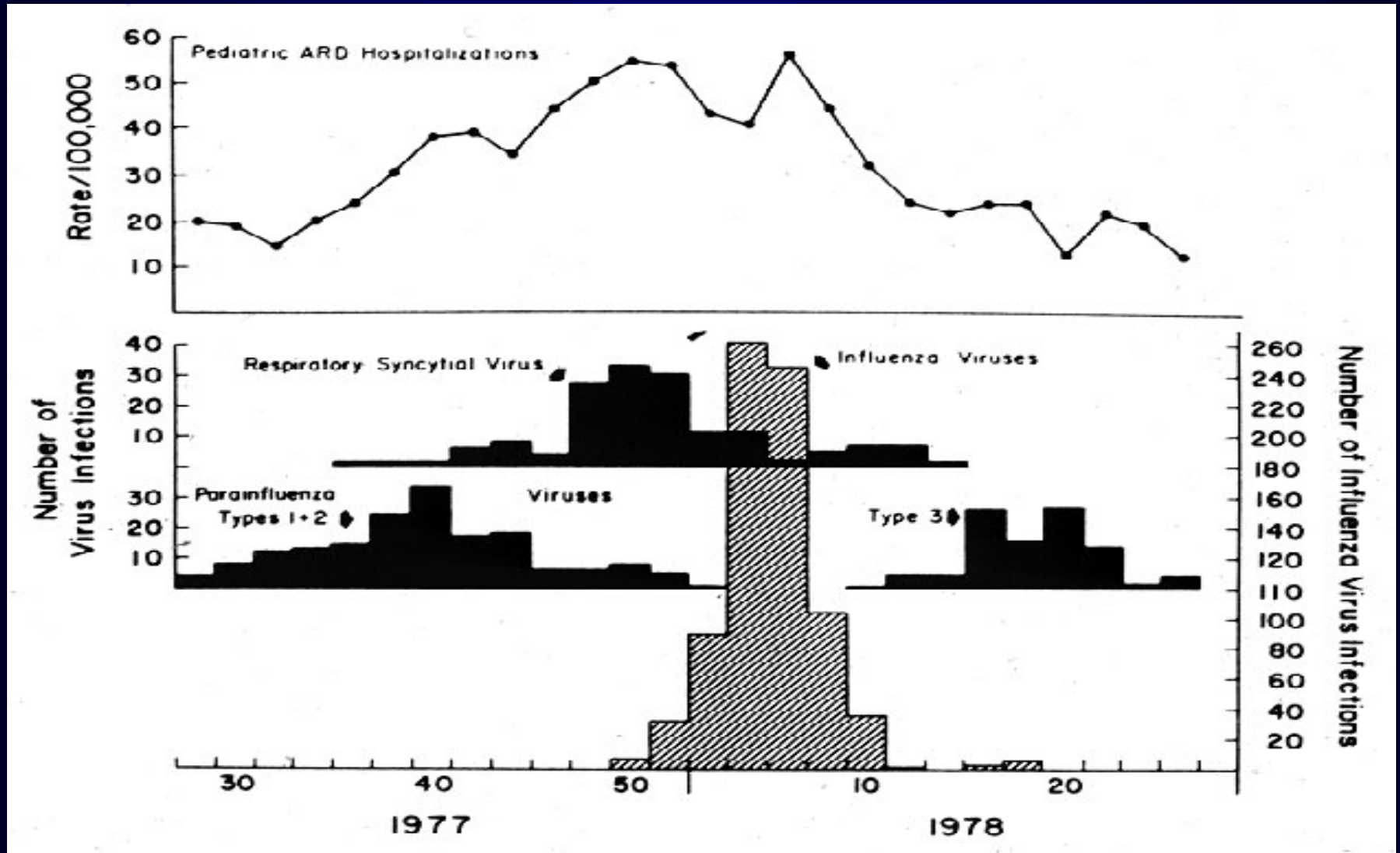
	Verano Jul-Sep	Otoño Oct-Dic	Invierno Ene-Mar	Primavera Abr-Jun
Incidencia por 10,000 personas-año	75.3	136.9	218.2	105.7

AB van Gedadldonk-Lafeber et al. *Clen efect Dis* 2005; 41:490-7.

Características Epidemiológicas de los Virus Respiratorios en la Niñez

Virus	Características Epidemiológicas	Verano	Otoño	Invierno	Primavera
VSR	Epidemia anual		X	X	
Influenza A & B	Epidemia anual			X	
HMPV	Epidemia anual		X	X	
PIV-3	Endémico & epidemia anual	+	+	+	X
PIV 1 & 2	Epidémica cada 2º año		X		
RhenoVirus	Endémico con epidemias esporádicas	+	X	+	X
AdenoVirus	Endémico con epidemias esporádicas	+	+	+	+
Influenza C	Endémico	+	+	+	+
PIV 4a & 4b	?	?	?	?	?
CoronaVirus	Variación año a año		+	X	X
Respiratory polyoma virus	Reportado 1ª vez en 2007		X		
Bocavirus	Reportado 1ª vez en 2005	+	X	X	+

Brotos Epidémicos de Virus Respiratorios y Enfermedad Respiratoria Aguda Hospitalizaciones en Niños



Tasas de Hospitalización para Bronquiolitis, Bronquitis, Larengotraqueítis y Neumonía en los Estados Unidos Niños : 1994-1997

Tasa de Hospitalización por 1000 niños (casos)

Edad, Años	Bronquiolitis	Neumonía	Croup	Bronquitis
<1	34.6 (135,119)	25.6 (100,063)	2.1 (8,271)	3.8 (14,819)
1-4	2.1 (32,219)	7.6 (118,069)	1.2 (18,866)	1.2 (19,068)

De 1979 a 1997 la hospitalizaion anual para bronquiolitis aumentó, permaneció estable para neumonía y croup, y disminuyó para bronquitis.

Tasa de Hospitalización para Influenza, Virus Sincicial Respiratorio y Metapneumovirus Humano entre Infantes y Niños: Invierno de 2001-2002 en Leicester, Reino Unido

Edad	Censo	Tasa de Hospitalización por 10,000		
		VSR	Influenza	hMPV
0 to < 1 año	10,630	190.6	23.5	31.7
1 to <2 años	10,956	49.2	19.8	24.4
2 to <4 años	22,964	25.3	16.3	11.1
4 to <6 años	22,689	16.1	5.9	0

- Hospitalización relacionada a Virus basada en RT-PCR
- Condiciones médicas rónicas : VSR 19.2%; Influenza 15.1%; HMPV 22.7%

Frecuencia de Detección de Picornavirus y Siete Otros Patógenos Respiratorios en Infantes

- 88 infantes monitorizados durante su primer Invierno (1 Nov 1997 a 31 Marz 1998).
- Fue colectada una muestra de lavado nasal en cada enfermedad respiratoria para la prueba de rtRT-PCR
- Se detectaron virus en 84% de los episodios
- Y ocurrieron co-infecciones en 20% de los episodios
- Los patógenos frecuentemente detectados en 123 episodios

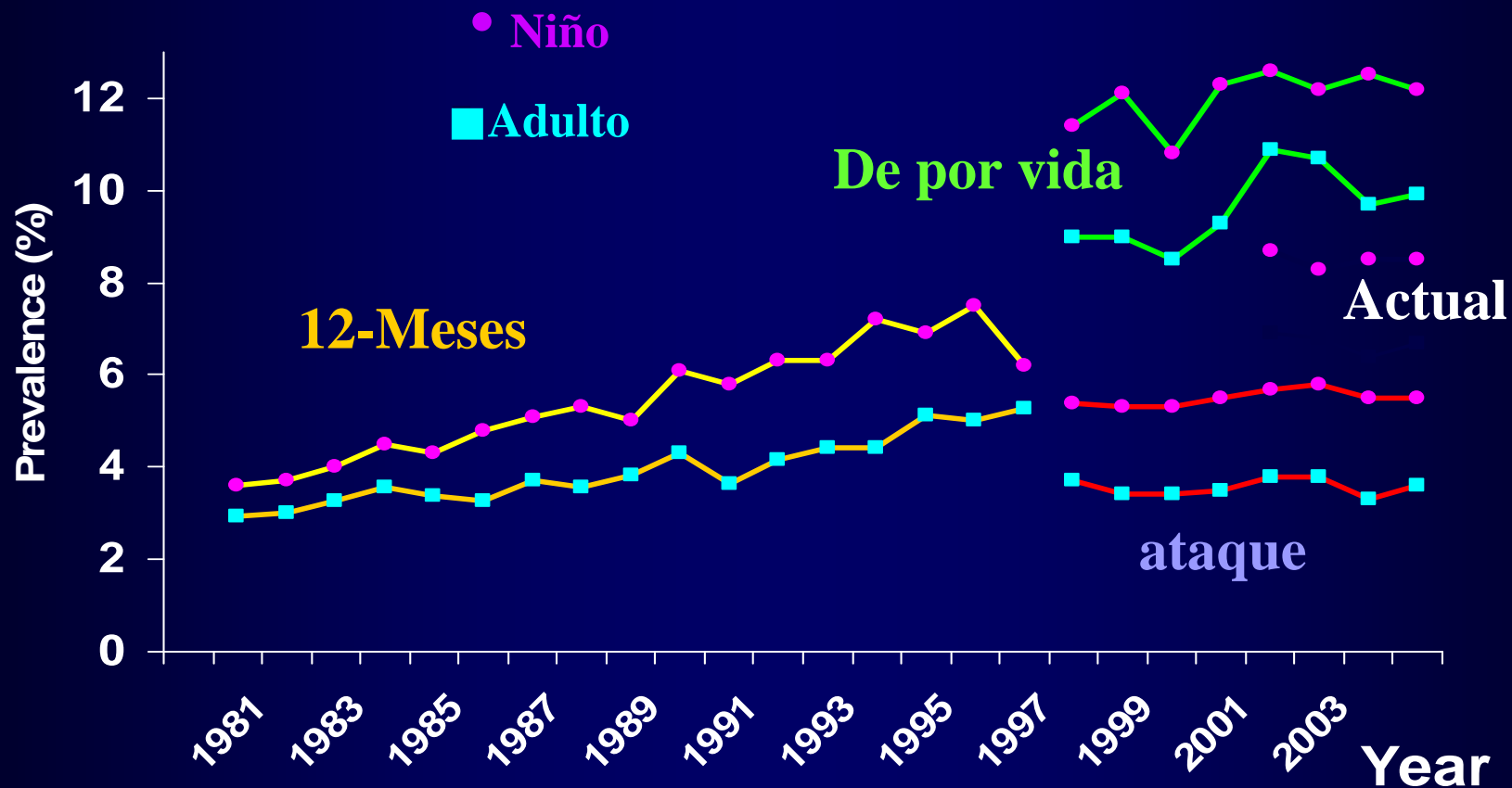
Impacto de HMPV en Niñez: Comparación con VSR y Virus de Influenza

Características	hMPV (n=35; 2.3%)	VSR (n=141; 9.4%)	Influenza (n=223; 14.8%)
Edad, media (años)	3.3	1.1	4.0
≥ 38°C	80%	46.8%	80.3%
Caarro común	8.6%	16.3%	18.8%
AOM	11.4%	8.5%	13.9%
Sibilancias	25.7%	23.4%	5.4%
Neumonía	11.4%	14.9%	8.1%
Asma	14.3%	7.1%	2.2%
Gastrointestinal	0	4.3%	6.3%
Fiebre sin foco identif	0	0	4.5%

Asociación de Virus Respiratorios y Asma

Prevalencia de Asma en Niños y Adultos

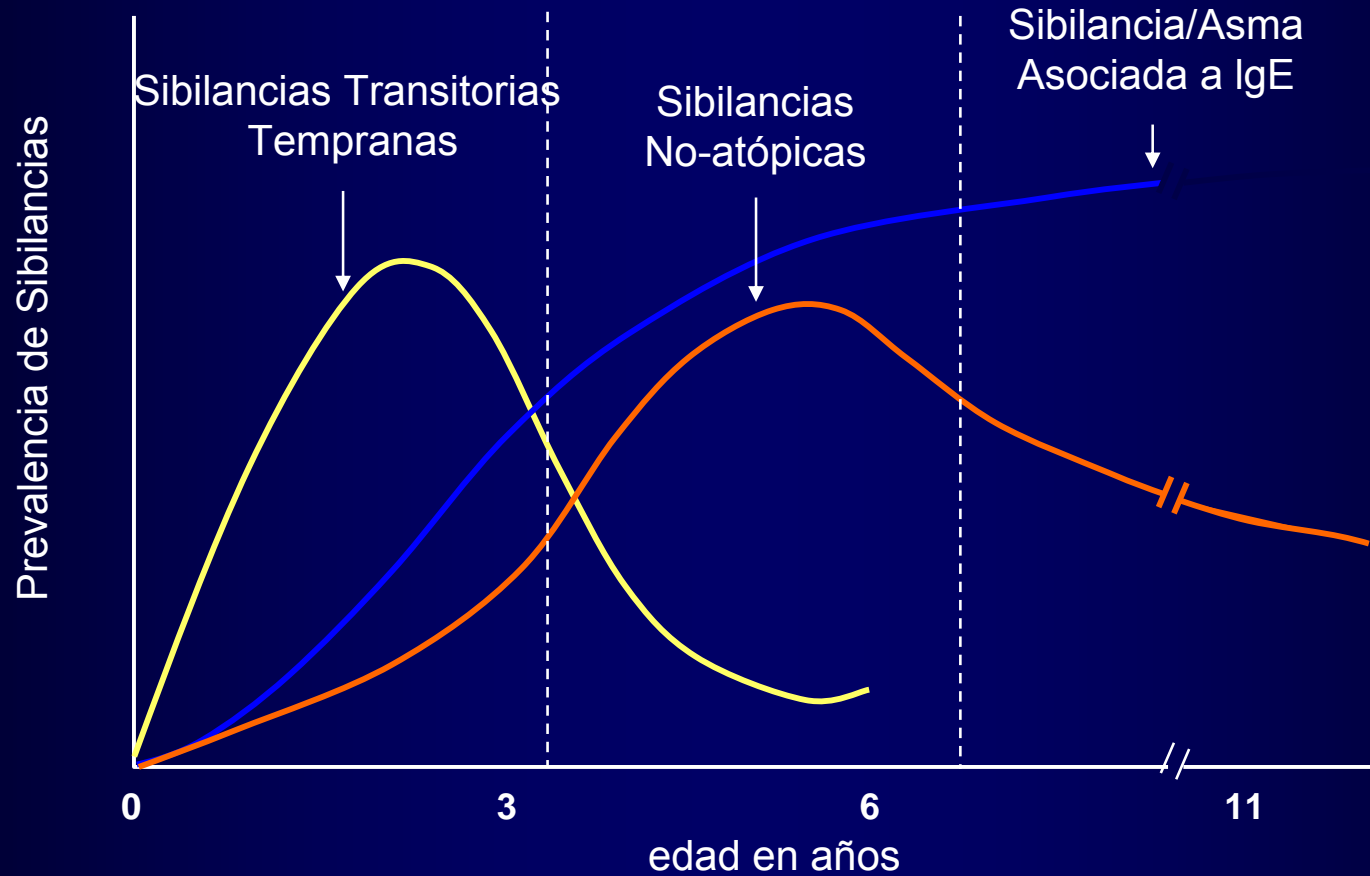
Estados Unidos, 1980-2004



Source: National Health Interview Survey; National Center for Health

Statistics; www.cdc.gov/Asma/slides/prevalence06.ppt

Hipótesis: Fenotipos de “Asma”



Caracterización de Sibilancias

Fenotipos en los Primeros 10 años de Vida

- Sibilancias Tempranas transitorias
 - Sibilancias de inicio en primeros 4 años de vida que cesan a los 10 años
- Persistente sibilancias
 - Sibilancias inicio en primeros 4 años de vida que persisten a 10 años
- Sibilancias de Inicio Tardío
 - Sibilancias inicio de los 5 años en adelante con sibilancias que persisten a los 10 años

Caracterización de Sibilancias Fenotipos en los Primeros 10 años de Vida



Caracterización de Fenotipos de Sibilancias en los Primeros 10 años de Vida

	Sibilancias Temprana-transitoria	Sibilancias Persistente	Sibilancias de Inicio Tardío
Cuidado con Especialista	8.6%	21.8%*	7.4%
Hospitalizado alguna vez	16.1%	27.4%*	11.1%
Multiples hospitalizaciones	2.9%	11.3%*	3.7%
FEV1:FVC	0.89	0.86*	0.87
BHR	15.1%	42.6%*	53.3%*
Prueba dérmica positiva (prick test) a los 10 años	21.8%	54.5%*	54.7%
Total IgE log10 a 10 años	1.8	2.23*	2.3*

*Kurukulaarachy et al., Clin Exp Allergy 2003;33:573. *P<0.05. BHR=bronchial hyper-responsiveness; SPT=skin prick test*

Fuerza de Tarea Respiratoria Europea en Sibilancias Transtornos Silbantes en Niños Prescolares

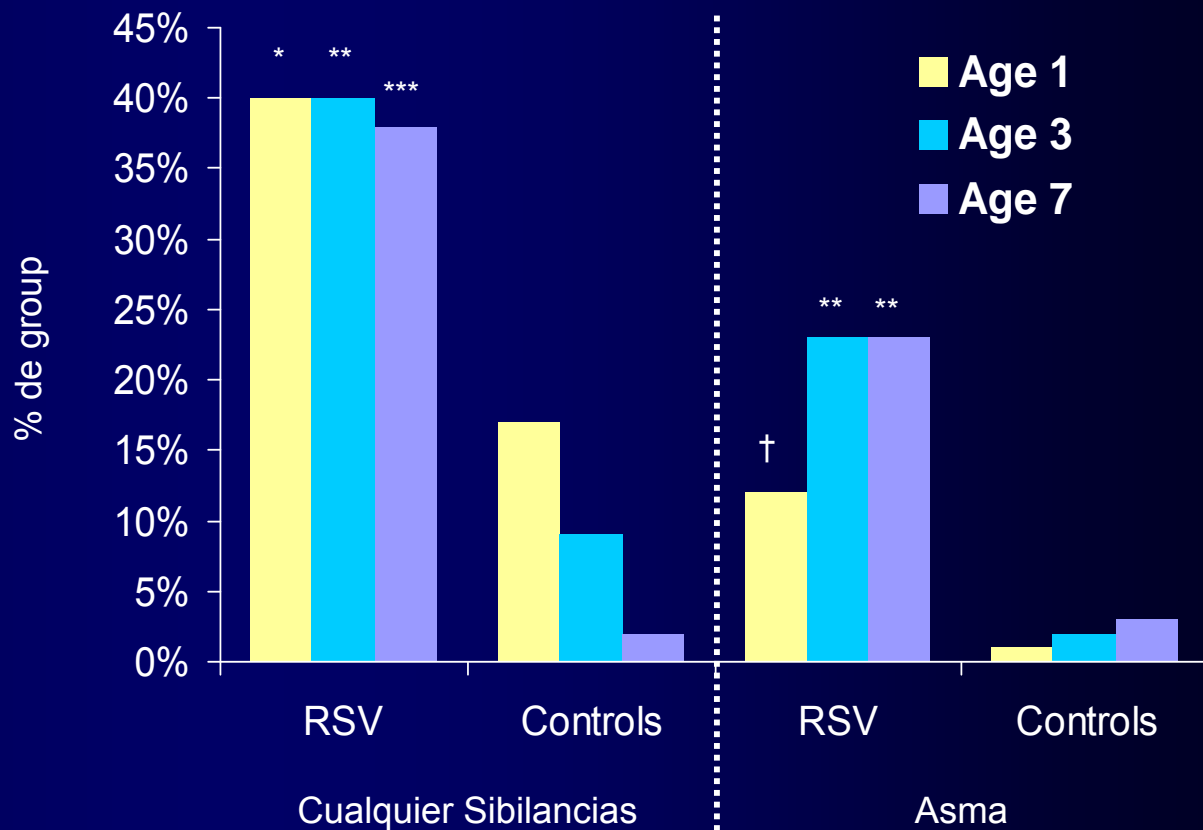
	Término de Sibilancias	Definición
Patrón Temporal de Sibilancias	Episódicas o (viral)	Sibilancias durante periodos discretos asociados con Inf Tracto Resp Sup
	Disparador Multiple	Sibilancias durante episodios discretos y entre episodios
Duración de sibilancias	Transitoria	Inicio antes de 3 años de edad y cesa a la edad de 6 años
	Persistente	Inicio antes de 3 años edad y persiste \geq 6 años
	Inicio Tardío	Inicio después de 3 años edad

Virus y Sibilancias

- Sibilancias Episódicas son comunes en niños preescolares y están usualmente asociadas con una infección viral de la vía Respiratoria.
- La causa más común en esta edad son los rinovirus, el virus sincicial respiratorio, coronavirus, metapneumovirus humano, virus parainfluenza y adenovirus.
- Las infecciones virales mixtas están asociadas con enfermedad más grave
Bywater et al., Eur Respir J 2005;32:1096
Jartti et al., Eur Respir J 2008;32:314.
- Las sibilancias multi diparador estan

Bronquiolitis por VSR en la infancia es un factor de riesgo importante para asma y alergia a la edad de 7 años

- 47 Niños hospitalizados por Inf Resp Baja x VSR en el 1er año de vida
- 93 controls sin Inf Resp Baja x VSR
- Riesgo para sibilancia a los 7 años se aumenta significativamente ($p < 0.0001$)

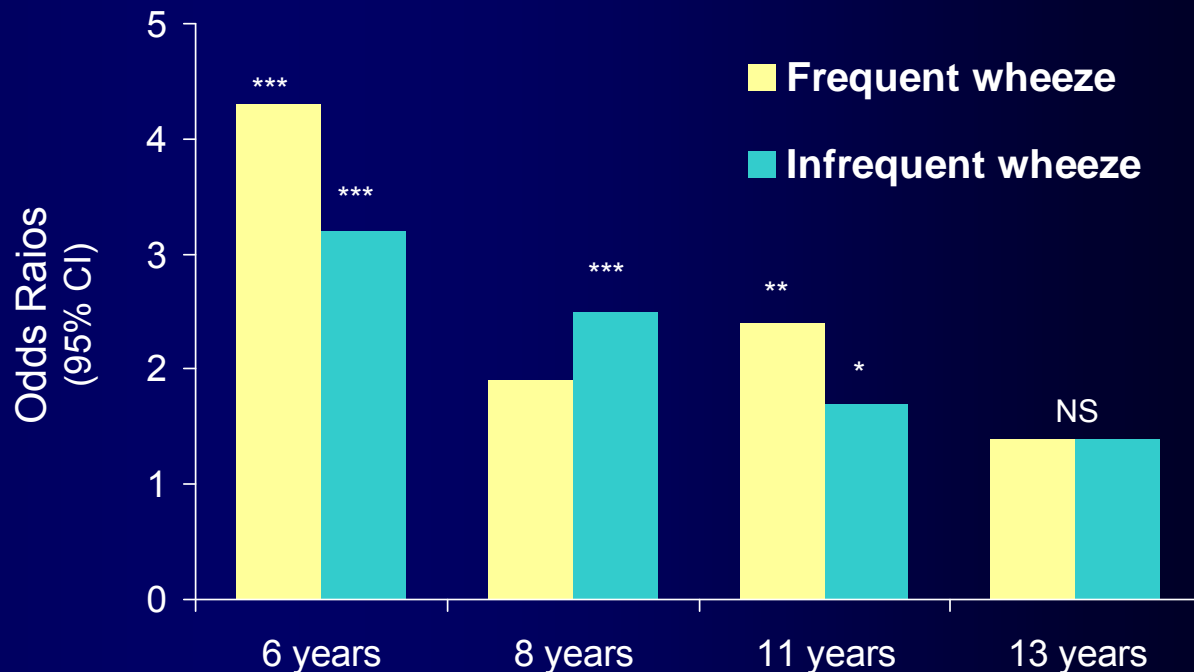


Sigurs N, et al. *Am J Crit Care Med.* 2000;161:1501-7.

* $p = 0.003$
** $p < 0.001$
*** $p < 0.0001$
† $p = 0.004$

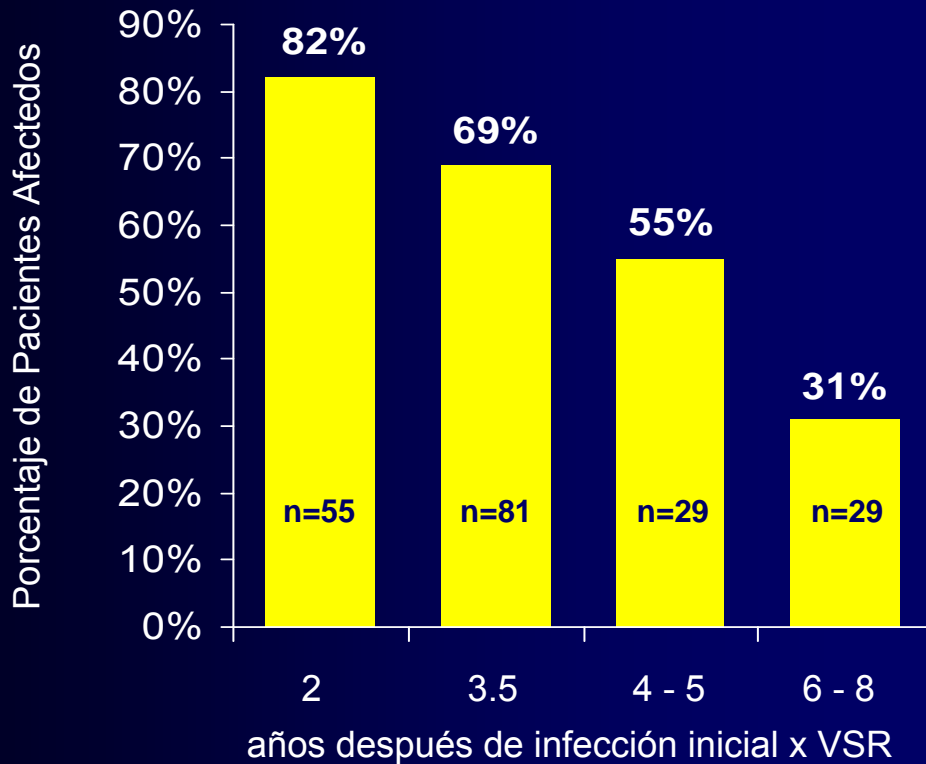
El Estudio Respiratorio Niños de Tucson

- 207 Niños con VSR Inf Resp Baja *leve* no hospitalizados
- Controles no tuvieron Inf Resp Baja en los primeros 3 años de vida
- Riesgo de sibilancias frecuentes estaba significativamente aumentada a los 11 años ($p \leq 0.01$)



* $p \leq 0.05$
** $p \leq 0.01$
*** $p \leq 0.001$

Síntomas Respiratorios Bajos Recurrentes después Bronquiolitis por VSR



- Resumen de la literatura
- Fuerte asociación entre Inf Vias Resp Bajas y Asma durante la niñez
- 82% tuvieron Asma hasta 2 años post-VSR
- 31% tuvieron Asma hasta los 8 años post-VSR

Enfermedad Rinovirus y Sibilancias tempranamente en la Vida predice el desarrollo de Asma en Niños de Alto-Riesgo

- Objetivo: Determinar si una enfermedad virus específica predice el desarrollo de asma en la niñez.
- Diseño del estudio: 259 Niños fueron seguidos del nacimiento a los 6 años de edad. Se identificaron enfermedades respiratorias virus específicas y relacionadas al desarrollo de asma
- Resultados:
 - Se detectaron virus en el 90% de las enfermedades con sibilancias en los 3 primeros años de vida : VSR, rinovirus o ambos.
 - El Riesgo de Asma a 6 años de vida aumentó 2.6 veces, 9.8 veces o 10 veces, respectivamente.



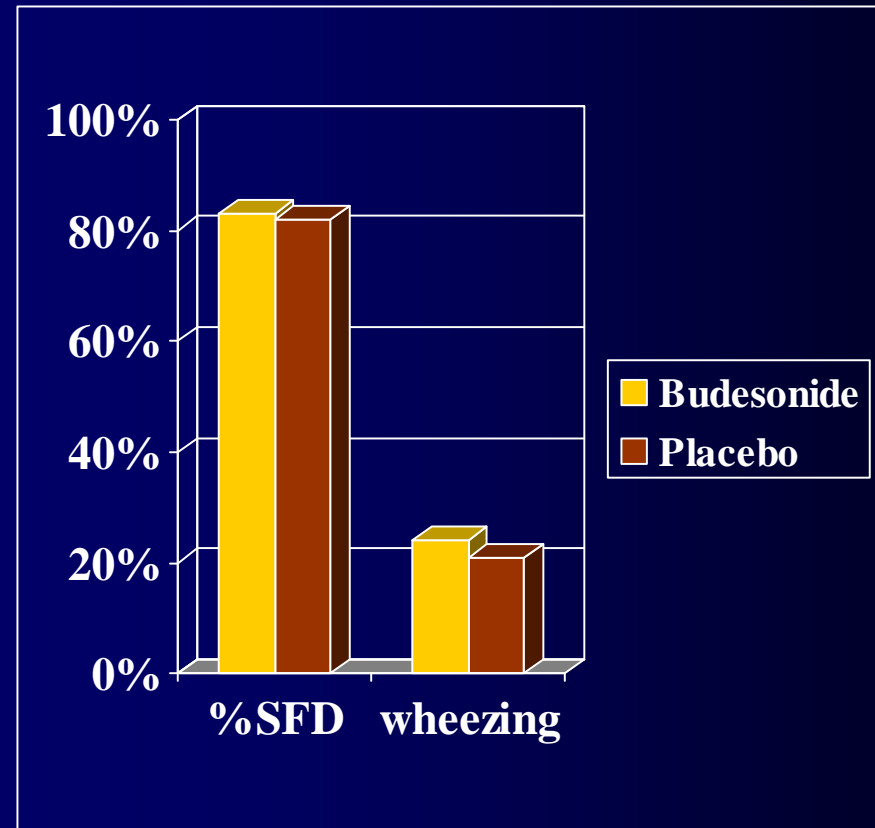
Papel de Esteroides y Sibilancias inducidas por Virus

Corticosteroides Intermitentes Inhalados en Infantes con Sibilancias Episódicas

- Hipótesis: Asma es precedido por episodios recurrentes de sibilancias durante el 1er año de vida y los corticosteroides inhalados durante los episodios sintomáticos retrasan la progresión a Asma Persistente.
- Diseño del estudio: Estudio de un solo centro, aleatorizado, controlado con placebo, prospectivo de 3 años de duración. Iniciando con infantes de 1 mes de vida que fueron asignados a tratamiento con un curso de 2 semanas de budesonida inhalada o placebo.

Corticosteroides intermitentes inhalados en Infantes con Sibilancias Episódicas

- Resultado primario: porcentaje de días libres de síntomas (%SFD).
- Resultado secundario: tiempo de discontinuación debido a sibilancias persistentes.
- Grupo de Budesonide N=149
- Grupo Placebo N=145
- Conclusion: **No hay efecto en la progresión a sibilancias persistentes y no beneficio a corto plazo durante episodios de sibilancias**



Prednisolona Oral de Niños Preescolares con Sibilancias Agudas Inducidas por Virus

- Un curso corto de prednisolona oral es usado ampliamente para tratar niños preescolares con un ataque agudo de sibilancias después de una infección viral de vía respiratoria superior.
- Diseño del estudio: multi-céntrico, double-blind, ensayo aleatorizado de un curso de 5 días de prednisolona oral en niños de 10 a 60 meses de edad que presentaron eventos de sibilancias agudas inducidas por virus.
- Resultado primario: Duración de la hospitalización
 - Resultado secundario: calificación de evaluación respiratoria, uso de albuterol, y la calificación de síntomas de 7 días
- Resultados: No hubo diferencia significativa en la duración de la hospitalización (13.9 horas vs 11 horas) o en cualquiera de los resultados secundarios entre el grupo prednisolona y el grupo placebo..
- **Conclusiones:** En niños preescolares con sibilancias leves a moderadas asociadas con infección viral, la prednisolona oral no superior al placebo.

Prednisolona Oral en Niños Preescolares con Sibilancias Agudas Virus-inducidas

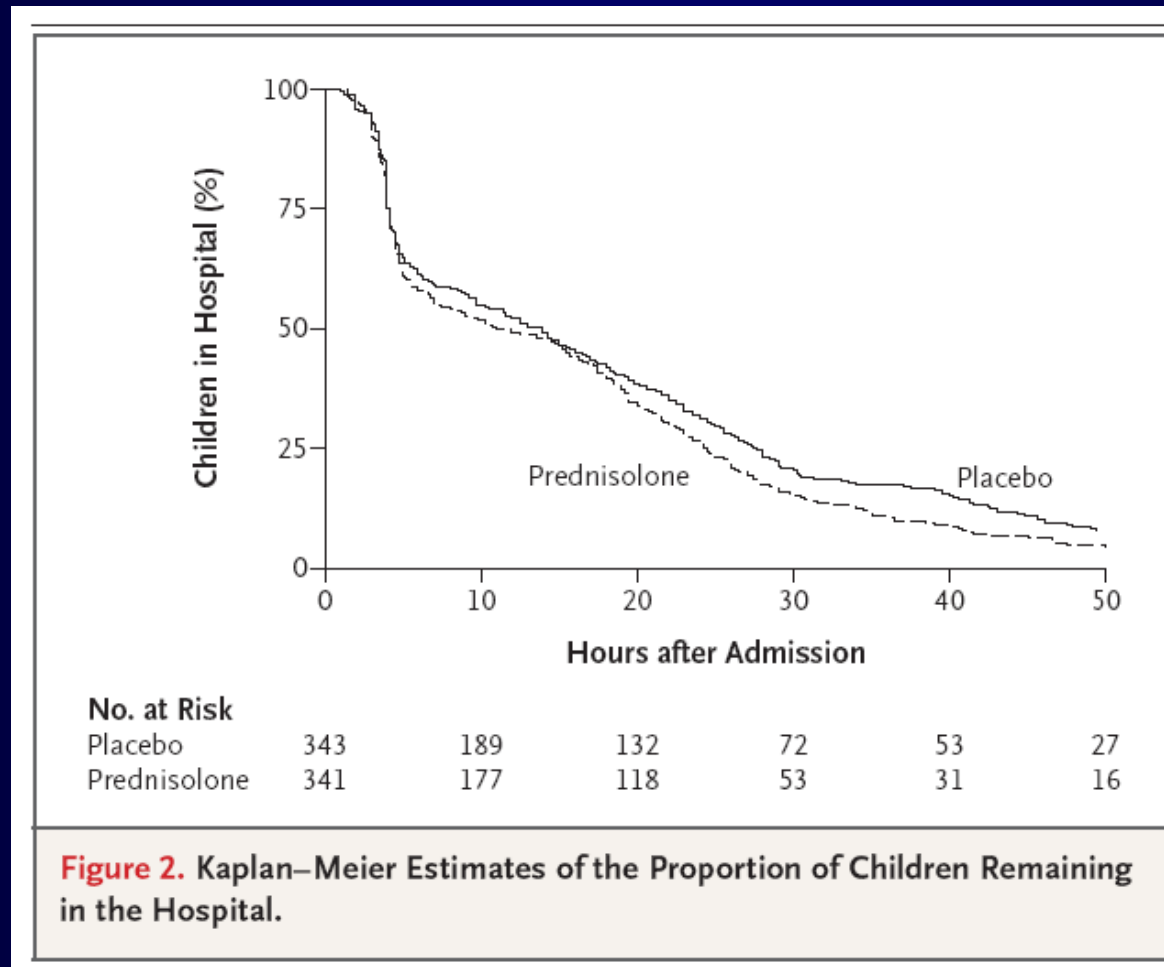


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Proportion of Children Remaining in the Hospital.

Uso Preventivo de Dosis Altas de Fluticasona en Sibilancias Inducidas por Virus en Niños Pequeños

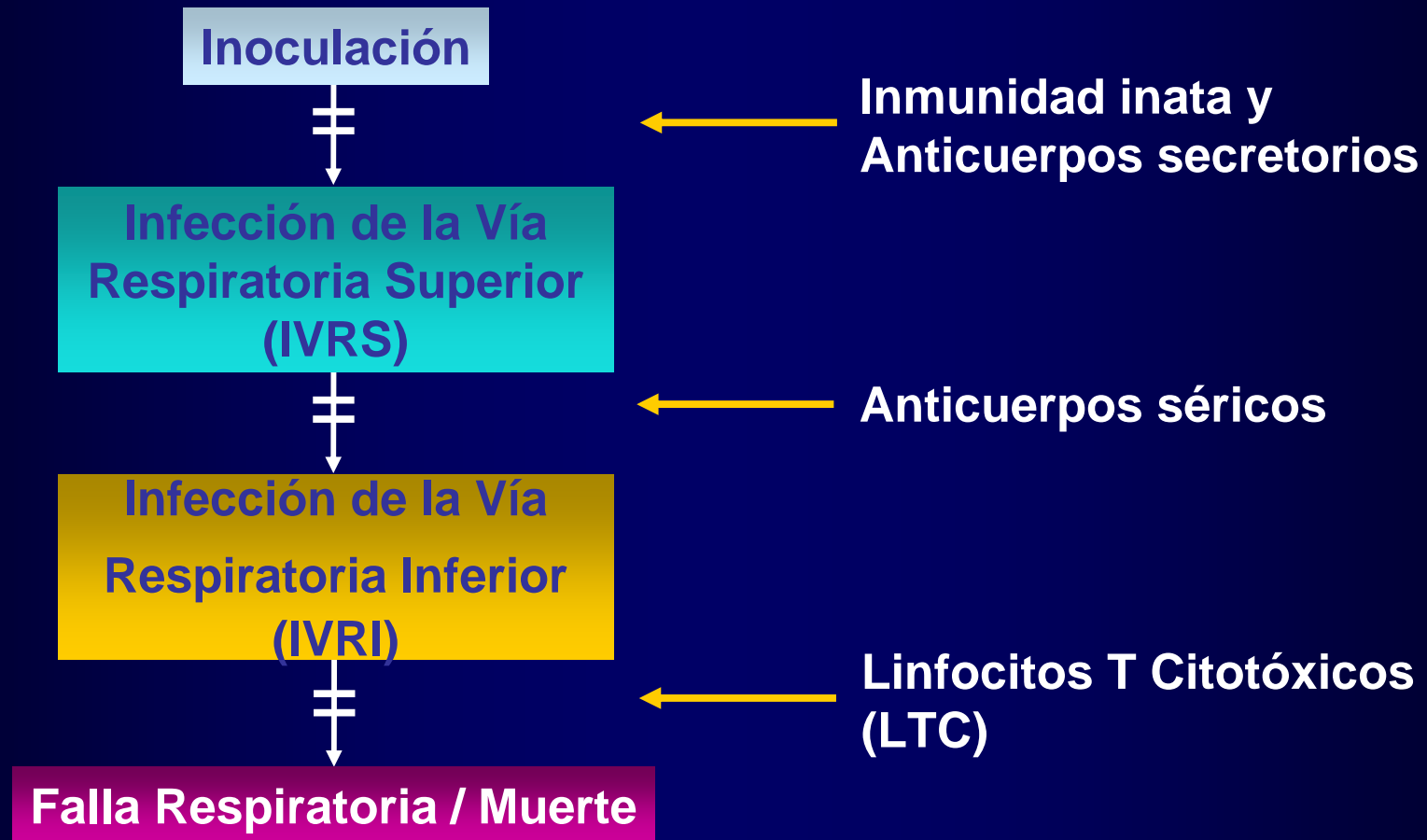
- **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de el tratamiento preventivo con dosis altas de flucitasona para reducir la severidad de sibilancias recurrentes inducidas por virus en niños.
- **Diseño del estudio:** ensayo clínico aleatorizado placebo control de fluticasona 750 mcg o placebo dos veces al día durante 10 días empezando al inicio de la infección respiratoria superior en niños de 1 a 6 años. Los niños fueron estudiados durante 12 meses.

Uso Preventivo de Dosis Altas de Fluticasona en Sibilancias Inducidas por Virus en Niños Pequeños

- Resultado Primario: rescate con corticosteroides orales
- Resultado Secundario: síntomas, uso de β_2 -agonistas, utilización de servicios de salud, densidad mineral ósea.
- Resultados: 8% comparados con 18% de IVRS condujeron a rescate con corticosteroides orales en el grupo de fluticasona comparado con el grupo placebo (OR 0.49; 95%CI 0.30-.83) . Sin embargo, el grupo de fluticasona comparado con el placebo tuvo menor ganancia de peso y talla.
- Conclusiones: Dado el potencial uso en exceso, la estrategia de uso preventivo, requiere conocer mejor las consecuencias a largo plazo antes que pueda ser recomendado.

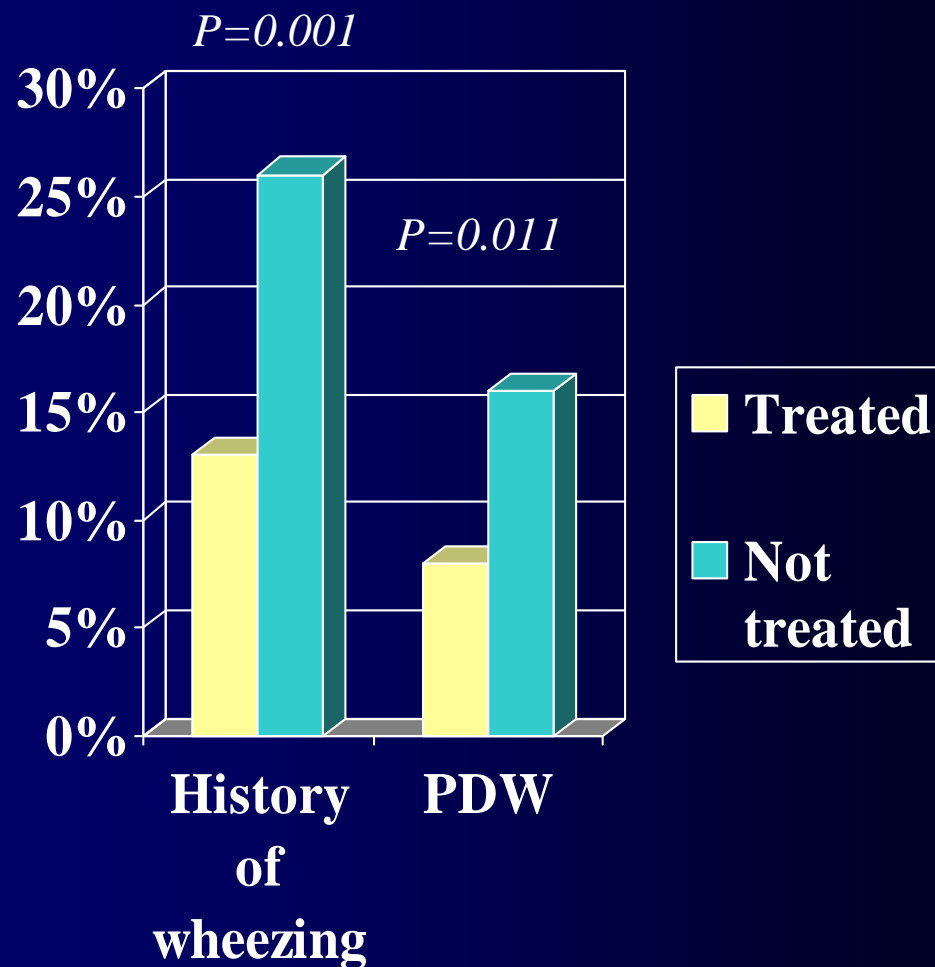
Palivizumab (Synagis®) y Virus inducidas Sibilancias

Progresión de la Enfermedad Respiratoria por Virus y los Mecanismos de Inmunidad



Profilaxis con Palivizumab, Virus Sincicial Respiratorio y Sibilancias Recurrentes Subsecuentes

- La profilaxis con Palivizumab previene hospitalizaciones relacionadas con VSR en infantes de alto riesgo.
- Diseño del estudio: estudio de cohorte de infantes pretermino seguidos prospectivamente durante 24 meses:
 - Tratados con palivizumab y no hospitalizados con VSR
 - No tratados con palivizumab y hospitalizados con VSR
- Resultado primario: Cuidador refiere sibilancias recurrentes y médico diagnostica sibilancias recurrentes (PDW).
- **Conclusiones:** La incidencia de sibilancias recurrentes y el diagnóstico médico de sibilancias recurrentes fue significativamente menor en los sujetos tratados con palivizumab.



Resumen

- Las infecciones respiratorias virales son comunes durante los años de la infancia y preescolares.
- El VSR y el rinovirus causan infecciones de la vía respiratoria baja tempranamente en la vida, están asociadas con aumento en el riesgo de sibilancias durante la primera década de la vida.
- Los esteroides sistémicos e inhalados no son superiores al placebo en las sibilancias inducidas por virus en niños preescolares.
- La profilaxis con Palivizumab en infantes de alto riesgo está asociada con una reducción significativa de sibilancias recurrentes en niños preescolares. Se requieren estudios adicionales para validar esta observación.