

ASMA DEL LACTANTE: ACTUALIZACIÓN

INFANT ASTHMA UPDATE

PROF. DR. JAVIER MALLOL (1)

(1) Profesor Titular de Pediatría. Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Hospital y CRS El Pino. Escuela de Medicina, Universidad de Santiago de Chile (USACH). Santiago, Chile.

Email: javier.mallol@usach.cl

RESUMEN

El asma del lactante en los dos primeros años de vida, es la forma de presentación más frecuente, además de episodios recurrentes de sibilancias y tos, es una condición de alta prevalencia; sin embargo, es frecuentemente sub-diagnosticada y sub-tratada. Una elevada proporción de estos lactantes sufren episodios severos, visitas a servicios de urgencia y hospitalizaciones, lo cual altera profundamente su calidad de vida y la de sus padres. El diagnóstico de asma en el lactante es clínico y se basa en la presencia de tos y sibilancias recurrentes, presencia de factores de riesgo para asma, y la respuesta al tratamiento. Los corticoides inhalados son el tratamiento de primera línea y tanto su efecto como la adherencia, deben ser monitoreados. Actualmente, no hay razones científicas ni clínicas para posponer el diagnóstico y tratamiento en lactantes con síntomas de asma, especialmente si la frecuencia y severidad de los episodios alteran la calidad de vida del niño y de su familia.

Palabras clave: Asma, sibilancias, sonidos respiratorios, niños.

SUMMARY

Asthma in the first two years of life, in its most common presentation, recurrent episodes of wheezing and coughing, is a highly prevalent condition; however, it is often underdiagnosed and undertreated. A high proportion of these infants suffer from severe episodes, visits to emergency services and admissions for wheezing which deeply alters the quality of life of infants and their parents. The diagnosis

of asthma in infants is clinical and based on the presence of recurrent cough and wheezing, risk factors for asthma, and response to treatment. Inhaled corticosteroids are the first-line treatment, and the adherence and therapeutic effect should be monitored. Currently, there are no scientific or clinical reasons for delaying diagnosis and treatment of infants with asthma symptoms, especially if the frequency and severity of episodes alter the quality of life of the child and his family.

Key words: Asthma, wheezing, respiratory sounds, children.

INTRODUCCIÓN

Las sibilancias recurrentes (SR), definidas como tres o más episodios de sibilancias y tos, son la expresión clínica, o la forma de presentación, más frecuente del asma del lactante; afectan aproximadamente a uno de cada cinco lactantes en el primer año de vida (1). La consecuencia de lo anterior es una alta carga para los servicios de salud y la sociedad en términos de morbilidad y comorbilidades, alto número de consultas en servicios de urgencia, alto número de consultas repetidas por la misma patología, uso excesivo de medicamentos que no tienen efecto sobre la condición (antitusivos, antihistamínicos, antibióticos), y muchas veces un deterioro significativo en la calidad de vida de los niños y sus padres (1- 4).

Es curioso que al contrario de lo que ocurre en niños mayores y adultos, la presencia de los síntomas clásicos de asma

(episodios recurrentes de sibilancias y tos), cuando están presentes en los lactantes originan tanta duda diagnóstica y vacilación terapéutica, especialmente considerando las recomendaciones de guías, consensos (5-8). Actualmente existe abundante evidencia sugiriendo que la presencia de síntomas de asma en el periodo de lactante, especialmente si son frecuentes y severos, es un importante predictor de asma, de función pulmonar alterada e hiperreactividad bronquial posteriormente en la niñez, adolescencia y adultez, relacionándose también con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (9-18). Sin embargo, mientras no se conozcan mejor los mecanismos genéticos, inmunológicos, patológicos y funcionales que modulan los síntomas recurrentes de asma en lactantes y niños mayores, es muy difícil predecir con certeza cuál será el estado clínico-funcional de estos pacientes en la adolescencia o adultez.

FACTORES POSIBLEMENTE RELACIONADOS CON EL SUB-DIAGNÓSTICO Y SUB-TRATAMIENTO DEL ASMA EN LACTANTES

Un alto porcentaje de los lactantes con síntomas recurrentes de asma, recibe diagnósticos inadecuados (SBOR, sibilancias tempranas del preescolar, sibilancias asociadas a virus, sibilancias post bronquiolitis, etc.) y tratamientos como antitusivos, "expectorantes", antibióticos, anti-leucotrienos, antihistamínicos, entre otros, con mínimo o ningún efecto sobre la frecuencia y severidad de los síntomas (1-3,19). Asimismo, es altamente frecuente que aquellos que reciben tratamiento inhalatorio lo hagan con técnica inhalatoria inadecuada, espaciadores incorrectos, dosis bajas, tratamientos por corto tiempo, aerosoles de baja calidad (partículas grandes), y sin evaluación objetiva de la adherencia al tratamiento, todo lo cual resulta en un insuficiente o nulo efecto terapéutico. Respecto a sub-diagnóstico y tratamientos inadecuados en lactantes asmáticos, sorprende que, a pesar de sus síntomas y presencia de antecedentes orientadores, solamente el 36% de los lactantes con episodios frecuentes de sibilancias y antecedente de asma en los padres, tenga diagnóstico médico de asma. Un 68.1% de los lactantes con SR recibe antibióticos una o más veces durante el primer año de vida, y un 11.2% lo hace 4 o más veces por sus exacerbaciones (19). Se ha descrito que el uso frecuente de antibióticos en lactantes con SR puede producir una disrupción del microbioma nasofaríngeo durante el primer año de vida, lo cual es un factor de riesgo para infecciones respiratorias más severas y asma más adelante en la vida (20). El asma es una condición altamente heterogénea tanto en términos etiopatogénicos y fisiopatológicos como en sus expresiones clínicas y evolución natural. En los lactantes

con SR se han descrito hallazgos característicos del asma como el patrón recurrente de los síntomas, disminución de la función pulmonar, hiperreactividad bronquial, cambios inflamatorios, e incluso remodelación de la vía aérea (21-29). El inicio precoz de los síntomas asmáticos (en el periodo de lactante) y también de infecciones respiratorias bajas (bronquiolitis, neumonía), se relacionan con enfermedad respiratoria crónica (asma, EPOC, o el solapamiento de ambas) en la adultez. Lo anterior ha llevado a plantear qué factores pre y post natales pueden alterar el desarrollo integral del sistema respiratorio (estructural, fisiológico, inmunológico) con potenciales repercusiones a lo largo de la vida (9-12,30). Algunos autores han encontrado cambios relacionados con remodelación en la mucosa bronquial de preescolares con riesgo de desarrollar asma, lo cual sugiere que dichos cambios pueden estar presentes incluso antes de que comiencen los síntomas (31).

El problema, aparte de la variabilidad de los hallazgos de diferentes estudios, es que el déficit de conocimiento científico en relación con el asma del lactante se traslada hacia la práctica clínica, resultando en la postergación del diagnóstico y del inicio de un tratamiento adecuado para lograr el control de los síntomas. En el quehacer médico diario, el asma tiene como expresión clínica más evidente, a cualquier edad, una obstrucción bronquial recurrente de severidad y progresión variable; este es el punto crucial en que debe basarse el clínico para establecer el diagnóstico y el tratamiento.

En América Latina la prevalencia de SR en lactantes durante el primer año de vida es alta, alcanzando un promedio de 17% (20.4% en Santiago), según lo encontrado recientemente por el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL), y una alta proporción de esos lactantes con síntomas recurrentes de asma sufren de episodios severos (60%), consultas a servicios de urgencia (71%) y hospitalizaciones (27%). Además, las SR son un alto factor de riesgo para neumonía en el lactante durante el primer año de vida en América Latina; la prevalencia de neumonía y hospitalización por neumonía en el primer año de vida es casi cuatro veces más alta en niños con SR (19,32).

Al igual que en niños mayores, las razones del sub-diagnóstico y sub-tratamiento del asma del lactante no son claramente conocidas y es posible que estén relacionadas con la práctica médica local-regional y sus variadas influencias; quizás factores relacionados con la definición, fenotipificación, dificultades y mitos con respecto al tratamiento, entre otros, pudieran influir en el establecimiento del diagnóstico de asma en lactante y en las opciones terapéuticas.

DEFINICIÓN Y FACTORES PREDICTIVOS (RIESGO PARA ASMA)

Una de las definiciones más vigentes y prácticas para el asma del pre-escolar es la del III Consenso Internacional Asma Pediátrico (33) que define asma como la existencia de SR (3 o más episodios) y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes. Más recientemente se han agregado algunos factores predictivos de asma (predominantemente en relación con marcadores de atopía del lactante o de su familia) los que son mencionados para la orientación diagnóstica en casi todas las normas (5-8,34). Sin embargo, algunos estudios de cohorte les asignan un rol más bien modesto puesto que las SR por sí solas también predicen asma a los siete años (18), indicando la necesidad de mejorar las reglas o factores de predicción. Nosotros hemos encontrado que en lactantes que tenían siete o más episodios de sibilancias en el primer año de vida, un 74% no tenía diagnóstico médico de asma y solamente un 27% de ellos tenía el antecedente de asma en los padres (19).

La fenotipificación de las SR del lactante, aunque importante en términos de aporte para el mejor conocimiento científico de las múltiples trayectorias del asma, sigue siendo de muy baja utilidad para el diagnóstico y manejo clínico del asma en esta edad. Es más, parece haber sido un elemento de confusión para hacer el diagnóstico de asma en el lactante y para la selección del tratamiento. Tanto los fenotipos tradicionales como los clínicos (viral y atópico) no son estables a lo largo de la infancia (35,36) y todos ellos se asocian a un mayor riesgo de asma, alteración de la función pulmonar y cambios inflamatorios en la edad escolar y adultez. Probablemente debido a lo anterior, es que la fenotipificación tampoco tiene importancia para elegir el tratamiento de asma del lactante pues ninguno de los fenotipos clínicos permite predecir la respuesta al tratamiento (37).

Con respecto a la inflamación/remodelación de la vía aérea en lactantes asmáticos, la información disponible obtenida directamente de mucosa bronquial y lavado broncoalveolar es escasa y en general proviene de grupos de pacientes altamente seleccionados (23-29). Los lactantes con síntomas recurrentes de asma presentarían tipos y grados variables de inflamación de su vía aérea predominando la inflamación neutrofílica. Sin embargo, y por evidentes restricciones éticas, la información actual acerca de los cambios inflamatorios en la mucosa bronquial de lactantes y su evolución en el tiempo, permanece vastamente desconocida. Es muy posible que los fenotipos inflamatorios sean, como los clínicos, inestables. La evaluación indirecta (no invasiva) de la inflamación en lactantes indica que los niveles de óxido nítrico exhalado son más altos en los lactantes asmáticos

con síntomas persistentes que en aquellos con asma bien controlada (38). El óxido nítrico exhalado elevado predice la persistencia y futuras exacerbaciones de sibilancias en lactantes y se asocia con una declinación de la función pulmonar. Usando técnicas biomoleculares en aspirados nasofaríngeos, se ha demostrado que los lactantes con SR tienen niveles elevados de mediadores asociados con remodelación durante las exacerbaciones, los cuales son más altos en lactantes con SR severas, sugiriendo la presencia de obstrucción bronquial crónica en esos pacientes (39).

Las infecciones respiratorias bajas virales y bacterianas que ocurren precozmente en el periodo de lactante serían, junto con la sensibilización alérgica, los dos factores de riesgo más frecuentemente asociados con el inicio y progresión del asma hacia la adultez (40-42); sin embargo, los mecanismos subyacentes persisten pobremente comprendidos. Las infecciones virales respiratorias por virus del resfrío común, predominantemente rinovirus, son responsables de la gran mayoría de las exacerbaciones de asma tanto en niños como en adultos (80-85%) y probablemente el porcentaje es mayor aun en los primeros dos años de la vida. En lactantes asmáticos se ha demostrado que los resfriados comunes producen una disminución transitoria pero significativa de la función pulmonar (43). La relación entre resfrío común y exacerbación de los síntomas asmáticos ya está presente en el primer año de vida y los resfriados que ocurren en los primeros tres meses de vida son un importante factor de riesgo para síntomas recurrentes de asma en el primer año de vida (44).

El tabaco materno durante el embarazo, la exposición pasiva al humo de tabaco y de otros contaminantes, en el periodo de lactante, son poderosos factores de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias, sibilancias recurrentes, hiperreactividad bronquial, función pulmonar disminuida en el periodo de lactante, muchos de los cuales son a su vez factores de riesgo para asma y disminución de la función pulmonar en la niñez y adultez (45,46). Es muy probable que el tabaco y otros contaminantes ambientales, a los que están expuestas las madres durante el embarazo puedan alterar el desarrollo estructural e inmunológico en individuos genéticamente susceptibles con repercusiones en la salud respiratoria más tarde en la vida.

Los lactantes con SR tienen función pulmonar disminuida (19) y aquellos niños que tienen asma a los 7 años tuvieron hiperreactividad bronquial y déficit de su función pulmonar en el periodo neonatal sugiriendo que el origen de estas alteraciones podría ser prenatal (22). Aunque existe una gran cantidad de evidencia acerca de que la anomalía funcional estaría presente en los lactantes antes que aparezcan los síntomas de asma, la relación entre la fisio-

logía anormal y los síntomas es inconsistente. Además, falta por precisar si la función pulmonar disminuida es una consecuencia de las SR o un factor predisponente.

DIAGNÓSTICO

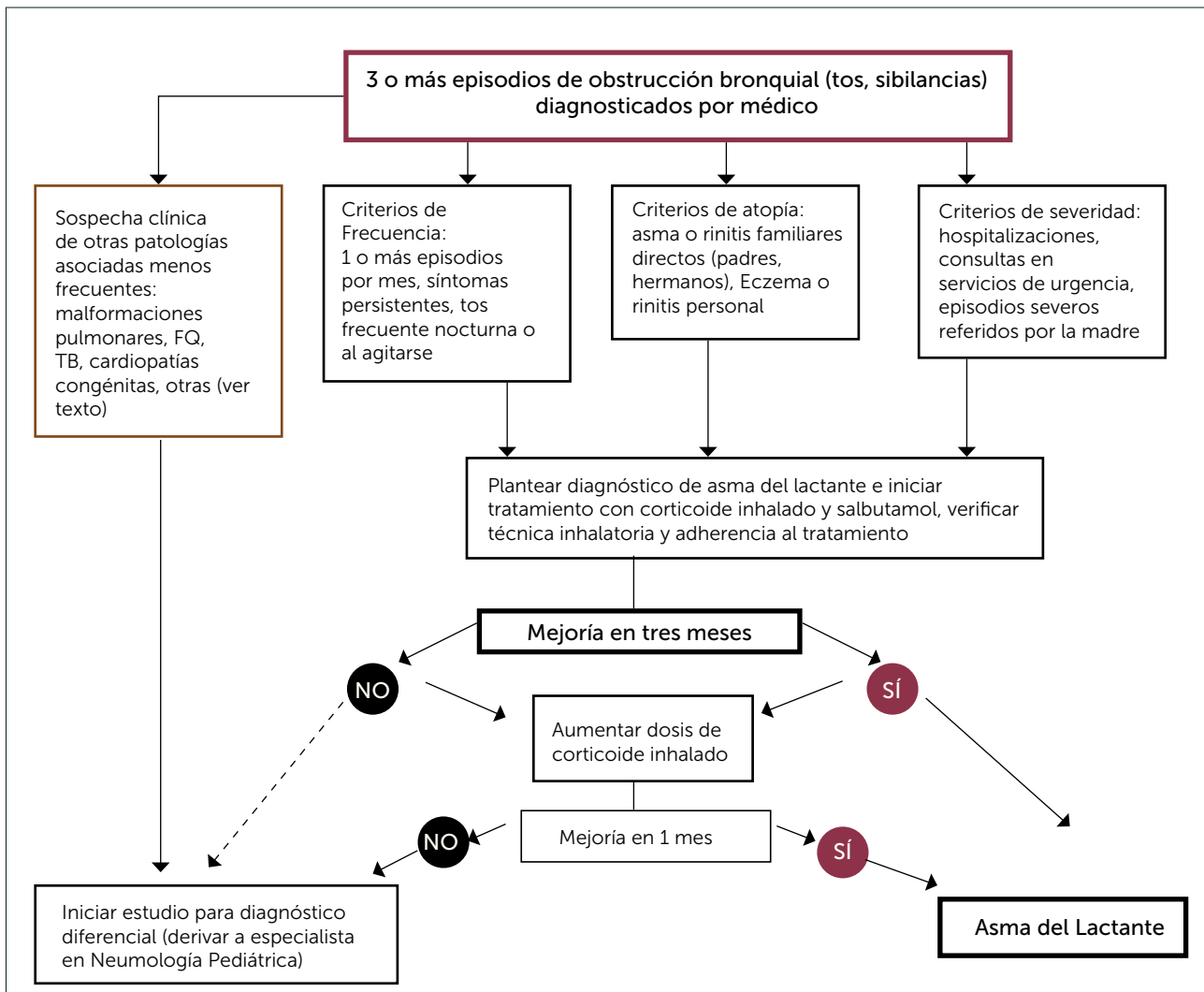
Varias de las guías, consensos y recomendaciones para el diagnóstico de asma en lactantes se basan en los factores de riesgo para asma en edad escolar (y adultez) en las cuales el asma en los padres y la atopía en el lactante son los más frecuentemente encontrados y han sido incorporados como criterios estrictos en guías y recomendaciones. Con respecto a criterios considerados estrictos, como asma en los padres, nosotros hemos encontrado, que dicho criterio está presente sólo en un 20% de los lactantes con SR en el primer año de vida y que la dermatitis alérgica solamente en un 30% (19). Por eso, otros potentes factores de riesgo para asma en la

niñez y adultez, como la mayor frecuencia y severidad de los episodios de obstrucción bronquial en el periodo de lactante, especialmente en concomitancia con infecciones respiratorias, son elementos predictivos de alto valor y deben ser incorporados para el diagnóstico de asma en los primeros dos años de la vida (47).

En términos prácticos, en nuestro Departamento de Medicina Respiratoria Infantil (Hospital El Pino, USACH), el diagnóstico de asma en lactantes y el inicio del tratamiento con corticoides inhalados, se realiza en lactantes con 3 o más episodios de obstrucción bronquial diagnosticados por médico y uno o más de los siguientes criterios de frecuencia, severidad, o atopía:

- 1) Episodios frecuentes (1-2 al mes)
- 2) Episodios severos (hospitalización por sibilancias, relato

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL ASMA EN LACTANTES



materno de episodios severos y consultas a servicios de urgencia)

- 3) Asociación clara y consistente de resfríos comunes con sibilancias (el resfriado "le toma el pecho")
- 4) Asma y/o rinitis alérgica en los padres o hermanos
- 5) Se han descartado inicialmente otras enfermedades menos frecuentes.

Diagnóstico diferencial

La presencia de síntomas respiratorios desde el nacimiento, con periodos intercríticos mal definidos o inexistentes y con predominio de la hipersecreción sobre la obstrucción, generalmente sugiere otras causas menos frecuentes como malformaciones pulmonares, cardiopatías congénitas, discinesia ciliar, entre otras. Cuando pacientes preescolares previamente sanos comienzan bruscamente con sibilancias y tos debe considerarse la aspiración de cuerpo extraño.

Entre otras causas poco frecuentes de sibilancias de evolución tórpida, generalmente acompañadas de compromiso del estado general o ponderal, están las infecciones crónicas (TB), fibrosis quística, trastornos neuromusculares, secuelas respiratorias de patología neonatal y algunas inmunodeficiencias. La historia clínica cuidadosa podrá confirmar o descartar la mayoría, o casi todos, los cuadros clínicos que causan síntomas relativamente similares a los del asma en el lactante. La evolución tórpida del cuadro clínico a pesar de un tratamiento correcto (buena calidad de los aerosoles, dosis correctas, técnica inhalatoria correcta, dispositivos espaciadores adecuados, y adherencia a las indicaciones terapéuticas), es un importante indicador para iniciar otros estudios: electrolitos en sudor, pruebas de atopia y función inmunológica, fibrobroncoscopia (biopsia y lavado broncoalveolar), estudios para reflujo gastroesofágico (ph esofágico), esófago contrastado, ecocardiografía, TAC de tórax, entre otros. Es altamente recomendable que aquellos pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento, o en los cuales se sospecha otra patología alternativa, sean derivados oportunamente al especialista en neumología pediátrica, quién decidirá la selección y momento de realizar esos u otros exámenes.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del asma, a cualquier edad, es lograr el control de la enfermedad con el fin de evitar exacerbaciones y daño; aunque los lactantes tienen un bajo nivel de deterioro, tienen un alto nivel de riesgo de exacerbaciones, algunas de ellas graves (5). Los corticoides inhalados para el control del asma en niños de 0-4 años se recomienda como tratamiento de primera línea tanto

para la reducción del deterioro como del riesgo de exacerbaciones. En general se recomienda su uso por 3 meses en forma regular y acompañados de beta-2 inhalados de acción corta según necesidad, con monitoreo del efecto, administración y adherencia. Una clara mejoría con el tratamiento y un deterioro al suspenderlo apoya el diagnóstico de asma (7). Los beneficios de los CI son mayores que cualquier intranquilidad sobre los riesgos potenciales de una reducción pequeña, no progresiva, de la velocidad de crecimiento o de otros posibles efectos adversos (5-8, 48). Generalmente, la persistencia y recurrencia de los síntomas de asma en los lactantes, una vez descartadas otras causas, indican lo mismo que en el niño mayor o adulto: un asma mal controlada, ya sea por falla de la adherencia o del tratamiento.

Las dosis recomendadas de corticoides inhalados no consideran la gran retención del medicamento en las aerocámaras valvuladas, algunos de ellas pueden retener hasta el 80% de la masa de partículas finas (<4.7 μ) reduciendo drásticamente la dosis entregada al paciente (49), sin contar con la reducción subsecuente causada por el depósito en vía aérea alta, tráquea y bronquios principales. Un avance en la aerosolterapia son los aerosoles extrafinos (1.2 μ) y recientemente se ha sugerido que estos debieran ser la primera línea en tratamiento del asma en la niñez por su seguridad y eficacia comparativa (50). Con respecto al tratamiento con antileukotrienos es sorprendente el marcado incremento en uso en lactantes con síntomas de asma en algunos centros latinoamericanos (19), en especial porque la evidencia no lo apoya. Un trabajo multicéntrico internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en lactantes con sibilancias recurrentes demostró que montelukast no fue superior al placebo (51), lo cual ha sido corroborado por otros autores más recientemente (52,53). Por lo tanto y hasta que se disponga de mayor información científica los antileukotrienos deben emplearse en casos individualizados y con precaución por los efectos adversos de tipo siquiátricos descritos en niños (54,55).

Los antibióticos macrólidos tendrían un rol potencial en el manejo asma y que sería adicional a sus propiedades antibacterianas; los efectos antiinflamatorios y sus posibles mecanismos han sido recientemente descritos (56). Se ha descrito recientemente que la azitromicina podría tener un rol en el manejo de los episodios agudos o exacerbaciones de asma en niños de 1 a 3 años de edad disminuyendo significativamente la duración de los episodios (57), además, el uso de azitromicina en niños de 12 a 71 meses de edad y que sufrían de infecciones respiratorias bajas severas recurrentes reduciría el riesgo de desarrollar

esos cuadros clínicos (58). Aunque es un aporte científico promisorio para el manejo de preescolares con síntomas recurrentes de asma, se requiere mayor información al respecto, especialmente en relación a los mecanismos de los efectos descritos (aspectos antiinflamatorios y antibacterianos), y especialmente al desarrollo de resistencia bacteriana. Por ahora la azitromicina podría ser usada con precaución y en casos individualizados; su uso masivo en lactantes y niños mayores con asma, o exacerbaciones asmáticas, no está recomendado.

CONCLUSIÓN

De esta actualización se desprende que cualquiera sea la dificultad y los déficits de información existentes en cuanto a la clasificación, definiciones de casos, manejo clínico y patrones de variación de las sibilancias recurrentes en los lactantes asmáticos, el uso de nominaciones como sibilantes felices, sibilancias post-bronquiolitis, sibilancias del preescolar, SBOR, bronquitis espástica recurrente y varios

otros similares, son obsoletos y debieran dejar de usarse, pues solamente han contribuido al sub-diagnóstico y sub-tratamiento de lactantes y preescolares asmáticos. El diagnóstico de asma en el lactante es clínico y se basa en la historia clínica (SR), presencia de factores de riesgo para asma y respuesta positiva al tratamiento con corticoides y beta 2 agonistas. La técnica correcta de inhalación y la buena adherencia, son elementos cruciales para el éxito del tratamiento.

La evidencia internacional actual indica que el asma del lactante no puede seguir siendo considerado como un problema menor de salud. Esta condición afecta a una alta proporción de niños durante su primer año de vida, en momentos muy vulnerables en términos de crecimiento y desarrollo del sistema respiratorio y cuando injurias de distinta naturaleza pueden resultar en una alteración clínica o funcional de larga duración, incluso hasta la adultez.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65:1004-9.
- Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
- Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-28.
- Barrueto L, Yáñez M, Gálvez V, Mallol J. Calidad de vida en madres de lactantes portadores de sibilancias recurrentes. *Rev Chil Enf Respir* 2004; 20 (2): 71-75.
- Guidelines for the diagnosis and management of asthma (August 2007). National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH). http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/O8_sec4_lt_0-11.pdf (acceso junio 2016).
- Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43:1172-7.
- Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, Becker A, Zar HJ, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:1-17.
- Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yet al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Can Respir J*. 2015;22:135-43.
- Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:829-36
- Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:272-7.
- Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:899-909.
- Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souef PN.

- Childhood asthma and increased airway responsiveness: a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:98-104.
13. Jedrychowski W, Maugeri U, Perera FP, Maugeri U, Mrozek-Budzyn D, et al. Early wheeze as reported by mothers and lung function in 4-year-olds. Prospective cohort study in Krakow. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:919-26.
 14. Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr.* 2012;171:947-54. Free Article
 15. Duijts L, Granell R, Sterne JA, Henderson AJ. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. *Eur Respir J.* 2016 Feb;47:510-9.
 16. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2014;69:805-10.
 17. Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, Carlsen KH, Lødrup Carlsen KC. The significance of early recurrent wheeze for asthma outcomes in late childhood. *Eur Respir J.* 2013;41:838-45.
 18. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni Ce. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1466-72.
 19. Mallol J, Solé D, Garcia-Marcos L, Rosario N, Aguirre V, et al. EISL Latin American Group. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:22-31.
 20. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17:704-15.
 21. Borrego LM, Stocks J, Leiria-Pinto P, Peralta I, Romeira AM, et al. Lung function and clinical risk factors for asthma in infants and young children with recurrent wheeze. *Thorax.* 2009;64:203-9.
 22. Bisgaard H, Jensen SM, Bønnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1183-9
 23. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? *Allergol Int* 2008;57:11-9.
 24. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner O. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533-40.
 25. Hauk PJ, Krawiec M, Murphy J, Boguniewicz J, Schiltz J, et al. Neutrophilic airway inflammation and association with bacterial lipopolysaccharide in children with asthma and wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:916-23.
 26. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-1343.
 27. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:78-82.
 28. Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S; Lindahl H; Kajosaari M et al. Lung function, airway remodeling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax.* 2011;66:157-62.
 29. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, Jeffery PK. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:858-64.
 30. Cox DW, Mullane D, Zhang GC, Turner SW, Hayden CM, et al. Longitudinal assessment of airway responsiveness from 1 month to 18 years in the PIAF birth cohort. *Eur Respir J.* 2015;46:1654-61.
 31. Berankova K, Uhlik J, Honkova L, Pohunek P. Structural changes in the bronchial mucosa of young children at risk of developing asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:136-42.
 32. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, Martinez-Torres A, Sanchez-Solis M; EISL Study Group. Pneumonia and wheezing in the first year: An international perspective. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:1277-85.
 33. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
 34. Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:212-6.
 35. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand P. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr.* 2010;99:56-60.
 36. van Wonderen KE, Geskus RB, van Aalderen WM, Mohrs J, Bindels PJ, et al. Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:837-47.
 37. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics.* 2009;123:e519-25.
 38. Ghdifan S, Verin E, Couderc L, Lubrano M, Michelet I, et al. Exhaled nitric oxide fractions are well correlated with clinical control in recurrent infantile wheeze treated with inhaled corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1015-20.
 39. Chung HL, Lee EJ, Park HJ, Lee KH. Increased epidermal growth factor in nasopharyngeal aspirates from infants with recurrent wheeze. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:841-7.
 40. Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol* 2009;37:249-51.
 41. Jackson DJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:659-65.

42. Rantala AK, Jaakkola MS, Mäkiyryö EM, Hugg TT, Jaakkola JJ. Early Respiratory Infections and the Development of Asthma in the First 27 Years of Life. *Am J Epidemiol*. 2015;182:615-23.
43. Mallol J, Aguirre V, Wandalsen G. Common cold decreases lung function in infants with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol* 2010;38:110-4.
44. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:878-88.
45. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:353-62.
46. Brunst KJ, Ryan PH, Brokamp C, Bernstein D, Reponen T, et al. Timing and Duration of Traffic-related Air Pollution Exposure and the Risk for Childhood Wheeze and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:421-7.
47. Mallol J. Asma del lactante: bases para el diagnóstico y tratamiento. *Pulmão RJ* 2013;22:48-52
48. Brand PL. Inhaled corticosteroids should be the first line of treatment for children with asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12:245-9.
49. Rau JL, Coppolo DP, Nagel MW, Avvakoumova VI, Doyle CC, et al. The importance of nonelectrostatic materials in holding chambers for delivery of hydrofluoroalkane albuterol. *Respir Care*. 2006;51:503-10.
50. van Aalderen WM, Grigg J, Guilbert TW, Roche N, Israel E, et al. Small-particle Inhaled Corticosteroid as First-line or Step-up Controller Therapy in Childhood Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:721-31
51. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:971-9.
52. Pelkonen AS, Malmström K, Sarna S, Kajosaari M, Klemola T, et al. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants. *Eur Respir J* 2013;41:664-70.
53. Brodlić M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 19;10:CD008202.
54. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:858-64.
55. Erdem SB, Nacaroglu HT, Unsal Karkiner CS, Gunay I, Can D. Side Effects of Leukotriene Receptor Antagonists in Asthmatic Children. *Iran J Pediatr*. 2015;25:e3313.
56. Raissy HH, Blake K. Macrolides for Acute Wheezing Episodes in Preschool Children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2016;29:100-103. Free PMC Article.
57. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:19-26
58. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's AsthmaNet. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:2034-2044.