

Protocolos de Patología respiratoria

Diagnóstico del asma infantil. Novedades

C. SANTANA RODRÍGUEZ, S. CASTRILLO BUSTAMANTE, C. MORALEDA REDECILLA

Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia. Segovia

INTRODUCCIÓN

La definición de asma en la edad pediátrica ha venido planteando discusión, y aún hoy no hay un consenso unánime respecto a la misma. Esto puede repercutir a la hora de abordar el diagnóstico, pero parece claro que en función de la edad, el planteamiento puede ser distinto. Así, en los primeros años de vida y según los consensos pediátricos, se ha definido como: "una enfermedad crónica de las vías aéreas en la que se producen episodios de sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación donde el asma es muy probable y en la que se han descartado otras causas menos probables"^(1,2). En niños mayores, sobre todo a partir de los 3 años, el diagnóstico de asma se delimita más claramente, y pueden adoptarse los consensos generales. La GINA lo define como: "una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la que participan diferentes tipos de células y que ocasiona una hiperactividad bronquial ante diversos estímulos. En individuos susceptibles, produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. Estos episodios se asocian con obstrucción generalizada y variable de la vía aérea, que suele ser reversible espontáneamente o con medicación"⁽³⁾.

El diagnóstico va a ser fundamentalmente clínico, y a pesar de lo inespecífico de los síntomas que caracterizan la enfermedad, los datos clínicos deben ser suficientes para establecer una sospecha fundada. En el lactante, son muy frecuentes episodios de sibilancias a menudo de curso tran-

sitorio, que suponen un importante factor de confusión, y a menudo conllevan sobrestimación del diagnóstico de asma.

Además de la presencia de los síntomas referidos, la obstrucción de la vía aérea y su reversibilidad, deben quedar demostradas, mediante la realización de una espirometría basal, y de un test de broncodilatación, siempre que la edad del niño lo permita⁽⁴⁾.

La principal limitación de estas pruebas en la infancia, es precisamente la imposibilidad de realización en los niños pequeños, donde el diagnóstico sigue fundamentándose en la anamnesis y en la clínica.

El asma en la edad pediátrica no debe considerarse como un único síndrome de límites bien establecidos, sino más bien como un espectro de patologías con forma de presentación, curso, etiología y pronóstico diferentes, y por tanto, debemos aproximarnos a su diagnóstico etiopatogénico. Parecen existir diferentes fenotipos clínicos de asma: asma transitorio, asma persistente precoz (atópico y no atópico), y asma tardío. Se han señalado como factores de riesgo para padecer asma persistente atópico: presencia de asma en los padres, diagnóstico de dermatitis atópica, rinitis, sibilancias no relacionadas con resfriados y eosinofilia⁽⁷⁾.

Nuevas técnicas y métodos de evaluar la situación clínica, y funcional del asma se vienen desarrollando en los últimos años, y están siendo objeto de numerosos estudios en la actualidad. Especialmente prometedores son los centrados en la detección de marcadores de la inflamación bron-

Correspondencia: Carlos Santana Rodríguez. Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia. Carretera de Ávila, s/n 40002 Segovia. *Correo electrónico:* csantana@hgse.sacyl.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

quial mediante métodos no invasivos. En algunos casos, estos procedimientos permiten la valoración de niños pequeños y lactantes, y con ellos se espera mejorar el diagnóstico y grado de conocimiento de la enfermedad asmática. Aunque nunca podrán sustituir a la clínica como principal herramienta diagnóstica, podrán ayudar al diagnóstico diferencial, informar sobre el tipo y grado de la inflamación bronquial o predecir la respuesta al tratamiento.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La anamnesis y el examen físico son la herramienta básica inicial y deben ir encaminados a descartar otras posibles causas.

Historia clínica

La historia clínica es el instrumento fundamental del diagnóstico médico y, aunque no es suficiente para establecer el diagnóstico de certeza proporciona los datos necesarios para una sospecha firme. Debe incluir diferentes aspectos (Tabla I).

- **Historia general pediátrica:** antecedentes familiares de asma, alergia, sinusitis o pólipos nasales. Existe una asociación firme entre los antecedentes de asma o atopia familiar y desarrollo de asma en el niño, sobre todo cuando son ambos padres los afectados⁽⁸⁾. Antecedentes personales como patología pulmonar previa, prematuridad, displasia broncopulmonar, vacunación frente a VRS, neumonías, malformaciones, bronquiectasias, exposición a humo de tabaco, o coexistencia de rinitis, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria o ambiental y dermatitis atópica.
- **Síntomas y signos guía de asma:** tos, disnea, sibilancias, opresión torácica e intolerancia al ejercicio, con o sin desencadenantes identificables, con la forma de presentación característica: variable, recurrente, y reversible. La tos puede ser el único síntoma, aunque es habitual que se acompañe de sibilancias y disnea. La presentación episódica es característica en el asma. Por ello la repetición de episodios apoya firmemente el diagnóstico. Muchos autores y protocolos recurren al criterio de 3 episodios para diagnosticar asma.
- **Historia natural:** edad de inicio y curso seguido. Evolución durante el último año. Comienzo de los síntomas, duración y frecuencia de los mismos.

TABLA I. HISTORIA CLÍNICA EN ASMA INFANTIL

Historia general pediátrica:

- Antecedentes familiares de asma o atopia.
- Antecedentes personales de atopia o daño pulmonar.

Cuadro clínico:

- Constatación de los síntomas.
- Características de los episodios.
- Desarrollo evolutivo.
- Valoración de las intercrisis.
- Factores precipitantes o agravantes.
- Encuesta medioambiental.
- Impacto de la enfermedad

Valoración del conocimiento de la enfermedad y su tratamiento (paciente y familia)

- **Características de la crisis:** modo de inicio, desarrollo, duración, intensidad, distribución en el tiempo de los síntomas, patrón episódico o continuo, perenne o estacional. Evolución a lo largo del día, nocturno, o diurno.
- **Valoración de la gravedad,** tanto de las crisis (necesidad de asistencia en urgencias, hospitalización, tratamientos utilizados y respuesta obtenida), como del estado entre episodios, (repercusión en la actividad diaria, sueño, ejercicio, asistencia al colegio, etc.).

Se han venido desarrollando diferentes escalas de valoración de la gravedad del asma, cuyos principales parámetros son clínicos. Para los episodios agudos destacan la clasificación de la GINA (Tabla II) y de Wood-Downes (Tabla III). Además, se han propuesto clasificaciones por escalones, que evalúan la enfermedad según su curso. En España, para el asma infantil se ha adoptado una clasificación propia clínico-funcional basada en los consensos pediátricos (Tabla IV)⁽⁹⁾.

- **Encuesta ambiental y entorno familiar:** vivienda, localización geográfica, contacto con animales, fumadores en el entorno, posibilidades de manejo de la enfermedad por parte de la familia, y del niño.
- **Relación con factores desencadenantes o agravantes:** exposición a aeroalérgenos (polen, polvo, mohos, antígenos animales, etc.), factores irritantes ambientales (tabaco, contaminantes, humos, aerosoles, etc.), fenómenos atmosféricos y climatológicos (niebla, tormentas, frío, viento, etc.) factores emocionales (risa,

TABLA II. GRAVEDAD DEL EPISODIO AGUDO DE ASMA (GINA).

	Leve	Moderada	Grave	Parada inminente
<i>Disnea</i>	Al caminar	Al hablar	En reposo	
<i>Habla</i>	Párrafos	Frases	Palabras	
<i>Alerta</i>	Normal o agitado	Agitado	Agitado	Somnoliento o confuso
<i>Frecuencia respiratoria</i>	Aumentada	Aumentada	>30 /min la basal edad	
<i>Tiraje</i>	No	Sí	Sí	Bamboleo
<i>Sibilancias</i>	Moderadas teleinspiratorias	Intensas	Habitualmente intensas	Ausentes
<i>Frecuencia cardíaca</i>	<100	100-120	>120	Bradycardia
<i>FEM post β2</i>	>80	60-80	<60 o dura <2 horas	
<i>Sat con aire</i>	>95	91-95	<90	
<i>PaO₂/ PaCO₂</i>	Normal/<45	>60/<45	<60/>95	
<i>Pulso paradójico</i>	Ausente o <10	Puede estar presente (10-25)	Presente (20-40)	Ausencia por fatiga de músculos resp.

TABLA III. ESCALA DE WOOD-DOWNES.

	0	1	2
<i>Cianosis</i>	Ausente	Sí o No	Presente
<i>Murmullo vesicular</i>	Normal	Desigual	Disminuido o ausente
<i>Sibilancias</i>	No	Moderadas	Intensas o ausentes
<i>Tiraje</i>	No	Moderado	Marcado
<i>Conciencia</i>	Normal	Agitado	Estupor o coma
<i>PaO₂</i>	70-100	≤ 70 (con aire)	≤ 70 con Fi O ₂ 40%

Leve: 0-3, Moderada: 4-5, Grave>6.

llanto, ansiedad, etc.), factores inespecíficos (ejercicio, aire frío), alimentos, y fármacos (AAS, AINES, beta bloqueantes, etc.).

Exploración física

Durante los episodios agudos, pueden aparecer en la inspección dificultad respiratoria, uso de musculatura accesorio, tiraje a distintos niveles, respiración abdominal, e hiperinsuflación torácica. En la auscultación destacan hipoventilación, sibilancias, espiración alargada y taquicardia. El uso de la musculatura accesorio, y el pulso paradójico son los datos que han demostrado la mejor correlación con la hipoxemia⁽¹⁰⁾. El dato físico más característico es la presencia de sibilancias. Se trata de ruidos de timbre silbante, de predominio en fase espiratoria, aunque pueden oírse en todo el ciclo respiratorio⁽¹¹⁾. Puede haber pacientes con ausencia de sibilancias y presentar obstrucción, o bien tratarse de cri-

TABLA IV. CLASIFICACIÓN DEL ASMA INFANTIL SEGÚN SU GRAVEDAD.

Asma episódica ocasional

- Episodios de pocas horas o días de duración < 1 vez cada 10-12 sem.
- Máximo 4-5 crisis al año.
- Asintomático en la intercrisis con buena tolerancia al ejercicio.
- Exploración funcional respiratoria normal en las intercrisis.

Asma episódica frecuente

- < 1 episodio cada 5-6 semanas (max. 6-8 crisis al año)
- Sibilancias a esfuerzos intensos
- Intercrisis asintomáticas.
- Exploración funcional respiratoria normal en las intercrisis.

Asma persistente moderada

- >1 Episodio cada 4-5 semanas.
- Síntomas leves en las intercrisis.
- Sibilancias a esfuerzos moderados.
- Síntomas nocturnos < 2 veces por semana.
- Necesidad de b adrenérgicos < 3 veces por semana.
- Exploración funcional respiratoria:
 - PEF o FEV1 > 70% del valor predicho.
 - Variabilidad del PEF entre 20-30%

Asma persistente grave

- Episodios frecuentes.
- Síntomas en las intercrisis.
- Necesidad de b adrenérgicos > 3 veces por semana.
- Síntomas nocturnos > 2 veces por semana.
- Sibilancias a esfuerzos mínimos.
- Exploración funcional respiratoria:
 - PEF o FEV1 < 70% del valor predicho.
 - Variabilidad del PEF > 30%

TABLA V. VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS SIGNOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA EN ASMA INFANTIL.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Sibilancias	56%	86%	31%	95%
Tos	31%	68%	10%	90%
Disnea	32%	94%	37%	93%
Disnea y sibilancias	34%	100%	100%	93%

sis severas en las que la entrada de aire a los pulmones está muy restringida. La auscultación de sibilancias tiene una alta especificidad para el diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo, pero una baja sensibilidad. (Tabla V)^(12,13).

La asociación de cianosis, alteraciones neurológicas, imposibilidad para el llanto o el habla indican siempre gravedad. La pulsioximetría es importante también para valorar la gravedad de la crisis y hoy es utilizada por distintas escalas⁽¹⁴⁾.

Inter. episodios la exploración puede ser normal, o presentar retraso póndero-estatural, deformidades anatómicas por la hipoxia, estigmas atópicos o hiperinsuflación torácica que denote atropamiento aéreo⁽¹⁵⁾.

DIAGNÓSTICO FUNCIONAL. FUNCIÓN PULMONAR

La exploración de la función pulmonar sirve para confirmar de forma objetiva el diagnóstico de asma, cuantificar la severidad de la enfermedad, controlar su evolución, y evaluar la respuesta al tratamiento⁽¹⁶⁾.

En niños asmáticos se recomienda la realización de estudios de función pulmonar de forma periódica, dado que sin ellos es frecuente que se sobreestime el grado de control de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

La realización de las pruebas de función pulmonar permite confirmar el diagnóstico de asma al evidenciar la existencia de una obstrucción al flujo aéreo y demostrar su reversibilidad con el test de broncodilatación.

Pruebas basales

Espirometría basal

La espirometría es la técnica que registra los volúmenes y flujos durante una espiración forzada, y permite la recogida de dos curvas básicas: curva flujo-volumen y curva volumen-tiempo. De la interpretación de los parámetros obtenidos se identifica el patrón obstructivo carac-

terístico del paciente asmático. Los parámetros más importantes son:

- La capacidad vital forzada (FVC), es el volumen de aire en litros que puede ser expulsado de los pulmones tras una inspiración máxima. En el asma puede ser normal o estar disminuido.
- El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) refleja el volumen de aire en litros expulsado durante el primer segundo en una espiración máxima. Se consideran normales cifras superiores al 80%. Refleja la obstrucción de la vía aérea de mayor calibre y se encuentra disminuido en el patrón obstructivo.
- El cociente FEV₁/FVC es el porcentaje de la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo. En condiciones normales es del 75-80%, y también aparece disminuido en los procesos obstructivos como el asma.
- El flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC (FEF₂₅₋₇₅) es un parámetro muy sensible de obstrucción de la vía aérea de menor calibre y en muchas ocasiones se trata del primer parámetro afectado. Tiene una gran variación interindividual y depende de la FVC, por lo que no debe evaluarse de forma aislada.
- Flujos espiratorios forzados al 50% y al 25% de la FVC (MEF_{50%} y MEF_{25%}) también valoran las vías finas, y disminuyen en procesos obstructivos.
- El pico espiratorio de flujo (PEF) es el flujo máximo instantáneo en una maniobra de espiración forzada. Es muy dependiente del esfuerzo voluntario, y disminuye en los procesos obstructivos.

Además del curso clínico y frecuencia de los síntomas, la alteración del FEV₁, también ha sido utilizada por las guías internacional y española para el control del asma, (GINA, GEMA) en la clasificación de la gravedad de la enfermedad.

La espirometría tiene una baja sensibilidad y alta especificidad en el diagnóstico de asma⁽⁸⁾. En aquellos casos con espirometría con patrón obstructivo y con prueba broncodilatadora negativa, puede usarse una prueba terapéutica con corticoides para demostrar la reversibilidad de la obstrucción bronquial⁽⁸⁾.

Aunque el FEF₂₅₋₇₅ y el FEF₅₀ no son idénticos presentan una buena correlación y la relación entre ambos se mantiene constante, por lo que no sería necesaria la notificación de ambos parámetros, siendo suficiente con el FEF₅₀⁽¹⁸⁾.

FEM

Es el valor del mayor flujo espiratorio generado durante una espiración forzada desde la inspiración máxima, y se expresa en litros por minuto. Es dependiente del esfuerzo voluntario, la fuerza muscular, el calibre de la vía aérea, el volumen pulmonar y las características mecánico-elásticas del pulmón y la caja torácica. Se considera un índice de obstrucción de las grandes vías aéreas. Se registra mediante una maniobra sencilla en dispositivos portátiles. Aunque tiene una aceptable correlación con FEV₁, no lo sustituye, y la sensibilidad de ambos parámetros difiere según el lugar de la obstrucción y la gravedad del asma.

Dentro del contexto clínico de sospecha de asma y en ausencia de espirometría o cuando ésta es normal, la variabilidad del FEM (variabilidad diurna superior al 20%) podría ser útil en el diagnóstico de asma, teniendo una baja sensibilidad y una alta especificidad. Tendría su indicación en el diagnóstico del asma tras la espirometría, en caso de persistir la duda diagnóstica⁽⁸⁾.

Aunque algunos consensos no recomiendan su uso, para el diagnóstico de asma, sino únicamente para su monitorización, la GINA en su última actualización acepta como valores diagnósticos el aumento del FEM tras broncodilatación en al menos el 15% sobre el valor previo, o el descenso en 20% o más sobre el previo, a los 5-15 minutos de un test de esfuerzo⁽³⁾.

Pletismografía

Este procedimiento proporciona información sobre el volumen de gas que queda atrapado en el pulmón tras la espiración, volumen que con la espirometría no puede medirse. Dicho gas equivale a la capacidad residual funcional (FRC) que en condiciones normales se corresponde con el gas intratorácico (TGV).

La pletismografía se realiza en una cabina rígida de cierre hermético (pletismógrafo) en la que se miden por una parte la presión en la cabina y por otra la presión y el flujo en la boca del paciente, que a su vez se conecta a un neumotacógrafo mediante una conexión que puede cerrarse desde el exterior. El niño respirará a través de la boquilla con oclusión nasal, inicialmente de forma relajada y posteriormente de forma rápida. Tras varias respiraciones se ocluye la boquilla, y se insiste en que el niño siga haciendo movimientos respiratorios. De este modo, al respirar contra un circuito cerrado, comprime y

TABLA VI. VALORES ESPIROMÉTRICOS Y PLETISMOGRÁFICOS EN EL ASMA BRONQUIAL.

Espirometría	Pletismografía
FVC Normal o ↓	FRC o TGV ↑
FEV ₁ ↓	RV ↑
FEV ₁ /FVC ↓	TLC ↑
FEF 25-75% ↓	RV/TLC ↑
MEF 50% ↓	Raw: ↑
MEF 25% ↓	Gaw: ↓
	sGaw: ↓

dilata el tórax con sus esfuerzos respiratorios. Esto ocasiona cambios de presión en la cabina que mantiene un volumen constante, y permite calcular el volumen de gas intratorácico (TGV). También se puede medir la resistencia de la vía aérea (Raw), su inversa la conductancia (Gaw) y la resistencia y conductancia específicas (sRaw) y (sGaw). En el asma encontramos aumento de volúmenes debido al atrapamiento aéreo (FRC ó TGV, RV, TLC), aumento de resistencias Raw y sRaw y disminución de conductancias Gaw y sGaw (Tabla VI).

En niños no colaboradores

La exploración en el lactante y niño pequeño, habitualmente no colaborador precisa medios sofisticados como pletismografía, oscilometría de impulsos, resistencias por interrupción de flujo, y compresión tóracoabdominal con chaquetilla neumática. Este apartado es objeto de revisión en un capítulo aparte.

Pruebas broncodinámicas

Una vez demostrada la limitación al flujo aéreo (espirometría con patrón obstructivo) en la enfermedad asmática, interesa demostrar que dicha obstrucción es reversible, y que existe hiperrespuesta bronquial (HRB) frente a diversos estímulos físicos, químicos o inmunológicos (Tabla VII).

Test de broncodilatación

Se realiza administrando un β₂ agonista de acción corta inhalado (salbutamol 400 mcg o equivalente) tras una prueba de función pulmonar, para repetirla pasados 10-20 minutos. La prueba principal para medir la respuesta broncodilatadora es la espirometría forzada, aunque se puede evaluar también con otras: pletismografía, oscilometría, FEM, etc. En la espirometría forzada se considerarán positivos, y

TABLA VII. EXPLORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA EN NIÑOS COLABORADORES.

Espirometría forzada
- Patrón obstructivo ↓ FVE 1 > 20% Valor previo
Test broncodilatación
- ↑ FEV 1 > 12% respecto al valor previo, o > 9% respecto al teórico
Variabilidad del FEM ≥ 20%
Estudio de la hiperrespuesta bronquial
- Prueba de esfuerzo ↓ FEV1 > 15%
- Provoocación con SS hipertónico ↓ FEV1 > 15%
- Provocación con Metacolina ↓ FEV1 > 15%

por tanto diagnósticos de asma, aquellos tests en los que se registre un aumento en el FEV₁ igual o superior al 9% sobre el valor teórico, o del 12%, sobre el basal, y/o un incremento de 200 mL en valores absolutos. Estos mismos valores se admiten como positivos tras un tratamiento con prednisona a dosis de 1mg/kg/día durante 10 días⁽¹⁹⁾.

Un resultado negativo de la prueba, no excluye el diagnóstico de asma, pues puede tratarse de mayor grado de inflamación bronquial que de broncoespasmo, y evidenciarse escasa mejoría con broncodilatadores.

Tests de provocación bronquial

Las pruebas de provocación bronquial (PPB) son técnicas de exploración funcional respiratoria cuyo objetivo es demostrar la presencia HRB valorando la respuesta con broncoconstricción del paciente a diferentes estímulos. Habitualmente no son necesarias para el diagnóstico, pero pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial.

Inespecíficos

Test de metacolina

La metacolina produce por su acción colinérgica y de forma fisiológica broncoconstricción, que es proporcional a la dosis recibida, variando la dosis necesaria según los individuos. Se habla de HRB cuando la broncoconstricción se produce con dosis mínimas de metacolina. Esta respuesta también puede ocurrir con otros estímulos inespecíficos.

Existen recomendaciones de diversas sociedades, pero sin unanimidad en cuanto a la metodología y al punto de corte. Inicialmente se realiza una espirometría basal para

constatar normalidad funcional (FEV₁ igual o superior a 80%). Después se administran cantidades crecientes de metacolina, repitiendo la espirometría tras cada dosis, hasta alcanzar un descenso de FEV₁ igual o superior al 20%, en cuyo caso se tratará de una prueba positiva, o hasta llegar a la dosis máxima, en que si no aparece broncoconstricción la prueba será negativa. El resultado se expresa mediante una curva de dosis respuesta y la dosis de metacolina que provoca un descenso FEV₁ del 20% (PD₂₀ o PC₂₀). Según la dosis a la que se haya producido la broncoconstricción se hablará de HRB leve, moderada o grave.

Test de esfuerzo

En los niños que refieren síntomas con el ejercicio y presentan una espirometría basal normal, está indicada la realización del test de esfuerzo, cuyo objetivo es demostrar la obstrucción de la vía aérea desencadenada por el ejercicio físico. En ausencia de síntomas y de tratamiento broncodilatador en las últimas 12 horas, se realiza espirometría basal. Posteriormente se realiza ejercicio durante 6 minutos, monitorizando la FC que deberá alcanzar el 85% de la FC máxima para la edad. A continuación se realizan espirometrías de forma seriada hasta pasados 30 minutos, y se valora el descenso de FEV₁. El test será positivo si FEV₁ desciende al menos el 15% respecto al previo y el 12% al teórico. Esta prueba puede ser de ayuda para el diagnóstico de asma, siendo muy específica y poco sensible⁽⁸⁾.

Específicos

Tienen el mismo fundamento que las pruebas anteriores y pretenden demostrar la respuesta positiva frente a un determinado alérgeno, y de esta forma confirmar la etiología. Existen varias pautas, que tienen en común la inhalación de cantidades crecientes de alérgeno, realizando posteriormente espirometrías seriadas para estudiar la posible respuesta bronquial. El paciente debe realizar la prueba en fase estable y asintomático, con FEV₁ basal superior al 80% para el paciente o 70% teórico. Deben seguirse unas medidas previas higiénico dietéticas y de evitación de fármacos. Estas pruebas deberían ser, en teoría el diagnóstico específico en el asma alérgica. En la práctica tienen sus limitaciones, que dificultan su uso de una forma rutinaria, y que restringen su realización a pacientes con diagnóstico no bien definido y siempre en centros con dotación adecuada.

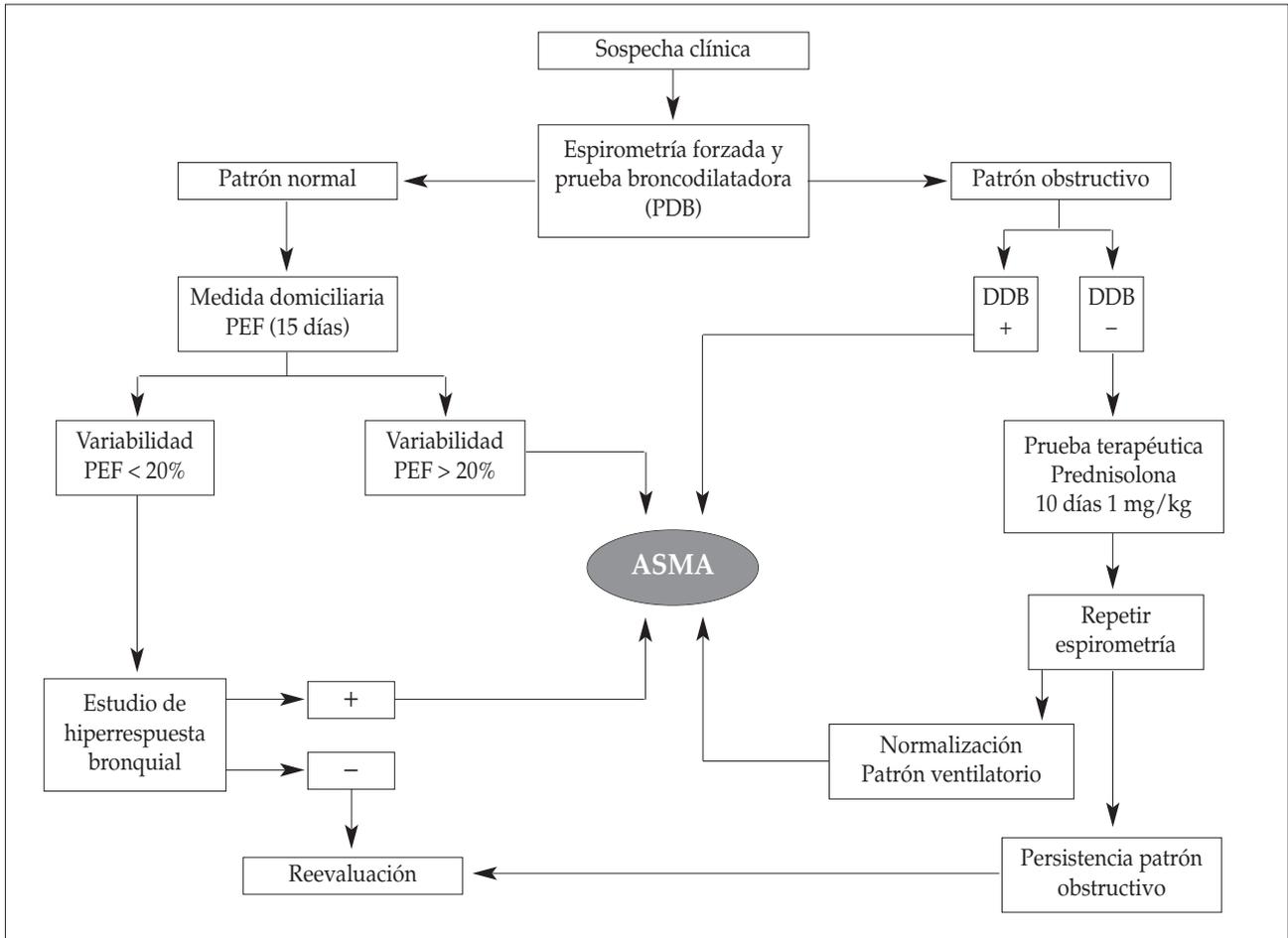


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de asma en la infancia. (SENP, SEICAP)⁽⁹⁾.

Un esquema del procedimiento para diagnosticar asma, elaborado conjuntamente por las sociedades españolas de neumología pediátrica y de inmunología clínica y alergología pediátrica, se expone en la figura 1.

DIAGNÓSTICO ALERGOLÓGICO

En el diagnóstico del asma es importante determinar el papel ejercido por factores desencadenantes y/o agentes etiológicos responsables de la enfermedad, entre ellos destaca la exposición a alérgenos (Tabla VIII). Durante los primeros años de vida es infrecuente la sensibilización a neuroalérgenos, aumentando de forma progresiva con la edad.

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de asma en individuos predispuestos es la atopia, de forma edad dependiente, de tal manera que los niños con

sensibilizaciones en la primera infancia presentan mayor riesgo de asma posterior. La exposición a alérgenos en niños sensibilizados desencadena crisis de asma y contribuye a la peor evolución de la enfermedad. Por ello en el niño asmático se debe sospechar y descartar la existencia de alergia ambiental. Los inhalantes que con más frecuencia se encuentran implicados son: pólenes de gramíneas, ácaros del polvo, epitelios animales, y mohos.

En este apartado se acepta la existencia de dos subfenotipos diferenciados de la enfermedad^(9,20):

Atópico

- IgE total elevada y/o prick test positivo.
- Hiperrespuesta bronquial positiva.
- Suele persistir a los 13 años.

TABLA VIII. DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA A TENER PRESENTES PARA SOSPECHAR SENSIBILIZACIÓN A LOS ALERGENOS MÁS FRECUENTES.

Pólenes

- Presentación estacional en época polinización.
- Mejoría durante el resto del año.
- Asociación con rinoconjuntivitis
- Intensificación de síntomas ante exposiciones.
- Mejoría en días lluviosos

Ácaros

- Tos crónica nocturna presente todo el año, con empeoramiento en los meses más fríos y húmedos.
- Con frecuencia vivienda en zonas húmedas.
- Puede presentarse como rinitis perenne.

Mohos

- No suele asociar rinoconjuntivitis
- Empeoramiento en ambientes húmedos, y en meses y lugares lluviosos.

Epitelios

- Asocia rinoconjuntivitis.
- Síntomas presentes durante todo el año y de intensidad variable.
- Claro empeoramiento al contacto con el animal o personas que estuvieran en contacto con él.

- Suele debutar después del año de edad.
- Predominio sexo masculino.

No atópico

- IgE total normal, pruebas cutáneas negativas.
- Sin hiperrespuesta bronquial.
- Suele desaparecer a los 13 años.
- Suele debutar antes del año en contexto infección VRS.
- Igual en ambos sexos.

El objetivo del diagnóstico alergológico consiste en identificar el asma atópico y determinar los alergenos desencadenantes con el fin de establecer tratamiento específico. Posteriormente deben realizarse exploraciones complementarias encaminadas a confirmar los alergenos implicados:

- Pruebas *in vivo*: Pruebas cutáneas.
- Pruebas *in vitro*: IgE total, IgE específica, y Phadiatop.

La principal limitación de los métodos de estudio alergológico es que una respuesta positiva denota sensibilización, pero no necesariamente la naturaleza alérgica del proceso. Otros datos clínicos deben apoyar tal diagnóstico, y en casos de duda puede ser preciso el test de provocación bronquial específico.

Pruebas *in vivo*. Prick test

La realización de pruebas cutáneas es obligada si en la historia aparecen datos sugerentes. La prueba más utilizada es el prick test. Es una técnica sencilla, que consiste en la aplicación de una gota del extracto alérgico indicado sobre la piel, realizando con una lanceta una mínima punción que permite su inoculación epidérmica. Si el paciente se encuentra sensibilizado presentará IgE específica en la superficie de los mastocitos cutáneos, lo que dará lugar a la degradación de los mismos y a la aparición de una reacción inflamatoria local que puede ser medida, y que en general se considera positiva cuando es superior a 3 mm. Aunque existe asociación entre la positividad de las pruebas cutáneas y la existencia de IgE específica, no se ha encontrado correlación clara entre el tamaño de las pápulas, y los niveles de anticuerpo circulante, ni con la severidad del asma⁽²¹⁾.

El prick test tiene alta sensibilidad, pero menor especificidad, siendo posible la aparición de falsos negativos.

En determinadas ocasiones y con determinados alergenos puede ser conveniente la práctica de tests cutáneos por intradermorreacción.

Pruebas *in vitro*

IgE total

Es la principal inmunoglobulina implicada en el mecanismo de hipersensibilidad tipo I, y por tanto en los procesos alérgicos. En los niños con enfermedades alérgicas, y entre ellas en el asma atópico, se van a encontrar cifras elevadas (aproximadamente un 50% de los pacientes superan las dos desviaciones estándar). Los niveles también se elevan en otras enfermedades alérgicas, aunque cursen sin asma. Además, el hecho de que también se eleve en entidades no alérgicas hace que posea muy escasa utilidad en el diagnóstico, al ser una prueba muy poco sensible y específica.

IgE específica

El hallazgo de anticuerpos IgE específicos frente a un determinado alérgico, demuestra la sensibilización existente frente al mismo. Para el asma y los neumoaergenos, existe buena correlación entre las pruebas cutáneas y la cuantificación de IgE específica en suero⁽²²⁾, aunque no debe olvidarse, que el prick test es un método no cuantitativo. Se trata de una técnica menos sensible y de mayor coste que las pruebas cutáneas y por ello su realización tiene unas indicaciones concretas:

- En asma del lactante y preescolar como factor pronóstico de atopia.
- Discordancia entre la historia clínica y los resultados del prick test.
- Imposibilidad para la realización de las pruebas cutáneas.

Phadiatop

Se trata de la determinación cualitativa de IgE específica para un grupo de alérgenos comunes, responsables de más del 90% de los casos de atopia. Un resultado positivo supone la existencia de anticuerpos específicos frente a alguno de dichos alérgenos y por tanto la sensibilización del paciente, aunque no identifica a qué alérgeno en concreto. Tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de atopia, cuantificada en 93% y 89% respectivamente, y tiene utilidad como herramienta inicial para detectar sensibilización a neuroalérgenos⁽²³⁾.

ESTUDIO DE LA INFLAMACIÓN. MEDIADORES INFLAMATORIOS

Actualmente se admite que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea. Este proceso inflamatorio explica la presencia de obstrucción al flujo aéreo y por consiguiente la aparición de síntomas, y justifica el empleo de fármacos antiinflamatorios como opción terapéutica de primera línea.

El estudio de este apartado es donde quizá más avances ha habido en los últimos años, permitiendo que de forma sencilla se pueda realizar una evaluación de la inflamación, mediante diversos procedimientos, destacando la medición del NO exhalado, o el análisis del condensado de aire espirado.

La valoración de la función pulmonar o de la hiperrespuesta bronquial se utiliza como marcador indirecto de la inflamación bronquial⁽²⁴⁾. Sin embargo puede no haber una buena correlación entre el grado de obstrucción de la vía aérea y la intensidad de la inflamación⁽²⁵⁾. Por este motivo resultaría útil poder valorar de forma sencilla el grado de inflamación, ya que al medir la obstrucción al flujo se está midiendo la consecuencia y no la causa del asma⁽²⁶⁾.

Para medir el grado de inflamación en la vía aérea se dispone de métodos ya conocidos, como el lavado broncoalveolar o la biopsia bronquial, que a pesar de que proporcionen información directa, al ser agresivos no se pueden

utilizar de forma rutinaria. Otros métodos indirectos, y mediante técnicas no cruentas como determinaciones en sangre y orina, esputo, aire espirado o condensado de aire exhalado, permiten obtener información similar a la obtenida en la luz bronquial.

Se han estudiado marcadores mediante múltiples procedimientos y de diversos orígenes. De entre ellos los que más interés presentan en la actualidad son los que se determinan en el esputo inducido, en el aire espirado, y en el condensado de aire espirado.

Oxido nítrico exhalado

El óxido nítrico (NO), es un gas que está presente en el aire exhalado y que puede medirse mediante quimioluminiscencia. Es producido en las células del epitelio de la pared bronquial formando parte del proceso inflamatorio. Esta producción de NO aumenta cuando se produce una inflamación eosinofílica de las vías respiratorias^(27,28).

La presencia de NO en aire exhalado fue documentada por primera vez en 1991, y ya en 1993 se describió el aumento de NO en pacientes asmáticos⁽²⁹⁾. Desde entonces se ha suscitado un gran interés por descubrir el papel del NO en la respuesta inflamatoria de las vías respiratorias en el asma. En los últimos años se ha estandarizado la medición de NO en niños⁽³⁰⁾. La medición del NO exhalado (ENO) es una prueba relativamente sencilla, e inmediata, aspectos de los que carecen otros procedimientos para determinar la inflamación bronquial como el lavado broncoalveolar⁽³¹⁾, la biopsia bronquial o el análisis del esputo. Puede considerarse una muestra directa de las vías aéreas inferiores, y es reproducible.

Los valores de ENO se expresan en partes por billón (ppb), lo que equivale a nanolitros por litro (nl/L). Si se va a realizar espirometría, se recomienda que la determinación de NO se practique antes. La maniobra se realiza respirando a través de un circuito cerrado, para evitar contaminación con aire ambiente y, a flujo constante, evitando la contaminación con NO nasal. Dado que el calibre de la vía aérea influye en el resultado se debe registrar si hubo administración de tratamiento broncodilatador⁽³²⁾.

La exposición a estímulos proinflamatorios produce un aumento de ENO, por lo que la determinación de ENO puede ser de ayuda en el diagnóstico del asma. En niños preescolares con un punto de corte de 9,7 ppb se obtiene

una sensibilidad para el diagnóstico de asma de 86% y una especificidad de 92%⁽³³⁾.

Los valores de ENO se incrementan antes de que aparezcan los síntomas, comportándose como un marcador incipiente de empeoramiento y siendo útil para predecir la pérdida de control del enfermo asmático^(34,35). El ENO ofrece un mayor grado de precisión para diagnosticar asma que las pruebas basadas en la función pulmonar⁽³⁶⁾. En relación al asma inducido por ejercicio, se ha descrito que los niveles de ENO durante la broncoconstricción inducida por ejercicio no varían y más bien sus valores previos al ejercicio, predicen la magnitud de la respuesta broncoconstrictora tras el mismo⁽³⁷⁾.

En las vías aéreas superiores hay una gran concentración de NO, encontrándose en senos paranasales unas 3.000 (ppb), a diferencia de lo que se obtiene en vías aéreas distales por broncoscopio, que está en torno a 5 ppb. Por este motivo, para medir el NO procedente de vías inferiores en aire exhalado, hay que evitar la contaminación con aire procedente de vías aéreas superiores. Para ello se hace una exhalación lenta contra resistencia, con lo que se cierra el paladar blando evitando paso de aire procedente de nasofaringe.

Los valores de ENO pueden estar influenciados por ciertas circunstancias: aumentan con ingesta de ciertos alimentos con nitratos, infecciones víricas de las vías respiratorias, y disminuyen en actividad física, realización de espirometría previa, consumo de tabaco o alcohol, y ciertas enfermedades pulmonares como la fibrosis quística, discinesia ciliar, etc.

Una vez iniciado el tratamiento antiinflamatorio (corticoideo) el ENO desciende, y lo hace más pronto que cualquier otro marcador, habiendo una relación dosis dependiente entre la dosis de corticoides recibida y la disminución de los valores de ENO. Se ha comprobado que el seguimiento de los niveles de ENO como marcador de la inflamación permite adecuar la dosis de corticoides en función de las necesidades del paciente en cada momento⁽³⁸⁾. En niños asintomáticos y aparentemente bien controlados, tras suspender tratamiento corticoideo, la elevación de los niveles de ENO predijo la recidiva del asma⁽³⁹⁾. En este sentido, también aporta información que permitirá valorar el cumplimiento terapéutico⁽⁴⁰⁾. La persistencia de valores elevados de ENO debe hacer sospechar incumplimiento terapéutico, técnica incorrecta, o exposición mantenida al alérgeno en

niños con asma alérgica⁽⁴¹⁾. Por el contrario niveles bajos indicarían ausencia de inflamación eosinofílica, y en ese contexto deben considerarse otras circunstancias en el diagnóstico diferencial como asma neutrofílica, hiperventilación, disfunción de cuerdas vocales, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, reflujo gastroesofágico, o enfermedad cardiaca^(38,42).

En los últimos años se ha descrito también la medición de ENO en niños pequeños (de 3 a 24 meses) con sibilancias. Los lactantes con sibilancias de repetición y con historia familiar de atopia presentaron valores de ENO más elevados que los normales⁽⁴³⁾. Se especula que pueda haber diferencias entre los lactantes con sibilancias debidas a infecciones virales en los que el ENO no estaría elevado, y otros con sibilancias recurrentes en los que sí estaría elevado y disminuiría con corticoides⁽⁴⁴⁾.

Sin embargo, quedan interrogantes por responder, siendo quizá el más trascendente de ellos el referente a los puntos de corte, y aunque recientemente han sido publicados valores de referencia de ENO en niños sanos⁽⁴⁵⁾ queda un intervalo de valores intermedios cuya interpretación permanece incierta⁽³⁸⁾. Así los valores de ENO no reflejan todos los cambios inflamatorios que se producen en los niños asmáticos⁽⁴⁶⁾ existiendo una superposición de valores entre sujetos normales y asmáticos. Además los valores de ENO en asma no alérgica no están aumentados⁽⁴⁷⁾, y por el contrario la producción puede aumentar de forma transitoria en el contexto de infecciones víricas o de forma mantenida en otros desórdenes pulmonares: bronquiectasias, alveolitis fibrosante, sarcoidosis, o rechazo de trasplante.

Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO) es un gas que produce el organismo y que se puede detectar en el aire exhalado. La técnica de determinación de CO en aire exhalado es similar a la utilizada para la medición de NO. En el aire exhalado de los pacientes asmáticos se encuentran valores elevados de CO, que reflejarían una mayor producción en virtud del estímulo que las citocinas inflamatorias ejercerían sobre el metabolismo del CO.

Sin embargo, la diferencia entre los valores de CO exhalado de los pacientes asmáticos y los sanos es menor para el CO que para el NO, habiendo una mayor superposición de valores⁽⁴⁸⁾.

Marcadores en sangre y orina

Proteínas derivadas del eosinófilo

En el asma hay un aumento de eosinófilos en sangre, en esputo y en la mucosa respiratoria. Estas células desempeñan un papel crucial en la inflamación asmática. Los eosinófilos producen diversas sustancias: peroxidasa eosinofílica (PE), proteína catiónica eosinofílica (PCE), proteína X del eosinófilo (PXE) y proteína básica (PBE), y además liberan mediadores no preformados como radicales libres de oxígeno, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador plaquetario.

Se ha propuesto que el estudio de las concentraciones séricas de PCE, en suero, y PXE en suero y orina podría tener utilidad en el asma infantil. Sin embargo los estudios de estos marcadores tienen el inconveniente de ser caros y técnicamente dificultosos.

Parece confirmado que el número de eosinófilos en sangre y las concentraciones de PCE, PE y PXE son mayores en asmáticos que en sanos, aunque existe superposición de valores que limitaría su utilidad. Tampoco parece que estas diferencias en estos marcadores sirvan para discriminar asma alérgica de no alérgica⁽⁴⁹⁾. Dermatitis atópica o rinoconjuntivitis alérgica también aumentan la PCE y PEX⁽⁵⁰⁾.

Finalmente se ha sugerido la utilidad de estos marcadores como predictores de la persistencia de sibilancias. Niños con sibilancias recurrentes a los 2 años edad y lactantes con bronquiolitis que presenten valores elevados de PCE, tendrían más posibilidades de desarrollar asma en el futuro⁽⁵¹⁾.

Mediadores de otras células

El estudio de mediadores de otras células como mastocitos y neutrófilos o de otros, como moléculas de adhesión y eicosanoides, hasta ahora han ofrecido poca utilidad práctica en el diagnóstico del asma.

Esputo inducido

El estudio del esputo inducido proporciona un método directo de evaluar de forma no invasiva la inflamación de las vías aéreas. En 1992 se publicó el primer trabajo de inducción del esputo en niños asmáticos, con el empleo de suero salino hipertónico nebulizado para facilitar la emisión de esputo. La administración de suero salino hipertónico puede ser un estímulo broncoconstrictor, que es más potente en nebulizadores de alto flujo, por lo que se prefieren

nebulizadores ultrasónicos. Además se recomienda inhalación previa de salbutamol, que al no alterar el recuento celular, no interfiere con el estudio.

El procedimiento para la obtención del esputo es rápido (en torno a 10-15 minutos), realizándose nebulizaciones de suero salino al 3%, 4% y 5%. Más inconvenientes ofrece el procesado, que debe realizarse antes de 2 horas, y el recuento celular, que es más costoso y duradero, lo que limita en parte su uso rutinario en niños asmáticos.

Los datos de mayor utilidad en el esputo son el recuento celular, y fundamentalmente el porcentaje de eosinófilos (en condiciones normales inferior a 2,5%), además de un amplio conjunto de marcadores solubles presentes en el sobrenadante de pacientes asmáticos: citocinas, mediadores derivados del eosinófilo, neutrófilo y mastocito, derivados del óxido nítrico, moléculas de adhesión, etc.

Un aumento importante del porcentaje de eosinófilos en el esputo inducido se puede encontrar en niños con crisis agudas de asma y en menor medida incluso en niños asmáticos estables, lo que demuestra que estos pacientes presentan una inflamación eosinofílica⁽⁵²⁾. Además el grado de eosinofilia en el esputo tiene una buena correlación con la gravedad del asma crónica en el niño. Así los niños con asma persistente tienen valores más altos que aquellos con asma episódica frecuente, y éstos más que los episódicos infrecuentes⁽⁵³⁾.

El estudio de la celularidad en los pacientes asmáticos ha orientado hacia un modelo de dos tipos de patrón inflamatorio: uno de predominio eosinofílico y otro neutrofílico. Esta división parece presente en las crisis agudas, así como en el asma persistente. Se sugiere que esto tendría trascendencia terapéutica, ya que el aumento de eosinófilos en esputo se correspondería con una respuesta favorable a los corticoides. También se podría emplear para el diagnóstico del asma, dado que se han encontrado porcentajes de eosinófilos más elevados en pacientes asmáticos que en sanos. Por otra parte parece que estas diferencias confirman la existencia de diferentes fenotipos de niños con sibilancias. Se ha descrito como la inflamación mediada por neutrófilos en la vía aérea está asociada a sibilancias recurrentes en niños por debajo de los 3 años de edad⁽⁵⁴⁾.

Condensado de aire espirado

Constituye otra forma de analizar los fenómenos fisiológicos y patológicos del pulmón, con resultados promete-

dores, y proporciona un sustrato para el estudio del componente inflamatorio del asma.

El aire exhalado contiene mediadores volátiles como el NO o CO, pero también productos en la fase líquida del exhalado (aerosoles) que pueden ser recogidos y analizados, mostrando características de la fisiopatología pulmonar. Se trata de un procedimiento no invasor, bien tolerado, incluso por niños pequeños y pacientes con obstrucción importante de la vía aérea. El condensado del aire exhalado (CAE) se consigue por enfriamiento. El aire se hace circular por un circuito frío, lo que provoca que se condense y pueda ser recogido. Se precisan 10-15 minutos de respiración para obtener 1-3 mL de condensado. Debe evitarse la contaminación con saliva, que se podrá detectar determinando amilasa en la muestra. Al contrario que otros procedimientos de estudio de los fluidos pulmonares (esputo inducido, lavado broncoalveolar, etc.) con el CAE no se altera el entorno inflamatorio de la vía aérea. En el CAE pueden aparecer sustancias procedentes de la cavidad bucal, faringe, árbol traqueobronquial, y alvéolos. Se desconoce la contribución relativa de cada uno de estos posibles orígenes, pero parece claro que el condensado refleja la composición del líquido de recubrimiento extracelular broncoalveolar.

Con este procedimiento se han encontrado concentraciones elevadas de diferentes productos metabólicos.

Leucotrienos

Los leucotrienos (LT) son una familia de ácidos eicosatetraenoicos derivados del ácido araquidónico, que poseen múltiples efectos farmacológicos y que parecen jugar un papel crítico en la patogenia del asma. El LTE4 es un producto final del metabolismo de los LTs y está aumentado en sangre, orina y lavado broncoalveolar de niños asmáticos respecto a sanos^(55,56). Los cisteinil-leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4) son producidos fundamentalmente por mastocitos y eosinófilos provocando broncoconstricción, aumento de permeabilidad vascular e hipersecreción mucosa. El leucotrieno LTB4 es un potente reclutador de neutrófilos. Se ha encontrado que los valores de LTB4 y de los cisteinil-leucotrienos están aumentados en niños con asma, correlacionándose con la gravedad del asma. A mayor severidad, mayor elevación de estos marcadores. Sin embargo en pacientes con asma

leve intermitente los valores fueron similares a los de controles sanos⁽⁵⁷⁾.

Isoprostanos

Los isoprostanos son prostanoides derivados del ácido araquidónico, que también se elevan en el CAE. La escasa respuesta de los niveles de isoprostanos a los corticoides, sugiere que podrían no ser eficaces para disminuir el estrés oxidativo.

Peróxido de hidrógeno

Las células inflamatorias activadas en el asma, segregan entre otros mediadores, aniones superóxido (O_2^-) que se metabolizan para formar peróxido de O_2 (H_2O_2), que difunde a la vía aérea y aparece en el aire exhalado. Se ha descrito aumento de producción de H_2O_2 en asma en exacerbación y también en asma estable⁽⁵⁸⁾. La capacidad de generar H_2O_2 por los neutrófilos estimulados de pacientes asmáticos se correlaciona bien con los niveles de H_2O_2 del condensado. La medición del H_2O_2 en el CAE puede ser por tanto útil como marcador de inflamación y estrés oxidativo en el asma⁽⁵⁹⁾.

Productos relacionados con NO

En el CAE de pacientes asmáticos con exacerbación se han encontrado valores elevados de derivados del NO, que disminuyen en grado variable con el tratamiento con corticosteroides y se elevan tras la supresión del tratamiento.

Citocinas

Niños con asma presentan elevación de interleucina 4, y descenso de interferón gamma en el CAE, mostrando un predominio de células Th_2 , y demostrando que el estudio de las citocinas a este nivel ofrece grandes posibilidades para discriminar entre los perfiles inflamatorios Th_1 y Th_2 ⁽⁶⁰⁾.

pH

La acidificación es una característica de las exacerbaciones agudas en el asma y por tanto de la inflamación en la vía aérea, habiéndose asociado con inflamación neutrofílica y eosinofílica⁽⁶¹⁾. Se ha descrito que valores de pH bajos en CAE podrían actuar como un marcador de progresión de la enfermedad asmática y de la marcha alérgica, con desarrollo de asma en niños con dermatitis atópica o rinitis alérgica⁽⁶²⁾.

TABLA IX. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ASMA.

- 1. Ante síntomas respiratorios inespecíficos**
 - Neumonía
 - Otras infecciones: tuberculosis, tos ferina
 - Bronquiectasias
 - Aspiración de cuerpo extraño.
 - Aspiraciones por reflujo gastroesofágico
 - Inmunodeficiencia primaria
 - Aspergilosis broncopulmonar alérgica
 - Disfunción de cuerdas vocales (pseudoasma)
 - Insuficiencia cardiaca
 - Tos psicógena
 - Déficit de $\alpha 1$ antitripsina
- 2. Afectación de vía alta**
 - Rinitis y sinusitis
 - Hipertrofia adenoidea
- 3. Afectación de vía inferior gruesa**
 - Laringotraqueomalacia
 - Malformaciones: (enfisema lobar congénito, malformación adenomatoidea quística, atresia lobar...
 - Compresión vía aérea de causa parietal: (tumores y adenomas endobronquiales)
 - Compresión extrínseca: anillos vasculares, tumores mediastínicos o adenopatías
- 4. Afectación de vía aérea baja periférica**
 - Fibrosis quística
 - Bronquiolitis obliterante
 - Bronquiolitis vírica
 - Disfunción ciliar

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Aunque los sibilantes tienen una alta especificidad en el asma bronquial, no hay que olvidar que otras muchas enfermedades pulmonares pueden desencadenar síntomas similares, especialmente en los niños más pequeños en los que no es posible la realización de pruebas de función pulmonar que demuestren obstrucción variable al flujo aéreo. El diagnóstico diferencial es obligado ante historia clínica de síntomas respiratorios inespecíficos, comienzo en los primeros meses de vida o ante la presencia de sintomatología acompañante que afecte a otros sistemas.

El cuadro de entidades con el que debe hacerse diagnóstico diferencial es muy amplio y debe ser orientado siempre por la historia clínica (Tabla IX).

Disponemos de un amplio abanico de estudios complementarios, que pueden aportar datos al diagnóstico del asma infantil, y que interesa individualizar en cada caso (Tabla X).

TABLA X. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL ASMA INFANTIL.

Hemograma

Inmunoglobulinas

$\alpha 1$ antitripsina

Eosinófilos en moco nasal

Electrolitos en sudor

PPD

Estudio alergológico

- IgE total
- Pruebas cutáneas
- IgE específica

Pruebas de imagen

- Radiografía de tórax
- Radiografía de cavum y senos

Otros

- Estudios digestivos (tránsito baritado, pH metría)
- TACAR, RM, gammagrafía pulmonar (P/V)
- Fibrobroncoscopia

Estudios de imagen

Radiografía de tórax

No es imprescindible en el diagnóstico del asma, pero numerosas guías y protocolos recomiendan su realización. En la actualidad la radiografía de tórax puede ser necesaria para excluir otros diagnósticos, y no se recomienda su uso rutinario salvo que haya signos sugestivos de enfermedad parenquimatosa⁽⁸⁾. De forma esquemática se planteará su indicación en:

- En el estudio inicial para excluir otros diagnósticos (compresión bronquial extrínseca, cuerpo extraño bronquial, cardiopatía, infección pulmonar, etc.).
- En las agudizaciones ante la sospecha de complicación: neumotórax, atelectasia, etc.
- En los periodos intercrisis: no existe prácticamente indicación. La radiografía suele ser normal, y como hallazgos posibles destacan el atrapamiento aéreo y opacidades persistentes como el síndrome del lóbulo medio.

Radiografía lateral de cavum

Puede estar indicado el estudio radiográfico nasal ante la sospecha de hiperplasia de adenoides o en obstrucción nasal, que puede provocar respiración bucal, y de esta forma influir en la evolución del asma.

Radiografía de senos paranasales

La rinitis y la sinusitis se asocian con frecuencia al asma. Este estudio estaría indicado ante sospecha de sinusitis, o en asma de mal control.

Los hallazgos radiológicos habituales son: engrosamiento de la mucosa (> 8 mm), opacificación de los senos paranasales, o nivel hidroaéreo.

TAC

Es una técnica radiológica de gran utilidad para el estudio morfológico del pulmón. La TAC helicoidal aporta valiosa información de los bronquios y malformaciones congénitas. El estudio del parénquima pulmonar se debe realizar mediante la TAC de alta resolución (TACAR), que permite una mayor definición y menor radiación. Es una técnica de gran utilidad en el diagnóstico diferencial del asma y que además podría evaluar el remodelado en niños con asma severa⁽⁶³⁾.

Otras pruebas

Hemograma

Escasa aportación en general. La eosinofilia (contaje superior a 400/ microL) es un hallazgo frecuente, aunque poco específico. A menudo se ha destacado como factor predictivo de asma. La leucocitosis puede indicar infección asociada, y muy frecuentemente es un dato inherente a la reagudización asmática.

Estudio del reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (RGE) puede producir microaspiraciones e irritación de terminaciones nerviosas vagales en esófago distal, provocando broncoespasmo reflejo. Es frecuente que niños con reflujo gastroesofágico asocien problemas respiratorios⁽⁶⁴⁾, sobre todo sibilancias y tos persistente. Interesa descartar esta posibilidad en todo asma de mala evolución.

Estaría indicado estudiar la presencia de RGE ante síntomas sugerentes o en asma de difícil control, sobre todo en lactantes⁽⁶⁵⁾. El estudio de la pHmetría de 24 horas es la prueba más específica. Aporta datos sobre la presencia o no de reflujo, su intensidad, su duración, y la posible relación con síntomas respiratorios.

El estudio baritado del tránsito gastroduodenal y la gammagrafía esofágica pueden aportar datos para el diagnóstico de RGE, pero con menos precisión que la pHmetría.

Estudio de la motilidad ciliar

Indicado ante la sospecha de síndromes de cilio inmóvil. Se realiza mediante biopsia de mucosa de cornete.

PPD

Debe realizarse en todos los niños con problemas respiratorios persistentes, y ante la mínima sospecha si hay datos epidemiológicos de riesgo de tuberculosis.

Test del sudor

El estudio de iones en sudor se debe practicar ante la sospecha de fibrosis quística. Aunque esta entidad es infrecuente y clínicamente es diferente, en ocasiones inicialmente los síntomas más llamativos remedan asma⁽⁶⁶⁾.

Inmunología

En ocasiones el asma asocia síntomas que sugieren déficit del sistema inmunitario. En estos casos estaría indicado realizar determinación de inmunoglobulinas circulantes, IgA secretora e inmunidad celular. El déficit selectivo de IgA asocia mayor incidencia de asma y atopia.

Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar

Gracias a la fibrobroncoscopia de calibre fino se puede explorar la vía aérea de forma sencilla y rápida, obteniéndose una visualización directa de la vía aérea. Está indicada en el contexto de asma en niños con sibilancias de causa no aclarada, y con mala respuesta al tratamiento. El lavado broncoalveolar puede ser útil en la investigación de síntomas respiratorios recurrentes asociados a reflujo gastroesofágico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. Arch Dis Child 1992; 67: 240-248.
2. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr Pulmonol 1998; 25:1-17.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute 2002; Bethesda (Maryland). <http://www.ginasthma.com>.
4. C. Pardos. Espirometría. Ejecución e interpretación. En: Asma en el niño y el adolescente 2ª ed. Madrid 2004.
5. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Beown MA, Martínez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in

- maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 169: 564-70.
6. Martínez FD. GAT have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002;3:193-97.
 7. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-1406.
 8. Merino M, Aranguren J, Callén M, Elorz J, Etxebarria A et al. Guía de práctica clínica sobre asma. *An Pediatr*. 2006; 64(6): 557-72.
 9. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento del asma en Pediatría. RM Busquets, Monge, A Escribano Montaner, M Fernández Benítez, L García-Marcos, J Garde Garde, et al. *An Pediatr* 2006; 64: 365-378.
 10. Rahnama'i MS, Geiten RP, Singhi S, van der Akker M, Chavannes NH. Which clinical sign and symptoms predict hypoxemia in acute childhood asthma? *Indian J Pediatr*. 2006 Sep; 73(9):771-5.
 11. Pérez Frías J, Pérez Ruiz E, Cordon A, Luque I. Patología respiratoria en el preescolar. IV Curso sobre Función Pulmonar en el Niño. San Sebastián. 24-25 enero. Libro de ponencias: 75-9. Madrid: Ergón; 2003.
 12. Sistik D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, Leuberger P. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPAL-DIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J*. 2001 Feb; 17 (2): 214-9.
 13. de Marco R, Cervera II, Bugiani M, Ferrari M, Verlato G. An undetected burden of asthma in Italy: the relationship between clinical and epidemiological diagnosis of asthma. *Eur Res J* 1998; 11:599-605.
 14. Resendiz Gomez F, Gomez Vera J, Orea solano M. Pulse oxymetry in the diagnosis of asthma in children. *Rev Alerg Mex*. 2004 May-Jun; 51 (3): 102-6.
 15. Escribano Montaner A, Ibero Iborra M, Garde Garde J, Garner S, Villa Asensi JR, Perez Frías J. Protocolos terapéuticos en asma infantil. En. Protocolos diagnóstico terapéuticos AEP. Neumología y Alergia. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2003; 187-210.
 16. Holt EW, Tan J, Hosgood HD. The impact of spirometry on pediatric asthma and treatment. *J Asthma* 2006 Sep; 43(7):489-93.
 17. Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, Lapin CD, Schram CM. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr* 2005; 147(6): 797-801.
 18. Bar-Yishay E, Amirav I, Goldberg S. Comparison of maximal mid-expiratory flow rate and forced expiratory flow at 50% of vital capacity of children. *Chest* 2003; 123:731-5
 19. Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casán Clará P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Roselló MA et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2003; 39:1-42.
 20. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995; 332:133-8.
 21. J.R. Villa et al, Cómo se diagnostica el asma? II Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica. Libro de Actas, pgs 67-82. Ergon. 2005.
 22. Schuetzen G, Store K, Sparhold S, Frischer T, Kuehr J. Comparison between serial skin-prick test and specific serum immunoglobulin E to mite allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10 (2): 138-42.
 23. Paganelli R, Ansotegui I, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998; 53(8): 763-8.
 24. O'Byrne PM, Hargreave FE. Non invasive monitoring of airway inflammation. *Am J Resp Crit Care Med*. 1994; 150:S100-S102.
 25. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind P, Rossi G, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 4-8.
 26. Cobos N, Gartner S, Reverté C. Asma y óxido nítrico exhalado. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (Supl 1): 10-13.
 27. Van den Toorn LM, Overbeek SE, De Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 2107-13.
 28. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bus a. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1376-81.
 29. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1368-70.
 30. Baraldi E, de Jongste JC, Gaston B, Alving K, Barnes PJ, Bisgaard H et al. Measurement of exhaled nitric oxide in children 2001. *Eur Respir J* 2002, 20: 223-37.
 31. Warke TJ, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57:383-87.
 32. ATS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by ATS Board of directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*; 160: 2104-2117.
 33. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58: 494-9.
 34. Jones SL, Kittelson J, Cowan J O, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:738-43.
 35. Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bifulco P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19:1015-9.
 36. Smith AD, Cowan JO, Filsell, McLachlan C, Monti-Seehan G, Jackson P, Taylor DR. Diagnosing asthma. Comparisons between exha-

- led nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473-8.
37. Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, Zaramella C, Zachello F, Baraldi E. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1047-50.
 38. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 259-62.
 39. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60:215-8.
 40. Delgado-Corcoran C, Kissoon N, Murphy SP, Duckworth LJ. Exhaled nitric oxide reflects asthma and severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5.
 41. Payne DN, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence of different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax* 2001; 56:345-50.
 42. Gabriele C, Nieuwhof EM, Van der Wiel EC, Hofhuis W; Moll HA, Merkus P and de Jongste JC. Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. *Pediatr Res* 2006; 60:461-465.
 43. Wildhaber JH, May GL, Stick SM. Measurement of exhaled nitric oxide with the single-breath technique and positive expiratory pressure in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 74-8.
 44. Brussee JE, Smit HA, Kerhof M, Koopman LP, Wigja AH, Postma DS, Gerritsen J, Grobbee DE, Brunekreef B, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide in 4 year old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Resp J* 2005; 25:455-461.
 45. Buchvald F, Baraldi E, Carrao S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, Silkoff PE, Bisgaard H. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:1130-1136.
 46. Lierl MB. Exhaled nitric oxide: a useful aide in pediatric asthma management? *J Pediatr* 2003; 142:461-2.
 47. Zietkowski Z, Bodzenta-Luzaszyk A, Tomasiak MM, Skiepkó R, Szmitkowski M. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients.
 48. Uasuf CG, Jakatanon, James AA, Kharitonov SA, Wilson NM; Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide in childhood asthma. *J Pediatr* 1999; 135:569-74.
 49. Lapeña S, Reguero S, Mallo J, Díaz A, del Río E, López ML, Casquete E. Proteína catiónica del eosinófilo en el niño entre 2-5 años según tipo de asma: alérgica y no alérgica. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29 (3): 166-179.
 50. Remes S, Korppi M, Remes K, Savolainen K, Mononen I, Pekkanen J. Serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: the influences of atopy. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 167-74.
 51. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I et al. Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:397-403.
 52. Twaddell, SH, Gibson PG, Carty KL, Woolley KL, Henry RL. Assessment of airway inflammation in children with acute asthma using induced sputum. *Eur Resp J* 1996; 9:2104-8.
 53. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax* 2003; 58:116-21.
 54. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P, de Blic J. Bronchoalveolar cells in children < 3 años old with severe recurrent wheezing. *Chest* 2002; 122(3):791-7.
 55. Drazen JM, O'Brien J, Sparrow D, Weiss ST, Martins MA, Israel E, Fanta CH. Recovery of leukotriene E4 from the urine of patients with airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146 (1):104-8.
 56. Carrasco S, Corradi M, Zanconato S, Alinovi R, Pasquale MF, Zachello F, Baraldi E. Exhaled breath condensate cysteinylleukotrienes are increased in children with exercise induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol*;115(4): 770-774.
 57. Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, Bus A, Wilson NM, Barnes PJ. Increased leukotriens in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 166: 1345-9.
 58. Emelyanov A, Fedoseev G, Abulimity A, Rudinski K, Fedoulov A, Karabanov A et al. Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest* 2001; 120: 1136-9.
 59. Hovarth I, Donnelly LE, Kiss A, Kharitonov SA, Lim S, Chung KF, et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1042-6.
 60. Shaid SK, Kharitonov SA, Wilson NM, Bus A, Barnes PJ. Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:1290-3.
 61. Hunt JF, Fang K, Malik R, Zinder A, Malhotra N, Platts-Mills TA et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:694-9.
 62. Brunetti L, Francavilla R, Tesse R, Strippoli A, Polimeno L, Loforese A, Miniello VL, Armenio L. Exhaled breath condensate pH measurement in children with asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(6):422-427.
 63. de Bkic J, Tillie-Leblond I, Emmond S, Mahut B, Dang Duy TL, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 750-4.
 64. Shek S, Stephen T, Howell L. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 181-6.
 65. Strunk RC. Defining asthma in the preschool aged child. *Pediatrics* 2002; 109 (2):357-61.
 66. Grupo de Trabajo para el Estudio de la Enfermedad Asmática en el niño. Síndrome de obstrucción bronquial en la infancia. *Asma. An Pediatr* 2002; 56 (supl 7):37-43.