

Artículo Especial

Algunas consideraciones clínicas sobre los lactantes con síntomas respiratorios recurrentes

J.M. FERNÁNDEZ MENÉNDEZ

Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón

Algunas consideraciones clínicas sobre los lactantes con síntomas respiratorios recurrentes

XLIX. La Medicina, según Voltaire

Voltaire, una vez, preguntó a un joven:

–Y usted, ¿qué piensa hacer? ¿Qué profesión piensa seguir?

–Yo pienso hacerme médico.

–Es decir, que va usted a dar unas drogas que no se sabe lo que son a una persona que no sabe lo que tiene. Es demasiada audacia.

–El satírico tenía razón entonces; y ahora, en gran parte, la tendría también.

Pío Baroja

RESUMEN

Las diversas Guías de tratamiento del asma, más habitualmente utilizadas, no reconocen de modo adecuado la especificidad y heterogeneidad del asma del lactante. Muchos lactantes presentan episodios recurrentes de dificultad respiratoria, con distintos síntomas entremezclados, entre ellos sibilantes, pero sólo algunos continúan con manifestaciones clínicas de asma una vez superados los primeros años. Las Guías acostumbra a establecer recomendaciones de tratamiento comunes para lactantes y preescolares. Esto no es correcto. La realidad clínica apunta a que los lactantes deben ser contemplados de forma independiente. El tratamiento del asma del lactante conforme aconsejan las Guías no se ha traducido en un descenso de los ingresos

hospitalarios por asma en este grupo de edad. Existen indicios de que el sustrato patogénico predominante en el asma del lactante no consiste, al contrario de lo que sucede a edades superiores, en una inflamación eosinofílica. En consecuencia, es muy cuestionable que los glucocorticoides inhalados deban ser el tratamiento de elección en el asma del lactante.

Palabras clave: asma; glucocorticoides inhalados; lactantes; obstrucción bronquial; sibilancias.

ABSTRACT

The different Guidelines on asthma treatment most commonly used do not adequately recognize the specificity and heterogeneity of infant asthma. Many infants have recurrent episodes of respiratory difficulty, with different mixed symptoms, among them whistling rales, but only some continue to have clinical manifestations of asthma after the first years of life. The Guidelines usually establish common treatment recommendations for infants and pre-school children. This is not correct. The clinical reality indicates that infants should be contemplated independently. Treatment of infant asthma in accordance with that advised in the Guidelines has not led to a decrease in hospital admissions for asthma in this age group. There are signs that the predominant pathogenic substrate in infant asthma does not consist, on the contrary to that which occurs in older ages, in an eosinop-

Correspondencia: J.M. Fernández Menéndez. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes s/n 33394. Gijón

hilic inflammation. Consequently, it is very questionable that inhaled glucocorticoids should be the treatment of choice in infant asthma.

Keywords: asthma; inhaled glucocorticoids; infants; bronchial obstruction; whistling rales.

INTRODUCCIÓN

Según la vigésima primera edición del Diccionario de la Lengua de la Real Academia Española, lactante es, en su primera acepción, simplemente, el que mama. El pediatra atiende, de continuo, lactantes que no maman, por lo que deberemos buscar la definición pediátrica de lactante en algún otro lugar. Así, el Tratado de Pediatría de M. Cruz Hernández en su séptima edición afirma: "el término lactante en sentido estricto se aplica al período de vida comprendido entre los 30 días de edad y el final del primer año". La traducción castellana de la 17ª edición original del libro de texto Pediatría de Abraham M. Rudolph distingue entre recién nacido y lactante pequeño (menores de 6 meses) y lactantes mayorcitos (6 a 18 meses). En cambio, por poner otro ejemplo, en la quinta edición del Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics se habla de *early infancy* (1-6 meses) y *later infancy* (6 meses-1 año). Para no aburrir, tampoco es infrecuente denominar lactante al niño con una edad comprendida entre 1 mes y 2 años. De hecho, éste es el grupo de edad que suele ingresar en las áreas de lactantes de nuestros hospitales.

Menciono estas divergencias para intentar justificar el por qué de un título tan elusivo. En realidad, el objeto de las líneas que siguen es comentar y actualizar de un modo práctico y desde una perspectiva a pie de cuna, algunos aspectos, sobre todo en relación con la posibilidad de instaurar una terapéutica farmacológica preventiva, del Asma del Lactante. Pero, si no existe acuerdo en lo más sencillo ¿a qué llamamos lactante? difícilmente va a haberlo en lo más complejo ¿a qué llamamos asma?⁽¹⁾

En efecto, si ni siquiera en el niño el concepto de asma está bien establecido y lo único que se hacen son intentos de aproximación operativa, pero sin llegar a realizarse una definición inequívoca, todavía más nebulosa es la idea de asma del lactante.

Sucede que las sibilancias son muy frecuentes durante la primera infancia, y muchos de los niños con sibilancias

van a ir mejorando a lo largo de los primeros años de vida, hasta que a partir de cierta edad nunca más vuelven a presentarlas⁽²⁾.

Algunos pediatras consideran que todo lactante que padezca más de cierto número de episodios de sibilancias en determinado intervalo de tiempo debe ser llamado asmático (p. ej., 3 episodios de sibilancias entre los 0 y 23 meses sería un criterio con validez suficiente para diagnosticar asma)⁽³⁾, con independencia de cuál sea su evolución a medio o largo plazo y defienden esta causa con entusiasmo. Piensan que sólo así se garantiza que esos lactantes reciban el tratamiento que realmente necesitan. Otros, al contrario, opinan que no es correcto establecer un diagnóstico precoz de asma mientras el pronóstico de si van a seguir produciéndose sucesivas reagudizaciones sea incierto. Creen que, aparte de agobiar innecesariamente a los padres, ese diagnóstico es erróneo y además conlleva el riesgo de sobretratar a lactantes que no van a beneficiarse con ello.

También hay unos terceros que, eclécticamente, estiman poco importante desde un punto de vista clínico el nombre que se use y adaptan el mismo en función de las circunstancias. A muchos padres sólo les hablarán de asma si el lactante tiene claros factores de riesgo predictivos de asma⁽⁴⁾. Intuyen cuándo a algunos padres convendrá mencionarles la palabra "mágica" asma, pues ello redundará en una mejor adherencia al tratamiento prescrito, aunque, luego, ese asma del lactante desaparezca. Su experiencia les ha enseñado que, inversamente, con algunos padres es mejor dejar pasar algún tiempo hasta que la evidencia de que el niño tiene asma se imponga por sí misma; si emitiesen antes el diagnóstico la consecuencia podría ser el infratratamiento, ya sea por parte de la medicina convencional (mucolíticos, antitusígenos, etc.) o de las llamadas medicinas alternativas (homeopatía, etc.). Son conscientes de que en los últimos años la relación clínica ha experimentado unos cambios más profundos que en los 25 siglos precedentes y están preparados –y habitualmente así actúan– para pasar del antiguo planteamiento paternalista a uno basado en la autonomía de las decisiones tomadas por el paciente una vez que ha sido verazmente informado⁽⁵⁾. Ahora bien, este cambio de modelo es un proceso complejo aún no culminado; implica a ambos actores, pacientes y médicos, y el médico no siempre, en todas las

situaciones, debe imponerlo de modo unilateral. Sienten que ésta, es una de esas situaciones.

Tampoco conviene perder de vista que el lactante que acude a nuestras consultas, con síntomas respiratorios recurrentes, no presenta siempre, en todos sus procesos de respiración ruidosa y difícil, sibilantes. En estos lactantes, muchas veces, la auscultación respiratoria no permite percibir sibilancias francas, sino una combinación variable de roncus, estertores y/o ruidos transmitidos de vías altas, en ocasiones con espiración mínimamente alargada, pero otras sin ningún componente auscultatorio de espasticidad bronquial. Además si algo caracteriza la patología respiratoria inferior del lactante es su enorme mutabilidad. Raro es el lactante que en todos sus episodios disneizantes cursa con las mismas manifestaciones e incluso es muy frecuente que dentro de un mismo episodio los signos y síntomas sean cambiantes.

En la literatura anglosajona se acostumbra, actualmente, a hablar, para referirse a los lactantes con esta patología respiratoria recurrente, de *wheezy infants* y esta expresión se traduce muchas veces por "lactante sibilante". Sin embargo, esta traducción es imperfecta⁽⁶⁾. *Wheezy* significa, es cierto, también sibilante, pero no sólo sibilante, sino mas bien ruidoso en un sentido amplio y referido a la respiración alude a difícil. Reducir el significado del término *wheezy* a sibilante es amputar su campo semántico y quizá confunda más que otra cosa.

Nos enfrentamos a dos problemas. De un lado, las sibilancias; lactantes con sibilantes recurrentes hay muchos; desde luego muchos más que niños, adolescentes y adultos asmáticos. Y sólo algunos, con el tiempo, continúan con síntomas de asma. Existen numerosos estudios al respecto que ofrecen cifras variables⁽⁷⁾. Simplificando mucho: casi un tercio de los niños presenta sibilantes en alguna ocasión a lo largo de sus 2 ó 3 primeros años de vida (en algunas zonas geográficas incluso más). Una de las características más típicas de esas sibilancias del lactante es que, en muchos casos, se repiten semanas o meses después. Sin embargo, en edad escolar la prevalencia de asma desciende para oscilar en torno al 10%. Estos sumarios datos epidemiológicos ya dan idea de por qué algunos se resisten a denominar asma a las sibilancias recurrentes del lactante. Por otra parte, es un tópico y además, sobremanera en este grupo de edad, una verdad, que no todo lo que "pita" es asma. No es el objetivo de

estas líneas efectuar, ni siquiera sucintamente, un listado de los posibles diagnósticos diferenciales de las sibilancias del lactante⁽²⁾.

De otro lado, no siempre hay sibilancias. Lo que preocupa a los padres y lo que ocasiona múltiples consultas al pediatra es una combinación variable de síntomas más o menos persistentes. La rinorrea (acuosa, mucosa, mucopurulenta) y la consiguiente obstrucción nasal puede ocasionar auténtica dificultad respiratoria en el lactante pequeño. La tos en todas sus modalidades (iterativa, ruda, seca, glerosa, emetizante,...), cómo manifestación única, o acompañando a otros síntomas, es uno de los motivos de consulta más repetidos. Los ruidos de pecho, tipo "hervor" son, sin duda, más frecuentes y persistentes que las propias sibilancias. Incluso cuando, como acabamos de referir, el motivo de consulta es la dificultad respiratoria y existen signos externos objetivos de compromiso respiratorio, por auscultación no siempre es posible percibir sibilantes.

Aunque no es imposible que algún lactante curse casi siempre con episodios recortados de espasticidad bronquial (espiración alargada, sibilantes diseminados) es mucho más común encontrarnos con lactantes en los que se entremezclan todos los síntomas (rinorrea, tos, ruidos de pecho, disnea, ocasionalmente fiebre, ...) en proporción variable y en los que los sibilantes no sean, no ya el único, sino ni siquiera, el elemento más destacado de su sintomatología. Los diversos síntomas coexisten, con predominio alternante de unos u otros sobre el resto, de modo cambiante, a veces con rapidez, en función del momento evolutivo del proceso. El pediatra debe intentar resolver el problema tal como se le plantea en su consulta: un lactante con síntomas respiratorios recurrentes.

HETEROGENEIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ASMA DEL LACTANTE

El asma es una enfermedad heterogénea, con síntomas y signos variables en los diversos pacientes y con una gran variabilidad a lo largo del tiempo en cada individuo que la padece. Esta gran heterogeneidad está en la base de las enormes dificultades que plantea su definición, hasta el extremo de que ha podido afirmarse que el asma es indefinible.

También se ha sugerido que el asma no sea una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades englobadas bajo un término común.

Se tiende a afirmar que la inflamación eosinofílica de la vía aérea es una de las características fundamentales del asma pero en los últimos años va abriéndose paso el concepto de la existencia de asma no eosinofílica. Están surgiendo nuevas clasificaciones del asma, en función de los distintos patrones inflamatorios que pueden identificarse en la vía aérea, con técnicas como el análisis citoquímico de muestras obtenidas mediante esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia bronquial.

Así, sin haber desaparecido las antiguas distinciones en asma atópica y no atópica o intrínseca y extrínseca, se utilizan ahora expresiones como asma eosinofílica y no eosinofílica⁽⁸⁾, o asma eosinofílica, neutrofílica y paucigranulocítica⁽⁹⁾.

Se está empezando a comprender que estos distintos patrones inflamatorios pueden tener importantes repercusiones pronósticas y terapéuticas. Por ejemplo, algunos autores han encontrado que el subgrupo de pacientes asmáticos con alto recuento de neutrófilos en esputo inducido, responden peor al tratamiento con corticoides inhalados⁽¹⁰⁾.

Pues bien, si a cualquier edad el asma es enormemente heterogéneo, esta heterogeneidad es máxima en el lactante. En este grupo de edad es mucho más lo que se ignora que lo que se conoce sobre cuál sea el sustrato anatómico, inmunobiológico e inflamatorio que condiciona que unos niños presenten, de modo recurrente, hiperreactividad bronquial ante diversos estímulos, sobre todo infecciones virales, y ésta se perpetúe en el tiempo hasta la vida adulta; que en otros, en cambio, los episodios sibilantes desaparezcan en algún momento a lo largo de su edad infantil, tan pronto como a los 2 o 3 años en bastantes casos, o ya bien entrada la preadolescencia en algunos^(11,12). ¿Por qué otros muchos, sometidos a los mismos estímulos, padeciendo las mismas infecciones, nunca presentan ruidos de pecho, ni sibilantes? Desentrañar el ovillo del asma del niño pequeño, las múltiples interacciones entre los genes, el ambiente y la respuesta inmunológica, es algo tan complejo como un iceberg tan sin punta⁽¹³⁾, que con seguridad pasarán muchos años hasta que podamos tentativamente cartografiarlo.

Afortunadamente, algo se mueve. Poco a poco, con timidez –las dificultades objetivas son evidentes–, están empe-

zando a practicarse estudios, también en lactantes, para intentar determinar cuál sea el patrón inflamatorio del asma a esta edad⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. El momento de ser conscientes de la necesidad de emprender estudios sistemáticos, para conocer los distintos sustratos patológicos responsables de esos síntomas respiratorios recurrentes que padecen tantos lactantes, ha llegado ya⁽²⁰⁾.

Hasta ahora se había asumido que el asma del lactante debería tratarse de la misma manera, con los mismos fármacos, que el asma del niño mayor. De modo indolente se daba por supuesto que los mecanismos etiopatogénicos implicados en el asma del lactante serían semejantes a los involucrados en el asma del escolar y adolescente, o cuando menos del preescolar y, por tanto, los esquemas de tratamiento propuestos para estas edades servirían también para los lactantes. En efecto, las diversas Guías, y hay muchas, mencionemos sólo GINA (última puesta al día en octubre de 2005) o la reciente Guía de Práctica Clínica sobre Asma financiada por el Servicio Vasco de Salud^(21,22) (en adelante, GPCASVS), probablemente destinada a convertirse en el referente para el tratamiento del asma en nuestro país⁽²³⁾, no acostumbran a dedicar un epígrafe específico para el lactante y hablan genéricamente de lactante y preescolar o de niños menores de 5 años. Una excepción es el reciente Consenso sobre el Tratamiento del Asma en Pediatría⁽²⁴⁾ elaborado conjuntamente por la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) y la Sociedad Española de Inmunología y Alergia Pediátrica (SEICAP) que establece el punto de corte para separar los distintos tramos de edad en los 3 años.

Seguramente, no pueda ser de otra manera, debido a la insuficiencia de datos disponibles, pero la realidad clínica apunta a que los lactantes deben ser contemplados de modo independiente. Así, un estudio procedente de Göteborg⁽²⁵⁾ ha demostrado como en el período comprendido entre 1985 y 2000 el número de días de hospitalización por asma en niños de 5 a 18 años ha descendido en un 90% y ello se correlaciona fuertemente con la mayor prescripción de corticoides inhalados experimentada en Göteborg durante esos años. En esa ciudad también hubo en esos mismos años un incremento en la prescripción de corticoides inhalados a lactantes y, sin embargo, en los menores de 24 meses no hubo cambios significativos, ni en el número de pacientes ingresados, ni en los días de estancia hospitalaria.

Definiendo la anormalidad, respecto al patrón inflamatorio eosinofílico en la vía aérea, como un porcentaje superior al 1% de eosinófilos en el líquido obtenido por lavado broncoalveolar, Schellhase y cols.⁽¹⁴⁾ no encontraron ningún valor anormal en ninguno de los 21 lactantes menores de 12 meses con *wheezing* recurrente a quienes practicaron el estudio y sugieren que, en este grupo de edad, otro mecanismo diferente al de la inflamación eosinofílica ha de estar implicado en la patofisiología de este síndrome.

Otro estudio, en que se analizó el patrón celular, en fluido procedente de lavado broncoalveolar de niños afectados de distintas patologías respiratorias, Marguet y cols.⁽¹⁵⁾ apreciaron que la inflamación eosinofílica claramente caracterizaba el asma, en 14 niños asmáticos de 4 a 15 años; el 64% la presentaban y en cambio sólo el 27% de 26 lactantes/preescolares (edades entre 5 y 46 meses) con *wheezing* recurrente; y de éstos, hasta en el 50% se identificó un perfil inflamatorio neutrofílico.

En esta misma línea van los resultados comunicados por Krawiec et al.⁽¹⁶⁾. Su estudio, efectuado en 20 lactantes (edad media 14,9 meses) con un mínimo de 2 episodios de "*wheezing*", o un único episodio prolongado 2 meses, confirma que la inflamación está presente en la vía aérea ya a esta edad, pero con un patrón diferente al de los adultos con asma.

Le Bourgeois y cols.⁽¹⁷⁾ publicaron en 2002, un estudio retrospectivo, practicado en 83 niños con una edad media de 11,3 meses (rango: 4-32 meses) afectados de síntomas respiratorios (*wheezing*) recurrentes, y de los que 47 eran atópicos, sobre el perfil celular encontrado en el fluido obtenido mediante lavado broncoalveolar. Encontraron un predominio de neutrófilos y no observaron diferencias entre atópicos y no atópicos. El número total de células estaba significativamente incrementado en relación a los controles, sugiriendo la existencia de una inflamación subyacente en las vías aéreas bajas de estos lactantes, pero contrariamente a lo que sucede en asmáticos adultos los niveles de eosinófilos no estaban elevados en estos niños. La principal conclusión que extraen de su trabajo es que sus resultados sugieren que el mecanismo implicado en la fisiopatología del "*wheezing*" persistente del lactante es diferente al del asma del adulto. Su trabajo se acompañaba de un comentario editorial en el mismo número de *Chest*⁽²⁶⁾, en el que se invitaba a interpretar estos resultados con cautela, pues, entre otras objeciones, se planteaba si el hecho de que muchos de esos lactantes habían recibido cor-

ticoides repetidamente, no podría haber influido en los bajos recuentos de eosinófilos detectados en su vía aérea.

Un trabajo posterior⁽¹⁸⁾, con el concreto criterio de exclusión si se habían recibido corticoides en las 8 semanas previas a la realización del estudio, efectuado en 53 lactantes de edad muy semejante (media 12 meses; rango: 3,4-26 meses) vuelve a encontrar que la inflamación eosinofílica característica del asma del niño mayor y el adulto no está presente en las vías aéreas del lactante con síntomas respiratorios recurrentes (ruidos de pecho y/o tos y/o disnea) y obstrucción reversible al flujo aéreo.

Un último estudio⁽¹⁹⁾, muy recientemente aparecido, coincide con las publicaciones previas en que la inflamación neutrofílica es muy común en la vía aérea en esta patología. En concreto, definido el patrón inflamatorio neutrofílico como un porcentaje de neutrófilos superior al 10% del total de células encontradas en fluido obtenido por lavado broncoalveolar, presentaron este patrón un 47% de 19 niños menores de 3 años con tos o *wheezing* recurrente.

El denominador común de estos 6 estudios (quizá exista algún otro; mi búsqueda no ha sido sistemática) tan somera y superficialmente esbozados es que pueden objetárseles múltiples limitaciones: carácter habitualmente retrospectivo, desiguales grupos de control, diferentes definiciones y criterios de inclusión y exclusión, pequeños tamaños muestrales, etc. Con todo, al observarlos en conjunto, algo destaca con claridad: la asunción rutinaria y acrítica de que los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes en los lactantes con síntomas respiratorios recurrentes son similares a los del asma del niño mayor y, en consecuencia, nuestra aproximación terapéutica podría ser semejante, ha de ser abandonada.

Los hechos son tozudos; ya se señaló antes y se insiste de nuevo ahora: en Göteborg, la mayor prescripción de corticoides inhalados a lactantes no se tradujo en cambios significativos, ni en el número de pacientes ingresados, ni en los días de estancia hospitalaria, contrariamente a lo que sucedió, de modo ostensible, en edades superiores⁽²⁵⁾.

FENOTIPOS DE ASMA EN EL LACTANTE Y FACTORES DE RIESGO PREDICTIVOS DE ASMA FUTURA

El cordobés Maimónides (1135-1204), máxima figura del pensamiento judío medieval, ya escribió, en 1170, como el

asma se inicia muchas veces por un cuadro de rinorrea y dificultad respiratoria, padecido en la temporada invernal durante la etapa infantil, y a partir de ahí se repiten los ataques sucesivos de disnea. Esta observación de Maimónides se considera la primera descripción de la relación existente entre la bronquiolitis y el asma. Hoy, 836 años después, seguimos sabiendo que existe esta relación. Lo que no sabemos es en qué consiste. La naturaleza de esta relación sigue envuelta en tinieblas.

*La Naturaleza y las leyes de La Naturaleza
yacían ocultas en la noche:
Dios dijo: ¡Hágase Newton!, y todo fue luz.*

Estos son los célebres versos que Alexander Poper compuso como proyecto de epitafio para la tumba de Isaac Newton. Si alguien lleva camino de convertirse en un nuevo Newton de nuestro tiempo, capaz de llegar a iluminar, algún día, la naturaleza de las ocultas relaciones existentes entre la bronquiolitis y el asma, ese es Fernando D. Martínez. El 27 de octubre de 1988 apareció en *The New England Journal of Medicine*⁽²⁷⁾ el primer gran hito de una larga serie de publicaciones^(4,12,28-35) (la relación de trabajos referenciada no es, ni con mucho, exhaustiva) que están contribuyendo, en mucha mayor medida que otros equipos de investigación, a que conozcamos algo mejor la historia natural de las sibilancias del lactante y a que todas las heterogéneas, complejas y múltiples interacciones entre determinantes genéticos, noxas in utero, exposiciones ambientales, agresiones infecciosas, anomalías anatómicas, desregulaciones funcionales, alteraciones de la respuesta inmune, interrelaciones con el factor tiempo, etc., que modulan la proteica asociación entre la patología respiratoria inferior del lactante y el asma, puedan, algún día, llegar a ser elucidadas.

Dos logros destacan sobremanera en el grupo de trabajo liderado por Martínez: haber, hipotéticamente⁽²⁹⁾, identificado 3 fenotipos de sibilancias de la infancia, y haber puesto a punto los mejores índices^(4,30), disponibles hasta el momento⁽²¹⁾, para intentar predecir la evolución hacia asma atópica en los niños menores de 3 años.

Los tres fenotipos hipotetizados por Stein y cols.⁽²⁹⁾ son los siguientes (entre paréntesis la denominación original en inglés pues la traducción es imperfecta): 1) Sibilantes precoces transitorios (*transient early wheezers*); 2) Sibilantes no

atópicos (*non-atopic wheezers*); 3) Asma IgE mediado (IgE-associated wheeze asthma). Un resumen de las características principales de estos 3 fenotipos, extraído a partir de una publicación posterior del mismo autor⁽³²⁾, se ofrece en la Tabla I. Esta terminología se ha propagado con rapidez entre los pediatras más aggiornati, y se repite con profusión en todos los foros en que se debaten estos asuntos.

El problema, para el clínico, es que estos distintos fenotipos, muy habitualmente, están entremezclados, y son muy difíciles de distinguir ante un lactante concreto. Así, por ejemplo, el tabaco es un factor de riesgo para todos ellos; o, muy frecuente: un lactante claramente atópico padece una infección documentada por virus sincitial respiratorio (VRS). Además, en la práctica clínica cotidiana es imposible saber si un lactante tenía, o no, una función pulmonar normal, con anterioridad a presentar una infección respiratoria de vías bajas. Por tanto, la correcta caracterización de estos fenotipos se ha revelado muy útil para la investigación, y nos está permitiendo comprender los mecanismos subyacentes implicados en la etiopatogenia del asma del lactante, lo cual, con seguridad, tendrá repercusiones terapéuticas muy beneficiosas en el futuro, pero, a día de hoy, al pediatra asistencial le sirven de poco. Quizá, por eso, Moral, Rubio y Garde, han escrito una carta al editor del *Journal of Allergy and Clinical Immunology*⁽³⁶⁾, en la que, cargados de sensatez clínica, sugieren que los sibilantes precoces transitorios y los sibilantes no atópicos, comparten suficientes similitudes, como para ser englobados, por el momento, en un fenotipo común: asma no alérgico.

Efectivamente, desde un punto de vista práctico, el clínico puede, ante un lactante con síntomas respiratorios recurrentes, conformarse con 2 fenotipos: atópicos y no atópicos.

Ha sido también el grupo de Fernando Martínez el que ha elaborado los mejores criterios⁽²¹⁾ para discernir cuándo un lactante, con *wheezing* recurrente, es atópico y presenta riesgo de presentar un asma alérgico persistente. En la Tabla II se presenta el Índice Predictivo de Asma primitivo⁽³⁰⁾ y en la Tabla III tal como ha quedado tras su reciente modificación⁽⁴⁾. Se observa que ambos son semejantes y que, en ambos, a los antecedentes familiares (1^{er} grado) de asma y a la presencia de dermatitis atópica se le otorga un peso sustancial. Estos índices están diseñados para ser aplicados a niños no estrictamente lactantes, sino ya con 24-35 meses, aunque esto, en la práctica, tiene, pensamos, una importancia relativa. En los dos indi-

TABLA I. FENOTIPOS DE ASMA EN EL LACTANTE^(28,31)**Sibilantes precoces transitorios**

- Es el fenotipo más frecuente entre los lactantes “wheezers” recurrentes ¿60% del total?
- Los síntomas desaparecen entre los 3 y 5 años
- No asociado a antecedentes familiares o personales de atopía
- El factor primario de riesgo es una función pulmonar reducida previa a cualquier infección de vías respiratorias inferiores
- Prematuridad, fratrías numerosas, asistencia a guarderías y exposición al humo de tabaco prenatal y/o postnatal son otros factores de riesgo
- No hiperreactividad bronquial a los 11 años
- Riesgo de desarrollar en décadas tardías EPOC (en especial si adquieren el hábito de fumar)⁽³⁰⁾

Sibilantes no atópicos

- No asociado a antecedentes familiares o personales de atopía
- Inicialmente función pulmonar normal
- Los síntomas se inician tras una infección de vías respiratorias inferiores (fundamentalmente por VRS)
- Los síntomas desaparecen antes de los 13 años
- Incluso en ausencia de síntomas, hiperreactividad bronquial a los 11 años

Sibilantes atópicos

- Antecedentes familiares y/o personales de atopía^(4,29)
- Los síntomas persisten más allá de la adolescencia

TABLA II. ÍNDICE CLÍNICO PARA DEFINIR EL RIESGO DE ASMA DE CASTRO-RODRÍGUEZ⁽²⁹⁾

Criterios mayores	Criterios menores
Asma en familiares de 1 ^{er} grado diagnosticada por un médico	Rinitis alérgica diagnosticada por un médico
Dermatitis atópica diagnosticada por un médico	<i>Wheezing</i> no concomitante con infecciones respiratorias
	Eosinofilia $\geq 4\%$

TABLA III. ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA MODIFICADO (IPAM)⁽⁴⁾

Criterios mayores	Criterios menores
Asma en familiares de 1 ^{er} grado diagnosticada por un médico	Alergia a las proteínas de la leche, el huevo o los frutos secos
Dermatitis atópica diagnosticada por un médico	<i>Wheezing</i> no concomitante con infecciones respiratorias
Sensibilización alérgica a, al menos, un pneumoalergeno	Eosinofilia $\geq 4\%$

Aplicación a niños entre 24 y 36 meses, con tres o más episodios de sibilancias, de un mínimo de 24 horas de duración, en el año previo y, al menos uno de ellos, diagnosticado por un médico

ces para considerar que un lactante posee riesgo se necesita que cumpla o un criterio mayor, o dos menores.

Es cierto que diagnosticar de rinitis alérgica a un lactante de estas edades es complejo, y no sabemos si ésta es la causa de la desaparición de este criterio menor en el Índice Pre-

dictivo de Asma modificado (IPAm). Otra pequeña dificultad, si se quiere poco relevante, pero real, en la aplicación práctica de estos índices, es el criterio menor común a ambos de *wheezing* no relacionado con infecciones respiratorias, cuándo, dado que no siempre los “catarrros” cursan con fie-

bre, a menudo es el propio *wheezing* (tos, ruido de pecho, fatiga) el que nos sugiere el diagnóstico de infección respiratoria. Quizá otra objeción pueda ser el hecho de que, muchas veces, cuando se realiza un hemograma, el niño está recibiendo corticoides y esto, en alguna medida, posiblemente pequeña, tal vez pueda interferir en el criterio menor de la eosinofilia $\geq 4\%$.

Sin duda, a pesar de estas limitaciones, por ahora no disponemos de mejores indicadores predictivos del riesgo de evolucionar a asma persistente y como señala la GPCA-SPV⁽²¹⁾, hasta que se desarrollen escalas más eficaces, es el IPAm el que deberemos usar (grado de recomendación D).

TERAPÉUTICA PREVENTIVA EN EL LACTANTE CON SÍNTOMAS RESPIRATORIOS RECURRENTE

No ya establecer, sino meramente orientar, cuándo y cómo a un lactante con síntomas respiratorios recurrentes debe instaurarse un tratamiento preventivo es el reto pendiente de todas las Guías. Las diversas Normativas, Planes, Programas, Pautas, Consensos, Protocolos, Directrices y Rutinas parten de una premisa falsa: considerar el asma del lactante análogo al asma del niño mayor. Justo es reconocer que en el Consenso conjunto de SENP y SEICAP⁽²⁴⁾ esto se asume con todas las reservas e indicando expresamente que se trata de una mera suposición.

Todas las Guías proponen sus recomendaciones de tratamiento a partir de una previa clasificación de la gravedad del asma; pues bien, como acertadamente señala la GPCA-SVS⁽²¹⁾ las clasificaciones actuales no se adaptan a las características del niño, cuya función pulmonar, muchas veces, no está alterada ni siquiera en el asma grave. Si esto es así en el niño, que será en el lactante en el que además, para mayor dificultad, lo habitual es que el pediatra que le atiende no pueda conocer, ni aproximadamente, su función pulmonar. Pero no se trata sólo de la imposibilidad, en la práctica clínica diaria, de efectuar pruebas de función respiratoria; es que algunos síntomas mediante los que se evalúa el nivel de gravedad, como el sueño alterado o la disnea tras ejercicio, son dudosamente aplicables a un lactante pequeño. Por ello, nuevamente recurrimos a GPCA-SVS⁽²¹⁾, es prioritario elaborar una clasificación de la gravedad del asma útil en niños pequeños.

Por otra parte, ya hicimos mención a ello, las Guías acostumbra a incluir en un mismo apartado de recomendaciones terapéuticas a todos los niños menores de 5 años (ya hemos señalado la excepción del Consenso SENP-SEICAP²⁴ que, más acertadamente, establece la frontera a los 3 años). Resulta tan evidente, para cualquiera que atiende pacientes asmáticos de estas edades con regularidad, que un lactante de 7 meses y un niño de 3 años son, en sus desencadenantes, en sus manifestaciones, en su manera de responder al tratamiento, en todo, tan distintos, que otra prioridad es que las futuras Guías subdividan este tramo de edad. El Consenso SENP-SEICAP avanza en la dirección correcta y quizá, como primer paso, reducir el punto de corte de 5 a 3 años haya sido una decisión acertada. Con todo, la realidad clínica urge a trazar otros lindes.

Por supuesto, estas reflexiones no pretenden ser originales. "El modo de manejar el *wheeze* en lactantes es ampliamente ignorado en las Guías de Asma (Global Initiative for Asthma, GINA; *British Thoracic Society*, BTS), a pesar de las pruebas de que estos niños presentan una etiología y una respuesta al tratamiento diferente si se comparan con niños mayores". "La práctica clínica en lactantes con *wheezing* no se basa en pruebas, sino presumiblemente en anécdotas". "Deben desarrollarse Guías separadas para manejar el *wheeze* en lactantes. Esto permitiría enfatizar el problema inherente a unos pulmones en desarrollo y la heterogeneidad de este grupo de pacientes". He aquí la reproducción literal de 3 frases extraídas de un artículo elaborado por pneumólogos pediatras del *King's College Hospital de Londres*⁽³⁷⁾.

El hecho cierto es que el tratamiento con corticoides inhalados en el lactante con sibilancias está muy difundido en la actualidad, con independencia de su etiología⁽³⁸⁾. En alguna de las Guías más recientes⁽²²⁾ se sigue afirmando, con un grado de recomendación A, que los glucocorticoides inhalados (GCI) son el tratamiento de elección en lactantes y preescolares con diagnóstico médico de asma (en nota al pie se aclara que la definición de asma es muy variable).

Decía Fernando Savater en un librito ya antiguo, que formó parte de la educación sentimental de algunos, "seguir atacando a la religión católica no es nada particularmente crítico. Es preciso aprender a blasfemar a la altura de los tiempos y atacar a las auténticas formas de fe vigentes". Más que nada por blasfemar a la altura de los tiempos me

limitaré, en este breve apunte sobre terapéutica preventiva, a revisar el papel de los GCI en el lactante (entendiendo por tal al menor de 2 años) con síntomas respiratorios recurrentes.

En un intento de reducir la variabilidad y mejorar la idoneidad de la práctica clínica ha surgido el movimiento conocido como Medicina Basada en Pruebas (MBP), que trata de facilitar el acceso a los resultados proporcionados por la investigación clínica, analizarlos críticamente y presentarlos de manera que constituyan una ayuda en la toma de decisiones. Uno de los modos de presentar los resultados por parte de la MBP es mediante la elaboración de Guías de Práctica Clínica. Por tanto, el término “Guía” otorga, a priori, un marchamo de credibilidad del que otro tipo de publicaciones carecen. Sin embargo, ello no nos libera de la obligación de someter, a su vez, a las Guías, a un análisis crítico. Por consiguiente, es importante que ante una recomendación concreta de una Guía, indagemos el proceso a través del cual se ha llegado a elaborar esa recomendación.

La GPCA-SVS^(21,22) es actual, de alta calidad y efectuada en nuestro medio socio-sanitario por lo que, si su difusión se produce de forma adecuada llegará, repetimos, probablemente, a convertirse en el referente para el tratamiento del asma en España⁽²³⁾. En esta Guía en el epígrafe dedicado en conjunto a lactantes y preescolares se distinguen únicamente 2 fenotipos: 1) niños con sibilancias y factores de riesgo para desarrollar un asma persistente atópica; 2) niños que presentan sibilancias leves sólo en el curso de infecciones virales y sin factores de riesgo. De estos últimos, la Guía afirma que no hay evidencia a favor de mantener un tratamiento crónico con GCI. La fuente en la que respalda este aserto es una Revisión Cochrane⁽³⁹⁾ en la que el objetivo fue identificar si el tratamiento con GCI, administrado de forma episódica o diaria, era beneficioso para los niños con sibilancias episódicas virales y que, efectivamente, concluye que no.

El 11 de mayo de este año y no recogido en la bibliografía de la GPCA-SVS^(21,22) acaba de publicarse un ensayo clínico⁽⁴⁰⁾ prospectivo, randomizado y doble ciego, coincidente con esta idea de la ineficacia de los GCI en lactantes con *wheezing* episódico, si bien sin restringir el hallazgo a aquellos sin factores de riesgo. Se practicó en 301 niños menores de 3 años (edad media 10,7 meses) y demostró que 400 µg/día de budesonida administrados al tercer día de un episodio de “*wheezing*” y mantenidos durante 15 días, no tienen efec-

to en evitar la progresión del proceso, con independencia de que la dermatitis atópica esté presente o ausente, y tampoco aportan ningún beneficio a corto plazo.

Este trabajo de Bisgaard y cols.⁽⁴⁰⁾ se publicó en el mismo número de *New England Journal of Medicine* que el ensayo PEAK35 (fluticasona frente a placebo en niños de 2-3 años con IPAm positivo), que nosotros no analizaremos, pues desborda el grupo de edad (menores de 2 años) en que nos estamos centrando. Ambos ensayos (Bisgaard y cols.⁽⁴⁰⁾, PEAK35) han sido motivo de un editorial conjunto por parte de la revista⁽⁴¹⁾. Los editorialistas afirman: “El uso prolongado de corticosteroides inhalados en etapas tempranas de la vida puede tener, no sólo efectos adversos sobre la talla, sino también sobre el crecimiento alveolar, el cual, en contraste a lo que sucede con la vía aérea, ocurre en los últimos meses de gestación y en los primeros pocos años de vida”. Añaden: “Tales drogas no debieran ser empleadas con la esperanza de alterar la evolución del asma en la niñez”. “Es difícil identificar subgrupos de niños menores de 2 años cuyos síntomas respondan a los corticosteroides inhalados”. “Dados los potenciales riesgos de esta terapéutica en etapas tempranas de la vida el tratamiento prolongado en niños menores de 2 años debiera ser altamente selectivo”. “En espera de mejores criterios de selección, no se dispone de un sustituto del juicio clínico para decidir a qué niños muy pequeños, y por cuánto tiempo, prescribir corticosteroides inhalados”.

En cambio, los autores de la GPCA-SVS⁽²²⁾ parecen defender una posición matizadamente distinta. Creen identificar un subgrupo de lactantes, aquellos con síntomas fuera de episodios virales (ya he comentado mi recelo clínico a que esto sea siempre sencillo de discernir) o aquellos con factores de riesgo de desarrollar asma, que sí podrían beneficiarse del tratamiento con GCI. Aportan 3 referencias bibliográficas en las que fundamentar la afirmación: “estos trabajos confirman la eficacia de GCI en niños pequeños con diagnóstico médico de asma”.

La expresión “diagnóstico médico de asma” es por completo ambigua como, explícitamente, los autores de la Guía reconocen; pero la expresión “niños pequeños”, en este contexto, alcanza, sin duda, también a los menores de 2 años, grupo de edad al que estamos dedicando nuestra atención. Las 3 citas bibliográficas consisten en una revisión sistemática⁽⁴²⁾ y dos ensayos clínicos. Uno de los ensayos clínicos ya

aclara en su propio título que está efectuado en niños de 2 a 5 años por lo que, en rigor, no se adecua al objetivo de nuestro análisis y prescindiremos del mismo. El otro⁽⁴³⁾ es un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, de grupos paralelos en el que se comparó en 625 niños de 12 a 47 meses (sólo el 25% menores de 2 años) la eficacia y seguridad del tratamiento durante 52 semanas, y en una proporción 3:1, de fluticasona 200 µg/día frente a cromoglicato sódico 5 mg x 4 veces/día. Los niños se reclutaron con el requisito de presentar una historia documentada de tos y/o *wheezing*.

Hoy día el cromoglicato es un fármaco abandonado; la propia GPCA-SVS22 recoge que con su utilización no se aprecian diferencias significativas frente a placebo. Por tanto, era de esperar, y así sucedió, que la fluticasona mostrase, de modo estadísticamente significativo, una eficacia superior; no obstante, en alguna de las medidas de resultado, como número de exacerbaciones leves (30% con fluticasona frente a 38% con cromoglicato), ausencia de necesidad de medicación de rescate (88 frente a 79%), etc., la relevancia clínica de estas diferencias puede admitir interpretaciones divergentes. Más importante; creemos que para poder descifrar adecuadamente los resultados hubiera sido conveniente que estos se ofreciesen desglosados por tramos de edad.

Sucede que en algún trabajo previo⁽⁴⁴⁾, no citado en la GPCA-SVS22 y efectuado con el objetivo de determinar que subgrupos de niños de 12 a 47 meses, con síntomas recurrentes de asma, respondían mejor a 200 µg/día de fluticasona, se encontró que el porcentaje de días sin síntomas era significativamente superior en los mayores de 2 años. Por tanto, se podría aventurar, dado que en el estudio multicéntrico⁽⁴³⁾ que estamos analizando hasta el 75% de la muestra es mayor de 2 años, que esto podría haber influido en los resultados.

Es dudoso, en consecuencia, que este ensayo clínico⁴³ pueda considerarse una prueba solvente para avalar el uso de GCI en menores de 2 años.

La única otra prueba aportada por la GPCA-SVS22 en apoyo de la recomendación de que los GCI son el tratamiento de elección en lactantes con *diagnóstico médico* de asma, bien entendido que diagnóstico médico puede significar casi cualquier cosa, es una reciente revisión sistemática⁽⁴²⁾. Los autores de la revisión restringieron su búsqueda a publicaciones en inglés hasta agosto de 2001, y no dirigieron su búsqueda específicamente a lactantes; el criterio de inclusión para

realizar su trabajo fue ensayos comparativos de GCI frente a placebo en niños de 0 a 6 años. Encontraron 12 trabajos que cumplían estos requisitos. La validez de los mismos fue valorada mediante la escala de Jadad y reconocen haberse visto forzados a incluir trabajos con puntuación inferior a 3, es decir, de deficiente calidad, dado el escaso número de ensayos identificado. Fue imposible obtener datos aprovechables suficientes para poder efectuar de manera formal un meta-análisis.

De estos 12 ensayos clínicos, 4 no incluyeron niños menores de 24 meses; la edad media era inferior a 24 meses únicamente en 6; tan sólo en 5 hay algún niño menor de 12 meses y sólo 3 analizan en exclusiva lactantes. En el epígrafe destinado a discutir sus resultados, los autores se extienden sobre las múltiples limitaciones de su revisión: diseños metodológicos inadecuados, muestras insuficientes, heterogeneidad de los pacientes incluidos, diversidad de drogas, dosis, tiempo de seguimiento –en general, corto–, dispositivos de administración, variables de salida evaluadas, etc. En suma, imposible hacer un meta-análisis. En realidad, y ya en el título lo explicitan así, su conclusión respecto al efecto beneficioso de los GCI es en preescolares.

Es dudoso, en consecuencia, que esta revisión sistemática⁽⁴²⁾ pueda considerarse una prueba solvente para avalar el uso de GCI en menores de 2 años.

Existe, al menos, un estudio⁽³⁸⁾, efectuado en lactantes menores de 12 meses y en el mismo medio en que se elaboró la GPCA-SVS22 y no mencionado en la misma. Este estudio prospectivo, multicéntrico, controlado, en grupos paralelos y con asignación aleatoria por bloques, muestra que la beclometasona (500 µg/día) inhalada postbronquiolitis, administrada durante 3 meses, no es eficaz para el control de los cuadros posteriores de sibilancias recurrentes. En este ensayo a la hora de reclutar a los pacientes no se excluyeron aquellos con factores de riesgo de desarrollar asma. Son resultados que parecen poco concordantes con las recomendaciones de la GPCA-SVS⁽²²⁾.

En la GPCA-SVS⁽²²⁾ tampoco se menciona un ensayo clínico⁽⁴⁵⁾ procedente de Holanda, controlado, randomizado, doble ciego, en el que se comparó la administración de fluticasona (200 µg/día) frente a placebo, durante un período de 3 meses, a lactantes de 4 a 24 meses de edad. Se aleatorizaron 65 pacientes y 62 completaron el estudio. El criterio de inclusión fue haber presentado 3 o más episodios

de *wheezing* o un episodio persistente al menos 2 meses. Definida la atopia como historia personal o familiar positiva para asma, eccema o fiebre de heno, el 74% de los lactantes fueron considerados atópicos. Las variables de salida analizadas incluyeron tanto escalas clínicas como mediciones objetivas de función pulmonar.

La conclusión fue que en estos lactantes, tras 3 meses de tratamiento con fluticasona, no hubo diferencias, ni en la función pulmonar, ni en la reducción de síntomas respiratorios, en comparación a la administración de placebo. Muy elocuente, cuándo se efectuó por separado un análisis específico del subgrupo con atopia, tampoco se demostró ninguna eficacia en el mismo.

Aunque este trabajo de Hofhuis y cols.⁽⁴⁵⁾ no es definitivo, raro es que alguno lo sea, sí parece digno de ser tenido en consideración.

En cualquier caso, justamente en la misma revista y escasos meses más tarde, apareció otro ensayo⁽⁴⁶⁾ procedente de Argentina muy semejante, también controlado, randomizado, doble ciego, y en el que se comparó la administración de fluticasona (250 µg/día) frente a placebo durante un período de 6 meses, a lactantes de 6 a 20 meses de edad. Se aleatorizaron 31 pacientes y 26 completaron el estudio. El criterio de inclusión fue haber presentado 3 o más episodios de *wheezing* que hubiesen respondido a broncodilatadores (un inciso; no es tan claro lo que se suponía: que los lactantes futuros asmáticos respondan mejor que los futuros no asmáticos a los broncodilatadores durante sus episodios de *wheezing*)⁽⁴⁷⁾ y con historia familiar de asma u otros signos clínicos de atopia en uno o ambos padres. Las variables de salida analizadas incluyeron tanto escalas clínicas como mediciones objetivas de función pulmonar.

En resumen, salvo en la duración del tratamiento, son 2 estudios casi idénticos. Pues bien, la conclusión del estudio de Teper y cols.⁽⁴⁶⁾ fue la contraria, que el tratamiento con fluticasona mejora la función pulmonar y los síntomas clínicos.

UNAS GOTAS DE EPISTEMOLOGÍA

¿Sorpresa? Cualquiera acostumbrado a leer artículos médicos sabe que este tipo de situaciones son frecuentes. La ciencia es un tipo de conocimiento que aspira a dominar la auténtica realidad del mundo. El compromiso último de la ciencia

es alcanzar la verdad de la composición y del funcionamiento del mundo. El razonamiento científico se rige por unos procedimientos, métodos, reglas o normas que nos guían en el acercamiento hacia esa realidad y que se denominan, por algunos, valores epistémicos. En los primeros puestos de la lista de valores epistémicos está la precisión predictiva. Un subcomponente básico de esa capacidad predictiva es la reproducibilidad: al repetir un mismo experimento, en idénticas circunstancias, podemos predecir que obtendremos el mismo resultado, es decir, reproduciremos el resultado. Nada, ningún hallazgo, adquiere el rango de conocimiento científico hasta que su repetición permite corroborarlo. Muchas veces no se puede repetir un experimento en exactamente las mismas circunstancias, pero si las circunstancias son semejantes, el resultado debe ser, al menos, similar.

En nuestro caso (Hofhuis y cols.⁽⁴⁴⁾ versus Teper y cols.⁽⁴⁵⁾) el experimento, las circunstancias, en apariencia, son semejantes y los resultados opuestos. ¿Por qué? La explicación estriba en que La Medicina es todavía una ciencia con baja precisión predictiva, seguramente porque su control sobre las circunstancias, las variables, es aún muy escaso. Probablemente haya muchas más diferencias ocultas entre ambos trabajos que las visibles en esa resumida descripción que, intencionadamente, he efectuado en paralelo.

El trabajo de Teper y cols.⁽⁴⁶⁾ ocasionó una carta al editor⁴⁸ de la revista *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* por parte de los autores holandeses, que juzgamos muy interesante, pues en ella hacen una pequeña revisión bibliográfica de los trabajos publicados sobre la eficacia de los GCI en lactantes y preescolares, sólo parcialmente coincidente con la revisión sistemática de Enting y cols.⁽⁴²⁾ y que, por tanto, complementa a la misma. Merkus y de Jongste⁽⁴⁸⁾ dividen los trabajos encontrados en su revisión en 2 apartados: GCI efectivos y GCI inefectivos y constatan como los GCI no resultaron más eficaces que el placebo en los menores de 2 años.

INTENTO DE RESUMEN

Sin duda ha de existir un subgrupo de lactantes que responde a los GCI, pero en una proporción muy inferior de lo que sucede con la respuesta a los GCI en niños mayores y adultos⁽⁴⁹⁾.

Conjeturemos: si, y de esto hay algún indicio, el asma neutrofílica responde peor a los GCI10 y, por otra parte, aunque despacio, de modo todavía insuficiente, están empezando a aparecer algunas pruebas de que en un porcentaje no desdeñable de lactantes, la inflamación subyacente no es eosinofílica, y de éstos, en unos cuantos, el patrón inflamatorio es neutrofílico⁽¹⁴⁻¹⁹⁾, ésta podría ser una de las razones de la pobre respuesta de muchos lactantes a los GCI. De acuerdo, en ciencia las cosas nunca son así de lógicas y de simples, pero...

La respuesta a los corticoides unas veces dependerá del agente viral desencadenante⁽⁵⁰⁾, otras de diversos polimorfismos genéticos⁽⁵¹⁾, otras muchas de variadísimas interacciones múltiples⁽¹²⁾ entre un sinnúmero de factores en su mayor parte todavía desconocidos; pero hay un factor que el clínico sí conoce siempre: la edad del niño. ¿No es absurdo seguir ignorando este factor?

Por más que se administren GCI a lactantes, seguramente alguno individualmente se beneficia, pero en el conjunto de la población esto no se refleja y los lactantes siguen ingresando en los hospitales en la misma proporción⁽²⁵⁾. Hasta que seamos capaces de identificar estos pocos lactantes tributarios de beneficiarse con los GCI, parece excesivo calificar a éstos, de tratamiento de elección, y empecinarse en su uso indiscriminado.

FINAL CON ESPERANZA

Concluyo. Unas drogas que no se sabe lo que son a una persona que no sabe lo que tiene. En su época el satírico Voltaire tenía razón; en gran parte, en la de Baroja también. ¿Y en la nuestra? Ángel González escribió alguno de sus mejores versos sin esperanza, con convencimiento. Hoy por hoy, ¡ojalá esto cambie pronto!, cuándo, con ánimo preventivo, prescribimos algún tratamiento a un lactante con síntomas respiratorios recurrentes, lo hacemos, al revés que Ángel González, con esperanza, sin convencimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Praena Crespo M. ¿A qué llamamos asma infantil? *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7 (Supl 2): S13-27.
- Villa Asensi JR, González Álvarez MI. Aspectos clínicos y diagnóstico diferencial de las sibilancias en el lactante. En: Villa Asensi JR (Ed). *Sibilancias en el lactante*. Madrid: Luzan 5 S.A. de Ediciones, 2005. p. 55-75.
- Castillo Laita JA, Pardos Martínez C, Callén Bleuca M, Carvajal Urueña I. Evaluación diagnóstica básica del niño y adolescente asmático en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7 Supl 2: S29-47.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szefer SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials* 2004; 25: 286-310.
- Ogando B, García C. Veinticinco siglos de paternalismo, 25 años de autonomía. Una aproximación histórica a los cambios en la relación clínica. *Rev Calidad Asistencial* 2006; 21: 163-8.
- Aguilar Fernández AJ, González Álvarez MI, Villa Asensi JR. ¿Cómo definen los padres los ruidos respiratorios de los lactantes? *Asma* 2006; 13: 17-8.
- García-Marcos Álvarez L, Sánchez-Solís de Querol M, Bosch Giménez V. Epidemiología e Historia natural de las sibilancias en el lactante. En: Villa Asensi JR (Ed). *Sibilancias en el lactante*. Madrid: Luzan 5 S.A. de Ediciones; 2005. p. 11-30.
- Gibson PG, Simpson JL, Saltos L. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma. Evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001; 119: 1329-36.
- Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 559-65.
- Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875-9.
- Anderson GP. The immunobiology of early asthma. *MJA* 2002; 177 Suppl: S47-49.
- Martínez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 157-61.
- Reverté Bover C. Aspectos inmunológicos en el asma del niño pequeño. En: Villa Asensi JR (Ed). *Sibilancias en el lactante*. Madrid: Luzan 5 S.A. de Ediciones, 2005. p. 31-54.
- Schellhase DE, Fawcett DD, Schutze GE, Lensing SY, Tryka AF. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 312-8.
- Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1999; 159: 1533-40.
- Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, Wenzel SE. Persistent wheezing in very young children is asso-

- ciated with lower respiratory inflammation. *Am J Crit Care Med* 2001; **163**: 1338-43.
17. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P, de Blic J. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest* 2002; **122**: 791-7.
 18. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg P, Lindahl H, Kajosaari M, Turpeinen M, Rogers AV, Payne DN, Bush A, Haah-tela T, Mäkelä MJ. Airway remodelling and inflammation in symp-tomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 722-7.
 19. Saito J, Harris WT, Gelfond J, Noah TL, Leigh MW, Johnson R, Davis SD. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lava-ge fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**: 709-19.
 20. Sly PD. Objective assessment of lung disease in wheezy infants: The time has come. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**: 798-800.
 21. Merino Hernández M, Aranguren Castro J, Callén Bleuca M, Elorz Lambarri J, Etxeberria Agirre A, Galdiz Iturri JB, Irizar Aramburu I, et al. Guía de práctica clínica sobre asma (1ª parte). *An Pediatr* 2006; **64**: 557-72.
 22. Merino Hernández M, Aranguren Castro J, Callén Bleuca M, Elorz Lambarri J, Etxeberria Agirre A, Galdiz Iturri JB, Irizar Aramburu I, et al. Guía de práctica clínica sobre asma (2ª parte). *An Pediatr* 2006; **65**: 51-66.
 23. Díaz Vázquez CA. Asma: protocolos, guías y consensos ¿con cuál quedarse? *An Pediatr* 2006; **64**: 511-4.
 24. Busquet Monge RM, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García-Marcos L, Garde Garde J, Ibero Iborra M, Pardos Rocamora I, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr* 2006; **64**: 365-78.
 25. Wennergren G, Strannegård IL. Asthma hospitalization continue to decrease in schoolchildren but hospitalization rates for wheezing illnesses remain high in young children. *Acta Paediatr* 2002; **91**: 1239-45.
 26. Cloutier MM. Neutrophils or eosinophils in young children with wheezing. Which comes first? *Chest* 2002; **122**: 761-3.
 27. Martínez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM and the group health medical associated personnel. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; **319**: 112-7.
 28. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ and the group health medical associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; **332**: 133-8.
 29. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taus-sig L, Martínez FD. Peak flow variability, methacholine responsi-veness and atopy as a markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; **52**: 946-52.
 30. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of Asthma in young children with recur-rent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**: 1403-6.
 31. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Mar-tínez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**: 661-75.
 32. Stein RT, Martínez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004; **5**: 155-61.
 33. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, et al. Atopic characteristic of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childho-od asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**: 1282-7.
 34. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martínez FD. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. Follow-up through ado-lescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**: 1253-8.
 35. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Sze-fler SJ, Bacharier LB, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1985-97.
 36. Moral Gil L, Rubio Calduch EM, Garde Garde JM. Nonallergic childhood asthma: a common diagnosis for transient and nona-topic wheezers? [letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**: 1013.
 37. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Seddon P. How do we treat wheezing infants? Evidence or anecdote. *Arch Dis Child* 2002; **87**: 546-7.
 38. Callén Bleuca M, Aizpurua Galdeano P, Ozcoidi Erro I, Mancisi-dor Aguinagalde I, Guedea Adiego C, Busselo Ortega E, Ibarro-ndo Uriarte I. Glucocorticoides inhalados y sibilancias post-bron-quiolitis. *An Esp Pediatr* 2000; **52**: 351-5.
 39. Mc Kean M, Ducharme F. Esteroides inhalados para las sibilan-cias virales episódicas de la infancia (Revisión Cochrane tradu-cida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 40. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1998-2005.
 41. Gold DR, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young chil-dren with Wheezing. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2058-60.
 42. Enting D, Schokker S, Duiverman EJ, van der Molen T. The effec-tiveness of inhaled corticosteroid therapy in preschool children with asthma: a systematic review of literature. *Prim Care Resp J* 2003; **12**: 52-7.
 43. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propio-nate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pedia-trics* 2004; **113**: e87-e94.

44. Jan Roorda R, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**: 540-6.
45. Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WCJ, Affourtit MJ, Smit FJ, Vaessen-Verberne AAPH, Versteegh FGA, de Jongste JC, Merkus PJFM on behalf of the anti-inflammatory treatment in infants with recurrent wheeze (AIR) study group. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 328-33.
46. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 587-90.
47. Hyvärinen MK, kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Kiviniemi v, korppi M. Responses to inhaled bronchodilators in infancy are not linked with asthma in later childhood. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**: 420-7.
48. Merkus PJFM, de Jongste JC. Inhaled corticosteroids in wheezy infants [letter]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**: 1058-9.
49. Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martínez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, et al., for the Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**: 45-52.
50. Jartii T, Lehtinen P, Vanto T, Hartiala J, Vuorinen T, Mäkelä MJ, Ruuskanen O. Evaluation of the efficacy of prednisolone in early wheezing induced by rhinovirus or respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2006; **25**: 482-8.
51. Telleria Orriols JJ, Blanco Quiros A. Farmacogenética en el tratamiento del asma. *An Pediatr* 2006; **64**: 121-3.