

Patología Respiratoria en Pediatría



VOL. XLVII ■ SUPL. 2 ■ 2007

Boletín de Pediatría



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ergon

Boletín de Pediatria

VOL. XLVII ■ SUPL. 2 ■ 2007

www.boletindepediatria.org



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN
Miembro de la Asociación Española de Pediatría



Incluido en el Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

PRESIDENTE:

Venancio Martínez Suárez

VICEPRESIDENTE POR CANTABRIA:

Santiago Montequi Nogués

VICEPRESIDENTE POR CASTILLA Y LEÓN:

Félix Lorente Toledano

SECRETARIO:

Julián Rodríguez Suárez

TESORERA:

Belén Fernández Colomer

PRESIDENTE DEL PATRONATO DE LA

FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES:

Alfredo Blanco Quirós

DIRECTOR DEL BOLETÍN:

Luis Miguel Rodríguez Fernández

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB:

David Pérez Solís

VOCALES:

SECCIÓN HOSPITALARIA:

Andrés Concha Torre

ATENCIÓN PRIMARIA:

Flor Ángel Ordóñez Álvarez

CIRUGÍA PEDIÁTRICA:

José Antonio Álvarez Zapico

ASTURIAS:

Belén Aguirrezabalaga González

ÁVILA:

Antonio Martín Sanz

BURGOS:

Miriam Mata Jorge

CANTABRIA:

Juan Carlos Santos Sánchez

LEÓN:

Leticia Castañón López

PALENCIA:

Susana Alberola López

SALAMANCA:

Dorotea Fernández Álvarez

SEGOVIA:

Santiago Calleja López

VALLADOLID:

Juan Carlos Silva Rico

ZAMORA:

Víctor Marugán Isabel

RESIDENTES:

ASTURIAS:

Juan Mayordomo Colunga

CANTABRIA:

Lucía Díaz de Entresotos

CASTILLA-LEÓN:

Pablo Prieto Martos

COMITÉ EDITORIAL DEL BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

DIRECTOR FUNDADOR:

Ernesto Sánchez Villares[†]

DIRECTOR:

Luis Miguel Rodríguez Fernández

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Elena Burón (*Neonatología*)

Germán Castellano (*Medicina Pediátrica
y de la Adolescencia*)

Enrique García (*Investigación Básica*)

Santiago Lapeña (*Pediatria e Internet*)

Carlos Ochoa Sangrador (*Pediatria Basada
en la Evidencia*)

David Peláez Mata (*Cirugía Pediátrica*)

Marta Sánchez Jacob (*Pediatria Social*)

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Servicio de Pediatría. Hospital de León

Altos de Nava, s/n

24071 León

Tel.: 987 234 900 Ext.: 2252

e-mail: boletin@sccalp.org

EDICIÓN Y PUBLICIDAD

EDICIONES ERGON, SA.

C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

Tel. (91) 636 29 30. Fax (91) 636 29 31

e-mail: estudio@ergon.es

http://www.ergon.es

Soporte Válido. Ref. SVR nº 23

ISSN: 0214-2597

Depósito legal: S-74-1960

©2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Algunos derechos reservados.

e-revist@s



Sumario

PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN PEDIATRÍA

EDITOR: S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA

- 1 Presentación
S. Lapeña López de Armentia
- 2 Hacia un tratamiento personalizado del asma
J.J. Tellería Orriols, D. Varillas Delgado
- 7 Patología pulmonar en la fibrosis quística
S. Jiménez Treviño, C. Bousoño García, P. Ruiz del Árbol
- 14 Síndrome de apneas hipopneas de sueño (SAHS) en el niño
J.R. Villa Asensi
- 23 Tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad
C. Pérez Méndez
- 29 Tuberculosis pulmonar: diagnóstico y tratamiento en el 2007
N. Altet
- 36 Deficiencia genética de proteínas surfactantes y patología pulmonar
A. Blanco Quirós
- 48 Utilización de la medición de la función pulmonar en lactantes. Indicaciones
J.R. Fernández Lorenzo
- 55 Aspectos epidemiológicos del asma en la edad pediátrica
V. Hernando Sastre, L. García-Marcos
- 62 Infecciones y asma. Relaciones y controversias
F. Álvarez Caro, F. Álvarez Berciano
- 72 Diagnóstico del asma infantil. Novedades
C. Santana Rodríguez, S. Castrillo Bustamante, C. Moraleda Redecilla
- 88 Educación del paciente asmático en Atención Primaria
B. Domínguez Aurrecochea
- 101 Tratamiento del asma del lactante
S. Lapeña López de Armentia, L. Regueras Santos, C. Iglesias Blázquez, I. Ledesma Benítez

Summary

RESPIRATORY DISEASE IN PEDIATRICS

EDITOR: S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA

- 1 Presentation
S. Lapeña López de Armentia
- 2 Towards a personalized treatment of asthma
J.J. Tellería Orriols, D. Varillas Delgado
- 7 Pulmonary disease in cystic fibrosis
S. Jiménez Treviño, C. Bousoño García, P. Ruiz del Árbol
- 14 Sleep apnea hypopnea syndrome (SAHS) in the child
J.R. Villa Asensi
- 23 Empiric treatment of community acquired pneumonia
C. Pérez Méndez
- 29 Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment in 2007
N. Altet
- 36 Surfactant protein genetic deficiency and pulmonary disease
A. Blanco Quirós
- 48 Use of pulmonary function measurements in infants. Indications
J.R. Fernández Lorenzo
- 55 Epidemiological aspects of asthma in the pediatric age
V. Hernando Sastre, L. García-Marcos
- 62 Infections and asthma. Relationships and controversies
F. Álvarez Caro, F. Álvarez Berciano
- 72 Diagnosis of childhood asthma. Novelty
C. Santana Rodríguez, S. Castrillo Bustamante, C. Moraleda Redecilla
- 88 Education of the asthmatic patient in Primary Health Care
B. Domínguez Aurrecoechea
- 101 Treatment of infant asthma
S. Lapeña López de Armentia, L. Regueras Santos, C. Iglesias Blázquez, I. Ledesma Benítez

Presentación

Patología respiratoria en pediatría

S. LAPENA LÓPEZ DE ARMENTIA

Editor de este suplemento

Cuando la Junta Directiva de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León (SCCALP) nos propuso la elaboración de un monográfico sobre patología respiratoria en la edad pediátrica decidimos confeccionar un número con temas variados en neumología pediátrica, con el objeto de dar una visión amplia y actual sobre aspectos específicos de esa patología.

En este número extraordinario del Boletín se recogen en total 12 temas, muy diversos y que van desde enfermedades concretas como fibrosis quística, síndrome de apnea obstructiva del sueño, neumonía o tuberculosis pulmonar, hasta aspectos genéticos como causa de enfermedad pulmonar (neumopatías infantiles por deficiencia genética de proteínas surfactantes) o como ayuda para un uso más racional de determinados medicamentos (farmacogenética). También hay un artículo sobre la medición de función pulmonar en lactantes con patología neonatal, de gran ayuda para poder realizar un seguimiento más preciso.

Tampoco nos podíamos olvidar del asma, la enfermedad crónica más frecuente en la edad pediátrica; así se abordan aspectos epidemiológicos, papel de las infecciones como desencadenante o nuevos métodos para realizar el diagnóstico del asma. Apenas se habla del tratamiento, de sobra conocido por todos gracias a la gran cantidad de guías sobre manejo del asma que existen, pero sin embargo nos pareció interesante resaltar algún aspecto como la educación del niño asmático o el manejo del lactante con asma, tan olvidado en las guías.

Quiero agradecer sinceramente a todos y cada uno de los autores, expertos en la materia a nivel nacional y a los socios de la SCCALP que han colaborado en la elaboración de los artículos, su excelente disposición y su esfuerzo por revisar y actualizar los temas que les propusimos.

Esperamos que este número sea de vuestro agrado y que despierte interés por conocer algo más sobre la patología respiratoria en el niño.

Protocolos de Patología respiratoria

Hacia un tratamiento personalizado del asma

J.J. TELLERÍA ORRIOLS, D. VARILLAS DELGADO

Área de Pediatría e Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Valladolid.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad común, resultado de interacciones complejas entre genes y factores medioambientales que se caracteriza por un grado variable de obstrucción al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial (HRB) a estímulos inespecíficos, en respuesta a distintos agentes específicos e inespecíficos. Mediadores inflamatorios y citoquinas localizadas en la vía aérea parecen interactuar entre sí causando la estenosis de las vías, tanto aguda como crónica. Como consecuencia de estos fenómenos se produce la remodelación de la pared de las vías aéreas y disminución del calibre de las mismas.

En los últimos 15 años, la incidencia de enfermedades atópicas se está incrementado fundamentalmente en los países occidentales desarrollados; siendo el asma bronquial una de las principales causas de ingresos hospitalarios, especialmente en la infancia y la adolescencia.

La atopia constituye el principal factor de riesgo de predisposición de asma bronquial. Numerosos genes y factores medio-ambientales juegan un papel importante en la determinación de la expresión del fenotipo atópico, caracterizadas por un exceso o una "desviación de la respuesta inmunológica" frente a los diferentes alérgenos ambientales.

Según la Sociedad Española de Alergología e Inmunológica Clínica (SEAIC) un 68% de la población alérgica española está sensibilizada a los pólenes, un 55% a los ácaros del

polvo doméstico, un 18% a los epitelios de animales y solo un 10% a los hongos.

La existencia de un componente genético que predispone a padecer asma lo demuestra el mayor número de casos entre familiares de primer grado de pacientes al compararlo con la población general, con una razón que varía entre 2 y 6 dependiendo de los estudios⁽¹⁾.

Los estudios en gemelos monocigotos respecto a heterocigotos encuentran un factor de heredabilidad que va de 0,6 a 0,8 dependiendo de los estudios⁽²⁾.

Un estudio realizado en primates, reveló que el número de genes cuya expresión varía tras el contacto con el alérgeno se eleva a 149. Este valor nos da una idea del número de genes que podría estar relacionado con la respuesta inflamatoria en el asma atópico⁽³⁾. Sin embargo, los estudios de segregación en familias con varios afectados, señalan que la predisposición genética a padecer asma estaría probablemente al efecto de unos pocos genes con un efecto moderado, más que a muchos genes con un efecto escaso de cada uno de ellos⁽⁴⁾.

¿QUÉ ES LA FARMACOGENÉTICA?

El creciente conocimiento del genoma humano derivado del desarrollo del proyecto Human Genome Project ha provocado la aparición y rápido desarrollo de nuevos campos de aplicación de estos conocimientos. La Farmacogenómica es, de ellos, uno de los de mayor repercusión médi-

Correspondencia: Juan J. Tellería Orriols. Universidad de Valladolid. C/ Sanz y Forés s/n. 47003 Valladolid
Correo electrónico: telleria@med.uva.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este 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.

ca y social como fue señalado ya por el propio F. Collins, director del proyecto público^(6,7).

Uno de los objetivos de la farmacogenómica, es el estudio de las asociaciones entre determinada característica genética (normalmente un polimorfismo en un gen o en un locus determinado) y la variabilidad en la respuesta a una droga, entendida como variación en su eficacia o toxicidad, es lo que llamamos "farmacogenética".

La farmacogenética es la base de una farmacoterapia más segura y eficiente, en la medida en que una terapia basada en el conocimiento de las variables individuales que pueden afectar la respuesta a una droga, supone un tratamiento más eficaz y un menor riesgo de reacciones adversas.

La respuesta a un determinado fármaco puede variar dependiendo de diferentes tipos de factores como la severidad y tipo de la enfermedad, la existencia de enfermedades intercurrentes, interacción con otras drogas o características biológicas individuales como la edad, estado nutricional o funciones renal y hepática. Las diferencias hereditarias, son sólo algunas de las causas de variabilidad en la respuesta a drogas. Sin embargo el análisis de la repetitividad en la respuesta al tratamiento muestra valores cercanos al 60-80%, lo que demuestra que una fracción muy importante de la variabilidad en la respuesta al tratamiento puede tener su origen en la variabilidad genética⁽⁷⁾.

FARMACOTERAPIA DEL ASMA

Disponemos de cuatro grupos de drogas en el tratamiento del asma: los glucocorticoides por su eficaz acción antiinflamatoria, los β_2 -adrenérgicos por su acción broncodilatadora, la teofilina y sus derivados para el broncoespasmo y la inflamación y los inhibidores y antagonistas de los leucotrienos por su acción broncodilatadora y antiinflamatoria.

Glucocorticoides

Desde hace años los corticoides inhalados, orales o intravenosos, desempeñan un papel central en el control de la enfermedad del paciente asmático. Los glucocorticoides actúan uniéndose a su receptor, el complejo formado se traslada al núcleo celular donde regula la expresión génica, reduciendo la expresión de genes proinflamatorios e incrementando la de genes antiinflamatorios.

Si embargo, es conocida también la existencia de pacientes con mala respuesta a este grupo de drogas. Estos pacien-

tes suelen presentar un aumento de receptores esteroides⁽⁸⁾, lo que hizo suponer que las posibles variantes del gen codificante de este receptor podían ser responsables de la resistencia; sin embargo lo cierto es que aún no se han descrito polimorfismos que puedan explicar este fenómeno. Por el contrario, se ha identificado que determinadas variantes en el gen del receptor de tipo I de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1) se asociaban con la respuesta al tratamiento esteroideo⁽⁹⁾.

β_2 -adrenérgicos

El receptor β_2 -adrenérgico (ADRB2) es una proteína de la superficie celular que se expresa en distintos tipos de células relevantes en la enfermedad asmática, como son las del epitelio de las vías aéreas, el músculo liso bronquial, las terminales nerviosas presinápticas y los eosinófilos. ADRB2 se une a una proteína G que activa la adenilato ciclasa, induciendo la síntesis de AMPc que activa proteínas-quinasas que median diferentes respuestas dependiendo del tipo celular sobre el que actúan. En la región codificante del gen ADRB2 se han descrito 4 polimorfismos que provocan un cambio de aminoácido en la proteína (ITell): Gly/Arg en la posición 16, Glu/Gln en la 27, Met/Val en la 34 e Ile/Thr en la 164. Los dos primeros se encuentran en la porción extracelular, mientras que los últimos se localizan en el dominio transmembranoso. Las frecuencias relativas de estos polimorfismos son iguales en asmáticos que en controles, por lo que no determinan el desarrollo de asma, sin embargo sí podrían modificar la clínica⁽⁷⁾. Diferentes estudios han relacionado los polimorfismos en las posiciones 16 y 27 con rasgos clínicos y analíticos. Dado el fuerte desequilibrio de ligamiento entre ambos, es difícil asignar un efecto concreto a un alelo determinado en los estudios de asociación. El alelo Gly16 se ha asociado con asma nocturna⁽¹⁰⁾, menor respuesta a β_2 agonistas inhalados y mayor respuesta de las vías aéreas a la histamina. En la posición 27, la presencia del alelo Gln se ha relacionado con mayores niveles de IgE, mientras que el alelo Glu se asocia con menor respuesta a la metacolina⁽¹¹⁾. En lo que se refiere a la respuesta al tratamiento, el alelo Arg16 muestra una respuesta más intensa al albuterol, tanto en niños asmáticos como en controles; este efecto es independiente de la función basal y del origen étnico de la población estudiada⁽¹²⁾. No sólo la respuesta puntual, sino su sostenimiento, está relacionada con los polimorfismos

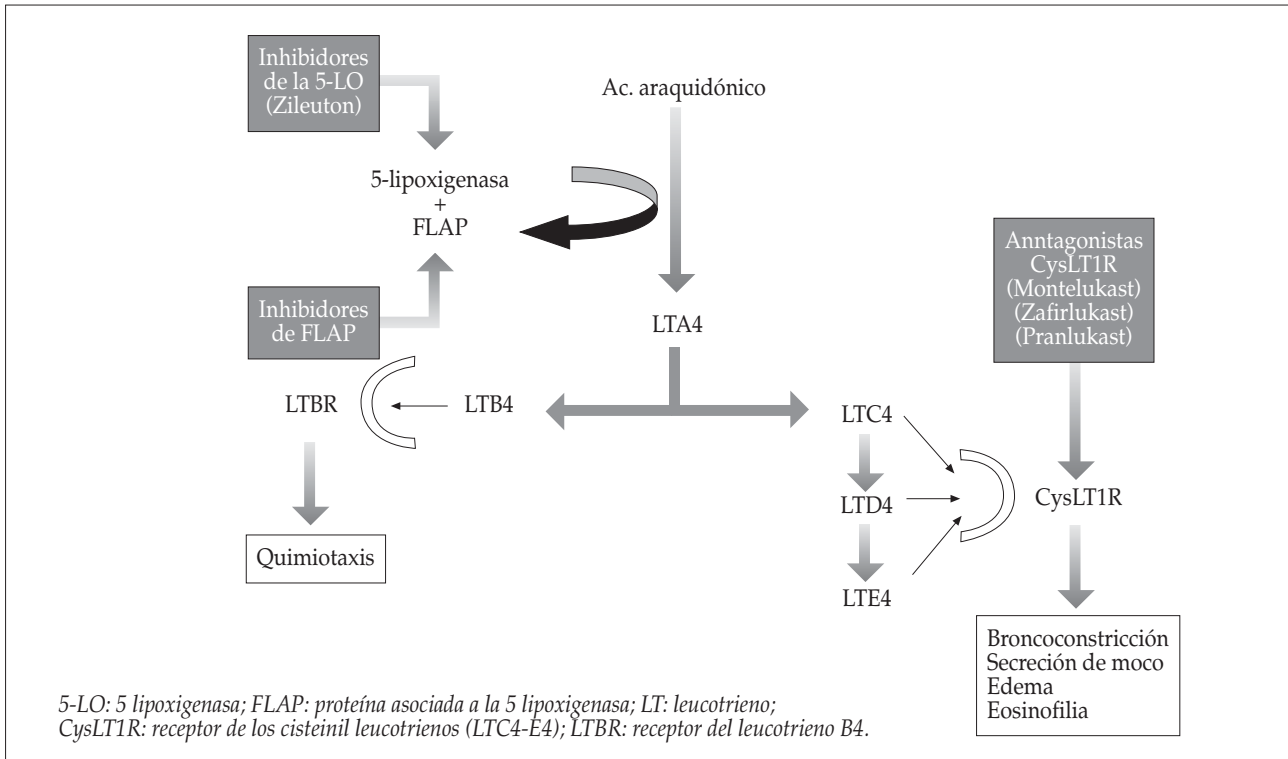


Figura 1. Cascada de síntesis de los leucotrienos (LTA-4) a partir del ac. Araquidónico de la membrana celular, de su papel en el asma y de los mecanismos de actuación de los fármacos.

ADRB2. el haplotipo Arg16-Gln27 se asocia con una mayor predisposición a desarrollar taquifilaxis, mientras que el alelo Glu27 se comporta como protector⁽¹³⁾.

Teofilina

El efecto broncodilatador de la teofilina está mediado al menos en parte por la inhibición de la fosfodiesterasa 4D, lo que provoca un aumento del AMPc. Según este modelo, los polimorfismos en esta diana de la teofilina podrían influir en la respuesta a esta droga, sin embargo hasta hoy no se han descrito variantes que se asocian a la eficacia o a la aparición de efectos adversos en respuesta a la administración de teofilina.

Inhibidores de los leucotrienos

Los leucotrienos son una familia de ácidos eicosatetraenoicos poliinsaturados que derivan del ácido araquidónico; poseen múltiples efectos farmacológicos y fisiológicos y parecen jugar un papel crítico en la patogénesis del asma⁽¹⁴⁾.

La 5-lipoxigenasa cataliza la conversión de ácido araquidónico a leucotrieno A4 que es posteriormente convertido en leucotrienos (LTs) B4 → E4. En este proceso, 5-LO y su proteína activadora (FLAP) son los enzimas limitantes (Fig. 1).

Los leucotrienos pueden inducir muchas de las alteraciones que se observan en el asma como la obstrucción de las vías aéreas (en base molar, es uno de los más potentes efectores de obstrucción), la secreción de moco y quimiotactismo granulocítico. El leucotrieno E4 (LTE4) es un producto final del metabolismo de los leucotrienos que puede encontrarse elevado en la orina de más de dos tercios de los pacientes que acuden a urgencias por una crisis asmática. Su concentración está aumentada en sangre y lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos respecto a controles^(15, 16). Recientemente se ha observado que están aumentados los niveles de leucotrienos en el exhalado respiratorio de niños con broncoconstricción inducida por el ejercicio⁽¹⁷⁾.

Los fármacos modificadores de la acción de los leucotrienos, bien bloqueando su síntesis inhibiendo la 5-lipoxi-

genasa como hace el Zileuton; o bien mediante antagonismo de su receptor (CYSLTR1) (montelukast, zafirlukast, pranlukast) inhibiendo directamente la acción de los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄; han demostrado su eficacia en el control del asma leve o moderado. Gracias a sus propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras, estos fármacos mejoran el FEV1 y el pico flujo, reducen la reactividad bronquial y el número y severidad de las exacerbaciones, permitiendo la reducción o incluso la supresión de los corticosteroides inhalados.

La variabilidad observada en la respuesta a los modificadores de la acción de los leucotrienos debe atribuirse en un 60% a factores genéticos⁽⁷⁾.

Diferencias genéticas en los genes que codifican los enzimas claves en el proceso descrito, 5-lipoxigenasa, FLAP y LTC₄ sintasa, al que debe añadirse las del receptor CYSLTR1 parecen contener la mayor capacidad potencial para modificar la respuesta a estas familias de fármacos.

Receptor CysLTR1

Variantes de esta proteína cuyo gen se localiza en el cromosoma X serían moduladores potenciales del fenotipo asmático "per se", en la medida en que son receptores de leucotrienos endógenos. Por otra parte, la eficacia de los antagonistas puede ser modificada por estas variantes, mediante la modificación de la afinidad.

El polimorfismo 927T/C se ha asociado con la severidad de la atopía⁽¹⁸⁾ o con el riesgo de desarrollar asma en varones⁽¹⁹⁾.

5-LO

En la región del promotor del gen de la 5-LO, un polimorfismo consistente en una secuencia que se repite un número variable de veces, es capaz de reducir la transcripción del gen y por tanto la cantidad de enzima cuando el número de repeticiones es diferente de 5, siendo éste por otra parte el alelo más frecuente.

Los pacientes con genotipos que no incluyen al menos un alelo con 5 repeticiones en el promotor de 5-LOX, no respondieron al un derivado del Zileuton, un inhibidor de los leucotrienos. El tratamiento era por el contrario eficaz en los pacientes portadores en homo o heterocigosis del alelo con 5 repeticiones⁽²⁰⁾.

FLAP

Esta proteína forma un complejo con 5-LO activándola permitiendo el inicio de la cascada de síntesis de CysLTs. Es por tanto junto con 5-LO la proteína limitante de la biodisponibilidad de leucotrienos capaces de activar el receptor CYSLTR1. Sus variantes, se conocen al menos 6 en la región codificante y 2 más en el promotor, no han sido estudiadas en el contexto de la respuesta a inhibidores de los leucotrienos.

LTC₄ sintasa

El gen que codifica esta enzima se encuentra en el cromosoma 5, en la región 5q35 que varios estudios encuentran ligada al asma. En esta región genómica, se concentran otros genes relacionados con la etiopatogenia del asma, como el cluster de citoquinas TH-2 o el del receptor b-2 adrenérgico (ADRB2).

En la región del promotor a 3' del gen LTC₄S que codifica la LTC₄ sintasa, en la posición -444, se ha identificado un polimorfismo A/C que fue inicialmente relacionado con el asma inducida por aspirina⁽²¹⁾, aunque un estudio posterior⁽²²⁾ no consiguió reconocer la asociación, probablemente debido a diferencias genéticas entre poblaciones.

Este mismo polimorfismo fue relacionado con la respuesta a antagonistas del receptor, con ventaja en la respuesta para los heterocigotos A/C. Sin embargo la respuesta parece ser diferente en homocigotos dependiendo de otros factores relacionados con el tipo de asma, de modo que en algunos estudios el alelo funcionante es uno y en otros el otro^(23,24).

No se ha estudiado el papel que pueden desempeñar otras variantes en LTC₄S, de las que hasta hoy se conocen más de una decena, algunas de ellas con cambio del aminoácido incorporado en la síntesis.

CONCLUSIONES

En los últimos años se han realizado evidentes avances en la identificación de polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta a los distintos fármacos utilizados en el tratamiento del asma. Restan sin embargo varias cuestiones sin resolver. Los resultados a menudo no han sido coincidentes en diferentes estudios. Los estudios de polimorfismos aislados, pueden carecer de parte de la información, y a la hora de estudiar la relación entre varios de ellos, el estudio pierde potencia estadística. El creciente desarrollo de los métodos de análisis de múltiples variantes

simultáneas con el uso de microrrays puede proporcionar nuevos puntos de vista sobre el problema.

La identificación de los polimorfismos o haplotipos que condicionan la respuesta a los distintos fármacos utilizados en los pacientes asmáticos, deberá redundar en el mejor control del paciente y la reducción de las exacerbaciones y de los efectos indeseables. Sin embargo estos beneficios deberán superar económicamente el coste de los estudios genéticos precisos, antes de que sean utilizados en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):176-181.
- Feijen M, Gerritsen J, Postma DS. Genetics of allergic disease. *Br Med Bull*. 2000;56(4):894-907.
- Zou J, Young S, Zhu F, Xia L, Skeans S, Wan Y, Wang L, McClanahan T, Gheys F, Wei D, Garlisi C, Jakway J, Umland S. Identification of differentially expressed genes in a monkey model of allergic asthma by microarray technology. *Chest*. 2002;121(3 S):26S-27S.
- Wechsler ME, Israel E. Pharmacogenetics of treatment with leukotriene modifiers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(5):395-401.
- Collins FS. Shattuck lecture-medical and societal consequences of the human genome project. *N Eng J Med* 1999;341:28-37.
- Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science. *JAMA* 2001; 285:540-4.
- Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull*. 2000;56(4):1054-70.
- Sousa AR, Lane SJ, Cidowski JA, Staynov DZ, Lee TH. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):943-50.
- Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, Liggett SB, Gelfand EW, Rosenwasser LJ, Richter B, Israel E, Wechsler M, Gabriel S, Altshuler D, Lander E, Drazen J, Weiss ST. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet*. 2004;13(13):1353-9.
- Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1635-41.
- Dewar J, Wheatley A, Wilkinson J, Holgate ST, Thomas NS, Lio P, Morton NE, Hall IP. Association of the Gln 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism and IgE variability in asthmatic families. *Chest*. 1997;111(6S):78S-79S.
- Martínez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest*. 1997;100(12):3184-8.
- Telleria JJ, Blanco-Quiros A, Muntion S, Antonio Garrote J, Arranz E, Armentia A, Diez I, Castro J. Tachyphylaxis to beta2-agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Respir Med*. 2006;100(6):1072-8.
- Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Eng J Med* 1999;340:197-206.
- 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.
- Wenzel SE, Larsen GL, Johnston K, Voelkel NF, Westcott JY. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(1):112.
- Carraro S, Corradi M, MD, Zanconato S, MD, Alinovi R, Pasquale MF, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled breath condensate cysteinylleukotrienes are increased in children with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol*; 2005; 115(4):774-770.
- Hao L, Sayers I, Cakebread JA, Barton SJ, Beghe B, Holgate ST, Sampson AP, Holloway JW. The cysteinyl-leukotriene type 1 receptor polymorphism 927T/C is associated with atopy severity but not with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(6):735-41.
- Sanz C, Isidro-García M, Davila I, Moreno E, Laffond E, Lorente F. Analysis of 927T> C CYSLTR1 and -444A > C LTC4S polymorphisms in patients with asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(6):331-7.
- Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, Israel E, Schork N, Silverman ES, Katz DA, Drajesk J. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment.
- Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet*. 1997;350(9091):1599-600.
- Wechsler ME, Israel E. Pharmacogenetics of treatment with leukotriene modifiers. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2002;2:395-340.
- Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, Howarth PH, Holgate ST, Holloway JW, Sayers I. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax*. 2000;55 Suppl 2:S28-31.
- Whelan GJ, Blake K, Kissoon N, Duckworth LJ, Wang J, Sylvester JE, Lima JJ. Effect of montelukast on time-course of exhaled nitric oxide in asthma: influence of LTC4 synthase A(-444)C polymorphism. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):413-20.

Protocolos de Patología respiratoria

Patología pulmonar en la fibrosis quística

S. JIMÉNEZ TREVIÑO, C. BOUSOÑO GARCÍA, P. RUIZ DEL ÁRBOL

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) o Mucoviscidosis es la enfermedad más frecuente de las autosómicas recesivas graves en la población del norte de Europa⁽¹⁾. Su incidencia se estima en 1 afectado de cada 2.000-4.000 nacimientos dependiendo de la población, con una tasa de portadores de 1 por cada 25⁽²⁾. En España no se han realizado estudios epidemiológicos, pero se asume una incidencia de 1/2500⁽³⁾. El gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) se identificó en 1989 en la región 7q31 y codifica una proteína de 1.480 aminoácidos y 168 kDa.^(4,5) La proteína CFTR es un canal de cloro que se localiza en la membrana de las células epiteliales y se expresa en las células secretoras, senos paranasales, pulmones, páncreas, hígado y aparato reproductor regulando el flujo de electrolitos y agua, por lo que las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluirán en mayor o menor medida todos estos órganos o sistemas. Un defecto en CFTR tiene como consecuencia la retención de iones cloruro en las células epiteliales bronquiales, y una secreción rica en cloruro sódico y agua en el sudor, produciendo, en definitiva, un aumento en la reabsorción de agua y sal en el epitelio bronquial, lo que lleva a una disminución de líquido en la luz aumentando así la viscosidad de las secreciones. Ésto disminuye el aclaramiento mucociliar llevando finalmente a una obstrucción de las vías aéreas pequeñas por las secre-

ciones de difícil movilización, creando así un medio favorable para el desarrollo de agentes infecciosos⁽¹⁾. Se han descrito más de 1.000 mutaciones del gen CFTR en la actualidad⁽⁶⁾. La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 ($\Delta F508$). Esta mutación representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en las poblaciones de origen europeo. En España, la mutación $\Delta F508$ se encuentra en el 53% de los afectados de FQ, sin embargo se ha observado una frecuencia mucho mayor en el norte de la península (País Vasco, Asturias) donde alcanza el 70-80%^(1,3,7).

Diagnóstico

Las conclusiones de la Conferencia de Consenso de la *Cystic Fibrosis Foundation* sobre el diagnóstico de la FQ fueron que puede establecerse el diagnóstico en presencia de:

- Uno o más de los tres siguientes: rasgos fenotípicos característicos de FQ (Tabla I), o historia de la enfermedad en hermanos o primos hermanos, o tripsina inmunorreactiva elevada en un test de screening neonatal
- Junto con lo que denominan "evidencia de disfunción del CFTR" mediante uno o más de los tres siguientes: concentración de cloro en sudor > 60 mmol/l, presencia de 2 mutaciones "causantes de enfermedad", o anomalías características en la diferencia de potencial transepitelial (PD) nasal^(8,9).

Correspondencia: Santiago Jiménez Treviño. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. C/Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo. *Correo electrónico:* principevegeta@hotmail.com

© 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.

TABLA I. RASGOS FENOTÍPICOS CARACTERÍSTICOS DE FQ

- Enfermedad sinopulmonar crónica sugestiva
- Alteraciones características gastrointestinales y nutricionales
- Síndromes debidos a las pérdidas excesivas de sal por el sudor
- Ausencia bilateral de conductos deferentes en los varones
- Síndromes debidos a pérdida excesiva de sal por el sudor

Test del sudor

El test del sudor sigue siendo esencial para efectuar el diagnóstico de la FQ en muchos pacientes y se mantiene patológico durante la vida del paciente. Para la confirmación del diagnóstico es indispensable la obtención de 2 test fiables positivos en un Centro de referencia. El único método aceptado universalmente como fiable es el denominado test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina, o método de Gibson & Cooke. Una concentración de cloro superior a 60 mmol/l es característica de la FQ, concentraciones entre 40 y 60 mmol/l se consideran intermedios, y menos de 40 mmol son normales. Se estima que 98-99% de los pacientes con FQ tienen concentraciones de cloro en sudor de más de 60 mmol/l, entre 1% y 2% de 40 a 60 mmol/l, y raramente se diagnostican pacientes con valores de menos de 40 mmol/l.^(9,10)

Medida de la diferencia de potencial nasal

En el paciente afecto de FQ la diferencia de potencial nasal está elevada más del doble de las cifras del sujeto sano. La existencia de pólipos nasales, inflamación, o trauma alteran las propiedades bioeléctricas del epitelio nasal, y además es una prueba que exige mucha dedicación por personal experto, por lo que su indicación estaría restringida a los pacientes en quienes existen dificultades para establecer el diagnóstico de FQ mediante la prueba del sudor y/o estudio genético⁽⁹⁻¹¹⁾.

Estudio genético

Hoy en día el diagnóstico genético es el complemento necesario del test del sudor. La determinación del genotipo de un paciente se lleva a cabo a través del análisis de las mutaciones más frecuentes. Ésto es posible de forma rápida y eficaz gracias a diferentes kits comerciales habituales en los laboratorios de diagnóstico molecular que permiten un nivel de detección del 66-77%, dependiendo de las muta-

ciones estudiadas, permitiendo detectar directamente y específicamente entre 8 y 31 mutaciones. Si la búsqueda con estos kits es negativa se debe realizar un rastreo completo del gen. Debido a que la mayoría de mutaciones en el gen CFTR son puntuales, las técnicas más utilizadas son la electroforesis en gradiente de geles desnaturalizantes y el análisis de la conformación de la cadena sencilla con los que se alcanza un nivel de detección del 98%. El conocimiento de las dos mutaciones de FQ en un individuo confirma el diagnóstico, pero si solamente se llega a conocer una mutación, puede tratarse de un portador sano de una mutación de FQ^(1,3).

PATOLOGÍA PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Como hemos referido anteriormente la FQ es una enfermedad multisistémica, y debemos darle importancia a los aspectos del paciente de forma integral (nutrición, manifestaciones digestivas, calidad de vida, etc.) pero en esta actualización nos centraremos sólo en la patología pulmonar.

La afectación respiratoria condiciona el pronóstico de esta enfermedad, siendo responsable del 90% de los fallecimientos en estos pacientes. Resulta directa o indirectamente de la pérdida de las funciones de la proteína CFTR a nivel de las células epiteliales del tracto respiratorio. Las anomalías del transporte iónico son las consecuencias más visibles. La modificación de la composición de las secreciones que de ello se deriva se asocia a una inflamación bronquial precoz, que lleva progresivamente a una broncopatía crónica obstructiva, dilataciones bronquiales, enfisema con destrucción de parénquima, y finalmente a una insuficiencia respiratoria crónica y mortal^(1,12).

Historia natural de la enfermedad

Las manifestaciones respiratorias están presentes en el 75% de los lactantes en el primer año de vida. Es frecuente que las manifestaciones respiratorias se inicien con tos seca y dificultad respiratoria catalogados de bronquiolitis o bronquitis recidivantes. En los niños en edad preescolar y escolar los síntomas respiratorios se presentan como infecciones respiratorias recurrentes, tos crónica productiva con expectoración purulenta o como asma bronquial de evolución tórpida. Se asocia frecuentemente fatiga, anorexia y pérdida de peso que contribuyen a la alteración del estado general del paciente. A medida que van creciendo la mayoría de estos pacientes presentan neumonías de repetición o bronquitis

crónica progresiva con el desarrollo de bronquiectasias que van evolucionando a una insuficiencia respiratoria⁽⁹⁾.

Epidemiología de la infección broncopulmonar crónica

La sobreinfección broncopulmonar es constante en el curso de la FQ. Se caracteriza por la presencia fundamentalmente de determinados gérmenes: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. *S. aureus* y *H. influenzae* son las bacterias más frecuentemente aisladas en el tracto pulmonar de niños con FQ. A diferencia de otras enfermedades, la FQ exhibe una clara distribución de gérmenes adquiridos en función de la edad. *S. aureus* es usualmente el primer patógeno aislado de la vía aérea de los pacientes con FQ, con una tasa de infección que disminuye con la edad, mientras que por su parte la tasa de *P. aeruginosa* se incrementa. La presencia de *S. aureus* en el tracto respiratorio en forma intermitente debe obligar a su erradicación completa por ser quien mayor destrucción produce en la vía aérea. A través de este invasor primario, la *P. aeruginosa* ve facilitada su entrada y posterior colonización. Si bien ambas bacterias pueden coexistir, el desarrollo abundante de *P. aeruginosa* puede inhibir el crecimiento de *S. aureus*. La infección por *P. aeruginosa* suele ocurrir alrededor de los 10 años de vida, aunque puede ser más precoz. Es en gran parte responsable de la degradación pulmonar. La mediana de la supervivencia de los pacientes no colonizados es de 51 años, mientras que la de aquellos colonizados por *P. aeruginosa* se reduce a 29 años. La infección por *H. influenzae* es precoz, siendo la mayoría cepas no encapsuladas donde sólo el 20% son productoras de β -lactamasas. Puede producir colonización crónica con deterioro significativo de la función pulmonar. *Burkholderia cenocepacia* (previamente denominada *Burkholderia cepacia*, y antes de ello, *Pseudomonas cepacia*) emergió en 1970 como un patógeno en FQ. Debido a la evidencia de infección cruzada y al impacto sobre la función pulmonar (especialmente en adolescentes y adultos), todos los centros tienden a aislar a aquellos pacientes colonizados con esta bacteria. A menudo es muy resistente a todos los antibióticos y fácilmente transmisible. En los últimos años se ha incrementado el aislamiento de otros patógenos, como la *Sternotrophomonas maltophilia* y *Alcaligenes xylosoxydans*.

El análisis del esputo debe hacerse de manera rutinaria en cada visita y en las exacerbaciones pulmonares^(1,3,5,13).

Complicaciones respiratorias

Neumotórax

El neumotórax, producto de la ruptura de bullas subpleurales, tiene una incidencia entre los pacientes afectos de FQ de entre el 3 y el 19%, siendo más frecuente en los pacientes adultos. No existen preferencias por el lado afectado ni por sexo. Pueden ser pequeños o de gran tamaño, y se asocian a dolor (50%) y dificultad respiratoria (65%); sólo 16% son asintomáticos. El tratamiento del neumotórax varía en función del tamaño de éste:

- El neumotórax de pequeño tamaño (< 20% del volumen del hemitórax afectado) y asintomático puede tratarse simplemente con observación hospitalaria, reposo y oxigenoterapia.
- Para la resolución del neumotórax de gran tamaño (> 20% del volumen del hemitórax) y/o sintomático, la expansión del pulmón puede conseguirse lentamente mediante el emplazamiento de un tubo torácico bajo agua. Cuando el flujo de aire disminuye puede proponerse una succión suave, junto con oxígeno al 100%, para favorecer la resolución del neumotórax. Si el neumotórax persiste más de 5-7 días o aparece uno nuevo, han de considerarse otras maniobras (bullectomía, pleurodesis química) para obliterar la cavidad pleural, aunque esta cuestión está muy discutida dado que cualquier cirugía pulmonar por poco agresiva que sea puede suponer un inconveniente en un futuro trasplante pulmonar⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Hemoptisis

El primer episodio de hemoptisis asusta por lo que es necesario tranquilizar al paciente y sus familiares. La hemoptisis "minor" es frecuente, y va asociada habitualmente a exacerbaciones pulmonares. Su tratamiento consiste en controlar la infección respiratoria subyacente⁽¹²⁾. Se define hemoptisis masiva como aquella que produce un sangrado de más de 240 - 300 ml en 24 h, la que da lugar a episodios recurrentes de hemoptisis moderada, o un sangrado recurrente que pone en peligro la vida del paciente. Aproximadamente, el 1% de los enfermos con FQ va a tener un episodio de hemoptisis masiva cada año, siendo la frecuencia mayor entre los que sobrepasan los 16 años de vida, y asocia a una mortalidad del 50-85%. El tratamiento de la hemoptisis masiva consta de unas medidas generales que deben adoptarse en cualquier hemoptisis (mantenimiento de la integridad de la

TABLA II. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ABPA ADAPTADOS A PACIENTES CON FQ

Dos de los siguientes criterios	Al menos dos de los siguientes criterios
Positividad del test cutáneo a <i>Aspergillus fumigatus</i>	Broncoconstricción reversible
Precipitinas séricas frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>	Eosinofilia > 1.000/mm ³
IgE sérica > 1.000 UI/ml	Infiltrados pulmonares
	Cultivo positivo de <i>Aspergillus fumigatus</i> en esputo
	Esputo purulento
	Buena respuesta terapéutica a corticoides

vía aérea, reposo, corrección de factores desencadenantes) y otras medidas específicas de la peculiaridad de los enfermos con FQ: antibióticos por vía intravenosa, suspender la fisioterapia, reducir toda terapia inhalada. Si con éstas medidas no fuera suficiente la opción terapéutica elegida por la mayoría es la embolización. La fibrobroncoscopia se usará fundamentalmente cuando la vida del paciente corra un peligro inmediato por el sangrado agudo^(15,16).

Atelectasias

La atelectasia lobar o segmentaria se presenta entre un 5-10% de los pacientes, especialmente adultos. Se producen por tapones de secreciones espesas o como complicación de una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). El tratamiento consiste en intensificación de la fisioterapia respiratoria, administración de antibióticos, broncodilatadores inhalados y, en ocasiones, corticoides sistémicos^(3,16). Si no se resuelve con estas terapias, se optará por aerosolterapia con DNasa recombinante o suero salino hipertónico; distensión de las vías aéreas mediante mecanismos generadores de presión positiva en la vía aérea; fibrobroncoscopia o broncoscopia rígida donde al final del broncoaspirado y lavado, se administra DNasa⁽¹⁶⁾.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

En Europa se estima una prevalencia de esta entidad de en torno al 8% entre los pacientes afectados de FQ. El diagnóstico es difícil en los pacientes con FQ, ya que la clínica y los hallazgos tanto radiológicos como de laboratorio pueden ser similares a los detectados en la propia FQ. Por ello se han adaptado los criterios de ABPA para los fibróticos quísticos tal como se muestra en la tabla II. El tratamiento de elección son los esteroides por vía oral: prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg/día, diariamente, durante 2 semanas y, posteriormente, se continuará con la misma dosis a días

alternos, durante 3 a 6 meses, según evolución clínica, radiológica e inmunológica. El control de la respuesta al tratamiento se llevará a cabo mediante la valoración de la mejoría clínica, de la función pulmonar, así como del descenso de la IgE sérica total^(16,17).

Tratamiento de la infección respiratoria

Debe ser siempre agresivo y precoz, seleccionando el tratamiento antibiótico atendiendo a las sensibilidades de los microorganismos en las muestras de esputo del paciente, y usando dosis más altas de lo habitual, para lograr concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales. Se administran por diferentes vías: intravenosa, oral o inhalatoria, dependiendo de las características individuales de cada paciente^(16,18).

El tratamiento precoz ante el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en esputo, en los pacientes clínicamente estables, puede retrasar la infección bronquial crónica. La mayoría de los autores recomiendan administrar ciprofloxacino por vía oral, asociado a colistina o tobramicina aerosolizados durante un período mínimo de 21 días, o bien un ciclo de antibióticos a los cuales sea sensible este germen, administrados por vía intravenosa. Estas estrategias antibióticas de erradicación de *Pseudomonas* han demostrado su eficacia a corto plazo en la erradicación, pero faltan estudios para determinar si el paciente realmente obtiene un beneficio clínico a largo plazo⁽¹⁹⁾. Si la *P. aeruginosa* no se logra erradicar en esputo, debe repetirse de nuevo el ciclo. Si aun así continúa persistiendo, debe considerarse que existe una colonización-infección bronquial crónica y se tratará siguiendo las pautas de colonización pulmonar crónica por *P. aeruginosa*⁽¹⁶⁾.

Colonización-infección bronquial crónica

Se considera colonización/infección bronquial crónica el aislamiento de un germen en el esputo al menos en tres

TABLA III. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE EXACERBACIÓN PULMONAR

Síntomas	Signos
Aumento de la frecuencia y duración de la tos	Aumento de la frecuencia respiratoria y uso de la musculatura respiratoria accesoria
Aumento de la producción del esputo	Empeoramiento en la auscultación pulmonar
Cambios en consistencia y color del esputo	Descenso de los parámetros funcionales respiratorios
Aumento de la disnea	Disminución de la saturación arterial de oxígeno
	Pérdida de peso
	Fiebre, leucocitosis
	Hemoptisis

cultivos sucesivos durante un período de 6 meses. La elección del antibiótico y la vía de administración dependen del germen aislado en esputo de forma repetida en fase estable. En pacientes con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*, la vía de administración más comúnmente recomendada es la inhalada. En la infección bronquial por otros gérmenes no existe evidencia suficiente sobre la eficacia de esta vía de administración. Los antibióticos más frecuentemente utilizados son: tobramicina (100-200 mg/12 h), gentamicina (80-200 mg/12 h); y colistina (1-2 millones de unidades/12 h). La administración periódica de ciclos de antibióticos intravenosos (cada 3 o 4 meses) en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas*, aportan buenos resultados clínicos y de supervivencia, pero conllevan un incremento importante en el coste^(3,10,16).

Tratamiento en las exacerbaciones respiratorias

La exacerbación respiratoria se define por un conjunto de síntomas, signos y resultados de pruebas complementarias (Tabla III). No existe una definición estricta que distinga las exacerbaciones leves, moderadas y graves. Se considera exacerbación grave cuando hay un descenso acentuado del FEV₁ (de un 15 o un 20% respecto al basal) y/o el paciente no ha respondido a los antibióticos orales y/o presenta insuficiencia respiratoria. El objetivo del tratamiento antibiótico es volver a la situación basal clínica y funcional que tenía el paciente antes de la exacerbación. La duración del tratamiento suele ser de dos semanas, pero pueden necesitarse tres o más semanas en los pacientes con enfermedad pulmonar muy grave⁽¹⁰⁾. El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: antibioterapia, fisioterapia respiratoria y nutrición adecuada. Siempre que sea posible, los antibióticos deben ser elegidos en función de los microorganismos aislados en el esputo y de

su sensibilidad antibiótica⁽¹⁶⁾. En las exacerbaciones leves-moderadas se intentará usar la antibioterapia por vía oral y, como norma general, en ciclos de 14 días de duración^(10,16). Las exacerbaciones graves exigen tratamiento hospitalario, con antibioterapia intravenosa, según la sensibilidad del germen responsable, durante 14-21 días. El régimen antibiótico utilizado habitualmente consiste en la asociación de una cefalosporina activa frente a *Pseudomonas* y un aminoglucósido. La ceftazidima suele ser el antibiótico de primera elección, aunque se siguen publicando estudios con nuevas pautas antibióticas en busca de los mejores resultados con menores secundarismos: la combinación de meropenem y tobramicina se ha mostrado como una buena alternativa a la ceftazidima⁽²⁰⁾, y el uso de la tobramicina intravenosa una vez al día (habitualmente se instaura 3 veces al día) muestra la misma eficacia pero con menor nefrotoxicidad⁽²¹⁾. El tratamiento antibiótico intravenoso en domicilio se ha mostrado útil en las exacerbaciones leves o moderadas, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el coste hospitalario. Algunos clínicos utilizan la combinación de antibioterapia intravenosa e inhalada, para lograr incrementar al máximo los niveles del fármaco en el lugar de la infección. El tratamiento de los pacientes colonizados por *S. aureus* y *Haemophilus influenzae* pueden tratarse solamente con betalactámicos, por vía oral o intravenosa. A esta terapia hay que añadir la intensificación de la fisioterapia respiratoria, contemplar el uso de broncodilatadores, a ser posible efectuando una prueba broncodilatadora previa para valorar su utilización, y una adecuada nutrición⁽¹⁶⁾.

Tratamientos para fluidificar y expulsar las secreciones

Los esfuerzos para intentar fluidificar y expulsar las espesas y viscosa secreciones de la vía aérea de los pacientes con

FQ son un punto fundamental en el tratamiento de la FQ. De esta forma, en el tratamiento de la enfermedad es un pilar fundamental la rehabilitación respiratoria, tanto con técnicas que facilitan la eliminación de las secreciones (fisioterapia respiratoria convencional, drenaje autógeno, respiración de ciclo activo) como las ayudas mecánicas para la eliminación de las secreciones (máscara de presión positiva espiratoria, flutter, compresión torácica de alta frecuencia...). Los tratamientos farmacológicos orientados en este aspecto han mostrado mejoría clara respecto a placebo en ensayos clínicos aleatorizados, aunque su uso no está todavía extendido.

La DNAsa inhalada recombinante humana nebulizada mostró una mejoría de la función pulmonar y disminución del número de exacerbaciones, mejorando también la calidad de vida⁽¹⁸⁾.

El suero salino hipertónico inhalado aumenta el aclaramiento mucociliar y mejora la función pulmonar. En un reciente estudio se administró suero salino hipertónico precedido por un broncodilatador (ya que en algunos pacientes produce broncoconstricción) dos veces al día durante 48 semanas, resultando en una mejoría de la función pulmonar y menores exacerbaciones que el grupo que recibió placebo⁽²²⁾. Otros agentes osmóticos inhalados como el manitol en dispositivo de polvo seco están todavía en fases tempranas de ensayos clínicos⁽¹⁸⁾.

Terapias anti-inflamatorias

A nivel de la vía aérea del paciente con FQ existe una importante actividad inflamatoria a expensas fundamentalmente de los neutrófilos, y por tanto es otro punto sobre el que actuar a nivel terapéutico.

Los corticoides orales demostraron un beneficio en la función pulmonar, pero su uso a largo plazo está claramente limitado por sus efectos secundarios⁽¹⁸⁾, indicándose sólo en pautas cortas en el tratamiento de las exacerbaciones agudas que cursan con broncoespasmo y no responden al tratamiento convencional con antibióticos y en la ABPA. Los corticoides inhalados muestran una mejoría de la hiperreactividad bronquial, no demostrando mejoría a largo plazo en la función pulmonar, limitándose su uso a los pacientes con hiperreactividad bronquial^(10,18).

El ibuprofeno a dosis altas mostró una mejoría de la función pulmonar sobre todo en niños de 5 a 13 años, pero su

uso está limitado también por sus efectos secundarios a largo plazo, y a que niveles inadecuados inducen un paradójico efecto pro-inflamatorio con un aumento de la migración de neutrófilos a la vía aérea. Intentos de obtener este mismo beneficio con otros derivados eicosanoides han dado resultados dispares. Por ejemplo, se ha tenido que parar un ensayo clínico con antagonistas de los leucotrienos por observarse complicaciones pulmonares durante el mismo. La administración en aerosol de interferon gamma 1b no obtuvo mejoría respecto al placebo⁽¹⁸⁾.

Otras vías de tratamiento

En la actualidad se están estudiando nuevas vías de tratamiento que todavía están en fases preliminares en ensayos clínicos.

Una de las vías que se estudia es intentar restaurar el transporte de iones hacia las secreciones bronquiales a través de vías alternativas no dependientes del CFTR. El denufosol tetrasódico es un agonista de un receptor P2Y2 que se encuentra en el epitelio respiratorio y que al activarlo produce secreción de cloro y aumento del aclaramiento de las secreciones. Los ensayos clínicos en Fase II han demostrado mejoría en la fluidificación del esputo, y ha empezado la Fase III de un ensayo que mostrará si el tratamiento prolongado mejora la función pulmonar de los pacientes. También se ha intentado inhibir de forma directa el excesivo transporte de sodio que ocurre en la vía aérea del paciente con FQ, con amiloride nebulizado, sin éxito clínico. Nuevas moléculas bloqueantes de canales del sodio han mostrado eficacia en modelos animales y están preparándose para iniciarse ensayos en humanos⁽¹⁸⁾.

También se están realizando investigaciones con reguladores y moduladores del CFTR. Ya hemos comentado que hay descritas más de 1000 mutaciones del gen del CFTR, pero el 75% de los pacientes están agrupados en torno a 15 mutaciones. El mejor conocimiento de la consecuencia de la mutación del gen está llevando a nuevas terapéuticas dirigidas hacia el defecto específico del gen. Por ejemplo: las mutaciones clase I se caracterizan por presentar proteínas incompletas incapaces de llegar a la membrana debido a que la mutación codifica un codón de parada en la transcripción de la proteína. Algunos aminoglucósidos como la gentamicina han mostrado capacidad de producir una transcripción anómala "saltándose" los ribosomas estos codones

de parada anómalos consiguiéndose una proteína de tamaño y funcionalidad normal⁽²³⁾.

De la misma manera, se están investigando moléculas capaces de subsanar los defectos de otras mutaciones (por ejemplo curcumina en mutaciones clase II, flavonoides en mutaciones clase III y IV...)⁽¹⁸⁾.

Por supuesto, se sigue investigando la terapia génica para reemplazar el CFTR usando transferencia genética con vectores, siendo el objetivo principal llegar al núcleo de las células diana (células del epitelio bronquial) y conseguir la expresión de una proteína CFTR no anómala, manteniendo esta expresión de por vida, siendo éste el escollo más importante con el que se encuentran en la actualidad. Recientemente se ha publicado una excelente revisión sobre este tema⁽²⁴⁾.

Como hemos visto, al conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad cada vez se abren más caminos para ayudar a combatirla, con el objetivo que tenemos que tener siempre en mente: alargar la supervivencia de nuestros pacientes con FQ con una cada vez mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P, Ricour C, Lacaille F, Bonnefont JP et al. Mucoviscidose: physiopatologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. *Encycl Méd Chir (editions Scientifiques Medicales Elsevier SAS, Paris).* Pédiatrie 2002; 4-060-P-10, 23p.
- Molina JA, Maldonado J. Fibrosis Quística. En: *Tratado de Pediatría*, Cruz M. 8ª ed. Madrid: Ergón S.A.; 2001: p.1031-1040.
- Federación Española contra la Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la Fibrosis Quística. Valencia: Edición Federación Española contra la Fibrosis Quística; 2002.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245(4922):1073-1080.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922): 1066-1073.
- Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. 2003. www.genet.sickkids.on.ca
- Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73(7):1251-1254.
- Rosentein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-599.
- Vazquez CC. Diagnóstico de la Fibrosis Quística. *An Esp Pediatr* 1999; 50(5):431-438.
- Máiz L, Baranda R, Coll R, Prados C, Vendrelle M, Escibano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 316-324.
- Alton EW, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3(8):922-926.
- Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002; 140(2):156-164.
- Vega-Briceño LE, Sánchez I. Fibrosis quística: Actualización en sus aspectos básicos. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76: 464-470.
- Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123: 217-221.
- Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, et al. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 411-416.
- Grupo de Trabajo para el Estudio de la Enfermedad Asmática en el niño. Fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 61 - 70
- de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:67-72.
- Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr*. 2006; 18:604-613.
- Wood DM, Smith AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD004197.
- Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The Efficacy and Safety of Meropenem and Tobramycin vs Ceftazidime and Tobramycin in the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2005; 128: 2336-2346.
- Smyth A, Tan K, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis—the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:573-578.
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354:229-240.
- Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, Blau H, Bentur L, Rivlin J, et al. Gentamicin-Induced Correction of CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and CFTR Stop Mutations. *N Engl J Med* 2003; 349: 1433-14441.
- Lee TW, Matthews DA, Blair GE. Novel molecular approaches to cystic fibrosis gene therapy. *Biochem J*. 2005 April 1; 387(Pt 1): 1-15.

Protocolos de Patología respiratoria

Síndrome de apneas hipopneas de sueño (SAHS) en el niño

J.R. VILLA ASENSI

Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario "Niño Jesús". Madrid.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Apneas Hipopneas de Sueño (SAHS) es un problema muy frecuente en los niños que hasta hace poco tiempo era poco reconocido. El SAHS infantil difiere del SAHS del adulto, tanto en su etiología como en sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Se ha comprobado que el SAHS produce complicaciones importantes en los niños que lo padecen que pueden evitarse con un tratamiento adecuado. Desgraciadamente los pediatras con frecuencia no reconocen esta patología por lo que está muy infradiagnosticada e infratratada en los niños de nuestro país. Recientemente se ha publicado una guía española para el diagnóstico y tratamiento del SAHS en el niño⁽¹⁾.

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El SAHS es una alteración de la respiración durante el sueño caracterizada por una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y/o obstrucción intermitente completa que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y los patrones normales de sueño⁽²⁾.

Su prevalencia no es bien conocida pues no existen estudios epidemiológicos suficientemente amplios que hayan utilizado una técnica diagnóstica adecuada. La prevalencia de su síntoma principal, el ronquido, es muy variable según las distintas series publicadas: entre el 7% y el 16,7% en niños desde 6 meses hasta 13 años de edad^(3,4) y entre 5% y 14,8%

en adolescentes^(5,6). En un estudio poblacional se realizó un cuestionario a los padres de 3019 niños de 5 años de edad encontraron que más del 50% de los niños roncaban en alguna ocasión y el 12% la mayoría de los días siendo algo más frecuente en niños que en niñas y el 2% tenían dificultad para respirar más de un día por semana⁽⁷⁾. La prevalencia del verdadero SAHS se estima en alrededor del 2-3%^(3,8) de los niños o incluso algo mayor⁽⁹⁾.

La prevalencia parece ser similar en niños que en niñas⁽¹⁰⁾ y máxima en la edad preescolar coincidiendo con el momento en que el tejido linfóide del anillo de Waldeyer es mayor en relación al tamaño de la vía aérea.

No se conoce la historia natural y el pronóstico a largo plazo del SAOS pediátrico. Se ha descrito la existencia de recurrencias en adolescentes que tuvieron SAOS durante la infancia y fueron tratados con éxito mediante adenoamigdalectomía⁽¹¹⁾. Los niños con esta patología tienen riesgo de recaer cuando son adultos si adquieren factores de riesgo como obesidad o ingestión de alcohol. Por otro lado, los niños con ronquido primario no tienden a progresar a SAOS con el tiempo⁽¹²⁾.

PATOFISIOLOGÍA

La faringe es colapsable para permitir la fonación y la deglución. Las funciones de la faringe como son tragar, proteger la vía aérea y mantener ésta abierta se logran por la

Correspondencia: José Ramón Villa Asensi Avda. Menéndez Pelayo 65. 29009 Madrid.
Correo electrónico: jrvilla@gmail.com

© 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.

acción de varios grupos musculares que actúan de forma coordinada. Durante la inspiración se produce una presión negativa intensa que provoca el colapso de los tejidos hacia el interior. Esta tendencia al colapso se contrarresta por la acción de los músculos dilatadores de la faringe. Las alteraciones de la función faríngea pueden aparecer tanto por factores anatómicos que provocan un aumento de la resistencia de la vía aérea superior (hipertrofia adenoamigdal, micro o retrognatía, macroglosia, obesidad, laringomalacia, etc.), como por factores neurológicos que impiden el normal funcionamiento de los músculos dilatadores (hipotonía, Arnold-Chiari tipo I, parálisis cerebral). El sueño es el factor funcional más evidente que predispone al SAOS. Durante su fase REM se produce una reducción tan marcada de la actividad de los músculos que mantienen la vía aérea permeable, que el SAOS pediátrico podría considerarse una enfermedad de la fase REM del sueño⁽¹³⁾.

Los factores predisponentes más frecuentes para el SAOS en niños se expresan en la tabla I. La causa más frecuente es la hipertrofia del tejido linfoides amigdal y adenoides. Sin embargo, la gravedad del SAOS no está siempre en relación con el tamaño de las amígdalas o de las adenoides⁽¹⁴⁾. Muchos niños con importante hipertrofia adenoamigdal no tienen patología respiratoria durante el sueño. Todo esto sugiere que la hipertrofia adenoamigdal por sí sola no es suficiente para producir SAOS. Deben coexistir otros factores de riesgo, como podrían ser alteraciones anatómicas de la vía aérea superior o alteraciones en el control de la ventilación durante el sueño.

Existen varios rasgos craneofaciales que condicionan con frecuencia la existencia del SAOS infantil. Los niños con barbilla pequeña y triangular, con retrognatía, facies larga y estrecha, paladar duro elevado, paladar ojival o paladar blando alargado, tienen con más frecuencia alteraciones respiratorias durante el sueño, ya sea SAOS o resistencia aumentada de la vía aérea superior. La obesidad, uno de los factores más frecuentemente relacionado con el SAOS en adultos, es sin embargo poco frecuente en niños con esta patología.

Diferentes malformaciones craneofaciales o síndromes se han relacionado con una frecuencia aumentada de SAOS durante la infancia. Los niños con malformaciones craneofaciales pueden tener alteraciones como obstrucción nasal, malformación de la base craneal o del macizo facial central, macro-

TABLA I. CAUSAS PRINCIPALES DE APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN EL NIÑO

-
- Hipertrofia de amígdalas y adenoides
 - Malformaciones congénitas craneofaciales que provoquen: micrognatía, retrognatía, cavidad faríngea pequeña, tejido faríngeo redundante, glosoptosis (S. de Down, S. de Pierre Robin, S. de Treacher Collins, S de Klippel-Feil, S. de Prader Willi, Acondroplasia).
 - Obstrucción nasal marcada
 - Laringomalacia
 - Enfermedades neurológicas que causen parálisis o hipotonía de los músculos que dilatan la faringe. Parálisis de cuerdas vocales.
 - Reflujo gastro-esofágico
 - Obesidad
-

glosia e hipoplasia de la mandíbula inferior, que provocan obstrucción de la vía aérea superior y se relacionan con frecuencia con SAOS. Los niños con hipoplasia nasofaríngea secundaria a malformaciones de la base craneal o del macizo facial medio, como ocurre en los síndromes de Apert o Crouzon o en el síndrome de Down, tienen un espacio faríngeo muy reducido e, incluso con amígdalas y adenoides de tamaño relativamente normal, pueden tener una obstrucción importante. Entre el 30% y el 45% de los niños con síndrome de Down tienen SAOS y muy frecuentemente se encuentra este problema aún no existiendo sospecha clínica⁽¹⁵⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la patología respiratoria del sueño varían desde el ronquido hasta las graves secuelas cardiorrespiratorias (Tabla II). La mayoría de los niños que acuden a una unidad de sueño tienen historia de ronquido nocturno. La mayoría de los niños roncadores no tienen síntomas diurnos significativos ni alteraciones polisomnográficas, y se denominan roncadores primarios. Por el contrario, un porcentaje menor de niños roncadores tiene apneas obstructivas durante el sueño o periodos prolongados de obstrucción parcial de la vía aérea superior asociada con hipoxia, hipercarbía o alteraciones del sueño, estos serían los niños con SAOS. Los síntomas nocturnos incluirían aumento del esfuerzo respiratorio (incluyendo movimientos paradójicos de la caja torácica), sueño intranquilo, sudoración, apneas observadas por los padres o cianosis. Los niños pueden dormir adoptando posturas extrañas, con el cuello en hiperextensión, con las rodillas bajo el abdo-

TABLA II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SAHS EN NIÑOS.

Síntomas nocturnos

- Ronquidos
- Respiración ruidosa/difícultosa
- Pausas respiratorias
- Sueño intranquilo
- Respiración bucal
- Posturas anormales con hiperextensión de la cabeza
- Sudoración profusa
- Enuresis

Síntomas diurnos

- Cefaleas matutinas
- Hipersomnias a veces
- Hiperactividad, déficit de atención
- Bajo rendimiento escolar
- Cansancio
- Retraso del desarrollo ponderoestatural

men, o con la cabeza colgando fuera de la cama para mantener la vía aérea permeable. Algunos padres refieren que el niño tiene sudoración profusa durante la noche que se debe al enorme esfuerzo respiratorio. Otro síntoma que refieren con frecuencia es la enuresis. Por supuesto, este es un síntoma frecuente en los niños y que en la mayoría de los casos no está en relación con SAOS, pero en los niños con SAOS a veces se resuelve tras la cirugía. La mayoría de los niños están asintomáticos durante el día y su exploración física es normal. En los casos más graves pueden tener respiración bucal y dificultad respiratoria alta con respiración ruidosa por el día. Es frecuente que la gravedad de los síntomas empeore durante las infecciones respiratorias y más frecuentemente con una amigdalitis o una mononucleosis infecciosa, con mejoría cuando ceden estos cuadros intercurrentes.

COMPLICACIONES Y CONSECUENCIAS DEL SAOS.

Es muy frecuente que exista un retraso, a veces de más de un año, entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico que en ocasiones se realiza por los síntomas de las complicaciones cardiovasculares. Las consecuencias del SAOS en el niño pueden ir desde una disminución del rendimiento durante el día⁽¹⁶⁾, problemas de comportamiento o hipersomnias diurnas, hasta complicaciones más serias como hipertensión sistémica⁽¹⁷⁾, insuficiencia cardíaca, retraso del desarrollo psicomotor o falta de crecimiento⁽¹⁸⁾ (Tabla III). Una

TABLA III. CONSECUENCIAS DEL SÍNDROME DE APNEA HIPOPNEA DE SUEÑO EN NIÑOS

- Bajo peso
- Talla baja
- Alteraciones del desarrollo neuro-psicológico
- Alteraciones del comportamiento
- Enuresis
- Hipertensión sistémica
- Hipertensión pulmonar
- Cor pulmonale
- Muerte

de los aspectos del SAHS al que se le ha dado más importancia en los últimos años es el de su papel en el desarrollo de alteraciones neuropsicológicas en los niños con esta patología. Se ha comprobado que los niños con SAHS son más propensos a tener problemas de aprendizaje, atención y desarrollo neuro-cognitivo. Un amplio estudio realizado en EEUU comprobó la existencia de SAHS en el 18% de los niños de 6 años cuyo rendimiento escolar estaba en el 10% más bajo y su rendimiento mejoró tras la adenoamigdalectomía lo que no ocurrió en el grupo que rechazó este tratamiento⁽¹⁶⁾. También se ha podido comprobar que los niños que roncan intensamente durante los 2 a 6 años de vida tienen un rendimiento escolar peor a los 13-14 años aún habiéndose resuelto ya el ronquido⁽¹⁹⁾. Los padres de niños roncadores refieren con más frecuencias problemas de comportamiento en sus hijos de 5 años como somnolencia por el día, hiperactividad, inatención y agresividad que los de los niños no roncadores⁽⁷⁾.

Se cree que la mayoría de las complicaciones son consecuencia de las continuas desaturaciones nocturnas o de la desestructuración del sueño como consecuencia de los frecuentes despertares⁽²⁰⁾. Existe poca información sobre la relación entre el grado de hipoxemia nocturna en los estudios polisomnográficos y los síntomas del paciente o las complicaciones a largo plazo. Se admite que cualquier grado de hipoxia nocturna es perjudicial para un niño en pleno desarrollo neuropsicológico, por lo que en general se aconseja tratar a los niños que, aunque no tengan sintomatología diurna, presenten alteraciones oximétricas durante el estudio de sueño. No parece existir relación entre la intensidad de los síntomas diurnos del SAOS en niños y la posibilidad de desarrollar complicaciones más serias. Existen



Figura 1. Estudio polisomnográfico donde se representa por orden desde arriba: electrocardiograma (ECG), 2 canales de electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG), 2 canales de electrooculograma (EOG), Saturación de oxígeno, flujo naso-oral, esfuerzo torácico, esfuerzo abdominal, sonido ambiental y posición corporal. Corresponde a un paciente con numerosas pausas de apnea e hipopneas obstructivas con movimientos tóraco-abdominales paradójicos y caídas de la saturación de oxígeno.

pacientes con retraso importante del crecimiento, retraso del desarrollo o incluso con cor pulmonale como síntoma de presentación sin prácticamente síntomas diurnos⁽¹⁹⁾.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El objetivo del diagnóstico es identificar aquellos pacientes que tienen riesgo de tener una evolución adversa, evitar intervenciones innecesarias en aquellos pacientes que no tienen riesgo de una mala evolución y evaluar qué pacientes tienen un riesgo aumentado de sufrir complicaciones tras la adenoamigdalectomía para poder tomar las precauciones necesarias⁽²⁾.

El SAHS es un diagnóstico clínico basado en la información obtenida por la historia clínica, el examen físico y las pruebas complementarias de las que la polisomnografía es sólo una de ellas⁽²¹⁾. Las recomendaciones para el tratamiento deben tomarse en base al cuadro clínico completo, incluyendo la valoración, duración y gravedad de los síntomas y las alteraciones anatómicas, estructurales y fisiológicas y no sólo en base a los resultados de la polisomnografía (PSG). El SAHS en niños no puede distinguirse del ronquido prima-

rio de forma fiable exclusivamente por la historia clínica o la exploración física. Varios estudios han demostrado que no existen relación entre el tamaño de las amígdalas o de las adenoides y la presencia de SAHS⁽²²⁾. Se ha propuesto el uso de un cuestionario clínico para ayudar en el diagnóstico pero éste ha demostrado una utilidad limitada⁽²³⁾.

Polisomnografía (Fig. 1)

La PSG nocturna es el "patrón oro" para el diagnóstico del SAHS. Ésta debe ser realizada en un laboratorio pediátrico con personal adecuadamente entrenado para el manejo de niños. Uno de los padres debe acompañar al niño durante toda la noche y colaborar en la preparación del estudio. La PSG incluye la monitorización durante la noche de la respiración y del sueño. Para estadiar el sueño se requiere el uso de al menos un y mejor dos canales de electroencefalografía, electrooculografía para medir los movimientos de los ojos y electromiografía para medir la actividad muscular. La respiración se estudia con una variedad de sistemas que miden los movimientos tóraco-abdominales (impedancia, pletismografía por inductancia respiratoria

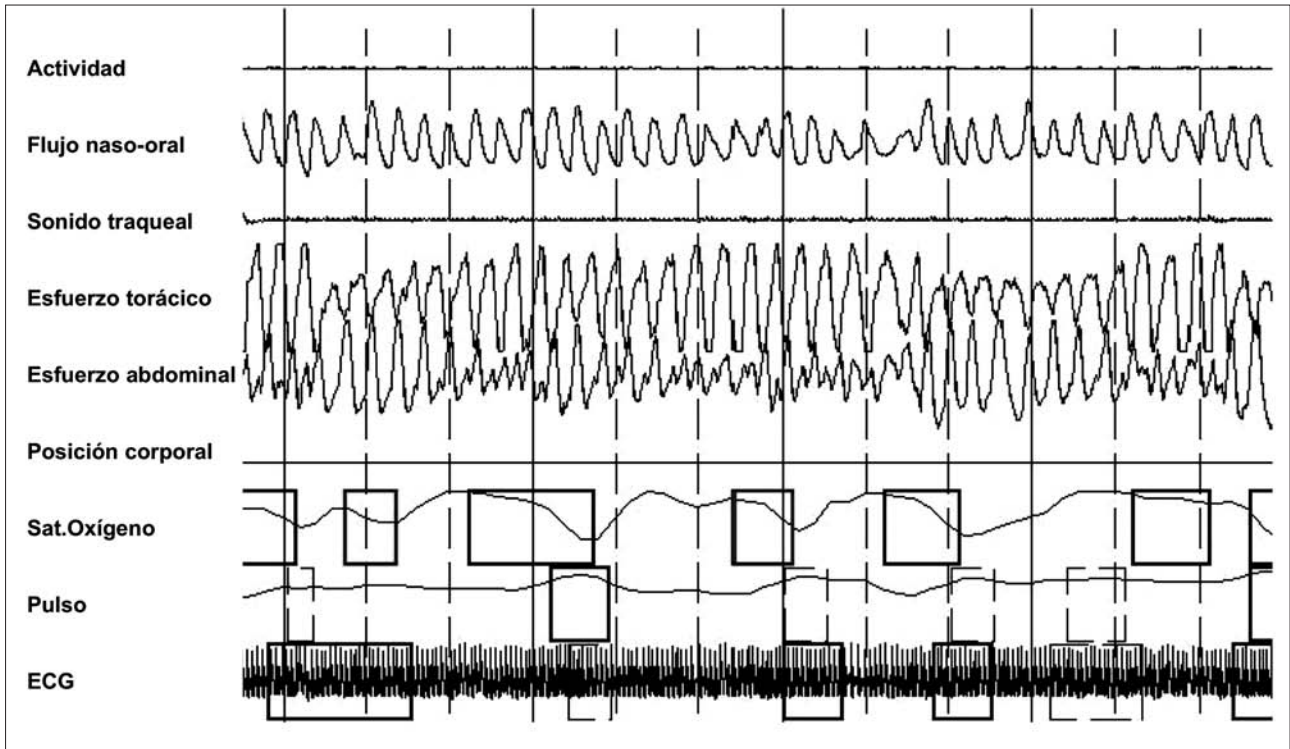


Figura 2. Estudio polisomnográfico de un niño con movimientos tóraco-abdominales paradójicos con importantes caídas de la saturación de oxígeno pero acompañados de un flujo naso-oral normal.

o bandas), la respiración (termistores nasales o presión nasal) y la oxigenación (saturación de oxígeno) y ventilación (CO_2 transcutáneo o espirado). Los niños en general desaturan con apneas breves, por lo tanto se consideran patológicas las apneas obstructivas de cualquier duración (no las mayores de 10 segundos como en los adultos)⁽²⁴⁾. El índice de apnea, el parámetro más utilizado en adultos, no da una información adecuada sobre el cuadro respiratorio en los niños. Los patrones de obstrucción varían entre niños e incluso entre noches en el mismo niño. Algunos niños muestran un patrón con predominio de apneas obstructivas repetidas, mientras que otros pueden tener una hipoventilación obstructiva continua durante horas. Muchos niños muestran ambos patrones a lo largo de una noche. La ATS ha publicado un consenso con los requerimientos de los estudios de sueño pediátricos⁽²⁵⁾. Existen pocos estudios de normalidad en niños y son controvertidos. Según estos estudios una índice de apnea de 1 es anormal pero no sabemos hasta qué punto es clínicamente significativo⁽²⁶⁾. Las apneas centrales de más de 20 segundos son frecuentes en niños

y en adolescentes, especialmente tras un movimiento y se consideran normales a no ser que se asocien con hipoxemia. Un evento respiratorio de cualquier duración que se asocie con una desaturación $>4\%$ debe ser considerado anormal si se produce más de tres veces por hora⁽²⁵⁾. Las desaturaciones por debajo del 90% son raras en niños sanos y su frecuencia disminuye con la edad. Los lactantes frecuentemente muestran movimientos toracoabdominales paradójicos durante todos los estadios del sueño aunque son más frecuentes durante la fase REM. La obstrucción parcial asociada con movimientos toraco-abdominales paradójicos, aumento del trabajo respiratorio y alteraciones del sueño aún sin desaturación, se ha asociado con hipersomnia diurna y alteraciones del desarrollo⁽²⁷⁾ por lo que deben considerarse anormales.

Aunque la PSG se considera el "patrón oro" para el diagnóstico del SAHS, es una técnica complicada y cara que requiere técnicos cualificados y un neumólogo pediatra con experiencia para su interpretación. Debido al incremento de la demanda de los estudios de sueño y a que pocos cen-

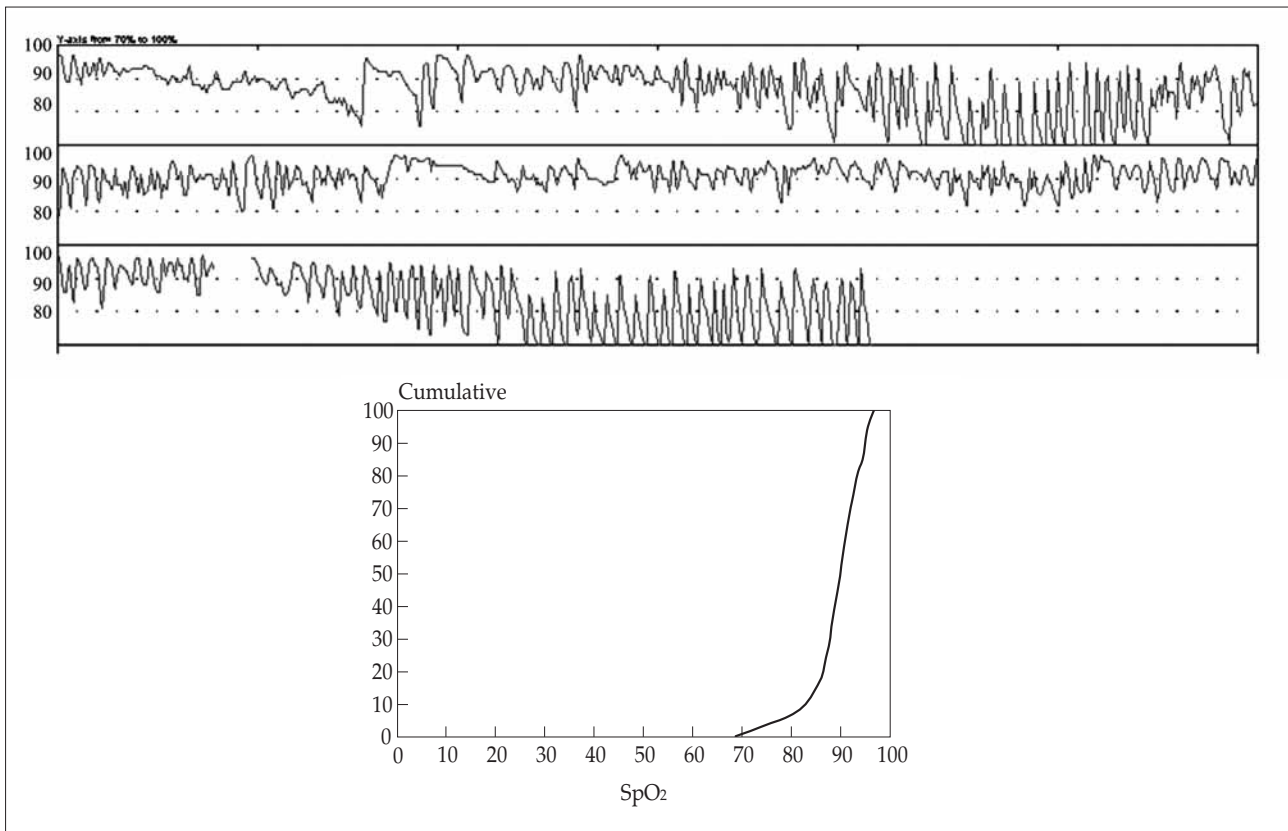


Figura 3. Registro nocturno de saturación de oxígeno donde se observan caídas frecuentes de la saturación y un porcentaje de la noche con saturación por debajo del 90% elevado.

tros disponen de ellos, sería bueno disponer de métodos más sencillos y baratos. Varios estudios han evaluado el uso de técnicas de screening como los registros cardiorrespiratorios, la pulsioximetría nocturna o los registros de vídeo o sonido en niños.

Poligrafía cardiorrespiratoria (Fig. 2)

Los niños con SAHS tienen una arquitectura de sueño normal²⁸ y las PSG de los niños con SAHS incluyen sueño REM invariablemente. Por este motivo se han desarrollado diversos sistemas de monitorización²⁹. Estos sistemas miden varios parámetros como los movimientos torácicos y abdominales, la pulsioximetría, frecuencia cardíaca, movimientos y flujo y pueden utilizarse en el hospital o en el domicilio del paciente. La eficiencia del sueño es mayor en el domicilio del paciente que en el hospital³⁰. La sensibilidad de estos sistemas es en general alta para detectar SAHS (alre-

dedor del 95%) pero la mayoría se han validado sólo para adultos y en general en laboratorios de sueño.

Pulsioximetría nocturna (Fig. 3)

En los niños los eventos respiratorios obstructivos no siempre se asocian con una desaturación significativa y por lo tanto no se podrían valorar por pulsioximetría exclusivamente. Una pulsioximetría nocturna positiva (definida como al menos 3 o más grupos de desaturaciones y al menos 3 desaturaciones por debajo del 90%) tiene un valor predictivo positivo del 97%, pero un paciente con un estudio negativo o no concluyente tiene una probabilidad pre-test de SAHS del 47% y por lo tanto requiere un estudio completo para descartar el SAHS⁽³¹⁾. La interrelación de la oximetría nocturna requiere su integración con el cuadro clínico completo. En niños con hipertrofia adenoamigdal, una historia compatible de SAHS y sin otras alteraciones

médicas, una oximetría positiva es altamente predictiva de SAHS por lo que algunos autores proponen su uso para decidir la cirugía⁽³²⁾.

Grabación en video o audio del sueño

La grabación de vídeo o audio durante el sueño del niño en el domicilio puede ser muy útil para que el médico pueda valorar aquello que a los padres les preocupa cuando observan el sueño de su hijo. Un estudio comparó la polisomnografía con la grabación en video durante media hora de sueño, y aplicando posteriormente una puntuación (ruido inspiratorio, movimientos durante el sueño, respiración bucal, apneas, retracciones del tórax, despertares) obtuvieron una sensibilidad del 94% y una especificidad del 68%⁽³³⁾. Otros dos estudios analizaron la grabación exclusivamente sonora durante algunos minutos del sueño del niño, valorando entre otros el ronquido y las pausas de apnea^(34,35). La sensibilidad obtenida fue mayor (92 y 71%) que la especificidad (29 y 80%) en relación con la PSG, por lo que al igual que la grabación en vídeo, un resultado normal no descarta la existencia de un SAHS.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico del SAHS (una vez confirmado y evaluado mediante la polisomnografía), depende de la etiología de la obstrucción de las vías aéreas superiores, de la intensidad de los síntomas clínicos, de los datos obtenidos en el estudio polisomnográfico (IAH, cambios en la saturación parcial de oxígeno, alteraciones en el ECG, ...) y de la magnitud de las complicaciones. Entre las alternativas actualmente disponibles para este tratamiento se encuentran la cirugía, la terapia con CPAP nasal, la oxigenoterapia, y el tratamiento farmacológico.

Tratamiento quirúrgico

Como el principal factor de riesgo asociado al SAHS infantil es la hipertrofia adenoamigdal, la adenoamigdalectomía es el tratamiento de elección⁽³⁶⁾. La resección quirúrgica del tejido adenoamigdal disminuye la obstrucción de la vía aérea y reduce o resuelve la sintomatología en la mayoría de los casos⁽³⁷⁾. Es necesario vigilar la aparición de complicaciones respiratorias en el periodo postoperatorio. Los niños con SAHS pueden empeorar en la primera noche postcirugía, debido al edema de la vía aérea y a los efectos

anestésicos residuales que pueden comprometer la función respiratoria⁽³⁸⁾. Para disminuir estos riesgos se debe intentar no utilizar narcóticos o agentes sedativos en el preoperatorio y monitorizar las funciones vitales después de la adenoamigdalectomía. Los problemas asociados, como anomalías del paladar blando, retroposición de la mandíbula, o infiltración de tejidos blandos por detrás de la base de la lengua, también deben ser considerados. La ausencia de corrección de estos problemas puede explicar la falta de mejoría después de la adenoamigdalectomía. La traqueostomía prácticamente no se utiliza en la actualidad quedando restringida a situaciones muy graves.

CPAP nasal

La CPAP actúa como una válvula neumática que evita el colapso de la vía aérea durante el sueño. La presión requerida es individual para cada niño (alta o baja dependiendo fundamentalmente de los datos polisomnográficos) y debe ser adaptada a sus necesidades en el laboratorio de sueño. Estudios previos muestran que una presión media de 8 cm H₂O (con variaciones entre 4 y 20 cm H₂O) es suficiente para suprimir la mayoría de las apneas obstructivas, las desaturaciones de oxígeno y la hipercapnia. Las principales indicaciones de la CPAP son: niños con SAHS que no responden a adenoamigdalectomía, y pacientes con determinados factores predisponentes para esta enfermedad, como anomalías craneo faciales (Treacher-Collins, Arnold-Chiari, Pierre-Robin, Down), enfermedades neuromusculares, parálisis cerebral y obesidad. Los efectos secundarios más frecuentes del CPAP son la sequedad de la mucosa nasal, rinitis, y los síntomas relacionados con la posición de la mascarilla (irritación ocular, conjuntivitis, dermatitis, y ulceración de la piel). Por otro lado puede facilitar la aparición de complicaciones otológicas debido a la predisposición a desarrollar otitis media en niños. La principal causa de fracaso de la terapia con la CPAP es el incumplimiento, ya que los preescolares y los niños con retraso mental pueden presentar dificultad de adaptación y no tolerar la mascarilla, requiriendo otro tipo de intervención. La CPAP nasal se considerará eficaz cuando consiga: a) suprimir las apneas; b) eliminar los ronquidos; c) evitar los episodios de desaturación arterial de oxígeno; y d) suprimir la incoordinación tóraco-abdominal que se produce durante las fases de incremento de la resistencia de la vía aérea superior. En resumen, la

CPAP nasal es segura, efectiva y bien tolerada por niños y adolescentes, siendo una alternativa útil para el tratamiento paliativo de los niños con SAHS^(39,40).

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia nocturna se utiliza algunas veces para el tratamiento de los niños con SAHS. La administración de O₂ suplementario en la primera hora de sueño (para mantener una saturación parcial de oxígeno superior al 95%) parece adecuada y eficiente en la prevención de episodios de desaturación significativa durante el resto de la noche. Sin embargo, aunque la administración de oxígeno nocturno a largo plazo, disminuye las desaturaciones nocturnas y el número absoluto de episodios apnéicos, la sintomatología diurna no mejora con este tratamiento. Ocasionalmente, la administración de oxígeno puede provocar efectos indeseables como hipoventilación, empeoramiento de la hipertensión pulmonar, o incluso parada respiratoria, sobre todo cuando se administra a pacientes con hipertrofia adenomigdalares e insuficiencia cardíaca congestiva. Otro riesgo de la oxigenoterapia es que su utilización puede retrasar el tratamiento quirúrgico definitivo.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos existentes en el momento actual son de eficacia limitada. La terapia con drogas que estimulan el SNC, como las metilxantinas, es poco efectiva. Los antidepresivos tricíclicos pueden producir una pequeña mejoría en adultos, pero sus efectos anticolinérgicos indeseables limitan su beneficio, y su utilización en niños es desconocida. Los corticoides nasales pueden reducir la obstrucción a nivel nasal y adenomigdalares mejorando la clínica en algunos niños con SAHS^(41,42).

BIBLIOGRAFÍA

- Villa-Asensi JR, Martínez C, Pérez G, Cortell I, Gómez-Pastrana D, Alvarez D et al. Guía de diagnóstico y manejo del Síndrome de Apneas Hipopneas del sueño (SAHS) en el niño. *An Pediatr (Barc)* 2006.
- Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109:704-712.
- Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995; 107:963-966.
- Teculescu DB, Caillier I, Perrin P, Rebstock E, Rauch A. Snoring in French preschool children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:239-244.
- Delasnerie-Laupretre N, Patois E, Valatx JL, Kauffmann F, Alperovitch A. Sleep, snoring and smoking in high school students. *J Sleep Res* 1993; 2:138-142.
- Sanchez-Armengol A, Fuentes-Pradera MA, Capote-Gil F, Garcia-Diaz E, Cano-Gomez S, Carmona-Bernal C et al. Sleep-related breathing disorders in adolescents aged 12 to 16 years: clinical and polygraphic findings. *Chest* 2001; 119:1393-1400.
- Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, Lesko SM, Heeren TC, Weese-Mayer DE et al. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics* 2003; 112:870-877.
- Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child* 1993; 68:360-366.9. Castronovo V, Zucconi M, Nosetti L, Marazzini C, Hensley M, Veglia F et al. Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community. *J Pediatr* 2003; 142:377-382.
- Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1527-1532.
- Guilleminault C. Treatments in obstructive sleep apnea. In: Guilleminault C, Partinen C, editors. *Obstructive sleep apnea syndrome*. New York: Rave Press, 1990: 99-118.
- Marcus CL, Hamer A, Loughlin GM. Natural history of primary snoring in children. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:6-11.
- Morielli A, Ladan S, Ducharme FM, Brouillette RT. Can sleep and wakefulness be distinguished in children by cardiorespiratory and videotape recordings? *Chest* 1996; 109:680-687.
- Croft CB, Brockbank MJ, Wright A, Swanston AR. Obstructive sleep apnoea in children undergoing routine tonsillectomy and adenoidectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15:307-314.
- Miguel-Diez J, Villa-Asensi JR, Alvarez-Sala JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: polygraphic findings in 108 children. *Sleep* 2003; 26:1006-1009.
- Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998; 102:616-620.
- Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1098-1103.
- Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1999; 135:76-80.
- Gozal D, Pope DW, Jr. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics* 2001; 107:1394-1399.

20. Gozal D, O'Brien LM. Snoring and obstructive sleep apnoea in children: why should we treat? *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A:S371-S376.
21. Villa A, Jr. Sleep polygraphic studies in children: indications and techniques. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26:244-246.
22. Brooks LJ, Stephens BM, Bacevice AM. Adenoid size is related to severity but not the number of episodes of obstructive apnea in children. *J Pediatr* 1998; 132:682-686.
23. Villa AJ, De Miguel DJ, Romero AF, Campelo MO, Sequeiros GA, Muñoz-Codoceo R. [Usefulness of the Brouillette index in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in children]. *An Esp Pediatr* 2000; 53:547-552.
24. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:16-30.
25. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:866-878.
26. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1381-1387.
27. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104:781-787.
28. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:682-686.
29. Nixon GM, Brouillette RT. Diagnostic techniques for obstructive sleep apnoea: is polysomnography necessary? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:18-24.
30. Jacob SV, Morielli A, Mograss MA, Ducharme FM, Schloss MD, Brouillette RT. Home testing for pediatric obstructive sleep apnea syndrome secondary to adenotonsillar hypertrophy. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:241-252.
31. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000; 105:405-412.
32. Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, Manoukian JJ, Brown KA, Brouillette RT. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics* 2004; 113:e19-e25.
33. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J* 1996; 9:2127-2131.
34. Goldstein NA, Sculerati N, Walsleben JA, Bhatia N, Friedman DM, Rapoport DM. Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111:611-617.
35. Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:267-272.
36. Lim J, McKean M. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003136.
37. Villa JR, de Miguel J, Vecchi A, Romero F, Muñoz-Codoceo R, Bartolome M. et al. Evaluación clínica y polisomnográfica de niños con SAOS antes y después de la adenoamigdalectomía. *Acta Pediatr Esp* 58, 16-22. 2000.
38. McColley SA, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:940-943.
39. Marcus CL, Ward SL, Mallory GB, Rosen CL, Beckerman RC, Weese-Mayer DE et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995; 127:88-94.
40. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March 1944. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1738-1745.
41. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos NV, Mikraki V et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:161-167.
42. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004; 59:50-55.

Protocolos de Patología respiratoria

Tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad

C. PÉREZ MÉNDEZ

Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la primera causa de mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo⁽¹⁾. En los países desarrollados su evolución es habitualmente favorable⁽²⁾ pero presenta una morbilidad considerable. En España, se ha estimado una incidencia entre los niños menores de 5 años de 30 casos/1.000 niños/año en Atención Primaria⁽³⁾ y de 4 ingresos hospitalarios/1.000 niños/año⁽⁴⁾.

El diagnóstico etiológico de la neumonía es difícil en la mayoría de los casos en la práctica clínica habitual por lo que el inicio del tratamiento es siempre empírico.

Grupos de expertos en distintos países han publicado recomendaciones para el tratamiento empírico de la NAC en pediatría (Tabla I)⁽⁵⁻⁸⁾. Todas tienen en común que recomiendan la elección de un antibiótico beta-lactámico o un macrólido en función de la edad del niño y de que el niño presente una clínica sugestiva de neumonía neumocócica o atípica; las más recientes⁽⁶⁾ ponen el énfasis en que lo prioritario es garantizar el tratamiento adecuado de la infección por neumococo.

Aunque algunos expertos^(7,9-11) creen posible la observación sin tratamiento de niños con neumonía presumiblemente vírica (en niños pequeños con afectación leve) otros, considerando las dificultades para diferenciar en la práctica clínica entre las neumonías causadas por virus y las cau-

sadas por bacterias, creen razonable el tratamiento en todos los casos^(6,12-14), práctica habitual en nuestro país; en un estudio realizado en los servicios de Urgencias de once hospitales españoles, más del 90% de los niños recibieron tratamiento antibiótico⁽¹⁵⁾.

El objetivo de esta revisión es valorar cuál es el tratamiento antibiótico empírico de elección para la NAC en un niño inmunocompetente; para eso intentaremos responder antes a las siguientes preguntas:

1. ¿Qué gérmenes causan NAC en la edad pediátrica?
2. ¿Podemos hacer un diagnóstico etiológico en función de las características clínicas, radiológicas y de laboratorio?
3. ¿Cuál es el patrón de sensibilidad a antibióticos de los gérmenes implicados en la NAC pediátrica?
4. ¿Tiene la misma importancia el retraso en el inicio del tratamiento correcto sea cual sea el germen causante de la neumonía?

¿QUÉ GÉRMENES CAUSAN NAC EN LA EDAD PEDIÁTRICA?

La tabla II presenta la etiología de la NAC en series recientes en las que se ha investigado de forma intensiva la mayoría de los posibles agentes etiológicos^(2,16-18). La tabla III muestra la etiología en los distintos grupos de edad⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

De estos datos es importante resaltar los siguientes hechos: 1) en los primeros años de vida los virus son los

Correspondencia: Carlos Pérez Méndez. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Camino de los Prados, 395. 33203 Gijón
Correo electrónico: perezmendez.carlos@gmail.com

© 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.

TABLA I. GUÍAS CLÍNICAS PARA EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD⁽⁵⁻⁸⁾.

España ⁽⁵⁾	Francia ⁽⁶⁾	Reino Unido ⁽⁷⁾	Canadá ⁽⁸⁾
1-3 meses: Ampicilina + Cefotaxima	< 3 años: Amoxicilina dosis altas	< 5 años: Amoxicilina	1-3 meses: Afebril: macrólido Febril: cefuroxima
3 meses-5 años: Amoxi-clavulánico o Cefuroxima	>3 años: Sugestivo de neumococo: Amoxicilina Sugestivo de atípica:	> 5 años: Macrólido	3 meses-5 años: Ambulatorio: Amoxicilina o macrólido Hospitalizado: Ampicilina o Cefuroxima
> 5 años: Macrólido	Macrólido		>5 años: Ambulatorio: macrólido. Hospitalizado: Macrólido con/sin betalactámico

TABLA II. ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD^(2,16-18).

Autor, año de publicación	País	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	Virus	Mixta
Michelow, 2004 ⁽¹⁶⁾	Estados Unidos	44%	14%	9%	45%	23%
Baer, 2003 ⁽¹⁷⁾	Suiza	ND	32%	8%	ND	ND
Juven, 200 ⁽⁴²⁾	Finlandia	39%	6%	3%	57%	29%
Don, 2005 ⁽¹⁸⁾	Italia	24%	12%	ND	43%	18%

TABLA III. ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Autor, año de publicación	País	Edad	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Virus
Don, 2005 ⁽¹⁸⁾	Italia	<2 años	5%	5%	21%	32%
		2-5 años	18%	0	16%	25%
		> 5 años	47%	18%	18%	5%
Heiskanen-Kosma, 1998 ⁽¹⁹⁾	Finlandia	< 4 años	4%	1%	24%	37%
		5-9 años	30%	13%	36%	21%
		> 9 años	51%	35%	31%	4%
Wubbel, 1999 ⁽²⁰⁾	EEUU	< 4 años	6%	2%	33%	28%
		5-9 años	7%	9%	14%	10%
		> 9 años	14%	14%	29%	0

principales agentes etiológicos de la NAC; 2) *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, aunque presentes ya de forma ocasional en los lactantes y preescolares, son poco frecuentes antes de los 2-5 años de edad; su importancia va creciendo a medida que aumenta la edad del niño y son los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en el niño mayor y el adolescente; 3) *Streptococcus pneumoniae* es

responsable del 20%-30% de los casos de neumonía en todos los grupos de edad; y 4) Son frecuentes las infecciones de etiología mixta que presentan una gravedad similar a la de las neumonías de etiología bacteriana⁽¹⁶⁾.

Desde la introducción de la vacuna conjugada, *Haemophilus influenzae* tipo b prácticamente ha desaparecido como causa de neumonía en los países industrializados. *Staphy-*

lococcus aureus, antes una causa frecuente de neumonía grave en lactantes es hoy excepcional en Europa y Estados Unidos⁽¹⁰⁾. *Legionella pneumophila*, una causa de neumonía grave en adultos es excepcional en la edad pediátrica⁽²¹⁾.

¿PODEMOS HACER UN DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS Y DE LABORATORIO?

Es habitual hacer la distinción entre neumonía probablemente neumocócica y neumonía atípica (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y virus) en función de las características clínicas, radiológicas y de laboratorio. Así, ante un cuadro clínico de instauración brusca de fiebre elevada, afectación del estado general y dolor torácico sospecharíamos una infección neumocócica; en cambio, ante un niño mayor de cinco años con un cuadro de fiebre moderada y tos persistente de varios días de evolución, con escasa afectación de su estado general, especialmente si además apreciamos sibilantes en la auscultación pulmonar, nos inclinaríamos por el diagnóstico de una neumonía atípica. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones los cuadros clínicos no están tan claramente delimitados, especialmente en lactantes y preescolares⁽¹⁾. Un estudio de NAC en niños con edades comprendidas entre 2 y 5 años no observó diferencias en la forma de presentación de la enfermedad (brusca o gradual), la coexistencia de casos similares en la familia, ni en la presencia de tos, taquipnea, fiebre, crepitantes en la auscultación o sibilancias entre el grupo de niños con neumonía neumocócica y el grupo con neumonía por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*⁽²²⁾.

De la misma manera, el hallazgo de una elevación de los reactantes de fase aguda sugiere una infección bacteriana; sin embargo, los valores se solapan y no existe ningún punto de corte que permita predecir con seguridad si nos encontramos ante una neumonía neumocócica o de otra etiología^(16,22-24). Para algunos autores unos niveles de procalcitonina sérica elevados discriminarían entre las neumonías neumocócicas y las de otra etiología^(16,24); sin embargo, un estudio finlandés no halló ningún punto de corte que presentase simultáneamente una sensibilidad y especificidad elevadas⁽²³⁾.

El hallazgo radiológico de una condensación lobar o un derrame pleural son altamente sugestivos de una infección neumocócica aunque también pueden darse con otras etiologías. Por otra parte, el hallazgo de un patrón intersticial,

la afectación perihiliar o la hiperinsuflación nos orientarán hacia el diagnóstico de neumonía atípica; sin embargo, entre el 25 y el 50% de los pacientes con neumonía neumocócica presentan este patrón radiológico^(14,16,22,25).

En síntesis, la presencia de un infiltrado alveolar y elevación de reactantes de fase aguda son muy sugestivas de una neumonía neumocócica pero unos valores normales y la presencia de un infiltrado intersticial en la radiografía de tórax no la descartan^(1,26).

Finalmente, la detección del antígeno neumocócico en orina ha demostrado ser útil en adultos; sin embargo, su rendimiento es inferior en los niños dada la alta incidencia de falsos positivos entre los portadores nasofaríngeos de neumococo⁽²⁷⁾.

¿CUÁL ES EL PATRÓN DE SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS DE LOS GÉRMEENES IMPLICADOS EN LA NAC PEDIÁTRICA?

Nos referiremos únicamente a los patógenos implicados con mayor frecuencia: *S. pneumoniae* y las bacterias atípicas, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*.

Al carecer estas de pared, los beta-lactámicos no son activos frente a las bacterias atípicas, siendo los macrólidos los antibióticos de elección frente a estos gérmenes. No existe evidencia de que un macrólido sea superior a otro en esta circunstancia^(20,28).

En un reciente estudio multicéntrico español⁽²⁹⁾, la resistencia de neumococo a penicilina fue del 20% y a la amoxicilina del 4%. Esta resistencia no se debe a la producción de beta-lactamasas por lo que la asociación de ácido-clavulánico no aporta ningún beneficio adicional. Ningún beta-lactámico oral es más eficaz que la amoxicilina frente al neumococo resistente a penicilina y algunos (cefactor, cefixima) tienen escasa actividad frente a estas cepas. La frecuencia de resistencia a eritromicina es aún más preocupante, un 48% en las muestras pediátricas, y alcanza en algunas regiones españolas unas tasas superiores al 60%; además, la incidencia de resistencia a eritromicina es aún mayor entre aquellas cepas con susceptibilidad disminuida a la penicilina. A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos y otros países, el fenotipo de resistencia predominante en España es el MLSB (el 90% de las cepas resistentes presentan este fenotipo) que afecta a todos los macrólidos y es insensible al aumento de dosis⁽²⁹⁾.

¿TIENE LA MISMA IMPORTANCIA EL RETRASO EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO CORRECTO SEA CUAL SEA EL GERMEN CAUSANTE DE LA NEUMONIA?

De todos los agentes responsables de NAC en nuestro entorno el neumococo es el que produce los cuadros clínicos más graves, la mayoría de las complicaciones que precisan ingreso hospitalario⁽³⁰⁾ y la mayor mortalidad, por lo que la mayoría de los expertos consideran prioritario que el tratamiento empírico asegure la cobertura de este germen^(6,31-34). En un estudio finlandés en el que se realizó punción transtorácica para el diagnóstico etiológico de la neumonía, el neumococo fue el único germen aislado en más del 90% de los casos⁽³⁵⁾.

La descripción de fracasos terapéuticos con desarrollo de bacteriemia neumocócica durante el tratamiento de una neumonía con macrólidos^(36,37) ha hecho que este grupo de fármacos no sea considerado un tratamiento de primera línea adecuado en la NAC^(32,34,38).

Por otra parte, no está clara la necesidad del tratamiento antibiótico de las neumonías por *M. pneumoniae*⁽³³⁾. Varios estudios han demostrado que no hay diferencia en la respuesta clínica entre los niños tratados con macrólidos y aquellos tratados con antibióticos sin actividad frente a este patógeno (antibióticos beta-lactámicos)^{(2,16,22,39)2}.

¿QUÉ ANTIBIÓTICO ELEGIR EN EL TRATAMIENTO INICIAL?

Teniendo en cuenta que:

- El neumococo es responsable de una de cada tres o cuatro neumonías en todos los grupos de edad,
- Que el neumococo es el responsable de la mayoría de las complicaciones graves de la neumonía,
- Que en la práctica es muy difícil descartar razonablemente que el neumococo sea el agente causal de una neumonía,
- Que las neumonías atípicas evolucionan favorablemente en la mayoría de los casos incluso utilizando antibióticos sin actividad frente a los gérmenes causales,
- La elevada tasa de resistencia de neumococo a macrólidos,

parece razonable elegir un antibiótico con buena actividad antineumocócica en el tratamiento inicial. El antibiótico disponible por vía oral con mayor actividad tanto frente a las cepas sensibles como a las resistentes a penicilina es la amoxicilina a dosis altas (80-100 mg/kg/día). Dado que la mayoría de los niños con NAC en los países desarrollados evolucionan favorablemente en el plazo de 48 horas², debe reevaluarse al niño en ese momento; si no se ha producido una respuesta clínica satisfactoria, y tras descartar complicaciones como derrame pleural, se puede sustituir entonces la amoxicilina por un macrólido^(6,31).

Una posible excepción sería el niño con alta probabilidad de neumonía por bacterias atípicas. Fischer y colaboradores desarrollaron un algoritmo para calcular el riesgo de infección por *M. pneumoniae* en niños con NAC en función de la edad del paciente y el tiempo de evolución de la fiebre⁴⁰. Así, un niño con una edad igual o superior a 5 años y fiebre de más de cinco días de evolución tiene una probabilidad de padecer una neumonía por micoplasma próxima al 30%; si el niño es mayor de 10 años, la probabilidad aumenta al 65%. En estos niños, si su estado general es bueno, podría valorarse la posibilidad de utilizar un macrólido como terapia de primera línea.

En conclusión, la amoxicilina constituye el tratamiento de primera línea para las neumonías adquiridas en la comunidad en pediatría, reservando los macrólidos para los niños que no presenten una evolución satisfactoria a las 48 horas y aquellos casos en los que el cuadro clínico sea claramente sugestivo de neumonía atípica (niños mayores con un cuadro de varios días de evolución y escasa afectación de su estado general).

En conclusión, la amoxicilina constituye el tratamiento de primera línea para las neumonías adquiridas en la comunidad en pediatría, reservando los macrólidos para los niños que no presenten una evolución satisfactoria a las 48 horas y aquellos casos en los que el cuadro clínico sea claramente sugestivo de neumonía atípica (niños mayores con un cuadro de varios días de evolución y escasa afectación de su estado general).

BIBLIOGRAFÍA

1. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429-437.
2. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 140-144.
3. Garcés-Sánchez MD, Díez-Domingo J, Ballester Sanz A, Peidró Boronat C, García López M, Antón Crespo A et al. Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en menores de 5 años en la Comunidad Valenciana. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 125-130.
4. Gil A, San Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of pneumonia hospitalizations in Spain 1995-1998. *J Infect* 2002; 44: 84-87.
5. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo del tratamiento de las neumonías en la infancia. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 189-195.
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFS-SAPS). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au

- tours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. *Recommandations. Méd Mal Infect* 2005; 35: 619-634.
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002; 57 (Suppl 1): i1-24.
 8. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EL. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997; 156: S703-S711.
 9. Sinaniotis CA, Sinaniotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 218-225.
 10. Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 145-151.
 11. McCracken GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 924-928.
 12. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
 13. Ovetchkine P. Antibiothérapie des infections respiratoires basses de l'enfant. *Arch Pédiatr* 2004;11: 1277-1281.
 14. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* 1993; 82: 360-363.
 15. Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L, Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 751-758.
 16. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
 17. Baer G, Engelke G, Abele-Horn M, Schaad UB, Heininger U. Role of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 742-745.
 18. Don M, Fasoli L, Paldanius M, Vainionpaa R, Kleemola M, Raty R et al. Aetiology of community-acquired pneumonia: serologic results of a paediatric survey. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 806-812.
 19. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-991
 20. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 98-104.
 21. Greenberg D, Chiou C, Famigilletti R, Lee TC, Yu VC. Problem pathogens: paediatric legionellosis – implications for improved diagnosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 529-535.
 22. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345-1352.
 23. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598-602.
 24. Gendrel D, Moulin F, Lorrot M, Guérin MS, Soulier N, Lebon P et al. Procalcitonine et marqueurs de l'infection dans les pneumonias communautaires de l'enfant. *Med Mal Infect* 2002; 32: 89-97.
 25. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-441.
 26. Korppi M. Community-acquired pneumonia in children. Issues in optimizing antibacterial treatment. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 821-832.
 27. Hamer DH, Egas J, Estrella B, MacLeod WB, Griffiths JK, Semperregui F. Assessment of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1025-1028.
 28. Block S, Hedrick J, Hammerschlag M, Cassel GH, Craft JC. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarythromycin vs erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 471-477.
 29. Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1965-1972.
 30. Deiros Bronte L, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Hernández González N, Peña García P, Del Castillo Martín F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 40-45.
 31. Gendrel D. Pneumonies communautaires de l'enfant: étiologie et traitement. *Arch Pédiatr* 2002; 9: 278-288.
 32. Garau J. Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 83-99.
 33. Jacobs MR. In vivo veritas: in vitro macrolide resistance in systemic Streptococcus pneumoniae infections does result in clinical failure. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 565-569.
 34. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumono-

- nía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2005; 41: 272-289.
35. Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxén H, Hedman K, Hyypia T, Lahdenperä R et al. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. Clin Infect Dis 2002; 34: 583-590
 36. Lonks JR, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa de Echaguen A, Gareen IF et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 2002; 35: 556-564.
 37. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. Clin Pediatr 2005; 44: 1-17.
 38. File TM Jr, Garau J, Blasi F, Chidiac C, Klugman K, Lode H et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. Chest 2004; 124: 1888-1901.
 39. Gavranich JB, Chang AB. Antibióticos para las infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) en niños, secundarias a Mycoplasma pneumoniae, adquiridas en la comunidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
 40. Fischer JE, Steiner F, Zucol F, Berger C, Martignon L, Bossart W et al. Use of simple heuristics to target macrolide prescription in children with community-acquired pneumonia. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 1005-1008.

Protocolos de Patología respiratoria

Tuberculosis pulmonar: diagnóstico y tratamiento en el 2007

N. ALTET

Unidad de Prevención y Control de Tuberculosis de Barcelona. SAP Diagnóstics i Tractaments. CAP Drassanes. Barcelona

INTRODUCCIÓN

En el año 2000 la OMS estimó que la incidencia de casos nuevos de tuberculosis (TB) era de 8,5 millones en el mundo y que aproximadamente unos 900.000 eran niños (aproximadamente el 11% del total de casos), de los que morían un 30% de los mismos; en los países de alta endemia la proporción de casos de TB infantil es más alta que en los países industrializados (hasta un 40% del total de casos), por lo que la contribución de la TB infantil a nivel global es muy importante⁽¹⁾. Sin embargo, en muchos países (de los que 22 acumulan el 90% del total de casos de TB mundial) la TB del niño no recibe la consideración esperada, porque como su nivel de contagiosidad es mínimo, los recursos se dedican al diagnóstico y tratamiento de los casos de adultos con TB contagiosa que es la que mantiene la transmisión de la infección^(1,2): desde el punto de vista de la salud pública el niño que se infecta con *M tuberculosis* y no recibe tratamiento de la infección actúa como el reservorio y puede convertirse en una fuente de infección en el futuro.

DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

La historia natural de esta enfermedad ha mostrado que la TB primaria produce lesiones cerradas con un número limitado de bacilos, se denominan "lesiones paucibacilares", lo que contribuye a dificultar su diagnóstico: en el

60-70% de los casos no se dispone del "gold standard" de confirmación de la enfermedad: el aislamiento e identificación del *M tuberculosis* (MTB). Además, no existe ningún método que permita diferenciar claramente el estado de "infección" del de "enfermedad".

Para facilitar el diagnóstico y el tratamiento precoz del niño con TB se han desarrollado diferentes aproximaciones, entre las que destacan sistemas de puntuación, clasificaciones y algoritmos diagnósticos que deben de ser utilizadas con precaución y adaptadas a la clínica y recursos disponibles⁽³⁾. En los países industrializados es frecuente diagnosticar TB a niños asintomáticos, debido a la realización de estudios convencionales de contactos y a que se utiliza tecnología más avanzada y sensible, pero además el diagnóstico inmunológico basado en la reacción cutánea a la tuberculina puede ser negativo en las formas graves de TB o en el estadio pre-alérgico. Por este motivo, la definición de "caso de TB infantil" en nuestro medio debe adoptar los criterios internacionales de definición de "caso"⁽⁴⁾: Caso de Tuberculosis confirmada aquel en que se identifica MTB en muestras clínicas. Cuando esto no es posible los casos de TB pulmonar con bacteriología de esputo negativa deben incluir los siguientes criterios diagnósticos: 1) al menos 3 muestras de esputo negativas para BAAR; 2) anomalías radiológicas compatibles con TB pulmonar activa; 3) no presentar respuesta a un tratamiento con antibióticos de amplio

Correspondencia: Neus Altet. Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona. SAP Diagnóstics i Tractaments. CAP Drassanes. Av. Drassanes 17-21. 08001 Barcelona. Correo electrónico: naltet.pbcn@ics.scs.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.

espectro; y 4) la decisión de un clínico de tratar al enfermo con un curso completo de quimioterapia (QT) antituberculosa. El diagnóstico de TB extrapulmonar se basará en la existencia de cultivos positivos para MTB en una muestra clínica, o histología compatible o fuerte evidencia clínica compatible y la decisión del clínico de instaurar un curso completo de QT antituberculosa. Un enfermo diagnosticado de TB extrapulmonar y pulmonar al mismo tiempo debe ser notificado como TB pulmonar (por su importancia epidemiológica).

Diagnóstico inmunológico: diagnóstico “in vitro” de la infección tuberculosa

La reacción cutánea a la tuberculina o prueba a la tuberculina (PT) se utiliza para diagnosticar la infección tuberculosa y como ayuda para diagnosticar la enfermedad. La interferencia en la positividad de la prueba por la infección por Micobacterias no tuberculosas y por la vacunación con la vacuna BCG produce una pérdida del Valor Predictivo Positivo del test⁽⁵⁾. La PT provoca una respuesta de la Hipersensibilidad Celular Retardada que actualmente se considera como una parte del mecanismo inmunitario frente a la infección micobacteriana. La PT no es un buen “marcador” de la infección tuberculosa porque la tuberculina consiste en un cultivo de bacilos destruidos, purificados y diluidos, y posee antígenos específicos de MTB y además los que comparte con otras especies micobacterianas. Practicar una PT debe seguirse de una acción clínica, es lo que se conoce como “Test Tuberculínico Dirigido”: diagnosticar la infección TB ha de hacerse en los grupos de riesgo o en situaciones de sospecha y seguirse de un tratamiento en el caso de confirmarse la sospecha, si no, no debe practicarse⁽⁶⁾.

Uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la TB ha sido la secuenciación del genoma de MTB, puesto que se han aislado nuevos antígenos, algunos que se expresan de forma específica por el MTB complex: los principales son la proteína secretada de 6kD (ESAT6) y la proteína presente en los filtrados de cultivos, CFP10, ambos están codificados por la región genómica RD1, ausente en *M. bovis* BCG. En las personas con infección TB las células T de memoria producen altas cantidades de IFN- γ en respuesta a la estimulación *in vitro* con antígenos de MTB; se puede cuantificar la cantidad de IFN- γ producida o el número de células mononucleadas que lo elaboran mediante las

técnicas QuantiFERON®-TB Gold (IFN- γ) y T-SPOT-TB mediante la técnica de ELISPOT (número de células)⁽⁷⁾. Los estudios realizados en adultos muestran que en el diagnóstico de la infección tuberculosa la sensibilidad de estas pruebas diagnósticas está alrededor del 95-96% y la especificidad es del 98-100%. Para el diagnóstico de la enfermedad la sensibilidad es algo más baja debido a un cierto grado de depresión inmunitaria asociado a la enfermedad. En los niños existen pocos datos publicados. En los contactos no vacunados con BCG la sensibilidad y la especificidad de la prueba es del 100%. En los contactos vacunados con BCG, el 50% de los niños serían reacciones postvacunales no tributarias de Tratamiento de la Infección TB (PT positiva y T-Spot-TB / QuantiFERON®-TB Gold negativos); en los vacunados con BCG procedentes de los cribados tuberculínicos, el 72,9% tenían PT positiva y T-Spot-TB y QuantiFERON®-TB Gold negativos por lo que no estarían infectados por MTB, reduciéndose las indicaciones de Tratamiento de la Infección tuberculosa (TIT) al 27% si se utiliza un dintel de positividad de 10 mm y al 16,2% si se utilizan los 15 mm de induración de la PT⁽⁸⁾.

Diagnóstico Radiológico: Utilidad de la Tomografía Computarizada.

La adenopatía es el sello de la TB infantil y según los antiguos fisiólogos es el “espejo” del pulmón: la existencia de una adenopatía TB indica la presencia de un infiltrado tuberculoso que muchas veces no se ve en un estudio radiológico convencional. Para visualizar las adenopatías es necesario practicar no sólo una radiografía postero-anterior del tórax, sino también del perfil. *No puede darse por finalizado un estudio radiológico de tórax para descartar TB sin una radiografía de perfil que nos permita estudiar la zona del hilio pulmonar.*

Se ha demostrado la utilidad de la Tomografía Computarizada (TC) de tórax, especialmente la de alta resolución, para diagnosticar lesiones pulmonares compatibles con TB en pacientes con sospecha de TB y Radiología de Tórax convencional no demostrativa⁽⁹⁾; la TC permite observar áreas de infiltración y consolidación, cavitaciones y calcificaciones no evidenciables por la Rx convencional y las adenopatías aparecen como nódulos de baja atenuación con hipodensidad central^(10,11).

En nuestra experiencia en niños menores de 7 años contactos convivientes de un caso de TB bacilífero con PT posi-

tiva (no vacunados con BCG) que tenían una radiografía de tórax normal la TC evidenció lesiones compatibles con TBP en el 70% de los niños estudiados. Sin embargo, ésta técnica de diagnóstico tiene algunos inconvenientes importantes: requiere la sedación profunda de los pacientes más pequeños y la inyección de contraste, requiere un utillaje costoso y un personal especialmente adiestrado en la realización e interpretación del estudio, y requiere el consentimiento paterno.

Diagnóstico microbiológico y diagnóstico molecular

El diagnóstico microbiológico proporciona la identificación y el estudio de la sensibilidad micobacteriana. La rentabilidad del diagnóstico microbiológico es alta en los adultos pero baja en los niños: hasta en el 80% de los casos de TB en los adultos puede ser aislado e identificado el MTB, en tanto que en las muestras de esputo procedentes de los niños la baciloscopia fue positiva en el 1-2% en Saskatchewan; la rentabilidad se incrementa hasta el 30-80% de cultivos positivos si se utilizan los aspirados gástricos obtenidos por la mañana en ayunas^(9,12). Diversos factores influyen en la sensibilidad de los aspirados gástricos para el diagnóstico de la TB infantil, sin olvidar que hay lesiones paucibacilares, la edad, la extensión de la enfermedad y el número de muestras obtenidas. El esputo inducido y el aspirado nasofaríngeo también se han utilizado como muestras clínicas con buen resultado para la confirmación bacteriológica tanto en niños infectados como no infectados con el VIH. Aunque podemos disponer del resultado de la baciloscopia en horas, el resultado del cultivo en medios convencionales suele tardar 8-12 semanas, y utilizando un método de cultivo rápido (radiométrico y no radiométrico) el intervalo de tiempo se reduce a 2-3 semanas (Fig. 1).

Los mayores avances se han producido con la utilización de las técnicas de biología molecular que permiten:

- A: La detección e identificación directa del MTB en muestras clínicas.
- B: Diferenciación rápida de MTB o MNT.
- C: Determinar el origen común de MTB en distintas muestras clínicas y su distribución en la comunidad (Epidemiología Molecular)
- D: Identificar modificaciones genéticas asociadas a resistencias.

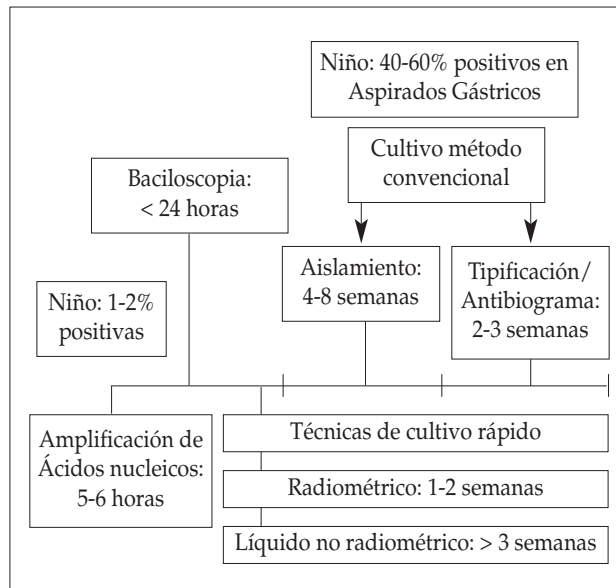


Figura 1. Técnicas de diagnóstico microbiológico, sensibilidad en el niño y tiempo necesario para disponer de resultados.

Detección rápida de MTB en muestras clínicas

Mediante la utilización de las Técnicas de Amplificación de los Ácidos Nucleicos (AAN) en las que se amplifican secuencias de inserción específicas de ácidos nucleicos que pueden ser detectadas mediante el uso de sondas de ácidos nucleicos^(3,9,12,13). Las ventajas es que en pocas horas (7-8 horas) detectan la presencia de ADN o ARN del MTB en la muestra clínica y en teoría pueden detectar la presencia de un bacilo en dicha muestra, ya que se producen millones de copias de la secuencia de AN analizada. En el niño la principal desventaja es la falta de bacilos en la muestra y en relación con la técnica es que pueden producirse falsos negativos (presencia de inhibidores) y falsos positivos (contaminación en el laboratorio) y que requiere un personal especialmente entrenado. Básicamente existen dos sistemas de amplificación que en la práctica tienen una rentabilidad similar y que son el Test Directo de Amplificación de *M tuberculosis* (MTD) que detecta el ARN ribosómico de *M tuberculosis* y el Amplicor (Roche) que utiliza la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para amplificar el ADN micobacteriano, ambas técnicas tienen una rentabilidad similar.

Si las comparamos con los resultados de la bacteriología convencional, la AAN detecta casi el 100% de los casos

con baciloscopia de esputo positiva y el 50% de los que tienen la baciloscopia negativa. En relación con la TB infantil se puede decir que aunque un resultado negativo no excluye en el 100% el diagnóstico de TB, tiene capacidad de detección igual o superior que el cultivo con la ventaja de que se puede disponer de los resultados en pocas horas. Es importante señalar que aunque la sensibilidad es relativamente baja, la especificidad de estos tests es alta de hasta el 95%. En la figura 2 se muestran las recomendaciones del CDC sobre la interpretación de la AAN⁽¹⁴⁾.

Diferenciación de cepas: estudio de la huella genómica de *M. Tuberculosis*.

El tipado genómico de MTB es útil en las siguientes situaciones: 1) investigación de brotes de tuberculosis; 2) evaluación de los estudios de contactos; 3) determinar si un nuevo episodio de TB se debe a una recidiva (mismo bacilo) o a una reinfección (distinto bacilo); y 4) estudio del patrón de transmisión de MTB en la comunidad (epidemiología molecular).

El genoma de *M tuberculosis* contiene un número considerable de secuencias de ADN que se repiten y se distribuyen por todo el genoma⁽¹⁵⁾. El polimorfismo asociado a éstos elementos genéticos se ha utilizado como "marcador" epidemiológico, ya que aunque existe un alto grado de homogeneidad genética dentro del *M tuberculosis complex*, se ha comprobado un alto grado de polimorfismo del ADN asociado a éstos elementos de inserción repetidos. Se han descrito cinco elementos genéticos distintos asociados a cierto grado de diversidad genética de MTB, dos de los cuales son secuencias de inserción (IS): el elemento IS6110 y el IS1081, y las otras tres son secuencias de ADN cortas y repetidas (PGRS, MPTR, DR). La mayoría de estudios utilizan el polimorfismo del tamaño de los fragmentos de restricción (RFLP) asociados a la secuencia de inserción IS6110 con o sin sondas adicionales. Se han establecido normativas para las técnicas de laboratorio y para el análisis informatizado de los datos. Los estudios de diversos países exponen los resultados como "agrupaciones" (clusters) de los aislamientos de MTB, definiéndose una agrupación como dos o más aislamientos con huellas genómicas que son idénticas o muy similares, y se asume que en general la proporción de agrupaciones de aislamientos de una población refleja la magnitud de la transmisión reciente^(16,17).

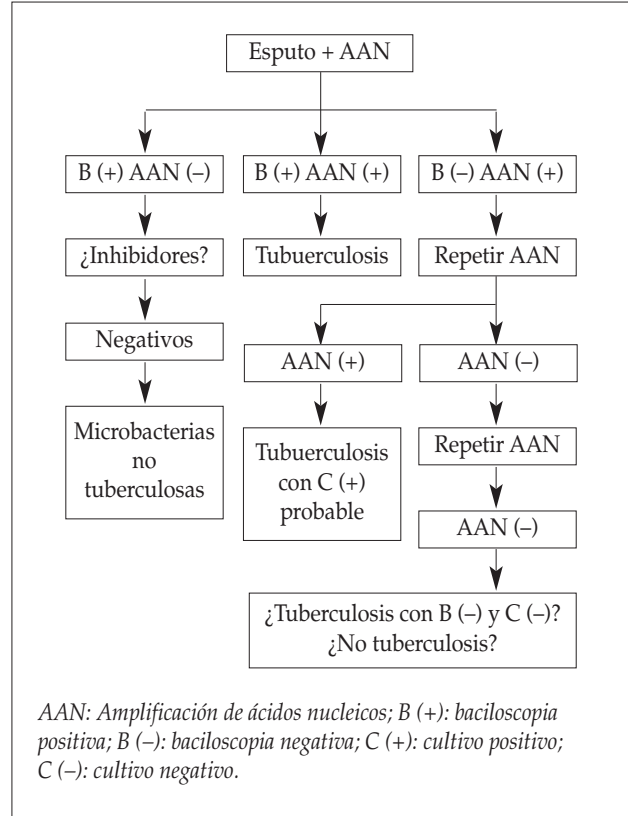


Figura 2. Recomendaciones de los CDC sobre la interpretación de la amplificación de los ácidos nucleicos. Fuente: Referencia n^o 14.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN: QUIMIOTERAPIA PREVENTIVA

Recientemente ha habido un cambio en la terminología utilizada con el objetivo de incrementar la importancia de éstas medidas en la prevención y el control de la TB. Las definiciones actuales son^(6,12):

- Quimioprofilaxis* (anteriormente definido como Quimioprofilaxis Primaria): es el tratamiento preventivo de la infección TB que se prescribe en los individuos tuberculín negativos tras el contacto con un caso de TB.
- Tratamiento de la Infección Tuberculosa (TIT)*: es el tratamiento una vez documentada la existencia de infección TB mediante un PT positiva (o T-Spot-TB o Quantiferon positivos) y ausencia de criterios clínicos y microbiológicos de enfermedad, que anteriormente se denominaba Quimioprofilaxis Secundaria. En algunos normativas, se añade el término "latente": TITL.

TABLA I. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA (TIT) EN FUNCIÓN DEL RESULTADO DE LA PRUEBA DE TUBERCULINA (PT) Y DE SUS CIRCUNSTANCIAS INDIVIDUALES.

Circunstancias individuales	PT (mm)
- No vacunados con BCG	
- Contactes de enfermos, tanto si están vacunados con BCG como si no lo están	
- Convertidores de la PT	≥ 5
- Inmunodeprimidos (cualquier medida de la induración)	
- Reactores, vacunados o no, que presenten necrosis o vesiculación en la zona de la PT, independientemente de la medida que tenga la zona de reacción.	
- Vacunados con BCG que no presenten efecto de empuje	≥ 10
- Vacunados con BCG más de una vez	≥ 15
- Vacunados con BCG con efecto de empuje	≥ 18

La quimioprofilaxis y el tratamiento de la infección TB reciben el nombre de *Quimioterapia Preventiva*.

La pauta de TIT más recomendada es la isoniacida (INH) durante un mínimo de 6 meses y un máximo de 9, cuya eficacia ha sido comprobada en numerosos estudios, y que produce una elevada reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad que puede ser entre el 60 y el 90% si se consigue una buena cumplimentación de todas las dosis^(6,12,18,24,28). En los casos en que se sospecha resistencia a INH, se utiliza la Rifampicina (RMP) durante 4 a 6 meses, con una eficacia similar a la INH. Con el objetivo de acortar la duración del TIT y aumentar la adherencia se han introducido dos pautas cortas con eficacia similar a la de 6-9 meses de INH. La utilización de Isoniacida + Rifampicina durante 3-4 meses es bien tolerada en los niños, y está especialmente indicada en los niños menores de 5 años de edad y en los inmigrantes⁽¹⁹⁾. La asociación de Rifampicina + Pirazinamida durante dos meses es eficaz en los individuos con la coinfección VIH más TB y poco tóxica, pero en los VIH negativos es altamente tóxica; aunque en los niños es bien tolerada, dada su alta toxicidad en adultos se recomienda control de la hepatotoxicidad cada 15 días, lo cual limita su utilización⁽²⁰⁾.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Actualmente el tratamiento de elección de las diferentes localizaciones de la tuberculosis (TB) son los regímenes quimioterápicos de corta duración, en los que combinaciones de 3 o 4 fármacos se administran durante un período de 6 a 9 meses. El tratamiento de la TB es por tanto el más largo de las enfermedades infecciosas debi-

do a las peculiaridades del bacilo de Koch, con el objetivo de curar al paciente, evitar las secuelas y las recidivas de la enfermedad e impedir la aparición de resistencias a los fármacos.

Elección de la pauta adecuada

Los principales organismos internacionales y distintos países a través de sus sociedades correspondientes han emitido normativas sobre ésta cuestión^(21,22). En España destacan la Conferencia de Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis⁽²³⁾, la Sociedad Española de Neumología Pediátrica⁽²⁴⁾ y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁽²⁵⁾.

El tratamiento de la TB en el niño es igual que el de la TB del adulto, adaptando las dosis de los fármacos al peso del pequeño y administrar fármacos asociados y en Observación Directa siempre que sea posible para prevenir la aparición de resistencias a los medicamentos.

Los niños, especialmente los menores de 5 años suelen desarrollar la enfermedad inmediatamente tras la infección primaria. En este grupo de edad (menores de 5 años) existe un alto riesgo de diseminación bacilar, por lo que el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible, en cuanto se sospeche el diagnóstico. Un niño asintomático con una prueba de tuberculina positiva y una radiografía de tórax patológica (infiltrado, adenopatías o infiltrado-atelectasia) debe recibir una quimioterapia. En casos de duda puede administrarse un antibiótico de amplio espectro durante 10 días, si la imagen no se ha modificado, se trata casi con seguridad de una TB.

TABLA II. FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA, DOSIS RECOMENDADA Y EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES.

Fármaco	Dosis diaria (mg/kg/día)	Efectos adversos
Isoniacida (INH)	5 máx. 300 mg/d	Hepatitis, polineuritis, reacciones cutáneas
Rifampicina (RMP)	10 max. 450 mg/d si < 50 kg máx 600 mg/día	Hepatitis (colostasis), síndrome gripal, reacciones cutáneas, trombocitopenia
Pirazinamida (PZ)	20-30 Máx. 2 g/día	Hepatitis, reacciones cutáneas, fotosensibilidad, hiperuricemia
Etambutol (EMB)	25 en la fase inicial, 15 a partir del 2º mes. En menores de 5 años: 15-20	Neuritis óptica, hiperuricemia, reacciones cutáneas
Estreptomina (SM)	15-20 máx. 1000/día Si < 50 kg: máx. 750/día	Ototoxicidad, reacciones cutáneas, nefrotoxicidad, parestesias peribucales

Dado que en muy contadas ocasiones se logra aislar *M. tuberculosis*, el tratamiento debe basarse en el patrón de sensibilidad del caso índice (fuente de infección confirmada). Debe sospecharse TB resistente o multirresistente cuando el caso índice (o el mismo paciente) presenta un fracaso terapéutico o una recidiva, cuando ha recibido monoterapia o monoterapia encubierta y sobre todo cuando procede de países donde existen altas tasas de resistencias, lo que ocurre fundamentalmente en los inmigrantes e hijos de inmigrantes.

Teniendo en cuenta que en España la tasa de resistencias primarias a la isoniacida es inferior al 5%⁽²⁶⁾, la pauta recomendada para el tratamiento inicial es la que utiliza durante seis meses la asociación de Isoniacida (INH) y Rifampicina (RMP), suplementada los dos primeros meses con Pirazinamida (PZ). El tratamiento con cuatro fármacos en la fase intensiva inicial tiene como objeto prevenir el desarrollo de resistencias a la INH, cuando hay una sospecha razonable de INH-resistencia como los niños inmigrantes o hijos de inmigrantes⁽²⁷⁾, en formas clínicas extensas y graves en especial ante la TB tipo adulto que desarrollan algunos niños y adolescentes. Esta pauta consiste en INH + RMP + PZ + Etambutol (EMB) o Estreptomina (SM) diarias durante dos meses, y una fase de continuación con INH + RMP hasta un total de seis meses. La TB extrapulmonar se tratará igual que las formas pulmonares con la excepción de las formas diseminadas y meníngeas en las que el tratamiento se alargará hasta los nueve a doce meses. Cuando

es necesario recurrir a la cuarta droga el EMB puede ser usado incluso en los niños pequeños a una dosis de 15-20 mg/Kg/día. En la tabla II se exponen los fármacos de primera línea y su dosis recomendada.

La pauta óptima de tratamiento de la TB en los niños con infección HIV no se conoce, aunque se utiliza la misma pauta que en el adulto: utilizar al menos tres fármacos; INH+RMP+PZ durante los dos primeros meses, después INH+RMP hasta un total de 9 meses. Algunos autores utilizan sistemáticamente el EMB también durante la fase inicial.

Se define como TB multirresistente (TB-MDR) cuando hay bacilos con resistencias a la isoniacida y a la rifampicina al mismo tiempo; este tipo de TB-MDR apareció durante los años 1.990 en forma de brotes fundamentalmente nosocomiales y asociados al VIH. Durante el año 2.000 la organización "STOP TB" creó un comité para analizar ésta epidemia y encontró muchos casos de enfermos resistentes a casi todas las drogas. Se denomina TB-XDR aquella que es resistente al menos a INH y RMP entre las drogas de primera línea y al menos a tres entre las seis principales drogas de segunda línea^(28, 29).

Existen dudas con relación a los nuevos fármacos anti-tuberculosos, como son los derivados de las rifamicinas (rifabutina y rifapentina) de los que no se conoce la dosis segura para el niño; la utilización de los derivados de las fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino) también está sujeta a restricciones debido a su efecto sobre los huesos y el cartílago de crecimiento y la larga duración del tratamiento, sin

TABLA III. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE EN NIÑOS.

Fármaco	Dosis diaria (mg/kg/día)	Dosis máxima	Actividad antimicrobiana
<i>Aminoglucósidos</i> Estreptomina, Kanamicina o Amikacina, Capreomicina	15-30	1 g	Bactericida (organismos en multiplicación activa)
<i>Fluoroquinolonas</i> Ofloxacina Ciprofloxacina	Adultos: 400 mg/12 horas 500-1.500 mg/12 h.	800 mg 1,5 g	Bactericida débil
<i>Tioamidas</i> Etionamida y Protionamida	15-20 (en 2-3 tomas)	1 g	Bactericida
PAS	200-300 (en 3- tomas)	10 g	Bacteriostático

TABLA IV. REGÍMENES ACONSEJABLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE.

Resistencia a	Fase inicial		Fase mantenimiento		Duración total*
	Drogas	Duración mínima*	Drogas	Duración mínima*	
Isoniacida	RMP + PZ + EMB	2	RMP + EMB	10	12
Rifampicina	INH + EMB + PZ	2	INH + EMB	10	12-15
Etambutol	INH + RMP + PZ	2	INH + RMP	4	6
Isoniacida + Etambutol	RMP + PZ + Fluoroquinolona + Aminoglucósido o Capreomicina o Etionamida	3 - 6	RMP + PZ + Fluoroquinolona	6**	18**
Isoniacida + Rifampicina	PZ + EMB + Fluoroquinolona + Aminoglucósido o capreomicina o PAS	3 - 6	PZ + EMB + Fluoroquinolona o PAS		18**
Isoniacida + Rifampicina + Etambutol	PZ + Fluoroquinolona + Aminoglucósido o capreomicina + 1 ó 2 drogas más (etionamida, o PAS)	3 - 6	PZ + Fluoroquinolona + etionamida o PAS		VIH(-) y no cavitados: 18 m** VIH(+) y cavitarios: 24 m**
Isoniacida + Rifampicina + Piracinamida	EMB + Fluoroquinolona + Aminoglucósido o capreomicina + 1 ó 2 drogas más (etionamida o PAS)	3 - 6	EMB + Fluoroquinolona + etionamida o PAS		id.
Isoniacida + Rifampicina + Etambutol + Piracinamida	Fluoroquinolona + Aminoglucósido o capreomicina + 1, 2 ó 3 drogas de 2ª línea	3 - 6	Fluoroquinolona + 2 ó 3 drogas 2ª línea: etionamida, PAS		id.

* En meses; ** Tras la negativización del esputo.

embargo, en presencia de una TB-MDR, deben ser tenidos en consideración.

En las tablas III y IV exponemos las características de los fármacos de segunda línea y las pautas recomendadas para la TB resistente y MDR, aunque hay que subrayar que

éste grave forma de la enfermedad debe ser tratada por médicos que tengan la suficiente experiencia⁽³⁰⁾. En estos casos, además, el Tratamiento Directamente Observado es obligatorio y altamente recomendado en el resto de enfermos de TB.

TABLA V. DEFINICIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.

Resultado del tratamiento	Definición
Curado	Negativización del cultivo durante la fase de mantenimiento.
Tratamiento completado	Finalización comprobada del tratamiento, pero no existe demostración de la conversión del esputo o negativización del cultivo durante la fase de mantenimiento.
Fracaso	Casos en los que la baciloscopia permanece positiva o se vuelve de nuevo positiva (tras una fase de negativización) a los 5 meses o más de tratamiento.
Muerte	Niño que muere durante el tratamiento, cualquiera que sea la causa de la muerte.
Tratamiento interrumpido o abandonado	Enfermo que no acude a visita o a recoger medicación durante un período de dos meses consecutivos después de una visita.
Transferido	Enfermo que ha sido transferido a otra unidad u hospital y del que no conocemos el resultado del tratamiento.

Fuente: Referencias 4, 21 y 31. Elaboración: propia.

EL SEGUIMIENTO DE LOS ENFERMOS

Tan importante como la prescripción es el seguimiento adecuado cuyos objetivos son: vigilancia de una respuesta clínico-radiológica favorable, vigilancia de la aparición de reacciones tóxicas a los fármacos y vigilancia del cumplimiento del tratamiento hasta su total curación. Se recomienda realizar evaluación de la efectividad del tratamiento cada 14 días durante los dos primeros meses de QT y después mensualmente⁽²¹⁾. La resolución radiológica puede requerir meses y la aparición de fenómenos de epituberculosis (infiltración-atelectasia por la compresión y vaciamiento de adenopatías que se produce en el 30-40% de los casos) no deben modificar el tratamiento: en todo caso puede considerarse la adición de corticosteroides temporalmente^(12,24,27).

Finalmente, el diagnóstico y tratamiento de un caso de TB debe ir seguido de la Declaración Nominal Obligatoria del caso y de la Declaración de alta a los Servicios de Epidemiología según las definiciones de resultado del tratamiento de la Tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1305-1313.
- Starke JR. Childhood tuberculosis: ending the neglect. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 373-374.
- Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 1038-1045.
- WHO, IUATLD, RNTA(KNCV). Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 213-215.
- Alcaide J, Altet MN, Canela J. Epidemiología de la tuberculosis. *An Esp Pediatr* 2000; 58: 449-457.
- Paediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-1201.
- Pai M, Riley LW, Colford JR JM. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2004; 4: 761-776.
- Altet Gómez MN, De souza Galvao ML, Domínguez Benitez J, Latorre Rueda I, Millá Augé C, Jiménez Fuentes MA et al. Diagnóstico de la infección tuberculosa in vitro: alternativas a la prueba de tuberculina. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64 (supl 1): 53-54.
- Eamranond P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 594-603.
- Delacourt Ch, Mamou Mani T, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D, Scheinmann P. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculosis infection. *Arch Dis Child* 1993; 69: 430-432.
- Gómez-Pastrana Durán D, Caro Mateo P, Torronteras Santiago R, Anguita Quesada ML, López Barrio AM, Andrés Martín A, Navarro González J. Tomografía computarizada y reacción en cadena de la polimerasa en la infección tuberculosa de la infancia. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 500-504.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood Pulmonary tuberculosis. Old Wisdom and New Challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1078-1090.
- Schluger NW. Changing Approaches to the Diagnosis of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2020-2024.

14. Centres for Disease Control and Prevention. Update: nucleic acid amplification tests for tuberculosis. *MMWR* 2000; 49: 593-594.
15. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher c, Harris D et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-544.
16. Perkins MD. New diagnostic tools for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: S182-S188.
17. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, García I, Cabrera P et al. Epidemiological Evidence of the Spread of a *Mycobacterium tuberculosis* Strain of the Beijing Genotype on Gran Canaria Island. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1165-1170.
18. Ferebee SH. Controlled Chemoprophylaxis Trials in Tuberculosis. A General Review. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 28-106.
19. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 169-171.
20. Tortajada C, Martínez-Lacasa J, Sánchez F, Jiménez Fuentes A, De Souza ML, García JF, Martínez JA; Caylá JA and the Tuberculosis Prevention Working Group. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicina safe for the treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung dis* 2005; 9: 276-281.
21. Enarson PM, Enarson DA, Gie R. Management of tuberculosis in children in low-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1299-1304.
22. American Thoracic Society/Centres for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 503-562.
23. Grupo de Trabajo sobre tuberculosis del FISS. Consenso Nacional para el Control de la tuberculosis en España. *Med clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
24. Tardio E, Alcaide J y Grupo de Trabajo "tuberculosis Infantil" (Altet MN) de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 89-97.
25. Grupo de Trabajo de la SEPAR: Recomendaciones SEPAR: Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 170-175.
26. Martín-Casabona N. Alcaide F, Coll P, González J., Manterola JM, Salvadó M., Caylá JA y Grupo de Trabajo sobre Resistencias en Tuberculosis. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 493-498.
27. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J. La tuberculosis en niños inmigrantes: dificultades y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62 (Supl 1): 1-5.
28. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006-361.
29. WHO and IUATLD. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with Extensive Resistance to Second-Line Drugs Worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55: 301-305.
30. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Pascual Sánchez MT. Tuberculosis infantil resistente a fármacos. *Pediatría* 2000; 124: 195-212.
31. Veen J, Raviglione M, Rieden HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M, Zalesky R. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Resp J* 1998; 12: 505.

Protocolos de Patología respiratoria

Deficiencia genética de proteínas surfactantes y patología pulmonar

A. BLANCO QUIRÓS

Area de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Valladolid

BIOLOGÍA DE LAS PROTEÍNAS SURFACTANTES (PS)

En el pulmón se sintetizan fosfolípidos y proteínas que de forma conjunta rebajan la tensión superficial alveolar evitando que ocurra una atelectasia al final de la espiración. Aunque los lípidos son los que ejecutan la acción directa sobre la tensión superficial, hay varias proteínas que regulan esa actividad surfactante^(1,2). Entre las proteínas identificadas hasta ahora hay dos glicoproteínas de la familia de las colectinas, denominadas surfactantes A y D (PS-A y PS-D) y otras dos pequeñas proteínas, muy hidrofóbicas, la PS-B y la PS-C, que son las incluidas en los preparados comerciales⁽³⁾. Además, también participan unas moléculas transportadoras denominadas ABCA (ATP-Binding Cassette A). (Fig. 1).

Proteína surfactante A

- **Bioquímica y genética.** La PS-A es la más abundante y, como la PS-D, pertenece a la familia de las colectinas caracterizadas por tener un dominio de tipo colágeno⁽²⁾. Es una molécula muy compleja con 18 cadenas peptídicas enlazadas entre sí en forma helicoidal⁽³⁾. Está codificada por dos genes muy relacionados. Hasta ahora no se comunicó ninguna deficiencia genética de PS-A⁽²⁾.
- **Fisiopatología.** La PS-A se sintetiza principalmente en las células alveolares tipo II, pero en el pulmón fetal también se expresa en tráquea y otras localizaciones respiratorias⁽²⁾. Participa con las restantes PS en la adhesión

de lípidos a la pared alveolar. Es un agente protector del factor surfactante frente a proteasas e inhibidores, por lo que su principal función ocurre en alteraciones y situaciones de agresión⁽³⁾. Es una pieza fundamental de la inmunidad innata local pulmonar. Se ha señalado su actividad de opsonina, favoreciendo la fagocitosis de bacterias y virus, al menos herpes e influenza, y produciendo radicales de oxígeno con capacidad bactericida⁽³⁾.

- **Deficiencia de SP-A.** En ratones carentes de PS-A, y normalidad de las restantes PS, no hay alteraciones respiratorias mecánicas. Es probable que la deficiencia de PS-A repercute más sobre las infecciones que sobre la función respiratoria⁽²⁾.

Proteína surfactante B

- **Genética.** Está codificada por un pequeño gen de unas 2.000 pares de bases (pb) situado en el brazo corto del cromosoma 2 (Fig. 2). Tiene 11 exones y el RNAm definitivo codifica un péptido de 381 aminoácidos que actúa como molécula pre-activa (proPS-B), luego pierde gran parte de su composición hasta adquirir la estructura de la PS-B madura que tiene 79 aminoácidos⁽⁴⁾. Esta molécula activa prácticamente solo conserva la porción codificada por los exones 6 y 7. Se conocen más de una treintena de mutaciones repartidas por todos los exones, excepto el 3, siendo su mecanismo de todos los tipos, mutaciones de lectura errónea, sin sentido, inserciones

Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina Pediatría. C/ Ramón y Cajal, Nº 5. 47005 Valladolid.
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este 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.

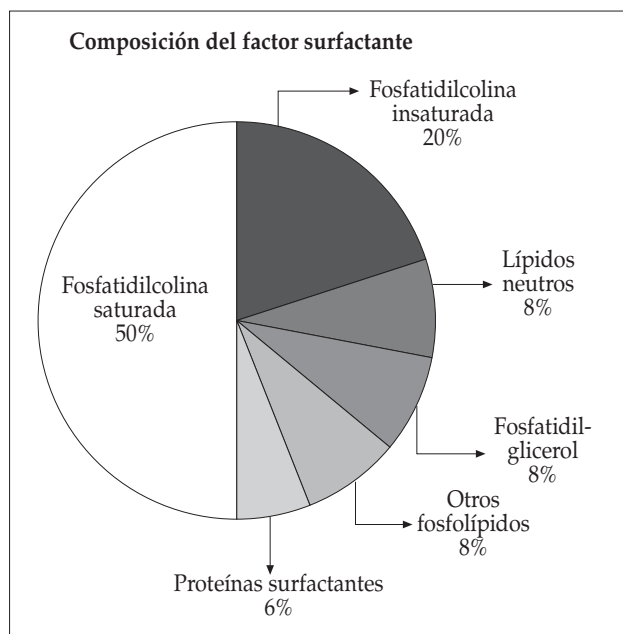


Figura 1. Porcentaje de los distintos componentes del factor surfactante. Las proteínas surfactantes solo suponen un 6%, pero su importancia funcional es muy alta.

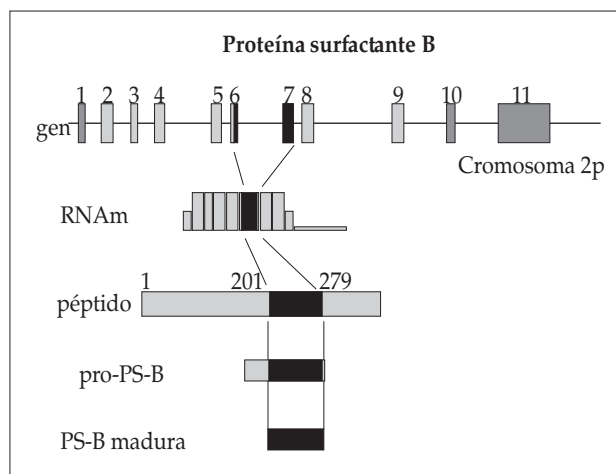


Figura 2. El gen de la PS-B tiene 11 exones, de los que el 11 y parte del 1 y del 10 no son copiados en RNAm. El péptido precursor tiene 381 aminoácidos y por proteólisis se convierte en una pequeña molécula de pro-PS-B. La PS-B madura, de 79 aminoácidos es guardada en los cuerpos lamelares y finalmente eliminada a la interfase aire-líquido de los alveolos donde reacciona con los lípidos formando monocapas y bicapas estables (en negro se señalan los exones que codifican la proteína madura y en punteado los que no se copian en RNAm).

con cambio de marco, etc. Sin embargo, en casi dos tercios de los casos se encuentra la misma mutación (121ins2) que consiste en la eliminación de 1 par de bases y su sustitución por otras 3, o sea inserción de 2 pb en el exon 4, en el lugar que corresponderá al codón 121 del RNAm⁽⁵⁾. Las mutaciones del gen PS-B son raras. En EEUU se calculó que la mutación 121ins2 ocurre en 1/1.000 cromosomas, como supone un 60% de todas las mutaciones y es un proceso recesivo, el resultado es que la deficiencia ocurriría en <1 caso / millón de habitantes. Sin embargo hay diferencias raciales siendo más común en otras zonas, como el norte de Europa.

- **Fisiopatología.** La PS-B aunque también aparece en epitelio bronquiolar no ciliado, sólo alcanza funcionalidad plena en las alveolares de tipo II⁽⁶⁾. Los corticoides son el estímulo más potente conocido, mientras que el ON, la insulina y el TGFb inhiben la síntesis de PS-B⁽⁶⁾. Algunas mutaciones ocasionan la ausencia de PS-B, otras codifican una proPS-B anómala, incapaz de convertirse en PS-B funcionante. En ciertas deficiencias de PS-B hay cantidades anormales de PS-C indicando una relación funcional entre la síntesis de ambas proteínas.

- **Deficiencia de PS-B.** El primer caso de SDR neonatal letal de causa genética precisamente se debió a una deficiencia de PS-B⁽⁷⁾. Para que haya repercusión clínica se precisa la afectación de ambos alelos, por consiguiente el patrón de herencia es autosómico recesivo⁽⁴⁾. En ratones heterocigotos se vieron minusvalías, como peor defensa al trauma oxidativo, lo que no fue comprobado en humanos, aunque los estudios son todavía insuficientes, de momento se continúa aceptando sólo el patrón recesivo. En los neonatos fallecidos las lesiones más comunes son depósito de material eosinofílico PAS-positivo, descamación epitelial, grandes macrófagos con inclusiones lamelares y acúmulo de PS-A y de PS-C⁽⁶⁾.

Proteína surfactante C

- **Genética.** La PS-C está codificada por un gen de unos 3.500 pb con 6 exones, situado en el brazo corto del cromosoma 8, que se transcribe en un RNAm de unos 900 pb⁽⁷⁾ (Fig. 3). La proteína codificada tiene 191 aminoácidos y corresponde a la proPS-C que posteriormente se modifica y se convierte en la forma activa (PS-C) de 34 aminoácidos en los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II⁽⁹⁾.

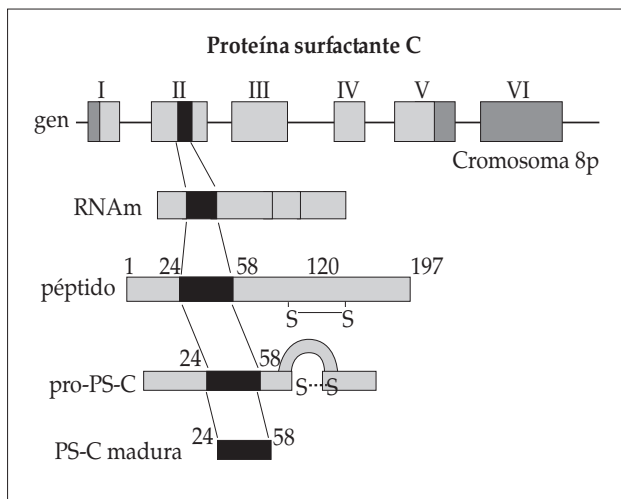


Figura 3. El gen de la PS-C tiene 6 exones de los cuáles el 6 y parte del 1 del 5 no traducen en RNAm. El péptido primitivo contiene 197 aminoácidos y sufre una curvatura helicoidal provocada por enlaces S-S. Finalmente, tras un proceso proteolítico quedará reducido a una PS-C madura de tan solo 34 aminoácidos que corresponden a la primitiva codificación de una porción del exon 2 (en negro se señalan los exones que codifican la proteína madura y en punteado los que no se copian en RNAm).

- **Deficiencia de PS-C.** Los ratones transgénicos sin gen PS-C no desarrollan enfermedad pulmonar neonatal y en la mayoría la alteración aparece en la edad adulta⁽¹⁰⁾. Se publicó un niño con EPI familiar y mutación en el exon 4 con herencia dominante⁽¹¹⁾, algo que también apoyan otros datos. Posteriormente se comunicó otra familia con fibrosis pulmonar y mutación L188Q, siendo muy llamativo la diferente expresividad clínica presentada por individuos que compartían el mismo defecto genético⁽¹²⁾. En algunos enfermos la neumopatía se inicia a continuación de una virasis, sugiriendo un papel decisivo para los desencadenantes ambientales⁽⁵⁾. Es fundamental poder pronto identificar estos factores modificadores y las familias portadoras de anomalías genéticas con susceptibilidad para padecer EPI.
- **Fisiopatología.** Se supone que la ausencia de PS-C madura causa inestabilidad alveolar y con ello atelectasias recurrentes, inflamación y eventual fibrosis, pero hasta ahora solo se comprobó la alteración de la pro-PS-C, sin datos concluyentes sobre los niveles de PS-C, aunque se habla de una influencia genética "negativa-dominante" que acelera la degradación de la pro-PS-C sin ocasión

de madurar a PS-C^(8,9). Otro posible mecanismo de enfermedad, que gana adeptos, es que cualquier de las dos moléculas (pro-PS-C y PS-C) en su anómala expresión estructural se comporten como tóxicos, quizás por su elevada hidrofobia^(4,8,13). Sería un mecanismo lesional parecido al presente en la deficiencia de α -1 antitripsina en el hígado⁽⁵⁾.

- **Ensayos terapéuticos.** Al sospecharse que se trata de una enfermedad causada por depósito de una molécula conformacionalmente anómala se ensayó tratar esta neumopatía con fenilbutirato que rompe las proteínas mal dobladas, como ya se había hecho en la deficiencia de α -1 antitripsina o en la fibrosis quística por depósito de proteína FQ anómala⁽⁵⁾.

Proteína surfactante D

- **Genética.** La PS-D es muy similar a la PS-A, también es una colectina, como la conglutina, la MBL (mannose binding lectin), la colectina-43 o la propia PS-A⁽¹⁴⁾. Consiste en monómeros de 43kD que se unen en tetrámeros y luego en polímeros en forma de cruz⁽³⁾.
- **Fisiopatología.** Al contrario que la PS-A, la PS-D está ampliamente distribuida por los epitelios corporales, pero no solo en el pulmón también en glándulas lacrimales, ovario, útero, estómago, tiroides, corazón o riñón⁽¹⁴⁾.
- **Inmunidad.** Aunque la PS-D interviene en la mecánica respiratoria es una función menos relevante que la antiinfecciosa. Se adhiere a bacterias y virus, promoviendo su opsonización y fagocitosis por macrófagos⁽²⁾. Particularmente se adhiere a *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*. Interviene en las fases precoces de la infección por neumococo. Los ratones transgénicos, sin PS-D son susceptibles de sufrir infecciones neumocócicas respiratorias, neumonías y bacteriemias⁽¹⁴⁾. Es posible que la PS-D, y quizás la PS-A, además de colaborar con los macrófagos, tengan su propia actividad microbicida, aumentando la permeabilidad de la membrana de algunas cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* K12 y *Enterobacter aerogenes*^(15,16). En otro orden de cosas, la PS-D protege al pulmón de la inflamación causada por ciertos polutantes como el ozono (O₃) y por stress oxidativo^(17,18,19) y de la inflamación alérgica^(20,21). La tasa de PS-D en suero es cuantificable, aumentando con el sexo varón, la edad y el tabaquismo y con deter-

minantes genéticos como el polimorfismo Met 11⁽²²⁾. Una característica distintiva es que aumenta en ciertas neumopatías neonatales como SDR, o postnatales como pro-teinosis alveolar pulmonar, fibrosis o neumonitis intersticial, en lugar de disminuir como lo hacen otras PS⁽³⁾.

- **Deficiencia de SP-D.** No se han descrito deficiencias de PS-D en humanos. Los ratones transgénicos sin PS-D no muestran problemas neonatales, pero desarrollan luego enfisema y tienen tendencia a procesos inflamatorios crónicos con aumento de macrófagos alveolares⁽³⁾. La posible participación, primaria o secundaria, de la PS-D en patología pulmonar humana todavía no está suficientemente evaluada

ABCA3 (ATP-Binding cassette A3)

Es una molécula de 1.704 aminoácidos que pertenece a una familia de proteínas transportadoras de diferentes sustancias a través de membranas celulares⁽⁶⁾. Se encuentra en la membrana de los cuerpos lamelares de los neumocitos II (Fig. 4). Está relacionada con otras proteínas implicadas en al menos 14 enfermedades, tales como fibrosis quística, enfermedad de Tangier, ciertas retinitis y anomalías de la queratinización^(4,23). Todos los casos descritos tenían herencia autosómica recesiva. La ausencia de ABCA3 altera el transporte y el metabolismo de las proteínas surfactantes B y C⁽²⁴⁾, por lo que generalmente aparece un SDR neonatal grave, que no responde al tratamiento exógeno, pero también se han descrito mutaciones con EPI de presentación más tardía⁽⁴⁾. En la microscopía electrónica se ven depósitos densos en los cuerpos lamelares.

- **Deficiencia de ABCA3.** Se encontraron mutaciones de ABCA3 en 16/21 recién nacidos con SDR neonatal por deficiencia o anomalías de PS-B y PS-C, pero sin mutación de sus respectivos genes codificantes, lo que indica que la frecuencia de mutaciones de ABCA3 en la patología citada puede que sea bastante considerable^(25,26). En microscopía electrónica los cuerpos lamelares son muy pequeños, lo que sugiere que la ABCA3 participa en su desarrollo estructural⁽⁶⁾. Los hallazgos clínicos y radiológicos, con patrón de vidrio esmerilado, son similares a los habituales en deficiencias de PS-B⁽⁶⁾. Aunque los primeros enfermos publicados fallecieron en el período postnatal, también se describió un caso de supervivencia a los 6 años con una neumonitis intersticial desca-

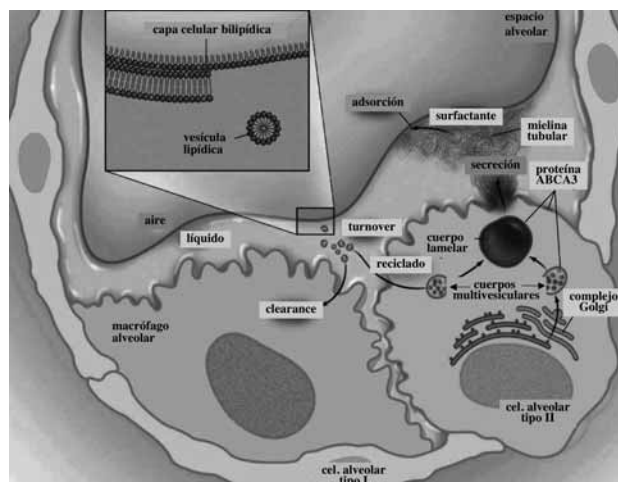


Figura 4. Las proteínas surfactantes (PS) se forman en el complejo de Golgi y son transportadas en cuerpos multivesiculares que se fusionan entre sí para formar los cuerpos lamelares, en su interior las PS, hasta entonces globulares, se hacen tubulares. Para esta modificación estructural se necesita la presencia de PS-A. El ABCA3 se cree que participa en el traslado de las vesículas y proteínas tubulares hacia la interfase aire-líquido del alveolo. El exceso molecular no utilizado es retirado por los macrófagos alveolares (*Modificado de M Hallman*).

mativa⁽⁶⁾. Luego, en un estudio seriado a 195 niños con EPI de etiología desconocida se identificaron 10 portadores de la mutación E292V, frente a ningún en los controles. En tres de ellos se pudo identificar una segunda mutación⁽²⁷⁾. Se cree que hay genotipos, quizás homocigotos para E229V, que presentan SDR neonatal incompatible con la vida, mientras que otras combinaciones genéticas ocasionan formas más leves que llevan a diferentes formas de EPI⁽²⁷⁾.

Deficiencia de ABCA1

En estudios in vitro y en ratones transgénicos se comprobó que la molécula ABCA1 también participa en el transporte y metabolismo de surfactante pulmonar^(28,29). Sin embargo hasta el año 2005 no se había descrito ninguna mutación ABCA1 en patología humana⁽⁶⁾.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI) Y PROTEÍNAS SURFACTANTES (PS)

Aspectos generales y clínicos

La EPI es rara en el niño y la mayoría de la información procede de la patología del adulto^(30,31). No obstante, cada

vez parece más evidente que constituye una entidad diferente de las diferentes neumonías intersticiales del adulto, y se han descrito formas específicas del niño como la glucogenosis pulmonar intersticial o la hiperplasia de células neuro-endocrinas, además de las asociadas a deficiencias de PS⁽⁶⁾. A pesar de su rareza, las formas pediátricas son actualmente objeto de especial atención; se espera que la información de las formas genéticas aporte luz sobre la patogenia de la EPI, que mejore su diagnóstico y que facilite una clasificación más objetiva⁽³²⁾.

- La etiología genética es más común en niños siendo la enfermedad familiar en un 16% de los casos⁽³¹⁾, pero no aparecieron diferencias entre las formas familiares y las esporádicas⁽³³⁾. En un amplio estudio, con 111 familias, se observó la coincidencia de diferentes formas clínicas dentro de la misma familia⁽³⁴⁾, lo que indica que la actual clasificación de las entidades en base histológica es bastante artificial.
- La histología presenta inflamación de alveolos y estructura peri-alveolar, que progresa más o menos rápidamente hacia una fibrosis con gran dificultad para la normal función alveolo-capilar⁽³⁰⁾.
- La clínica suele consistir en tos seca, taquipnea y disnea, con estertores a la auscultación, siempre más acusados en las bases. Cuando el curso empeora aparece hipoxia, cianosis, dedos en palillo de tambor y retraso de crecimiento. La variabilidad clínica y evolutiva es mayor en el niño que en el adulto, lo que dificulta aún más el diagnóstico y la clasificación.
- El diagnóstico es complejo porque se dispone de pruebas de laboratorio útiles, si bien se avanza en el estudio genético. Únicamente las pruebas de imagen ofrecen información sugerente, por lo que la biopsia pulmonar es el principal criterio⁽⁶⁾.
- La clasificación de las neumonías intersticiales se basa en datos procedentes de adultos que posiblemente no se adapten a los niños. Además, se duda si las formas clínicas aceptadas son entidades independientes o diferentes estadios evolutivos de la misma enfermedad⁽³⁰⁾. Entre las formas clínicas idiopáticas del adulto están la neumonía intersticial habitual (NIH), la neumonitis intersticial descamativa (NID), la neumonitis intersticial linfocítica (NIL), la neumonía intersticial de células gigantes y la neumopatía intersticial con bronquiolitis oblite-

rante^(30,35). La NIH, también llamada fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza por depósitos proteicos y membrana hialina, algo que no se describe en la NID. La NIL es frecuente en infección infantil por VIH o en colagenosis, pero también hay formas idiopáticas⁽³¹⁾. En la bronquiolitis obliterante hay una intensa infiltración de mastocitos que quizás cause la peculiar afectación bronquiolar y además un depósito de colesterol en macrófagos e intersticio, que le justifica el nombre de neumonía lipóidea^(30,35).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y deficiencia de PS

- **Fibrosis pulmonar intersticial (FPI).** En una amplia familia de 97 miembros en 5 generaciones, con 6 adultos con FPI o NIH confirmada y 5 probable, y 3 niños con neumonitis intersticial no específica, se encontró asociación con un polimorfismo del exon 5 (L188Q) del gen PS-C⁽¹²⁾. Por el contrario en 133 casos esporádicos de FPI solo 1 presentó una mutación en el gen de PS-C, señalando que las alteraciones de la PS son raras, aunque posibles, en los casos no familiares⁽³⁶⁾. Sin duda la FPI es una entidad compleja y multifactorial de origen genético y no genético. Entre las causas genéticas, es posible que la alteración de la PS-C no sea ni la única, ni siquiera la más común. Entre las potenciales asociaciones de la FPI se incluyen alteraciones genéticas del receptor de IL-1 y TNF α ^(37,38), el receptor del C1⁽³⁹⁾, la convertasa de la angiotensina⁽⁴⁰⁾ o el TGF β ⁽⁴¹⁾. La mutación I73T, la más común del gen PS-C se halló en 7/232 niños con EPI, todos tenían de 3-5 años de edad y el patrón predominante fue el de neumonitis crónica de la infancia⁽⁴²⁾. Lo más llamativo del estudio fue hallar la mutación en dos padres asintomáticos, lo que no es habitual, y que indica las diferencias de penetrancia son mayores de lo que se creía (Tabla I).
- **Proteinosis alveolar pulmonar (PAP).** En algunos niños con neumopatía familiar y mutaciones de PS-B se encontró material granular eosinofílico en los macrófagos alveolares que se identificó como PS-A o pro-PS-C, precisamente esto sucedió en el primer caso descrito⁽⁷⁾. Las lesiones histológicas son parecidas a las propias de adultos afectados de PAP⁽⁴⁾. Sin embargo, el depósito proteico no es un hallazgo constante en la deficiencia hereditaria de

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A MUTACIONES GENÉTICAS.

	PS-B	PS-B parcial	PS-C	ABCA-3
Locus	2p	2p	8p21	16p13.3
Herencia	Recesivo	Recesivo	Dominante / Esporádico	Recesivo
Mutación más frecuente	121ins2		I73T	E292V
Causa	Ausencia PS-B	Disminución PS-B	Pro PS-C anormal PS-C madura disminuida	Desconocido
Edad de inicio	Neonatal	Neonatal	Variable	Neonatal / <3 m.*
Clínica	Distrés neonatal	Variable Distrés neonatal Hipertensión pulmonar	Taquipnea, cianosis Retraso crecimiento	Taquipnea, cianosis Retraso crecimiento
Diagnóstico	Proteinosis alveolar SDR	Fibrosis pulmonar SDR	Proteinosis alveolar NCI, NID, NII	Proteinosis alveolar NID, NIH
Histología	*Material eosinófilico alveolar *Acúmulo de PS-A y de pro PS-C	*Depósito proteico extracelular *Macrófagos atípicos *Displasia epitelial *Fibrosis intersticial	*Hiperplasia cel. II *Acúmulo de macrófagos espumosos *Depósitos proteico *Engrosamiento intersticial *Fibrosis pulmonar	*Hiperplasia cel. II *Acúmulo de macrófagos espumosos *Depósitos proteico *Engrosamiento intersticial *Fibrosis pulmonar
Microsc. electrónica	*Abundantes C. lamelares y vesículas *Macrófagos grandes con múltiples gránulos y C- lamelares		*Cuerpos lamelares normales	*C. lamelares pequeños con depósitos electrón -densos

SDR: Síndrome de Distrés Respiratorio Neonatal; NCI: Neumopatía crónica infantil; NID: Neumonía intersticial descamativa; NII: Neumonitis intersticial inespecífica; NIH: Neumonitis intersticial habitual.

PS-B y estas dos situaciones no deben considerarse unitariamente. Fisiopatológicamente, el depósito proteico se debe a un fallo en su eliminación, algo que podría depender de múltiples causas; del propio material anómalo, o de la función de los macrófagos, tanto si es celular como si fallan las citoquinas (IL-3 o IL-5 ó GM-CSF)

- **Marcadores de actividad.** El diagnóstico y la valoración evolutiva de las distintas formas de EPI es complejo y se basa principalmente en la biopsia. Por ello se buscan biomarcadores con suficiente especificidad y sensibilidad para ser incorporados a la rutina clínica⁽⁴³⁾. Recientemente se hizo una revisión de todos los ensayos hasta ahora⁽⁴⁴⁾. Los más experimentados son la PS-A, PS-D y la KL-6 (Krebs von den Lungen-6) que es una molécula asociada a la mucina. Varios grupos coinciden en señalar que los niveles de PS-D, tanto en suero como en lavado broncoalveolar, ofrecen un valor pronóstico mayor que la KL-6, y ésta mayor que la PS-A y que las

citoquinas séricas^(44,45,46), aunque debe remarcar que la utilidad de cada uno de los marcadores varía según se aplique al diagnóstico, correlación con la histología, pronóstico, etc. Por lo que seguramente sea necesario utilizar varios conjuntamente. Similares resultados fueron corroborados en un estudio realizado específicamente en niños con EPI⁽⁴⁷⁾ (Tablas II y III).

OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS A DEFICIENCIA DE PS

Síndrome de distrés respiratorio (SDR) del recién nacido

Los niveles de PS-B aumentan en el líquido amniótico con la edad de gestación. La PS-B y la PS-C están disminuidas en líquido traqueal de recién nacidos con SDR, aunque hay dificultad para distinguir esta segunda proteína. El carácter altamente hidrofóbico de la PS-C dificulta la reacción antígeno-anticuerpo y por ello el uso de técnicas inmu-

TABLA II. RELACIÓN DE BIOMARCADORES SÉRICOS ENSAYADOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI).

I. Proteínas específicas del epitelio pulmonar	
-	Proteínas surfactantes
	PS-A (proteína surfactante-A)
	PS-D (proteína surfactante-D)
-	Antígenos asociados a la mucina
	KL-6 (Krebs von den Lugen-6)/mucina
-	Proteínas de células clara
	CC16 (Clara-cell protein)
-	Otras proteínas epiteliales
	CK-19 (Cytokeratin fragment - 19)
	Ca 19-9 (Carbohydrate antigen Sialyl Lewis a)
	SLX (Carbohydrate antigen Sialyl Lewis X)
II. Citoquinas y otras moléculas no locales	
-	Citoquinas y quimoquinas
	MCP-I (Monocyte chemoattractant protein-I)
	MIP-1a (Monocyte inflammatory protein-1a)
	ITAC / CXCL-II (Interferon-inducible T cell chemoattractant)
	TNF (Factor de necrosis tumoral)
-	Enzimas antioxidantes y péptidos de colágeno
	Glutacion
	Péptido procolágeno tipo-III
-	Marcadores de activación de cel. T
	IL2-Rs
-	Marcadores de actividad de macrófagos
	ACE (Angiotensin converting enzyme)
	Neopterin
	beta-glucuronidasa
	LDH (Lactato dehidrogenasa)

nitarias⁽⁵⁾. En el pulmón de los enfermos se detecta PS-B en tasas del 5-10% de las hallada en controles, calculándose que el límite crítico para ocasionar lesiones está en el 20-25%⁽⁶⁾.

En el SDR las mutaciones del gen PS-B son las mejor estudiadas. Se calcula que el 10% de los recién nacidos a término con distrés respiratorio inexplicado son portadores de una genopatía PS-B⁽¹⁾. La deficiencia de PS-B habitualmente causa una neumopatía difusa en recién nacidos a término que simula, clínica y radiológicamente, un típico SDR del prematuro⁽⁴⁾. La evolución suele ser rápida y fatal. El motivo de la falta de respuesta al tratamiento con surfactante exógeno o con corticoides no está clara. Se barajan varias causas, quizás porque sea necesaria la presencia de precursores (pro-PS-B), por efecto negativo del acúmulo de PS-C aberrante o por una alteración del reciclado de la PS-B⁽⁶⁾. El tratamiento con corticoides y factor surfactante puede conseguir mejorías transitorias y retrasar el desenlace, pero la única solución definitiva es el trasplante pulmonar⁽⁹⁾.

Las deficiencias importantes o completas de PS-B originan un SDR intratable, pero hay formas menores con distrés neonatal transitorio⁽⁴⁸⁾. Se han publicado formas más benignas sin que todavía se conozca si hay factores ambientales capaces de modificar la expresión genética⁽⁴⁹⁾. Cada vez es más aceptada la existencia de deficiencias parciales de PS-B, hasta ahora se han descrito unos 4 casos con diferentes mutaciones y aunque el fenotipo fue menos agresivo, solo uno sobrevive a los 3 años de edad, sin trasplante⁽⁶⁾.

La I73T es la mutación más común pero en España se comunicaron dos hermanos portadores de una nueva (P115L) en el exon 4⁽⁵⁰⁾. Con independencia de las mutaciones que causan deficiencia completa, se piensa que también hay polimorfismos menores que entrañan susceptibilidad o protección para el SDR. Quizás esta hipótesis está mejor establecida para el gen de PS-A^(51,52). Se sugirió que polimorfismos del gen PS-B que alteran la glicosilación de la pro-PS-B causen SDR más grave⁽⁵³⁾, y aunque no se probó,

TABLA III. COMPARACIÓN DE LA UTILIDAD DE MARCADORES SÉRICOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI).

Utilidad clínica	Biomarcador						
	KL-6	PS-A	PS-D	CC16	IL-2Rs	ACE	TNFa
Diagnóstico de enfermedad pulmonar	(++)	(++)	(++)	(+)	N.E.	(++)	(++)
Coincidencia con la histología	(+/-)	(+)	(+/-)	N.E.	(+)	(+)	(+)
Correlación con la gravedad	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)
Predicción de la respuesta terapéutica	(+)	(+/-)	(+/-)	N.E.	N.E.	(+/-)	N.E.
Predicción de evolución fatal	(+)	(+/-)	(+)	(+/-)	(+)	(+/-)	(+/-)

N.E.: No ensayado; (++): utilidad elevada; (+): utilidad moderada; (+/-): utilidad baja. (Tzouveleki y col. 2005).

sí lo fue recientemente, la “asociación de protección” o la “asociación de riesgo” con ciertos haplotipos del gen PS-B⁽⁵⁴⁾. Son datos que deben confirmarse en estudios multicéntricos, con muestras más numerosas y genéticamente más amplias.

La aparición de un SDR en un prematuro depende en gran manera del grado de inmadurez pulmonar, pero también participan más factores, entre ellos los genéticos, por lo que su estudio podría utilizarse para identificar subgrupos de riesgo o con mayor dificultad a la terapéutica sustitutiva⁽⁵⁴⁾. También podría explicar la incidencia familiar de algunos casos.

Bronquiolitis por VSR

En el gen PS-C, se compararon los polimorfismos Asn138Thr y Asn186Ser en pacientes con bronquiolitis grave y en asmáticos. No hubo diferencia con los controles al estudiar estos polimorfismos por separado, pero sí las había al estudiar los haplotipos. Lo más llamativo, y no explicado, es que la significación resultó inversa para el asma y para la bronquiolitis, dos entidades que suele aceptarse que se asocian entre sí⁽⁵⁵⁾.

En el gen de la PS-D, se halló asociación entre bronquiolitis y un polimorfismo en Met11Thr. La homocigosis para Met 11 era más frecuente en los niños con bronquiolitis grave que en los controles, y además tenían niveles superiores de PS-D en suero⁽⁵⁶⁾.

Asma

Se ha afirmado que el factor surfactante desempeña un cierto papel en la fisiopatología del asma⁽⁵⁷⁾. Parece comprobado el papel protector de la PS-D tanto en el asma alérgico como en la inflamación por polutantes, al menos en ratones carentes de PS-D se comprobó una desviación Th2 e inflamación eosinofílica⁽²¹⁾ y una mayor susceptibilidad a la aspergilosis que era reversible con la administración de PS-D exógena, hallazgo que abre nuevas perspectivas terapéuticas para la alergia respiratoria⁽²⁰⁾.

Otitis media aguda (OMA)

La PS-A tiene una importante función en la inmunidad innata y además de la síntesis alveolar, se produce en la trompa de Eustaquio. Se encontraron diferencias en genotipos y en haplotipos en 147 niños con otitis media recu-

rrente, comparado a controles con otitis agudas aisladas o con niños sanos⁽⁵⁸⁾. Particularmente, la PS-A se une in vitro a *Streptococcus pneumoniae* y a *Haemophilus influenzae*, facilitando su fagocitosis⁽⁵⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2003; 347:2141-2148.
- Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol* 2001; 28: 655-669.
- Curley AE, Halliday HL. The present status of exogenous surfactant for the newborn. *Early Human Development* 2001; 61: 67-83.
- Whitsett JA. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 (Supl 1):S240-S242.
- Nogee LM. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu Rev Physiol* 2004; 66:601-23.
- Hartl D, Griese M. Interstitial lung disease in children - genetic background and associated phenotypes. *Respir Res* 2005; 6:32.
- Nogee LM, deMello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report – Deficiency of pulmonary surfactant protein-B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406-410.
- Beers MF, Mulugeta S. Surfactant protein C biosynthesis and its emerging role in conformational lung disease. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:663-96.
- Nogee LM. Genetics of pediatric interstitial lung disease. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:287-292.
- Glasser SW, Burhans MS, Korfhagen TR, Na CL, Sly PD et al. Altered stability of pulmonary surfactant in SP-C deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6366-71.
- Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344:573-579.
- Thomas AQ, Lane K, Phillips J, Prince M, Markin C, Speer M et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial Pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in the kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1322-28.
- Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:345-349.
- Jounblat R, Clark H, Eggleton P, Hawgood S, Andrew PW, Kadioglu A. The role of surfactant protein D in the colonisation of the respiratory tract and onset of bacteraemia during pneumococcal pneumonia. *Respir Res* 2005; 6:126-138.
- Wu H, Kuzmenko A, Wan S, Schaffer L, Weiss A, Fisher JH, et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of gram-negative

- bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest* 2003; 111:589-1602.
16. Kuzmenko AI, Wu H, Wan S, McCormack FX. Surfactant protein A is a principal and oxidation-sensitive microbial permeabilizing factor in the alveolar lining fluid. *J Biol Chem* 2005; 280:25913-9.
 17. Kierstein S, Poulain FR, Cao Y, Grous M, Mathias R, Kierstein G, et al. Susceptibility to ozone-induced airway inflammation is associated with decreased levels of surfactant protein D. *Respir Res* 2006; 7:85-94.
 18. Crouch EC. Surfactant protein-D and pulmonary host defense. *Respir Res* 2000; 1:93-108.
 19. Finkelstein JN, Johnston CJ. Enhanced sensitivity of the postnatal lung to environmental insults and oxidant stress. *Pediatrics* 2004; 113 (supl.4):1092-1096.
 20. Madan T, Reid KB, Singh M, Sarma PU, Kishore U. Susceptibility of mice genetically deficient in the surfactant protein (SP)-A or SP-D gene to pulmonary hypersensitivity induced by antigens and allergens of *Aspergillus fumigatus*. *J Immunol* 2005; 174:6943-54.
 21. Haczku A, Cao Y, Vass G, Kierstein S, Nath P, Atochina-Vasserman EN, et al. IL-4 and IL-13 form a negative feedback circuit with surfactant protein-D in the allergic airway response. *J Immunol* 2006; 176:3557-65.
 22. Sorensen GL, Hjelmberg JB, Kyvik KO, Fenger M, Hoj A, Bendixen C, Sorensen TI, Holmskov U. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290:L1010-7.
 23. Piehler AP, Wenzel JJ, Olstad OK, Haug KBF, Kierulf P, Kaminski WE. The human ortholog of the rodent testis-specific ABC transporter *Abca17* is a ubiquitously expressed pseudogene (*ABCA17P*) and shares a common 5' end with *ABCA3*. *BMC Molecular Biology* 2006; 7:28-39.
 24. Brasch F, Schimanski S, Muhlfeld C, Barlage S, Langmann T, Aslanidic C, et al. Alteration of the pulmonary surfactant system in full-term infants with hereditary *ABCA3* deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 571-580.
 25. Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. *ABCA3* gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004; 350: 1296-03
 26. Garmany TH, Moxley MA, White FV, Dean M, Hull WM, Whitsett JA, Noguee LM, Hamvas A. Surfactant composition and function in patients with *ABCA3* mutations. *Pediatr Res* 2006; 59:801-5.
 27. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Noguee LM. *ABCA3* mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1026-1031.
 28. Zhou JM, You Y, Ryan AJ, Mallampalli RK. Upregulation of surfactant synthesis triggers *ABCA1*-mediated basolateral phospholipid efflux. *J Lipid Res* 2004; 45; 1758-67.
 29. Bates SR, Tao JQ, Collins HL, Francone OL, Rothblat GH. Pulmonary abnormalities due to *ABCA1* deficiency in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:L980-L989.
 30. Sánchez Madriñán AO. Enfermedad pulmonar intersticial en pediatría. En: Reyes, Aristizábal, Leal, *Neumología Pediátrica*. Ed. Panamericana 2001; pag 419-431.
 31. Dinwiddie R. Enfermedad pulmonar intersticial en niños. En: N Cobos y EG Pérez-Yarza, *Tratado de Neumología Infantil*. Ed. Ergón (Madrid) 2003; pag. 731-735.
 32. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:345-9.
 33. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Lymp JF, Tazelaar HD, Limper AH. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005; 127: 2034-2041.
 34. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172: 1146-1152.
 35. Beers MH, Berkow R. *Neumopatías intersticiales idiopáticas*. El Manual Merck. Elsevier 10ª ed (esp) 1999; pag 637-642.
 36. Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, Womble KE, Dawson EP, Lane KB, et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59:977-80.
 37. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 755-758.
 38. Riha RL, Yang IA, Rabnott GC, Tunnicliffe AM, Fong KM, Zimmerman PV. Cytokine gene polymorphisms in idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med J* 2004; 34: 126-129.
 39. Zorzetto M, Ferrarotti I, Trisolini N, Agli LL, Scabini R, Novo M, et al. Complement receptor 1 gene polymorphisms are associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168; 330-334.
 40. Morrison CD, Papp AC, Hejmanowski AQ, Addis VM, Prior TW. Increased D allele frequency of the angiotensin-converting enzyme gene in pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 2001; 32:521-528.
 41. Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario Ancochea J, Morell F, Ruiz-Manzano J, Rodríguez-Arias JM, et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 431-435.
 42. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, Deutsch G, Noguee LM. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr* 2005; 146:370-375.
 43. Inoue Y, Nakata K, Arai T, Tazawa R, Hamano E, Nukiwa T, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology* 2006; 11 Supl:555-60.

44. Tzouvelekis A, Kouliatsis G, Anevlavis S, Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res* 2005; 6:78-102.
45. Takahashi H, Shiratori M, Kanai A, Chiba H, Kuroki Y, Abe S. Monitoring markers of disease activity for interstitial lung diseases with serum surfactant proteins A and D. *Respirology* 2006; 11 Supl: S51-5.
46. Daimon T, Tajima S, Oshikawa K, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y. KL-6 and surfactant proteins A and D in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 2005; 44:811-817.
47. Al-Salmi QA, Walter JN, Colasurdo GN, Sockrider MM, Smith EO, Takahashi H, Fan LL. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in pediatric interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127:403-7.
48. Tredano M, Griese M, de Blic J, Lorant T, Houdayer C, Schumacher S, et al. Analysis of 40 sporadic or familial neonatal and pediatric cases with severe unexplained respiratory distress: relationship to SFTPB. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 324-339.
49. Dunbar AE, Wert SE, Ikegami M et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res* 2000; 48:275-282.
50. Alzina de Aguilar V, Gaboli M, Bastero Minon P, Romero Montero A, de Alava E. Fallo respiratorio neonatal asociado con mutación en el gen de la proteína de surfactante C. *An Pediatr* 2005; 62:210-4.
51. Ramet M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finish population. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1569-1579.
52. Haataja R, Ramet M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A, and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Gen* 2000; 9: 2751-2760.
53. Wang G, Christensen ND, Wigdahl B, Guttentag SH, Floros J. Differences in N-linked glycosylation between human surfactant protein-B variants of the C or T allele at the single-nucleotide polymorphism at position 1580: implications for disease. *Biochem J* 2003; 369:179-184.
54. Floros J, Thomas NJ, Liu W, Papagaroufalis C, Xanthou M, Pereira S, et al. Family-based association tests suggest linkage between surfactant protein B (SP-B) (and flanking region) and respiratory distress syndrome (RDS): SP-B haplotypes and alleles from SP-B-linked loci are risk factors for RDS. *Pediatr Res* 2006; 59:616-21.
55. Puthothu B, Krueger M, Heinze J, Forster J, Heinzmann A. Haplotypes of surfactant protein C are associated with common paediatric lung diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:572-7.
56. Lahti M, Lofgren J, Marttila R, Renko M, Klaavuniemi T, Haataja R, Ramet M, Hallman M. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Ped Res* 2002; 51:696-699.
57. Hohlfeld JM. The role of surfactant in asthma. *Resp Res* 2002; 3:4
58. Ramet M, Lofgren J, Alho O-P, Hallman M. Surfactant protein-A gene locus associated with recurrent otitis media. *J Pediatr* 2001; 138:266-168.
59. Tino MJ, Wright JR. Surfactant protein A stimulates phagocytosis of specific pulmonary pathogens by alveolar macrophages. *Am J Physiol* 1996; 270: 677-688.

Protocolos de Patología respiratoria

Utilización de la medición de la función pulmonar en lactantes. Indicaciones

J.R. FERNÁNDEZ LORENZO

Departamento de Pediatría. Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela

INTRODUCCIÓN

La enfermedad obstructiva pulmonar es una complicación importante que con frecuencia se presenta en los recién nacidos pretérmino, y en general se asocia a la combinación de inmadurez pulmonar, terapia con oxígeno y soporte ventilatorio. Esto es una complicación frecuente en los pretérminos con distres respiratorio severo.

El concepto de enfermedad pulmonar crónica ha cambiado a lo largo de los años, desde la definición clásica, que incluía todos los recién nacidos que necesitaban oxígeno suplementario a los 28 días de vida postnatal y tenían alteraciones radiológicas compatibles con los criterios descritos por Northway, hasta la actualidad en que se han planteado nuevas definiciones de displasia broncopulmonar y o enfermedad pulmonar crónica, en el momento actual se incluiría en este concepto a todos los recién nacidos de menos de 32 semanas de edad gestacional, que necesitan terapéutica con oxígeno a las 36 semanas de edad postconcepcional o a los recién nacidos con más de 32 semanas de edad gestacional, que los 56 días de vida necesitan que se le administre oxígeno.

En cualquier caso en esta era postsurfactante artificial las formas severas de displasia broncopulmonar, están siendo remplazadas por formas menos severas que se observan e prematuros más pequeños que sobreviven después de estar sometidos a soporte respiratorio con ventilación mecánica⁽²²⁾.

La enfermedad respiratoria en el recién nacido esta dominada por enfermedad en la periferia pulmonar e interrupción en el desarrollo acinar⁽²³⁾. En la enfermedad pulmonar crónica se reflejan cambios funcionales y estructurales por lo tanto se producen alteraciones en el pulmón y en su desarrollo.

Un hecho destacable que se ha observado, es que pretérminos sin enfermedad pulmonar respiratoria significativa al nacimiento, tienen reducida la función pulmonar cuando son examinados a partir del mes de vida; esto sugiere, que la prematuridad como factor único puede ir asociada a un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica y por lo tanto de una persistente enfermedad obstructiva^(4,5), es necesario nuevos estudios con muestras poblaciones más amplias, que confirmen este hecho o que identifiquen si existen otros factores de riesgo asociados.

Evaluar el impacto del parto pretérmino y de la enfermedad pulmonar crónica en el pulmón y en el desarrollo de las vías aéreas es esencial para conocer el desarrollo de estas estructuras y las alteraciones en su función⁽¹⁷⁾.

Hasta hace unos años era difícil conseguir una información comprensible o foto de la función pulmonar en el neonato y en el lactante pequeño. En el pasado los resultados obtenidos estaban muy influenciados por las características de los aparatos utilizados, los métodos utilizados para la recogida de datos o por el tipo análisis de los resultados que se hacía, lo que dificultaba la comparación de los resultados aportados por diferentes autores.

Correspondencia: J.R. Fernández Lorenzo. Servicio de Neonatología. Hospital Xeral de Galicia. Travesía da Choupana, s/n. 15706-Santiago de Compostela. A Coruña. *Correo electrónico:* pdjrfelo@usc.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.

Este problema ha sido resuelto por la *European Respiratory Society and the American Thoracic Society* que han definido los estándares para los test de función pulmonar en los niños y publicado unas recomendaciones para las características de los aparatos que se utilicen para realizar las mediciones de la función pulmonar.

En niños mayores y en adultos se valora la función respiratoria por medición del flujo-volumen espiratorio máximo y los volúmenes pulmonares fraccionados con técnicas de pletismografía corporal y compresión torácica que requieren colaboración de los pacientes⁽²⁾.

En niños menores de 2 años, esta valoración no era posible hasta hace pocos años; en la actualidad se cuenta con una serie de técnicas que son utilizables en lactantes y recién nacidos, dado que son realizables con una mínima cooperación de los niños o bajo leve sedación.

Hemos asistido en los últimos años a la incorporación en las unidades de intensivivos neonatales y pediátricas de diferentes aparatos de ventilación mecánica, que incluyen sistema valoración de los parámetros de función pulmonar. Los sistemas de ventilación mecánica con neumotacógrafos incorporados han permitido medir durante la ventilación, el volumen tidal, el volumen minuto, las resistencias pulmonares y la elasticidad dinámica, pero los valores obtenidos de parámetros de función pulmonar tienen grandes limitaciones, es imposible diferenciar si los cambios en la función pulmonar que se detectan, son secundarios a la propia patología pulmonar o al tipo y o cambios en al modalidad ventilatoria que establecen durante el tratamiento estos niños. Es de esperar que en un futuro el desarrollo tecnológico, nos facilite sistemas con técnicas de medición por oscilografía o por tomografía por impedancia que nos permitirán una valoración más real de la función pulmonar, en estas situaciones clínicas.

Hay una serie de enfermedades respiratorias en la edad del recién nacido y el lactante que se beneficiaran de la utilización de estas técnicas para definir el grado de afectación

TABLA I. INDICACIONES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LACTANTES.

- Detección precoz de grupos de riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar
- Identificación de daño pulmonar secundario soporte ventilatorio (oxígeno, ventilación mecánica)
- Enfermedad pulmonar crónica neonatal, bronquiolitis, obstrucción bronquial recurrente, fibrosis quística.
- Determinación del tipo y gravedad del defecto pulmonar (cirugía)
- Valoración de la eficacia del tratamiento y su respuesta evolutiva
- Control evolutivo del desarrollo y crecimiento pulmonar
- Estudios poblaciones de investigación

funcional respiratoria que tienen, la respuesta a los diferentes tratamiento utilizados y de un seguimiento evolutivo más correcto (Tabla I).

MEDICIÓN DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS O MECANISMOS RESPIRATORIOS

En general las propiedades del sistema respiratorio son valoradas usando técnicas pasivas y dinámicas, estas mediciones se expresan mediante la elasticidad pulmonar y las resistencias pulmonares; dependiendo de la presión medida para su cálculo, hablaremos de elasticidad o compliance pulmonar o elasticidad o compliance del sistema respiratorio (C_L o Crs)⁽¹⁷⁾.

Las resistencias pulmonares pueden ser medidas por diferentes técnicas. El término *resistencia de la vía aérea*, debe ser reservado para técnicas que usen la pletismografía, (que recoge los cambios en la presión alveolar durante el flujo aéreo), y no debe ser utilizado para describir las *resistencias pulmonares* (tejidos pulmonares más vía aérea), que se calculan mediante los cambios en la presión transpulmonar (manometría esofágica), ni las *resistencias respiratorias*, medidas por cambios en la presión de apertura de la vía aérea (técnicas de interrupción)⁽²¹⁾ (Tabla II).

TABLA II. PRUEBAS DE FUNCIÓN EN EL LACTANTE.

Medición Capacidad Residual Funcional (FRC)	→	Dilución de gas (He, SF6).Pletismografía
Técnicas valoración propiedades mecánicas	→	Pletismografía. Oclusión simple o múltiple. Oscilometría. Análisis de volumen corriente
Medición función respiratoria	→	Técnicas espiración forzada con o sin insuflación previa
Valoración inflamación pulmonar	→	Óxido nítrico exhalado
Técnicas broncodinámicas	→	Test de broncodilatación.Test de bronconstricción

TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE LOS MECANISMOS RESPIRATORIOS

Pletismografía corporal

Estos aparatos permiten realizar determinaciones rápidas y fiables de la capacidad residual funcional (FRC) y de las resistencias de la vía aérea (Raw), que es un parámetro que permite valorar la obstrucción de las vías aéreas, esta medición se realiza rutinariamente durante la determinación de los volúmenes pulmonares.

Es una técnica que se considera el "estándar de oro" para la monitorización de la función pulmonar; pero que presenta una serie de inconvenientes: es un equipo muy caro, pesado, de difícil traslado y de complicada aplicación en niños muy pequeños, (no está validado para utilizar en niños de < 3 kg). Además, las condiciones de trabajo en cuanto a temperatura y humedad del gas respirado, deben ser muy estables y requieren un personal bien adiestrado, lo que limita su uso a centros especializados.

Técnicas oclusión

Estas técnicas de múltiple o simple oclusión permiten valorar los mecanismos pasivos del sistema respiratorio con el niño en respiración espontánea. En la oclusión simple la vía aérea se ocluye en final de la inspiración, lo que provoca el reflejo de inflación de Hering Breuer, lo que permite medir en ausencia de actividad muscular. Lo que permiten medir compliance o elasticidad estática respiratoria, resistencias respiratorias y tiempo constante⁽¹⁸⁾.

En niños por debajo de 2 años es necesario realizar sedición. Deben realizar al menos entre 5-9 medidas, expresando el valor como la media.

Para considerar una medida como valorable debe darse las siguientes condiciones:

- No debe haber pérdidas alrededor de la mascarilla o pieza bucal
- No deben producirse movimientos respiratorios bruscos que incrementen la presión durante ni después de la oclusión.
- Ausencia de flujo a través del neumotacógrafo durante la oclusión

Los valores de la Crs (compliance estática) obtenidos por técnicas de oclusión simple o múltiple, son menores que los publicados por Sharp⁽⁷⁾ y están en concordancia con lo publicado por Fletcher, que encontró un incremento del volumen

tidal y secundariamente de la Crs.⁽⁸⁾ en niños anestesiados, y que la compliance específica del sistema respiratorio disminuye con la edad y el incremento de la longitud corporal⁽⁶⁾.

Técnica de oscilación forzada

La técnica de la oscilación forzada nos permite evaluar la resistencia mecánica del sistema respiratorio (Rrs), durante la respiración espontánea.

La técnica de valoración de función pulmonar por oscilación forzada, tiene una serie de ventajas a la hora de su utilización:

- Requiere una cooperación mínima del paciente,
- Se puede realizar con el paciente dormido,
- No es necesario provocar especiales maniobras respiratorias,
- No modifica el tono muscular de la vía aérea
- Identifica a bajas frecuencias los componentes obstructivos pulmonares
- Es una técnica realizable para valoración de la hiperactividad bronquial

Uno de los inconvenientes de esta técnica es que no permite identificar el componente restrictivo del pulmón si existe y como todas las técnicas que miden resistencias en lactantes, las medidas incluyen la resistencia nasal y esta resistencia puede incrementarse de manera importante cuando hay congestión nasal.

Se ha demostrado como una técnica más sensible que la espirometría, lo que la convierte en más adecuada para estudios epidemiológicos⁽¹²⁾. En niños con enfermedad pulmonar crónica secundaria a prematuridad valorados a los 6 años de edad con el parámetro de las Resistencias respiratorias (Rrs), la técnica de oscilación forzada, fue muy sensible a la hora de discriminar a los niños con o sin enfermedad pulmonar crónica⁽¹³⁾. Esta técnica ha demostrado también su fiabilidad en niños con bronquiolitis, para optimizar la ventilación mecánica; conjuntamente con la FRC, sea utilizado como sistema de cribado en el periodo neonatal identificando a aquellos niños con riesgo de presentar en su desarrollo tardíamente trastornos de sibilancias⁽¹²⁾. En un futuro probablemente se puede desarrollar sistemas que permitan su utilización para monitorización de la ventilación mecánica tanto en neonatología, como en los lactantes. Esta por definir en estas edades que tipo de frecuencia oscilatoria sería la mejor a utilizar.

Técnicas de medición del volumen pulmonar [Capacidad Residual Funcional (FRC)]

La capacidad residual funcional es la medida comúnmente más utilizada para conocer el volumen pulmonar estático. Es importante para definir el volumen dependiente de los mecanismos pulmonares, resistencias de vías aéreas y definir el crecimiento normal del pulmón⁽¹⁸⁾. La estimación del volumen pulmonar es un parámetro significativo de la función pulmonar en el niño, es un indicador del crecimiento y desarrollo de los pulmones y de las alteraciones de los mecanismos respiratorios.

La medición del volumen pulmonar mediante la determinación de la capacidad residual funcional (FRC), es una técnica adecuada para ser realizada en el recién nacido y lactante pequeño. Permite detectar las alteraciones provocadas por la enfermedad y la respuesta a las diferentes intervenciones terapéuticas⁽¹¹⁾. Un hecho importante que ha sido expresado en diferentes publicaciones es la necesidad de estandarizar la nomenclatura, los equipos, los procedimientos utilizados para realizar el test de función pulmonar y el establecimiento de valores de referencia que permitan la interpretación de los resultados⁽¹⁹⁾.

Cómo puede ser medida

- Por pletismografía corporal (FRC pleth)
- Por técnica de dilución de gas inerte (FRCgasx) (N₂; Argon (Ar); Sulfuro de hexafluoruro (SF₆))

La técnica de dilución de gas es utilizable en niños pequeños, porque la resistencia y el espacio muerto del circuito son bajos y la adquisición y cálculo de las medidas es fácilmente programable en el computador

Para garantizar que los resultados obtenidos de la medición de capacidad residual cumplan unos criterios de calidad, es necesario en todas las edades pero especialmente en los lactantes y recién nacidos que antes de comenzar la exploración, la línea de base del trazador este estable, que no halla perturbaciones respiratorias durante la exploración; deben realizarse al menos tres exploraciones en condiciones óptimas, es un hecho conocido que incluso en periodo de aparente sueño hay cambios en los niveles de volumen tidal (V_T)⁽¹⁶⁾.

La diferencia de los valores obtenidos de FRC por pletismografía o por dilución de gas que se ha publicado es una diferencia de los valores de un 5-6% más alto en las mediciones realizadas con pletismografía⁽²⁾.

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Técnicas de maniobras de espiración forzadas

La introducción de técnicas de maniobras de compresión con chaqueta inflable en niños sedados, han permitido aproximarse a la determinación de la capacidad total pulmonar (TLC) y esto es más cierto desde que se utilizan técnicas de volumen con hiperinsuflación previa a presiones predefinidas⁽⁹⁾.

La técnica de espiración forzada es la técnica de compresión toráco-abdominal rápida para medir el flujo máximo a capacidad residual funcional ($V_{max}FRC$), da información de las vías aéreas periféricas, no influenciado por las resistencias de las vías aéreas superiores.

La técnica de compresión torácica y la pletismografía han sido propuestas para medir la función de las vías aéreas pequeñas, estas técnicas requieren sedación y no son utilizables para grandes estudios epidemiológicos⁽³⁾.

Análisis de curvas de flujo-volumen (volumen respiratorio corriente)

Es una técnica fácil de realizar en lactantes y recién nacidos y es posible realizarla en las propias cunas de los niños, el valor diagnóstico de esta técnica crea controversia y discusión⁽²²⁾, la medición se realiza con un neumotacógrafo conectado a una mascarilla. Un condicionante importante de los resultados, es que se utilicen neumotacógrafos o mascarilla facial con gran espacio muerto. Cuando se utilicen estos sistemas es importante que el neumotacógrafo tenga el menor espacio muerto posible; para que no interfiera en la ventilación del recién nacido. Los medidores de flujo deben tener para ser utilizados en recién nacidos pretérmino un espacio muerto < 1,5 mL⁽¹⁾.

La utilización de esta técnica nos permitirá conocer el volumen tidal (V_T), frecuencia respiratoria (fr), tiempo inspiratorio y espiratorio; estos parámetros básicos permitirán calcular otros como el pico de flujo espiratorio, volumen minuto, media de flujo inspiratorio, etc.⁽¹⁾.

Antes de iniciar la recogida de datos debe realizarse una calibración o si ya ha sido realizada, se chequeara, porque tiene una gran repercusión en los resultados que el neumotacógrafo no este en las condiciones óptimas para su utilización, es recomendable para su calibración seguir las recomendaciones del fabricante y cuando sea necesario, se utilizarán jeringas de precisión.

La mascarilla debe estar perfectamente adaptada a la cara del niño para evitar pérdidas que alteren los resultados. Después de que el niño se haya adaptado a la mascarilla y este dormido, quieto y respirando regularmente, el volumen respiratorio corriente podrá ser registrado en periodos de 30-60 segundos, precisándose para la evaluación al menos el registro de 20 ciclos respiratorios. Para conseguir una buena reproducibilidad de resultados, deben realizarse tres exploraciones a intervalos de 5 minutos⁽¹⁾.

Esta técnica de valoración del patrón respiratorio permite diferenciar entre niños con enfermedad pulmonar crónica y sanos⁽²²⁾.

De forma general y cuando se realicen técnicas de monitorización de la función pulmonar, deben darse las siguientes condiciones de trabajo⁽¹⁸⁾:

- Preparación del paciente para la exploración.
- Equipo de reanimación en la sala donde se realice la técnica.
- Equipo de aspiración.
- Personal adiestrado, mínimo dos personas.
- Monitorización continua con pulsioximetría.
- Protocolo de sedación específico
- Recién nacido en decúbito supino. Cuello en hiperextensión leve.
- Mascarilla transparente. Debe cubrir la boca y la nariz; con la menor presión posible.
- Las mediciones deben realizarse en periodos de respiración regular y tranquila.

VALORACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA VENTILACIÓN

Los volúmenes fraccionales pulmonares pueden ser valorados por medio de la capacidad residual funcional obtenida por pletismografía o por dilución de gas⁽²⁾.

a) Múltiple lavado respiratorio con gas inerte (MBW)

Sistema de medición de la capacidad residual funcional (CRF) con lavado de gas y determinación de la distribución de la ventilación.

- Esta técnica es más sensible que el sistema tradicional de medición del flujo espiratorio máximo.
- Una de las limitaciones que tiene esta técnica, es que ante la presencia de atelectasia, pueden obtenerse resultados de aparente normalidad de la distribución de la venti-

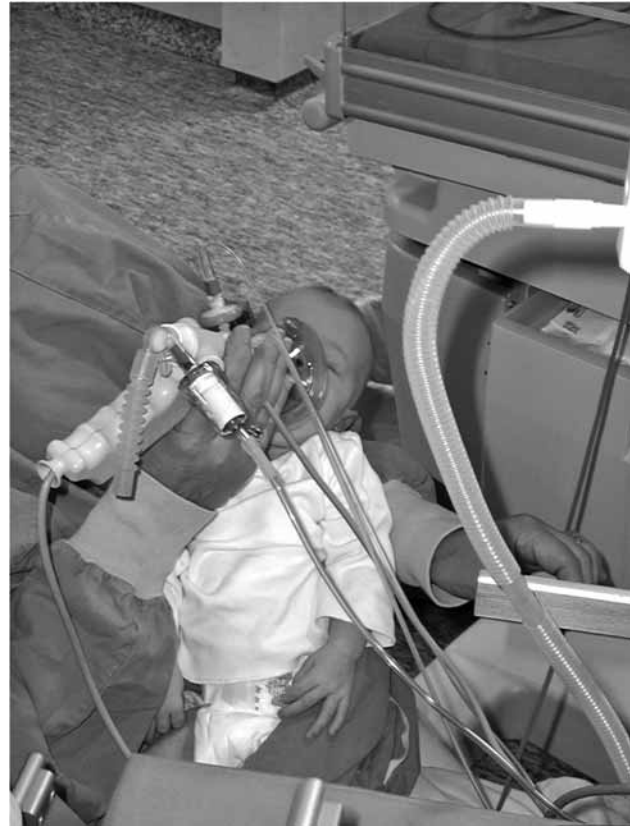


Figura 1. Sistema de oclusión simple para valorar resistencias y elasticidad respiratoria.

lación, porque la técnica solo mide la parte del pulmón en continua comunicación con la vía aérea⁽¹⁶⁾.

b) Tomografía por impedancia eléctrica (EIT)

El conocer la distribución regional de la ventilación, representa una posibilidad de diagnóstico particularmente excitante para unidades de cuidados intensivos, el que se puede aplicar en la cama del paciente, ofrece grandes posibilidades desde el punto de vista de intervenciones terapéuticas.

El sistema mide las diferencias de impedancia eléctrica en diferentes tejidos biológicos, para lo que utiliza una serie de electrodos colocados en el tórax (16 electrodos), mide simultáneamente los potenciales entre pares y valora la impedancia, entre diferentes zonas del pulmón evaluando su función.

Las ventajas son que es un método no invasivo, no requiere colaboración del paciente, es barato, puede usarse durante tiempo prolongado, permite separar entre ventilación mecánica y espontánea en aquellos niños que están con



Figura 2. Neumotacógrafo convencional, con sistema de manometría esofágica y capacidad residual funcional por Helio.

soporte respiratorio en las diferentes modalidades. La mayor dificultad de su utilización es la colocación de los electrodos y esto es todavía más difícil, por no decir imposible en neonatos pretérminos, es de esperar que un futuro se desarrollen aparatos que requieran un menor número de electrodos o sistemas de colocación adaptados a lactantes y recién nacido, para que se pueda aplicar clínicamente con facilidad.

En el momento actual en niños menores de 2 años de edad las técnicas más asequibles para la medición de los diferentes parámetros de la función pulmonar y que puedan ser utilizables para la clínica diaria son: la técnica de oclusión simple para valorar resistencias y elasticidad respiratoria (Fig. 1), las técnicas de dilución de gas inerte con He o SF₆ para de medición de volumen pulmonar (Fig. 2) y las técnicas de análisis de curvas de flujo-volumen, para estudio de patrón respiratorio. La pletismografía corporal sigue siendo el "estándar oro", pero sólo es realizable en unidades muy especializadas.

Todas estas técnicas en estas edades deben realizarse casi obligatoriamente bajo leve sedación con hidrato de cloral vía oral o rectal a la dosis de 50-70 mgr/kg, administrado 10-15 minutos antes de iniciar la realización e la prueba.

Es necesario seguir realizando estudios poblaciones para definir los valores de referencia de las diferentes técnicas para mejorar su interpretación y utilidad clínica.

En el momento actual, se sigue sin tener un sistema de monitorización de la función pulmonar de fácil aplicación clínica, de uso a pie de cama del paciente, con buena reproducibilidad, fácilmente transportable y de utilización en lactantes pequeños y recién nacidos de todas las edades gestacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bates JHT, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000; 16: 1180-1192.
2. Castle R, Filbrun D, Flucke R, Franklin W, McCoy K. Adult-Type Pulmonary Function test in Infants Without Respiratory Disease. *Pediatric Pulmonol* 2000; 30: 215-227.
3. Schibler A, Hall GL, Businger F, Reinmann B, Wildhaber JH, Cernelc M, Frey U. Measurement of lung volume and ventilation distribution with and ultrasonic flow meter in healthy infants. *Eur Respir J* 2002; 20: 912-918.
4. Galdes-Sebaldo M, Sheller JR, Groggaard J., Sthhlman M. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 259-264.
5. Anand D, Stenvenson CJ, West CR, Pharoah PO. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2003; 88: 135-138
6. Tepper RS, Williams T, Kislind J, Castile R. Static compliance of the respiratory system in healthy infants. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 91-94.
7. Sharp JT, Druz WS, Balagot RC, Bandelin VR, Danon J. Total respiratory compliance in infants and children. *J. Appl. Physiol.* 1970; 29: 775-779.
8. Fletcher ME, Ewert M, Stack C, Hacth DJ, Stovks J. Influence of tidal volume on respiratory compliance in anesthetized infants and young children. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1127-1133.
9. Lum S, Hulskamp G, Merkus P, Baraldi E, Hpfhuis W, Stocks J. Lung Function test in Neonates and infant with Chronic Lung disease: Forced expiratory maneuvers. *Pediatric Pulmonol* 2005; 41: 199-214.
10. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PM, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months life. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 442-447.

11. Hulskamp G, Hoo A, Ljungberg H, Lum S, Pillow JJ, Stocks J. Progressive decline in plethymographic lung volumen in infants. Physiology or technology? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1003-09.
12. Oostveen E, Macleod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desage K, Marchal F. The Forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22: 1026-1041.
13. Duiverman EJ, Den Boer K, Roorda RJ, Rooyackers CMHM, Valshtar M, Kerrebijn KF. Lung function and bronchial responsiveness measured by forced oscilometry after bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1988; 63: 727-732.
14. Pillow JJ; Ljungberg H,Hulskamp G,Stocks J. Functional residual capacity measurements in healthy infants ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer. *Eur Respir J* 2004; 23: 763-768.
15. Hans Bisgaard, Kim G Nielsen. Plethysmographic Measurements of specific airway resistance in youg children. *Chest* 2005; 128: 355-362.
16. Pillow JJ, Frerichs I, Stocks J. Lung Function test in Neonates and Infants with Chronic Lung Disease: global and regional ventilation inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 105-121.
17. Gappa M, Pillow JJ, Allen J, Mayer O, Stocks J. Lung Function Test in Neonates and Infants with chronic lung disease: Lung Chest-Wall Mechanics. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 291-317.
18. Gappa M, Colin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: The occlusion techniques *Eur Respir J* 2001; 17:141-148.
19. Morris MG, Gustafsson P, Tepper R, Gappa M,Stocks J. The bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity in infants. *Eur Respir J* 2001; 17:529-536.
20. Stocks J, Quanjer PhH. Reference values for residual volume functional residual capacity and total lung capacity. *Eur Respir J* 1995; 8: 492-506.
21. Stocks S, Godfrey F, Beardsmore C, Bar-Yishay E, R. Castile R. Pletysmographic measurements of lung volume and airway resistance. *Eur Respir J* 2001; 17: 302-312.
22. Schmalisch G, Wilitzki S, Wauer RR. Differences in tidal breathing infant with chronic lung diseases and healthy controls. *BMC Pediatrics* 2005; 5: 36.
23. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.08-08

Protocolos de Patología respiratoria

Aspectos epidemiológicos del asma en la edad pediátrica

V. HERNANDO SASTRE*, L. GARCÍA-MARCOS**

*Sección de Alergia Infantil. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. **Área de Pediatría. Universidad de Murcia.

El GINA (Global Initiative for Asthma) y la OMS estiman que el asma afecta a unos 200 millones de seres humanos⁽¹⁾. La prevalencia del asma y de las enfermedades alérgicas está aumentando en todo el mundo, si bien existen diferencias entre los distintos países y las diversas patologías alérgicas. Se estima que el 20% de la población mundial sufre alguna enfermedad mediada por inmunoglobulina E (IgE), tales como asma, rinitis, conjuntivitis, eczema, anafilaxia, etc.

Más del 50% del asma del adulto y alrededor del 80% del asma infantil son de causa alérgica, estando afectada entre el 5-15% de la población pediátrica mundial^(2,3).

Los estudios efectuados en relación con el asma, por medio de cuestionarios, obtienen frecuencias a menudo más elevadas que aquellos que incluyen pruebas objetivas de medidas de flujo bronquial o de hiperreactividad bronquial (HRB).

PREVALENCIA E INCIDENCIA DEL ASMA: ASPECTOS DESCRIPTIVOS

La *prevalencia* de una enfermedad es el número de casos existentes en un periodo de tiempo específico en una determinada población. Su medición se realiza a partir de variables que se consideran marcadores de la enfermedad, tales como los síntomas y las medidas fisiológicas.

La *incidencia* se refiere al número de nuevos casos de la enfermedad en un tiempo preciso, habitualmente un año, en relación con el número de habitantes en el área geográ-

fica del estudio y/o con otros factores de interés, como grupos de edad, sexo, etc, que pueden ser relevantes en el análisis de la enfermedad en el conjunto de la población⁽⁴⁾. Lo ideal para utilizar comparaciones entre distintos territorios es utilizar la incidencia, aunque presenta mayores dificultades porque requiere un seguimiento exhaustivo y a largo plazo, con la dificultad añadida de que, en muchos casos, es difícil establecer el comienzo de la enfermedad⁽⁵⁾.

La correlación entre ambas medidas no es elevada porque la prevalencia viene determinada no sólo por la incidencia de la enfermedad, sino también por la duración de la misma y su mortalidad⁽⁶⁾. A pesar de todo, debido a las razones anteriormente expuestas, los estudios de prevalencia se han generalizado más que los de incidencia. Los estudios de prevalencia deben tener una alta tasa de respuesta para garantizar la representatividad de los resultados.

Por último, es frecuente que la prevalencia de la enfermedad diagnosticada por un médico, sea inferior a la de personas con síntomas propios de la enfermedad, como sucede en el asma y ha sido descrito en diversos estudios^(7,8). Razones como la accesibilidad a los servicios sanitarios, el número de visitas necesarias para establecer un diagnóstico, etc. justifican esta discrepancia.

PREVALENCIA DEL ASMA

Las cifras de la prevalencia del asma varían comúnmente de unos países a otros e incluso dentro del mismo país, de

Correspondencia: Luis García-Marcos. Área de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Hospital Universitario Virgen de Arrixaca. 30120 El Palmar. Correo electrónico: lgmarcos@um.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.

unas regiones a otras por lo que resulta sumamente difícil dar cifras de personas afectas en la población mundial.

El GINA (Global Initiative for Asthma) y la propia OMS, estiman que el asma afecta a unos 200 millones de personas en el mundo⁽¹⁾. La gran dificultad de los estudios epidemiológicos del asma, reside en los métodos utilizados para aceptar el diagnóstico de la enfermedad: cuestionarios, video-cuestionarios, tests objetivos de función respiratoria ("peak flow", estudios de HRB), prick tests, determinación de IgE e IgE específicas, etc.

Además, hemos de tener en cuenta que, para un paciente dado, la necesidad de consultar depende de la propia percepción sobre los síntomas de la enfermedad, la facilidad de acceso que éste tenga a los servicios sanitarios y su propio interés por consultar. Estas son las razones por las que se considera que del 35% al 50% de los casos de asma permanecen sin diagnosticar^(9,10).

La documentación publicada en la actualidad es sobreabundante, existiendo estudios que utilizan diversas definiciones de asma y distintas metodologías en su realización práctica, que hace difícil la comparación de resultados. A estas conclusiones llega en 1997, Magnus Haakkola⁽¹¹⁾ después de una revisión de 16 estudios previos llevados a cabo entre los años 1983 y 1996⁽¹¹⁾.

Otro factor que dificulta la interpretación de los estudios es la existencia actual de una mayor información sobre el asma que conlleva una tendencia por parte de los médicos, a diagnosticarla con mayor facilidad y, de este modo, introducir un sesgo en los resultados. En esta línea, los resultados de encuestas llevadas a cabo en Noruega⁽¹²⁾ con 13 años de diferencia, demuestran un aumento del asma diagnosticada del 3,4% al 9,3% cuando el incremento de la presencia de sibilancias fue tan sólo del 3,7% al 6,8%. Esto hizo pensar a los autores que los criterios diagnósticos de asma podrían haber cambiado con el tiempo, haciendo a los médicos, más fácil diagnosticar de esta enfermedad a un paciente dado.

La rigurosa metodología utilizada por dos estudios iniciados en los años 90, el primero de ellos en adultos y el segundo en niños, ha permitido comparaciones más ciertas entre los diferentes países participantes.

El estudio "European Community Respiratory Health Survey" (ECRHS) se pone en marcha al comienzo de los años 90 y tiene por objetivos, entre otros, estudiar los cambios de prevalencia del asma en adultos entre los 22 y 44 años⁽¹³⁾.

La prevalencia de asma encontrada, fue máxima en los países de habla Inglesa y mínima en los países Bálticos, Argelia e India. Oscilando desde el 2% de Tartu (Estonia) al 11,9% de Melbourne (Australia) y la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses osciló del 4,1% en Mumbai (India) al 32% en Dublín (Irlanda).

El equivalente de este estudio, inspirado en él pero dirigido a las edades pediátricas, es el estudio "Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC)^(9,14), cuyos resultados arrojan una prevalencia de sibilancias en el último año que oscilan entre el 2,1% en Indonesia y el 32,2% en el Reino Unido, referida al grupo de entre 13 y 14 años de edad. En el colectivo de 6 a 7 años de edad, se encuentra un rango de prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses, de 4,1% a 32,1%, con los valores más bajos para India, Indonesia, Irán y Malasia, en tanto que los valores más altos se obtienen para Australia, Brasil, Costa Rica, Nueva Zelanda y Panamá.

En España, la prevalencia de sibilancias en el último año, mayor en los varones que en las mujeres, se sitúa entre el 7% y el 8% en el grupo de edad de 13 a 14 años⁽¹⁵⁾ y en una media del 6,2% en el grupo de 6 a 7 años⁽⁹⁾. En otro estudio Español⁽¹⁶⁾, realizado a comienzo de los años 90, sobre una población infantil de 6996 encuestados, se encuentra una prevalencia de asma del 6,4%, cifra similar a la encontrada en el estudio ISAAC. En Portugal, en el mismo estudio ISAAC, se encuentra una prevalencia de sibilancias en el último año, de 13,2% para el grupo de 6 a 7 años de edad y del 9,5% para el grupo de 13 a 14 años de edad.

La realidad internacional con relación a la evolución de la prevalencia del asma es que parece haberse alcanzado una meseta en ciertos países⁽¹⁷⁾ pero no en otros, que siguen viendo como la prevalencia del asma aumenta⁽¹⁸⁾. La tabla I muestra los datos de la fase III (2002) para España. En las tablas II y III se comparan las prevalencias de las distintas ciudades utilizando las probabilidades (*odds ratios*) de que una determinada ciudad tenga una prevalencia significativamente superior que la "ciudad de referencia", que es la de menor prevalencia.

FACTORES DE RIESGO/FACTORES PROTECTORES

Desde los años 90 se han propuesto toda una serie de factores de riesgo y factores protectores del desarrollo de enfermedades alérgicas en general y del asma en particular.

TABLA I. PREVALENCIA DE SIBILANCIAS Y SIBILANCIAS RELACIONADAS CON EL EJERCICIO RECIENTE (CUESTIONARIO ESCRITO).

	Sibilancias últimos 12 meses			
	6-7 años		13-14 años	
	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)
Asturias	347	11,5 (10,4-12,7)	455	15,3 (14,0-16,7)
Barcelona	244	8,5 (7,5-9,5)	237	8,5 (7,5-9,6)
Bilbao	369	12,2 (11,0-13,4)	368	12,8 (11,6-14,1)
Cartagena	300	11,1 (9,9-12,3)	283	9,9 (8,9-11,1)
Castellón	325	8,3 (7,5-9,2)	286	7,1 (6,3-7,9)
La Coruña	389	12,9 (11,7-14,2)	453	15,2 (13,9-16,6)
Madrid	220	9,4 (8,3-10,7)	266	10,1 (9,0-11,3)
Pamplona	223	7,1 (6,2-8,0)	234	8,0 (7,1-9,1)
San Sebastián	77	8,6 (6,9-10,6)	151	13,9 (11,9-16,1)
Valencia	312	9,3 (8,3-10,3)	321	10,3 (9,3-11,4)
Valladolid	—	—	240	8,2 (7,2-9,2)
Total	2.806	9,9 (9,6-10,3)	3.294	10,6 (10,2-10,9)

IC: intervalo de confianza

TABLA III. ESTIMACIÓN DE LAS ODDS RATIOS (OR) PARA SIBILANCIAS RECIENTES (ÚLTIMOS 12 MESES) POR ÁREA GEOGRÁFICA Y SEXO, TOMANDO COMO REFERENCIA EL ÁREA GEOGRÁFICA DE MENOR PREVALENCIA Y EL SEXO FEMENINO EN EL GRUPO DE EDAD 13-14 AÑOS.

	13-14 años		
	OR	(IC del 95%)	p
Centro			
Castellón	1,00		
Pamplona	1,15	(0,96-1,38)	0,127
Valladolid	1,19	(0,99-1,42)	0,057
Barcelona	1,22	(1,02-1,46)	0,030
Cartagena	1,44	(1,21-1,71)	0,000
Madrid	1,49	(1,25-1,77)	0,000
Valencia	1,54	(1,30-1,82)	0,000
Bilbao	1,92	(1,63-2,26)	0,000
San Sebastián	2,13	(1,72-2,62)	0,000
Asturias	2,37	(2,03-2,77)	0,000
La Coruña	2,38	(2,04-2,79)	0,000
Sexo			
Mujer	1,00		
Varón	1,00	(0,93-1,07)	0,950

IC: intervalo de confianza

Se piensa que estos factores interactúan entre ellos, potenciando o reduciendo el riesgo de aparición de la enfermedad.

TABLA II. ESTIMACIÓN DE LAS ODDS RATIOS (OR) PARA SIBILANCIAS RECIENTES (ÚLTIMOS 12 MESES) POR ÁREA GEOGRÁFICA Y SEXO, TOMANDO COMO REFERENCIA EL ÁREA GEOGRÁFICA DE MENOR PREVALENCIA Y EL SEXO FEMENINO EN EL GRUPO DE EDAD 6-7 AÑOS.

	6-7 años		
	OR	(IC del 95%)	p
Centro			
Pamplona	1,00		
Castellón	1,19	(1,00 - 1,42)	0,054
Barcelona	1,20	(0,99 - 1,45)	0,060
San Sebastián	1,23	(0,94 - 1,61)	0,135
Valencia	1,37	(1,14 - 1,63)	0,001
Madrid	1,37	(1,13 - 1,66)	0,002
Cartagena	1,65	(1,37 - 1,97)	0,000
Asturias	1,71	(1,43 - 2,03)	0,000
Bilbao	1,83	(1,54 - 2,18)	0,000
La Coruña	1,96	(1,65 - 2,33)	0,000
Sexo			
Mujer	1,00		
Varón	1,29	(1,19-1,40)	0,000

IC: intervalo de confianza

En un meta-análisis de estudios relevantes disponibles sobre la edad de comienzo, el asma comienza en el primer año de vida en el 41,8% de los casos, en el segundo año en el 49,3% y en los 8 primeros años de vida en el 92,5% de los niños. La rinitis comienza en el primer año de vida en el 35% y hasta el 59% de los casos comienzan antes de los 5 años de edad⁽¹⁹⁾.

Los estudios epidemiológicos en general, muestran que la susceptibilidad personal para desarrollar enfermedad asmática, depende por un lado de los factores genéticos predisponentes y por otro, de su interacción con los factores ambientales, éstos en gran medida, ligados al modo de vida del sujeto y su entorno⁽²⁰⁾.

El riesgo atribuible a la atopía (predisposición hereditaria a desarrollar IgE frente a alérgenos que no provocan esta respuesta en individuos normales) en el desarrollo del asma, se ha calculado que es del 50%⁽²¹⁾. Este riesgo atópico parece intervenir principalmente para las sensibilizaciones que ocurren antes de los 3 años de edad y deja de ser importante más allá de los 8-10 años de edad⁽²²⁾. La exposición precoz a los alérgenos condiciona claramente la sensibilización a los mismos pero no es responsable del desarrollo de asma⁽²³⁾.

Gestación

Un estudio prospectivo Danés, llevado a cabo sobre 10.000 recién nacidos (RN), seguidos hasta un año de edad⁽²⁴⁾, encuentra que los antecedentes maternos de asma, la edad más joven de la madre, el tabaquismo materno durante los primeros meses de la gestación, la multiparidad, el peso elevado de la placenta y un índice ponderal elevado al nacimiento, están asociados con un riesgo elevado de sibilancias/asma durante los primeros 12 meses de vida, sobre todo en los varones.

Siltanen et al.⁽²⁵⁾, sobre 72 niños Finlandeses de 10 años de edad, explorados mediante prick test a los alérgenos más comunes y con pruebas de función respiratoria, encuentran que la prematuridad y el bajo peso al nacimiento, están asociados con una reducción de los flujos espiratorios y un riesgo incrementado de sibilancias/asma, 3 veces más que en los nacidos a término y/o con un peso de nacimiento normal.

En otro estudio retrospectivo americano⁽²⁶⁾, sobre 251 niños nacidos prematuramente y de edades entre los 8 y 11 años, encuentran que el riesgo de asma está aumentado en los niños con peso al nacimiento elevado para la edad gestacional: 22,7% frente al 12,4% en los recién nacidos con un peso adecuado a su edad gestacional.

Por otra parte, se ha publicado que ciertas patologías durante la gestación aumentan el riesgo de asma casi al doble. Calvani et al.⁽²⁷⁾, en un estudio retrospectivo sobre 338 niños italianos asmáticos y 467 no asmáticos, encuentran que la gripe durante la gestación aumenta el riesgo relativo (RR) 1,91 veces, los episodios febriles 2,16 veces y los tratamientos progestágenos por amenaza de aborto 1,54 veces.

Lactancia materna

La mayoría de los estudios recomiendan hoy la lactancia materna prolongada de los lactantes, máxime cuando existe un riesgo elevado de atopia o de asma. Entre los factores que pueden explicar el efecto protector de la lactancia materna, están los factores inmunológicos, como la presencia de linfocitos T y linfocitos B en la leche, de anticuerpos -sobre todo del tipo IgA secretora (IgAs)- que pasan al aparato digestivo del lactante e incluso citoquinas como el Factor Transformador de Crecimiento beta (TGF- β), citoquina inmunomoduladora y antiinflamatoria. Oddy et al.⁽²⁸⁾ han medido citoquinas en la leche de 243 mujeres americanas y correlacionado estas tasas con la historia clínica de los niños

a la edad de un año. El porcentaje de niños con presencia de sibilancias estaba inversamente correlacionado con la duración de la lactancia materna y con las tasas de TGF- β .

Hipótesis higiénica

Infecciones víricas o bacterianas, durante la infancia precoz, estimularían el sistema inmunitario vía Th1 y constituirían un factor protector de enfermedades alérgicas. Hay estudios que demuestran que el riesgo de sensibilización a alérgenos y el riesgo de asma atópico, son inversamente proporcionales al número de hermanos y hermanas de más edad presentes en la familias estudiadas⁽²⁹⁾.

Estos resultados se interpretan como que estar en una familia numerosa aumenta el riesgo de exposición a infecciones respiratorias durante estas edades tempranas que primaría la respuesta Th1. Se ha demostrado que lactantes que acuden a guardería antes de los 6 meses de edad, tienen un riesgo de asma en la infancia menor que los que no acuden a guardería⁽³⁰⁾.

Hace ya unos 15 años que Strachan propuso lo que conocemos como hipótesis higiénica, donde las infecciones y una "falta de higiene" protegerían contra el desarrollo de enfermedades alérgicas. En la actualidad hay tres aspectos considerados de mayor interés dentro de esta teoría: El significado de la exposición ambiental a componentes microbianos, el papel de las infecciones víricas y bacterianas y el efecto de la combinación de ambos en la respuesta de la inmunidad adaptativa del huésped. Existe hoy un gran potencial en las implicaciones prácticas de estos hallazgos para el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas en el próximo futuro⁽³¹⁾.

Se han invocado efectos protectores, del ambiente de granja como lugar de residencia durante los primeros años de la vida, sobre la aparición de enfermedades alérgicas y asma, que podrían ser el resultado de la interacción de sustancias de origen microbiano sobre el sistema inmunitario del huésped y/o el estrecho contacto con los animales de la granja. Van Serien et al.⁽³²⁾, dosificaron las tasas de ácido N-muramiloacético en el dormitorio de 553 escolares con residencia en el campo y comprobaron que las tasas más elevadas se han encontrado en los niños que viven en las granjas y se han asociado inversamente con el riesgo de sibilancias y de asma. Por el contrario, no se ha puesto en evidencia ningún riesgo de sensibilización alérgica.

De estos resultados discrepan las conclusiones de Chai et al (33), en su estudio mediante respuestas a un cuestionario de los padres de 5.000 niños vietnamitas, con edades comprendidas entre 1 y 13 años, encuentran que el contacto estrecho con los animales de granja aumenta significativamente el riesgo de rinitis supuestamente alérgica en 1,67 veces y el de asma en 1,56 veces, sobre todo cuando se refiere al contacto con cerdos. Una hipótesis sería que las condiciones de las granjas son diferentes según se trate de países europeos o de Asia.

La influencia de la exposición a las endotoxinas y otras sustancias de origen microbiano, podría estar modulada según el genotipo de la respuesta inmunitaria individual. Así, en un estudio sobre 609 niños que viven en el medio rural⁽³⁴⁾, muestran que el genotipo del receptor celular llamado "toll-like" receptor 2, protege del desarrollo de asma frente a los niños que tienen un genotipo AA, con una significación estadística 3% frente a 13%.

Por último, los efectos protectores de la vida en la granja podrían también estar ligados a factores nutricionales. Una dieta rica en vitaminas antioxidantes como vitamina A, C y E fundamentalmente, se acompaña de una reducción significativa de las sibilancias y una mejoría de la función respiratoria. Una dieta rica en frutas y legumbres frescas, parece aportar estos beneficios^(35,36).

Contaminantes ambientales

Por *contaminación doméstica* se entiende la presencia en el ambiente doméstico de contaminantes tales como el humo del tabaco, contaminantes procedentes de la calefacción (el NO₂ de las cocinas de gas y partículas en la combustión de la madera), contaminantes procedentes de los materiales de construcción de los muebles e inmuebles (por ejemplo el formaldehído e isocianatos de los contrachapados y las colas), etc. La relación causal de estos contaminantes en el desarrollo de asma bronquial no ha sido estudiada con suficiente precisión, máxime si tenemos en cuenta la cantidad de tiempo que los niños pasan en su domicilio⁽³⁷⁾.

De este modo, en un reciente estudio de Zmirou et al.⁽³⁸⁾, llevado a cabo sobre 217 pares de pacientes, caso – control, encuentran que una contaminación importante durante los tres primeros años de vida, representa un factor de riesgo de asma a la edad de 4 a 13 años (RR= 1,48 - 2,28 según la intensidad de la contaminación).

En otro estudio, de características similares, sobre 200 niños australianos, de edades entre 6 meses y 3 años, encuentran una relación positiva y significativa entre el riego de asma y la contaminación doméstica por compuestos orgánicos volátiles derivados del benceno, tolueno y xileno⁽³⁹⁾.

La influencia deletérea del tabaquismo pasivo en el lactante podría variar en función del fenotipo de los lactantes. En un estudio Alemán sobre 3054 escolares⁽⁴⁰⁾, el riesgo de asma de los niños que habían estado expuestos al humo del tabaco en los primeros años de la vida, podría ser de hasta 5,5 veces más, en caso de déficit de la isoforma M1 de la enzima Glutation-S-transferasa, enzima de detoxificación de metabolitos reactivos del oxígeno y de los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Se ha visto, así mismo, que el tabaquismo pasivo favorece la respuesta de tipo IgE, favoreciendo la síntesis de esta inmunoglobulina⁽⁴¹⁾.

El humo del tabaco contiene más de 4800 sustancias químicas, con un amplio número de componentes mutagénicos y carcinogénicos. Se trata del contaminante más importante en los ambientes de interior. Baier G et al.⁽⁴²⁾, estudian las relaciones entre la exposición de los niños de 2 a 15 años de edad (216 niños), al humo del tabaco ambiental y el riesgo de enfermedades atópicas y genotoxicidad, entre otros propósitos, encuentran que en el grupo expuesto la rinitis alérgica, el asma extrínseco y la neurodermitis son significativamente más frecuentes (39,5%) que en el grupo no expuesto (23%). Concluyen que el humo del tabaco ambiental juega un importante papel en el desarrollo de enfermedades alérgicas y encuentran genotoxicidad del mismo.

El tabaquismo pasivo, en particular el tabaquismo materno, en un medio ambiente mal ventilado, está asociado a un aumento del riego relativo de desarrollo de asma⁽⁴³⁾ e incremento de la sintomatología en el niño⁽⁴⁴⁾. Los resultados son similares en el adulto sometido a tabaquismo pasivo en su domicilio y en su ambiente de trabajo. Hay un aumento del número de exacerbaciones, de la necesidad de consultas de urgencia y del uso de broncodilatadores y corticoterapia e incremento del absentismo laboral⁽⁴⁵⁾.

Por el contrario, en un estudio llevado a cabo sobre 35.000 niños Taiwaneses, mediante el interrogatorio de los padres, Lee et al.⁽⁴⁶⁾ encuentran que la exposición al humo del tabaco en el domicilio tiene un efecto protector (RR= 0,81- 0,82) y lo mismo sucede con derivados de compuestos orgánicos volátiles (RR= 0,75).

Por *contaminación atmosférica* se entiende la presencia de sustancias extrañas en el aire exterior a domicilios, centros de trabajo, etc. Los focos contaminantes pueden ser de múltiple origen, industriales (SO₂, SO₄H₂), vehículos (NO₂, partículas diesel y partículas pequeñas), el ozono (O₃), de múltiple procedencia (a partir del NO y de partículas volátiles por la acción solar). Se conoce el papel de estos contaminantes en el desencadenamiento de las crisis de asma de los pacientes asmáticos, sin embargo no está establecido su papel como predisponentes del asma.

Otros factores

Los AINES, colorantes y conservantes alimentarios, la presencia de reflujo gastroesofágico, factores hormonales y psicológicos, las vacunaciones y el abuso de antibióticos están también en cuestión. Algunos son conocidos de antiguo como factores precipitantes de crisis de asma o agravantes de esta patología (AINES, RGE, estrés, etc.). Los sulfitos, agentes antioxidantes usados en alimentación, son asmógenos⁽⁴⁷⁾. La vacunación por BCG no influye en el riesgo de asma, salvo en los niños afectados de rinitis alérgica, en los que está asociada a una disminución del riesgo de asma⁽⁴⁸⁾.

EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

Tanto las enfermedades alérgicas en general como el asma en particular, tienen una herencia poligénica, es decir, existen diversos genes implicados en el desarrollo de esta patología. La forma de actuación de estos genes, se ha explicado con la llamada hipótesis aditiva, hipótesis que considera que cuando hay varios genes implicados en el desarrollo de una enfermedad, cuantos más genes concurren en un mismo individuo, más probable es que se desarrolle la citada enfermedad. Al existir un capítulo sobre el tema en este mismo número monográfico, este apartado no se comenta con más profundidad.

BIBLIOGRAFÍA

- GINA (Global Initiative for Asthma). Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI Workshop report. National Institute of Health, Herat Luna and Blood. Updated October 2004 Disponible en URL: www.ginasthma.com
- World Allergy Organization. Guidelines for prevention of Allergy and Allergic Asthma. Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. 2004; 16: 176-185.
- National Institutes of Health; Nacional Herat, Luna and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2002. www.ginasthma.com
- Mansó Molar E, García-Marcos Álvarez L. En ASMA (I). Santiago Quince, Teresa Carrillo, J.M^º. Olaguibel Editores. 2004; pp 17-30.
- Gregg I. Epidemiological aspects. En: Asthma. Clak T and Godfrey S editors. London: Chapman Hall, 1983; pp 12-32
- Pearce N, Beasley R, Burges C, Crane J, Study design options. En: Asthma epidemiology. Pearce N, Beasley R, Burges C and Crane J Editors. New York, Oxford University Press 1998; pp 49-74.
- Burr ML, Limb ES, Andrae S, Barry DM, Ángel F. Childhood asthma in four countries: a comparative survey. Int J Epidemiol 1994; 23: 341-347.
- Pearce N, Weiland S, Keil N, Langridge P, Anderson HR, Strachan D et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zaland: an international comparison using the ISAAC protocol. Eur Resp J 1993; 6: 1455-1461.
- The international study of asthma and allergies in childhood steering committee. Worldwide variation in the prevalence of asthma symptoms: The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Eur Resp J 1998; 12: 315-335.
- European community respiratory health survey. Variation in the prevalence of respiratory symptoms self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European community respiratory health survey (ECRHS). Eur Resp J 1996; 9: 687-695.
- Magnus P, Haakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: Critical appraisal of repeated cross sectional surveys. BMJ 1997; 314: 1795-1799.
- Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas IJ, Carlsen KH. Changing prevalence of asthma in school children: Evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 yrs. apart. Eur Resp J 1997; 10: 1046-1051.
- Burney PG, Luczinska C, Chinns S, Jarvis D. European Community Respiratory Health Survey. Eur Rep J 1994; 7: 954-960.
- The international study of asthma and allergies in childhood steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-1232.
- Aguinaga OI, Arrendó PA, Bellido J, Guillén GI, Morales SM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13 a 14 años de 9 poblaciones Españolas. Estudio ISAAC. Med Clin (Barc) 1999; 112: 171-175.
- Muñoz López F, Alcolea ríos M, et al. Estudio epidemiológico de la patología alérgica en la población general infantil en España. Repercusión socioeconómica. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1994; 9: 23-35.

17. Toelle BG, NgK, Belousova E, Salome CM, Peat JK, Marks GB. Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: there cross sectional surveys over 20 years. *BMJ* 2004; 328: 386-387.
18. Lavala J, von Hertzen L, Lindholm H, Haatela T. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finish young men: nationwide study 1996 – 2003. *BMJ* 2005; 21: 1186-1187.
19. Cantani A. The growing genetic links and the early onset of atopic diseases children stress the unique role of the atopic march: a meta-analysis. *J Invest Allergy Clin Immunol* 1999; 9: 314-320.
20. Pearce N, Pekkanen J, Beasley L. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-272.
21. Demoly P, Godard P, Bousquet J. Une syntese sur l'épidemiologie de l'asthma. (An Overview of asthma epidemiology). *Rev Franc Allergy Immunol Clin* 2005; 45: 464-475.
22. Martínez FD. Viruses and atopic sensitizations in the first years of life. *Am. Resp. Crit. Care Med.* 2000; 162: 595-109.
23. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergman R, von Mutius E, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1392-1397.
24. Yuan W, Fonager A, Olsen J, Sorensen HT. Prenatal factors and use of anti-asthma medications in early childhood: a population-based danish birth cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2003; 18: 763-763.
25. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavonori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 43-49.
26. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, South A, et al. Variation in childhood asthma among former preterm infant. *J Pediatr* 2004; 144: 321-326.
27. Calvani M, Allesandri C, Miceli-Sopo S, Panetta V, Tripodi S, torre A, et al. Infections and uterus-related complication during pregnancy an deveopment of atopic and non-atopic asthma in children. *Allergy* 2004; 59: 99-106.
28. Oddy WH, Halonen M, Martínez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al. TGF- β in human milk is associated with Jesé in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 723-728.
29. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1994; 308:1259-60.
30. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CL, Martínez FD, Wright AL. Exposure to siblings and day care during infancy and the subsequent development of asthma and frequent wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A704.
31. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 969-977.
32. Van Serien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in marten dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 860-867.
33. Chai SK, Naga NN, Checkoway H, Takaro TK, Redding GJ, Keifer MC, et al. Comparison of local risk factors for children's atopic symptoms in Hanoi, Vietnam. *Allergy* 2004; 59: 637-644.
34. Eder W, Klimečki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 482-488.
35. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman J, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 576-584.
36. Carchi S, Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Pistelli R, Fortes C, et al. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in childre. *Eur Respir J* 2003; 22: 772-780.
37. Demoly P, Godard P, Bousquet J. Une syntese sur l'épidemiologie de l'asthma. (An Overview of asthma epidemiology). *Rev. Franc. Allergy Immunol Clin* 2005; 45: 464-475.
38. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, Momas I, Sahraoui F, Just J et al. *J. Epidemiol Community Health* 2004; 58: 18-23.
39. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips bM, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004; 59: 746-751.
40. Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Glutathione-S-Transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 2004; 59: 569-573.
41. Halken S, Host A, Nilsson L, Taudorf E. Passive smoking as a risk factor for the development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995; 50: 97-105.
42. Baier G, Stopper H, COP C, Winkler U, Zwirner-Baier I. Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children. *Laryngorhinotologie* 2002; 81: 217-225.
43. Martínez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-26.
44. Murray AB, Morrison BJ, The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 575-581.
45. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994; 106: 746-749.
46. Lee YL, Lin YC, Sigue TR, Hwang BF, Guo YL. Indoor and outdoor environmental exposures, parental atopy and physician-diagnosed asthma in taiwanese schoolchildren. *Pediatrics* 2003; 112: 389-393.
47. Stevenson DD, Simon RA. Sulfites and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 469-472.
48. Da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LDA, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy* 2004; 59: 857-862.09-

Protocolos de Patología respiratoria

Infecciones y asma. Relaciones y controversias

F. ÁLVAREZ CARO*, F. ÁLVAREZ BERCIANO**

*Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo. **Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés

INTRODUCCIÓN

El asma es un proceso inflamatorio de las vías aéreas complejo y de origen multifactorial. Aunque en la infancia la causa más común es con mucho la alergia, en un mismo paciente, los diversos factores inductores y desencadenantes se combinan entre sí en diversa medida para originar el síndrome asmático.

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha indican que el número de factores que participan en la patogenia del asma, es muy amplio y dependen tanto del huésped (factores genéticos) como del medio ambiente (agentes ocupacionales, exposición a contaminantes, irritantes o infecciones del tracto respiratorio).

De entre todos estos, las infecciones del tracto respiratorio tienen un doble interés, teórico y práctico. Teórico, puesto que plantean la posibilidad de que exista un asma de naturaleza infecciosa, algo que durante mucho tiempo se ha venido negando. Práctico, puesto que de ser así, es obvio que permitirá ampliar las alternativas terapéuticas en determinadas circunstancias.

Si se tiene en cuenta la elevada prevalencia de asma en la infancia (del 10 al 15% de la población infantil) y la alta tasa de infecciones respiratorias en los primeros años de vida (de 8 a 10 infecciones por año), se comprende la magnitud del problema y el impacto de esta relación⁽¹⁾.

No obstante, el papel que juegan las infecciones respiratorias en el asma y la atopia, es en el momento actual una

gran paradoja, cualquiera que sea el análisis que de esa relación se haga.

Cuando se analiza la responsabilidad de las infecciones como agentes causales de exacerbaciones agudas de sibilancias en niños con asma establecido, la información disponible actualmente parece bastante clara a favor de tal relación, siendo este un hecho claramente demostrado al menos para los rinovirus (RV) y otros agentes virales.

Cuando se analiza esta relación a más largo plazo, en el sentido de que las infecciones pudieran originar cambios inmunológicos que favorecieran respuestas atópicas ulteriores y de asma en sujetos no asmáticos, las evidencias no son tan claras, y aunque en este sentido se han implicado algunos agentes como el virus sincitial respiratorio (VSR) en determinados casos, se requiere más información al respecto.

Finalmente, cuando se considera el posible papel de las infecciones como protectoras del desarrollo ulterior de asma y atopia, existe en el momento actual una creciente especulación más o menos evidente de que las infecciones en etapas precoces de la vida pueden proteger del desarrollo ulterior de asma.

Se revisará en primer lugar el papel de las infecciones respiratorias como desencadenantes o favorecedoras de las reacciones asmáticas y posteriormente se hará un análisis de las evidencias, al parecer crecientes, del posible papel protector de las infecciones en las primeras etapas de la vida sobre el desarrollo posterior de asma.

Correspondencia: Francisco Álvarez Berciano. Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. C/Camino de Heros, 4. 33400 Avilés. Asturias. *Correo electrónico:* faberciano@yahoo.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.

INFECCIONES BACTERIANAS Y ASMA

En la actualidad hay pocos datos para sugerir que las infecciones respiratorias bacterianas puedan influir sobre los síntomas de asma. Los estudios de análisis bacteriológico de exudado traqueal, revelan que el aislamiento bacteriano es bajo y no difiere entre los asmáticos y los testigos, y además en los primeros no se correlaciona con enfermedad clínica, es decir, con las agudizaciones de asma⁽²⁾.

Aunque hay publicaciones en adultos, algunas relativamente recientes⁽³⁾, que relacionan las infecciones respiratorias bacterianas con las exacerbaciones de asma, la mayoría están basadas en la experiencia personal de los autores que indican mejoría del asma tras el tratamiento de la infección bacteriana, faltando estudios clínicos controlados que demuestren tal asociación.

Asimismo, los datos que enlazan la infección bacteriana de los senos paranasales y el asma, son principalmente de asociación, sin que hasta el momento se haya probado relación de causalidad. Diversos estudios tanto en niños como en adultos revelan mejoría de los síntomas clínicos y espirométricos del asma después del tratamiento de la infección sinusal concomitante⁽⁴⁻⁶⁾, y aunque estas observaciones son interesantes, hay que tener en cuenta que todos ellos fueron estudios clínicos no controlados.

Por tanto, a diferencia de lo que sucede con los virus, se ignora si las infecciones bacterianas, y especialmente las sinusales pueden precipitar exacerbaciones agudas de asma en individuos atópicos. Caso de ser así, se ignoran también los mecanismos por los cuales la infección sinusal produciría el agravamiento sintomático; estos mecanismos podrían incluir: siembra bacteriana desde el tracto respiratorio alto por goteo postnasal, activación del reflejo nasosinobronquial o aumento del bloqueo beta-adrenérgico inducido por la infección⁽¹⁾.

Las evidencias para apoyar cada uno de estos mecanismos propuestos son relativamente débiles, desconociéndose actualmente si la sinusitis es una causa de asma o simplemente una asociación que representaría la existencia de alteraciones inflamatorias en diferentes partes de la vía aérea originadas por el mismo proceso fundamental. Son necesarios estudios prospectivos controlados para aclarar el significado de tal relación.

Dentro de las bacterias, se han estudiado más en los últimos años las relaciones entre el asma y la infección por

Mycoplasma o Chlamydia. Dichos agentes bacterianos, al igual que los virus se comportan como patógenos intracelulares obligados, capaces de inducir respuestas inmunológicas similares a los virus y capaces de sobrevivir largo tiempo en el interior de las células pudiendo producir infecciones crónicas que dependen de los mecanismos inmunitarios del huésped así como daño inmunopatológico (o inflamatorio) en los órganos diana.

Las evidencias que sustentan las relaciones entre el asma y la infección por estos agentes, son menos claras que para los virus, pero desde luego más numerosas y de más consistencia que las que sustentan el asma bacteriano, y se basan en su identificación mediante serología, cultivo o PCR en asmáticos con mayor frecuencia que en controles.

Con respecto a *Mycoplasma pneumoniae*, diversos estudios apuntan la posibilidad de que este agente pueda ser responsable de algunas exacerbaciones agudas en individuos asmáticos⁽⁷⁻¹⁰⁾ y de aumentar el grado de hiperreactividad bronquial (11), siendo más discutible que pueda originar respuestas asmáticas recurrentes en sujetos previamente sanos, aunque ello podría ser posible en individuos de riesgo atópico^(12,13).

Por lo que respecta a la infección por *Chlamydia pneumoniae* (Cp), existen también datos que orientan a pensar que este agente es el responsable de un determinado número de exacerbaciones de asma tanto en niños⁽¹⁴⁾ como en adultos^(15,16), al ser identificado en ellos con una frecuencia significativamente mayor que en los controles.

Un meta-análisis de los artículos publicados en 14 años (entre enero de 1985 y Marzo de 1999) sobre enfermedad pulmonar obstructiva e infección por *Chlamydia pneumoniae*⁽¹⁷⁾ revela que de 18 estudios epidemiológicos controlados (unos 4000 casos/control), 15 muestran una asociación significativa entre asma e infección por Cp detectada por PCR, cultivo o serología.

Por tanto, a la vista de las evidencias actuales, cabe afirmar que algunas exacerbaciones de asma pueden ser originadas por infección por Cp. Lo que falta por aclarar es la importancia numérica de éstas y el significado a medio y largo plazo de la colonización por este germen en el paciente asmático.

Más problemático resulta implicar a este agente en la génesis de "nuevos asmás", es decir, en la aparición de respuestas asmáticas ulteriores en sujetos previamente sanos, hecho que igualmente ha sido apuntado por algunos autores⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Finalmente, otro de los fundamentos sobre los que se sustenta la relación asma-infección chlamydiales es la respuesta a la terapéutica antibiótica. Aunque existen algunos trabajos que señalan mejoría o desaparición de los síntomas clínicos de asma tras el tratamiento con macrólidos tanto en niños como en adultos colonizados por este agente^(18,19), todos fueron estudios abiertos, no controlados con placebo ni doble ciego, por lo que no pueden considerarse definitivos.

No obstante, por los datos disponibles parece bastante razonable defender la existencia de un "asma chlamydiales", o inducido por chlamydias, especialmente en los casos de asma severo y de infección crónica por este agente.

INFECCIONES VÍRICAS Y ASMA

Los efectos de las infecciones víricas respiratorias sobre el asma son dependientes de la edad y posiblemente también del virus. No sólo son la causa más común de sibilancias o exacerbaciones sintomáticas en pacientes con asma preexistente sino que pueden tener también una importante influencia sobre el desarrollo de asma.

El papel de los virus como desencadenantes de exacerbaciones asmáticas, es en el momento actual un hecho bastante bien documentado, siendo la causa más importante de incremento de los síntomas asmáticos en niños y adultos con asma preexistente⁽²¹⁻²⁴⁾.

Esta asociación fue demostrada por primera vez hace ya algunos años mediante la detección de virus durante los episodios agudos de sibilancias por estudios serológicos o de cultivo viral⁽²⁵⁾. No obstante, muchos virus, y los RV especialmente, son difíciles de detectar mediante los métodos virológicos estándar, por lo que los estudios iniciales, con una tasa de detección viral en torno al 20-30% subestimaban el impacto real de las infecciones respiratorias sobre las exacerbaciones de asma. Con la introducción de técnicas de identificación más sensibles como la transcripción inversa por reacción en cadena polimerasa para la amplificación del genoma viral (RT-PCR), se ha establecido mejor la importancia que tienen estos agentes como causa de agudizaciones de asma.

Empleando la RT-PCR junto con las técnicas estándar de identificación viral, algunos autores aíslan virus en casi el 50% de las agudizaciones asmáticas en adultos⁽²⁶⁾ y hasta en el 85% de las exacerbaciones asmáticas en niños⁽²⁶⁾.

En la mayoría de los estudios, el virus más comúnmente identificado, tanto en niños como en adultos es el RV

seguido de coronavirus, influenza, parainfluenza, VSR y otros. Recientemente otro de los miembros de la familia paramixoviridae además del VSR, los metapneumovirus, han sido implicados como patógenos causantes de infecciones respiratorias con sibilancias, en especial en los niños de menor edad⁽²⁰⁻³¹⁾.

Al analizar la distribución por edades, la mayoría de los estudios encuentran que el agente viral más común asociado a sibilancias en niños mayores de 2 años es el RV, mientras que en menores de esa edad lo es el VSR y más recientemente los metapneumovirus^(27,33,34).

Otros estudios epidemiológicos revelan que los patrones de distribución estacional de infecciones virales se correlacionan con las admisiones hospitalarias por crisis de asma en niños⁽³⁵⁾.

Además de los estudios epidemiológicos, existen evidencias clínicas que sustentan la relación entre infecciones virales y exacerbaciones de asma. Un estudio muy significativo es el de Duff y cols.⁽²¹⁾ que siguieron una cohorte de niños que presentaron episodios agudos de sibilancias; los niños mayores de 2 años con sibilancias tuvieron mayor probabilidad de tener alergia respiratoria (OR=4,5) o de tener infección viral confirmada (OR=3,7) que los niños sin sibilancias. Los niños de mayor riesgo para las sibilancias fueron aquellos que tenían ambos supuestos, alergia respiratoria e infección viral (OR=10,8), lo que pone de manifiesto que las infecciones virales y las alergias respiratorias tienen efectos sinérgicos y que la coexistencia de ambas aumenta la probabilidad de sibilancias.

Por tanto, los estudios clínicos y epidemiológicos indican que las infecciones virales frecuentemente causan aumento de la obstrucción de las vías aéreas en los pacientes con asma.

Una cuestión a considerar es si causan agudizaciones de asma directamente, es decir, infectando las vías aéreas inferiores, o bien a través de mecanismos alternativos indirectos desde las vías aéreas superiores. Las evidencias de los estudios disponibles parecen abogar por el primero de los mecanismos, es decir, que los RV y otros virus colonizan las vías aéreas inferiores y originan inflamación bronquial que contribuye a las exacerbaciones de asma^(36,37).

Los posibles mecanismos de actuación de los virus como inductores de exacerbaciones asmáticas que hasta el momen-

to han sido identificados se recogen en la Tabla I⁽³⁸⁾. Existen evidencias proporcionadas por los diversos estudios que avalan cada uno de los mecanismos propuestos.

Los estudios realizados tanto en humanos como en animales y tanto en infecciones adquiridas por vía natural como en las inducidas experimentalmente con RV16, demuestran claramente que las infecciones virales aumentan la hiperreactividad de las vías aéreas, aunque este efecto está condicionado en gran medida por las características del huésped y por las del virus, de modo que los sujetos con mayor carga atópica o con mayor afectación funcional (valores más bajos de FEV1) son los que presentan mayor hiperrespuesta de la vía aérea durante la infección viral⁽³⁹⁻⁴¹⁾, mientras que los RV, en especial el serotipo 16, parecen tener mayor efecto sobre la reactividad de la vía aérea que las infecciones por otros virus⁽³¹⁾. Esta hiperreactividad puede persistir entre 2 y 7 semanas tras la infección viral⁽⁴¹⁾.

Asimismo existen evidencias experimentales de que las infecciones virales causan broncoconstricción y aumentan la respuesta de las vías aéreas posiblemente al menos a través de 3 mecanismos diferentes:

- Estimulación colinérgica determinada por el bloqueo de los receptores muscarínicos inhibidores M2^(42,43).
- Estimulación de la liberación de neuropéptidos broncoconstrictores (neurokinina A y sustancia P) por parte de las fibras sensoriales C^(44,45).
- Interfiriendo la función reguladora del sistema inhibidor no adrenérgico no colinérgico, el cual produce un potente broncodilatador que es el óxido nítrico⁽⁴⁶⁾.

Finalmente, y dado que los virus pueden causar inflamación y daño celular en individuos sanos, es razonable asumir que puedan aumentar la inflamación en las vías aéreas previamente inflamadas como sucede en los asmáticos, máxime si se tiene en cuenta, como se ha demostrado recientemente, la disminuida capacidad de las células epiteliales de los asmáticos para eliminar los rinovirus⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾.

Los mecanismos por los que las infecciones virales, especialmente por RV, aumentan la inflamación de la vía aérea no están completamente establecidos, pero no necesariamente deben implicar una extensa destrucción del epitelio bronquial dado el escaso efecto citopático del virus⁽³⁸⁾. En efecto, a diferencia de otros virus como VSR o influenza que causan daño citopático sobre el epitelio respiratorio con la consiguiente afectación funcional de la vía aérea, los rino-

TABLA I. MECANISMOS POTENCIALES DE SIBILANCIAS Y ASMA INDUCIDA POR VIRUS.

1.	Aumento de la HRB
2.	Alteración de los mecanismos de control neural
	* Estimulación colinérgica
	* Estimulación de fibras C sensoriales
	* Inhibición del sistema NANC
3.	Cambios en la geometría de las vías aéreas
	* Edema de la mucosa
	* Hipersecreción mucosa
	* Detritus celulares en el lumen
4.	Aumento de la inflamación de la vía aérea
	* Potenciación de respuestas inmunes inespecíficas (células epiteliales y endoteliales, granulocitos, macrófagos y monocitos)
	* Potenciación de respuestas de células T

HRB: Hiperreactividad bronquial; NANC: no adrenérgico no colinérgico

virus no dañan el epitelio, pero sí estimulan la secreción por las células epiteliales de una amplia gama de citoquinas y quimoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-6, IL-8, IL-11, RANTES y factor estimulador de las colonias granulocito-macrófago (GM-CSF)^(49,51).

Por todo ello cabe inferir que es la respuesta inmune frente a la infección viral la responsable de ese aumento de la inflamación y de la exacerbación del asma. Esta activación inmune incluye una respuesta precoz no específica mediada por células epiteliales y endoteliales, granulocitos y células mononucleares así como una respuesta adaptativa mediada por linfocitos T^(38,51,52).

Por tanto, existe actualmente evidencia de que la respuesta inmune frente a las infecciones virales, aunque favorece la eliminación del virus de las vías aéreas, también contribuye a la obstrucción de las mismas y al agravamiento de los síntomas respiratorios en asmáticos.

Los datos actualmente disponibles sugieren que las infecciones virales, además de afectar a los mecanismos de control neural de la vía aérea, activan diversas células que causan edema inflamatorio, obstrucción e hiperrespuesta bronquial. Este proceso, puede determinar la aparición de cambios más o menos persistentes en la función de la vía aérea durante y tras la infección viral.

En relación con la posibilidad de que las infecciones virales puedan aumentar el riesgo de desarrollo de asma, hay

un viejo debate sobre si estas infecciones en edades tempranas de la vida pueden causar aumento de la capacidad de respuesta de las vías aéreas y favorecer el desarrollo de asma o si son los factores genéticos quienes determinan una predisposición individual al asma y a la hiperrespuesta de las vías aéreas frente a los diversos desencadenantes incluida la infección viral.

Actualmente existe evidencia epidemiológica creciente de la relación entre el padecimiento de bronquiolitis por el VSR en edades precoces de la vida y el riesgo de presentar sibilancias recurrentes en edades posteriores, siendo este mayor en aquellos casos en los que existe historia familiar atópica^(53,54). Asimismo, el riesgo relativo de sibilancias recurrentes tras bronquiolitis es mayor durante la primera infancia, para dejar de ser significativo a los 13 años de edad, salvo en los casos con factores de riesgo alérgico⁽⁵⁵⁾.

Evidencias adicionales de la relación entre bronquiolitis y asma son proporcionadas por los estudios que demuestran aumento de la hiperreactividad bronquial inespecífica en niños tras varios años después del padecimiento de bronquiolitis^(56,57,58) y aumento de la IgE sérica total⁽⁵⁹⁾ y de la IgE específica frente al VSR en secreciones nasales⁽⁶⁰⁾.

Por otra parte, existen similitudes y puntos de coincidencia entre los mecanismos inmunológicos que sustentan las sibilancias inducidas por la infección viral, en especial por el VSR y el asma. Así, se han demostrado niveles aumentados de leucotrieno C4 (uno de los mediadores más importantes en las reacciones alérgicas) en secreciones del tracto respiratorio de niños con sibilancias durante la infección por VSR⁽⁶¹⁾, hallazgo que sugiere que el reclutamiento y activación eosinófila ocurre en la infección por VSR al igual que en la inflamación alérgica.

Además, las células epiteliales infectadas por el VSR y otros virus, liberan numerosas citoquinas y quimoquinas que atraen macrófagos, linfocitos T y eosinófilos en la vía aérea. Las células epiteliales y otras células inflamatorias también liberan mediadores tales como la histamina, trip-tasa, prostaglandinas y leucotrienos similares a los que se liberan durante la exposición alérgica. La única diferencia en esa respuesta inmune es que la infección viral induce una respuesta TH1 con predominio de IFN-gamma y supresión de IL-4, mientras que en el asma por alérgenos se produce una respuesta TH2 con predominio de IL-4 y menor inducción de IFN-gamma⁽⁶²⁾.

Algunos autores señalan que las infecciones virales respiratorias por VSR, rinovirus y metapneumovirus pueden contribuir a la aparición de sensibilizaciones alérgicas ulteriores y al desarrollo de asma a través de diversos mecanismos que incluirían el aumento de la permeabilidad de la mucosa para los aeroalérgenos y el reclutamiento de células dendríticas en el epitelio respiratorio durante la infección viral^(63,64).

No obstante, aunque se ha sugerido que algunas infecciones virales, especialmente por VSR podrían crear una respuesta TH2 persistente que favoreciera respuestas alérgicas ulteriores⁽⁶⁵⁾, hasta el momento actual no existe evidencia convincente de que la infección viral pueda cambiar este tipo de respuesta⁽⁶²⁾. Por tanto, los niños que tendrían mayores probabilidades de desarrollar sibilancias persistentes tras la infección viral, serían precisamente aquellos que ya tuvieran una tendencia genéticamente determinada hacia respuestas TH2. Este hecho está más en consonancia con los estudios epidemiológicos que indican que el riesgo de desarrollar sibilancias persistentes tras la infección viral es mayor en niños con antecedentes alérgicos familiares y elevación previa de la IgE sérica, es decir, en niños con predisposición atópica⁽⁶⁶⁾.

Aunque es bastante claro que las infecciones virales pueden exacerbar el asma preexistente produciendo agudizaciones sintomáticas, y en algunos casos podrían favorecer el desarrollo de asma, existen nuevos datos epidemiológicos que sugieren que algunas infecciones virales y posiblemente bacterianas pueden ser protectoras del riesgo de desarrollo de fenotipo alérgico.

Fue Strachan⁽⁶⁷⁾ el primero que observó que la frecuencia de enfermedades alérgicas como eccema o fiebre del heno estaba relacionada con el tamaño familiar y que la incidencia disminuía con el número creciente de hermanos mayores. Asimismo, otros autores han demostrado que la reactividad cutánea frente a alérgenos convencionales disminuía con el número creciente de hermanos⁽⁶⁸⁾.

Existen evidencias epidemiológicas de que en las familias numerosas existe un riesgo reducido de asma, lo que ha llevado a suponer que los niños que tienen hermanos mayores y por tanto mayor riesgo de tener infecciones, tienen menor probabilidad de desarrollar atopia y asma ulteriormente.

Un estudio muy interesante fue el llevado a cabo por Alm y cols.⁽⁶⁹⁾ en Suecia en familias con hábitos antroposóficos. La antroposofía es una filosofía de hábitos de vida que propugna entre otras cosas el uso restrictivo de antibióticos,

la ausencia de vacunaciones y dieta alimentaria rica en lactobacillus vivos que favorecen el desarrollo de flora bífida intestinal. Pues bien, estos autores encuentran que los niños procedentes de estas familias tienen una prevalencia de atopia significativamente menor que los controles con un riesgo relativo muy bajo (OR: 0,62) para el padecimiento de enfermedades alérgicas.

Por tanto, la evidencia epidemiológica parece indicar que el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas y asma está influenciado por la oportunidad de contagiarse con determinadas infecciones víricas o bacterianas.

Estas observaciones han llevado a algunos autores^(70,71) a proponer el apasionante concepto de que las infecciones en la infancia temprana pueden proteger del desarrollo de asma ulterior. Es lo que se ha venido a denominar “hipótesis higiénica”, de modo que la mayor exposición que estos niños tendrían frente a los agentes infecciosos víricos o bacterianos condicionada por el tamaño y características sociales e higiénicas de la familia, edad materna, paridad u otros factores, favorecería la diferenciación del sistema inmune en un determinado sentido, protector del desarrollo de atopia.

Algunos autores han proporcionado la base inmunológica para explicar esta relación entre las infecciones y el asma. Los linfocitos T “helper” (TH o CD4) tienen potencial para desarrollar un fenotipo TH1 o TH2. Las células TH1 producen fundamentalmente citocinas del tipo 1 (IFN-gamma e IL-2) y están implicadas en las respuestas inmunes defensivas frente a las infecciones víricas o bacterianas, mientras que los linfocitos TH2 producen sobre todo citocinas del tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-10) que estimulan la síntesis de IgE y la eosinofilia, estando implicadas en las respuestas atópicas. Pues bien, en sangre de cordón se detecta un claro predominio de citocinas de tipo 2, de modo que el patrón de respuesta inmune del RN es de tipo TH2, probablemente como un fenómeno de preadaptación a la exposición alérgica específica (presumiblemente muy similar a la de la madre) que el RN va a tener fuera del útero materno⁽⁷²⁾.

Posteriormente, el patrón de respuesta inmune en la vida postnatal, va a ser el resultado de complejas interacciones entre el genotipo del individuo y las influencias ambientales durante la maduración, de modo que el principal estímulo para la maduración hacia respuestas TH1 va a ser las infecciones experimentadas en la temprana infancia. En ausencia de las mismas, permanecería la respuesta inmadura tipo TH2.

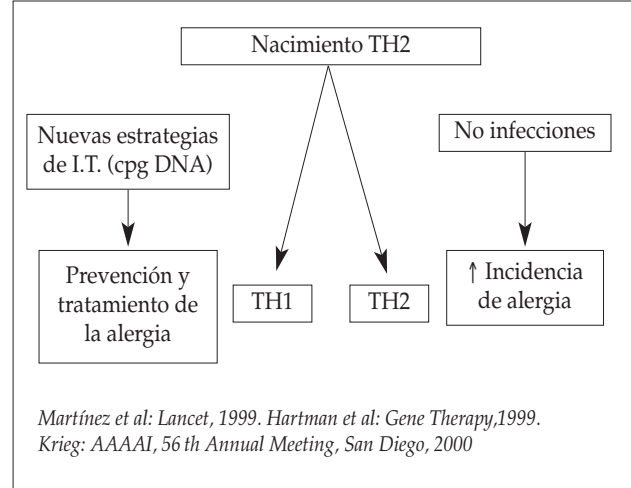


Figura 1. La “hipótesis higiénica”.

Las potenciales fuentes para estas señales madurativas incluirían no sólo las infecciones víricas, sino también agentes comensales y patógenos de la flora intestinal^(70, 73).

Evidentemente, los factores genéticos van a ser igualmente determinantes en esa evolución desde respuestas fetales (TH2) hacia respuestas maduras (TH1), de modo que en los sujetos atópicos esa maduración es más lenta o se produce en menor medida.

Esta es la “hipótesis higiénica”, pero toda hipótesis, y ésta no es una excepción, para ser aceptada y alcanzar el rango de verdad, debe ser sometida a la comprobación científica.

Hasta el momento solo hay evidencia epidemiológica relativa proporcionada por algún estudio para la infección por el virus del sarampión^(74,75) y de la hepatitis A⁽⁷⁶⁾, por lo que se necesitan nuevos estudios que avalen más firmemente la veracidad de esta “hipótesis higiénica”, pero de ser cierta, podría explicar el sorprendente aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en los últimos años. Esta hipótesis proporcionaría igualmente las bases teóricas para el desarrollo de estrategias de prevención primaria basadas en el restablecimiento de las condiciones del rápido desarrollo de la función TH1 durante la vida postnatal temprana. Éste es un paso necesario para el establecimiento de una respuesta TH1/TH2 equilibrada, en la que ambos componentes estén presentes y controlando recíprocamente la sobreexpresión del otro (Fig. 1).

TABLA II. DEVENIR DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES.

Edad	Virus	F. riesgo	Clínica
< 2 años	VSR, VPI, MPV	Ninguno ↓ F. Pulmonar Fumador pasivo	IRS Bronquiolitis
> 2 años y adultos	RV y otros	Ninguno Asma	IRS Sibilancias

VSR: Virus sincitial respiratorio; VPI: Virus parainfluenza; MPV: Metapneumovirus RV: Rinovirus; IRS: Infección respiratoria superior.

Dichas estrategias de prevención e incluso de tratamiento de las enfermedades atópicas podrían basarse al menos en un futuro inmediato en la exposición inocua a agentes infecciosos, que mimetice las condiciones naturales de exposición y estimule las respuestas TH1.

Los estudios sobre los mecanismos moleculares que gobiernan el reconocimiento y respuesta a estímulos microbianos en modelos animales parecen aportar luz en esa dirección, de modo que han sido identificados recientemente fragmentos del genoma bacteriano o dinucleótidos desmetilados (CpG DNA), que son reconocidos por el sistema inmune de modelos murinos, estimulando su diferenciación en una dirección TH1⁽⁷⁷⁾. Los estudios in vitro sobre la respuesta de las células inmunes humanas frente a los CpG DNA muestran resultados similares a los observados en ratones⁽⁷⁸⁾, lo que resulta muy esperanzador. La confirmación de estos hallazgos en ulteriores estudios, podría suponer un cambio drástico en las estrategias de inmunoterapia para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas en un futuro muy próximo.

Como corolario, debe señalarse que las infecciones respiratorias virales son una causa frecuente de sibilancias en la infancia. En la Tabla II, modificada de Folkerts y cols.⁽³⁸⁾ se puede observar que durante la lactancia y en niños menores de 2 años, las infecciones por el VSR, virus de la parainfluenza y metapneumovirus causan episodios de sibilancias y bronquiolitis, las cuales pueden ser en algunos casos recurrentes. Además, los lactantes con una reducida función pulmonar y/o exposición al humo del tabaco tendrían un mayor riesgo de desarrollar sibilancias durante la infección por el VSR⁽⁷⁹⁾, pero sólo una pequeña proporción de estos niños desarrollarán subsiguientemente sibilancias persistentes y asma; probablemente sólo aquellos con genotipo

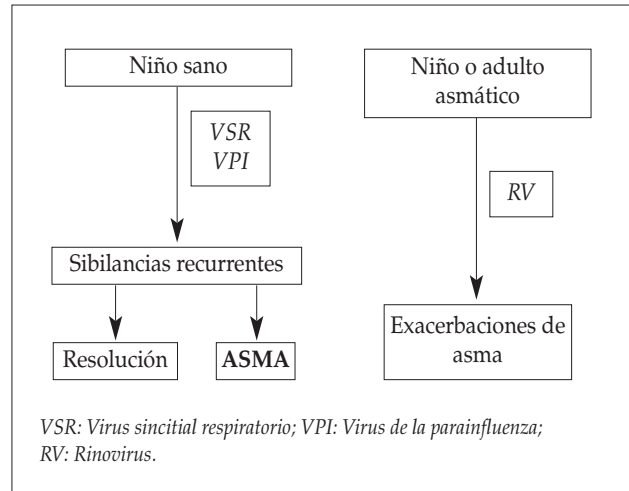


Figura 2. Relación entre las infecciones virales y el asma.

atópico y por tanto con mayor riesgo de desarrollar respuestas IgE alérgico-específicas⁽⁶⁶⁾.

Por el contrario, en niños mayores y adultos, los RV y otros virus pueden producir infecciones del tracto respiratorio superior en sujetos sin factores de riesgo o pueden desencadenar exacerbaciones de sibilancias, es decir, episodios de asma agudo en individuos previamente asmáticos.

Por tanto, tal como se esquematiza en la figura 2, podemos ver que las infecciones respiratorias virales pueden tener una influencia más o menos importante en el desarrollo de asma, y desde luego son la causa más común de sibilancias o de aumento de los síntomas de asma. En efecto, en niños sanos, las infecciones por el VSR y virus parainfluenza pueden originar episodios de sibilancias recurrentes, la mayoría de las cuales desaparecen ulteriormente salvo en los sujetos con genotipo atópico, en quienes se podría desarrollar asma. A su vez en niños y adultos con asma ya establecido, los virus, en especial los RV serían la causa más importante de agudizaciones asmáticas.

La influencia que la infección respiratoria viral tiene sobre el asma es dependiente de la edad y posiblemente dependiente del virus. En los niños menores de dos años, las infecciones por el VSR son la causa más común de sibilancias; aunque muchos de estos niños, aproximadamente los 2/3 dejan de silbar a medida que crecen, es decir, dejan de tener sibilancias durante las infecciones virales, las infec-

ciones por el VSR se contemplan actualmente como potenciales contribuyentes al desarrollo de asma al menos en el tercio restante⁽⁶⁶⁾. Precisamente los niños con síntomas persistentes de asma o que desarrollan asma después de la infección por el VSR suelen ser aquellos que tienen factores de riesgo tales como historia familiar atópica o niveles elevados de IgE.

Por el contrario, en niños mayores de dos años, los RV, agentes del resfriado común, son la causa más frecuente de sibilancias en niños con asma preexistente, pero la infección por estos virus no parece influenciar el desarrollo ulterior del asma⁽³⁸⁾.

Por tanto, puede concluirse que la asociación entre infección respiratoria y asma es muy heterogénea y aparentemente contradictoria^(80,81) y que las infecciones virales respiratorias pueden tener un efecto variado; pueden ser iniciadoras del broncoespasmo que aparece en los primeros años de la vida de niños con vías aéreas poco desarrolladas, pueden ser protectoras del desarrollo de asma cuando se padecen en los primeros años de la vida, pero desde luego son importantes desencadenantes una vez que la enfermedad se ha establecido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cypcar D, Stark J, Lemanske R. Impacto de las infecciones respiratorias sobre el asma. *Clin Ped Nort (Ed Esp)* 1992; 6: 1351-1367.
2. Berman S, Mathison D, Stevenson D. Transtracheal aspiration studies in asthmatic patients in relapse with infective asthma and in subjects without respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 206-211.
3. Oehling AK. Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 6-13.
4. Slavin RG, Cannon RE, Friedman WH. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 250-257.
5. Friedman R, Ackerman M, Wald E. Asthma and bacterial sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 185-192.
6. Rachelfsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 73: 526-530.
7. Berkovich S, Millian SJ, Synder RD. The association of viral and Mycoplasma infections with recurrence of wheezing in asthmatic children. *Ann Allergy* 1974; 33: 145-149.
8. McInthosh K, Ellis E, Hofman L, Lybass T, Eller J, Fulginiti V. The association of viral bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr* 1973; 82: 578-590.
9. Seggev JS, Lis I, Iman-Tov R, Gutman R. Mycoplasma pneumoniae is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults. *Ann Allergy* 1986; 57: 263-265.
10. Kraft M, Cassell G, Henson J. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1001.
11. Wongtim S, Mogmued S. Metacholine inhalation challenge in patients with post-Mycoplasma pneumonia pneumonia. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 1995; 13: 5-10.
12. Mok J, Waugh PR, Simpson H. Mycoplasma pneumoniae infection. A follow-up study of 50 children with respiratory illness. *Arch Dis Child* 1979; 54: 506-511.
13. Yano T, Ichikawa Y, Komatu S, Arai S, Oizumi K. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1348-1353.
14. Emre U, Roblin P, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, Schachter J. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 727-732.
15. Allegra L, Blasi L, Centani S. Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamydia pneumoniae infection. *Eur Respir J* 1994; 7: 2165-2168.
16. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 345-349.
17. Hahn DL. Chlamydia pneumoniae, asthma and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999; 83: 271-288.
18. Hanh DL, Anttila T, Saikku P. Association of Chlamydia pneumoniae IgA antibodies with recently symptomatic asthma. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 513-517.
19. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Detection of anti-Chlamydia pneumoniae IgE in children with reactive airway disease. *J Infect Dis*, 1995; 172: 265-267.
20. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. Chlamydia pneumoniae and asthma. *Thorax* 1998; 53: 254-259.
21. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE. Risk factors for acute wheezing in infants and children: Viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-540.
22. Cypcar D, Busse W. Role of viral infections and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993; 13: 745-766.
23. Velissariou IM, Papadopoulos NG. The role of respiratory viruses in the pathogenesis of paediatric asthma. *Pediatr Ann* 2006; 35: 637-642.
24. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. 1 Epidemiology. *Thorax* 2006; 61: 722-728

25. Pattermore P, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms, I: epidemiology. *Clin Exp Allergy*, 1992; 22: 325-336.
26. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982-986.
27. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint S, Tyrrell D, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-1229.
28. Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.
29. Boivin G, Abed Y, Pelletier G. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330-1334.
30. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Eng J Med* 2004; 350: 443-450.
31. Esper F, Martinello RA, Boucher D. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J Infect Dis* 2004; 189: 1388-1396.
32. Dollner H, Risnes K, Radtke A, Nordbo SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23: 436-440.
33. Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PV. Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1311-1312.
34. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 700-705.
35. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell M, Josephs L, Cunningham A, Robinson B, Myint S, Ward M, Tyrrell D, Holgate ST. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time trend analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 654-660.
36. Fraenkel DJ, Bardin P, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate TS. Lower airway inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 879-886.
37. Gern JE, Gallagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally-induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1159-1161.
38. Folkerts G, Busse W, Nijkamp P, Sorkness R, Gern E. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1708-1720.
39. Bardin P, Sanderson G, Robinson B, Holgate S, Tyrrell D. Experimental rhinovirus infection in volunteers. *Eur Resp J* 1996; 9: 2250-2255.
40. Gern JE, Calhoun J, Swenson C, Shen G, Busse W. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1872-1876.
41. Cheung D, Dick E, Timmers M, De Klerk P, Spaan W, Sterk P. Rhinovirus inhalation causes long lasting excessive airway narrowing in response to metacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1490- 1496.
42. Sorkness R, Clough J, Castelman W, Lemanske RF. Virus-induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 28-34.
43. Fryer A, Jacoby D. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea pig. *Bri Med Pharmacol*, 1991; 102: 267-271.
44. Kowalsky M, Didier A, Kaliner M. Neurogenic inflammation in the airways, I: neurogenic stimulation induces plasma protein extravasations into the rat airway lumen. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 101-109.
45. Piedimonte G, Hoffman J, Husseine R, Snider M, Desai M, Nadel J. NK1 receptors mediate neurogenic inflammatory increase in blood flow in rat airways. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2462-2468.
46. Folkerts G, Van der Linde H, Nijkamp P. Virus induce airway hyperresponsiveness in guinea pigs related to a deficiency of nitric oxide. *J Clin Invest* 1995; 95: 26-30.
47. Wark PA, Johnston SK, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Stance V, Holgate ST, Davis DE. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937-947.
48. Xatzipsalti M, Kyrana S, Tsoia M, Psarras S, Bossios A, Stanca V, Jhonston S, Papadopoulos NG. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1037-1040.
49. Holgate ST. Exacerbations. The asthma paradox. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172: 941-942.
50. Heymann PW, Platts Mills TA, Jhonston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the aetiology of wheezing exacerbations among children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (11 suppl): S217-222.
51. Subauste M, Jacoby D, Richards S, Proud D. Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. *J Clin Invest* 1995; 96: 549-557.
52. Busse W, Vrtis R, Steiner R, Dick E. In vitro incubation with influenza virus primes human polymorphonuclear leukocyte generation of superoxide. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991; 4: 347-354.
53. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr* 1971; 79: 744-747.

54. Pullan CR, Hey EN. Wheezing asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982; 284: 1665-1669.
55. Stein R, Sherrill D, Morgan W, Holberg G, Halonen M, Taussig L. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
56. Sims DH, Downham MA, Gardner PS, Webb JK, Weightman D. Study of 8 year old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *BMJ* 1978; 1: 11-14.
57. Sims DH, Gardner PS, Weightman D, Turner MW, Soothill JF. Atopy does not predispose to RSV bronchiolitis or postbronchiolitis wheezing. *BMJ*, 1981; 282: 2086-2088.
58. Weiss ST, Tager IB, Muñoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 573-578.
59. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-505.
60. Welliver RC, Kaul TN, Ogra PL. The appearance of cell-bound IgE in respiratory tract epithelium after respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1980; 303: 1198-1201.
61. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988; 24: 504-507.
62. Welliver RC. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995; 34: 789-790.
63. Schwarze J, Gelfand EW. Respiratory viral infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. *Eur Respir J* 2002; 19: 341-349.
64. Martin J, Siddiqui S, Hassan M. Immune responses to viral infections: Relevance for asthma. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 Suppl 1: S125-127.
65. Martínez FD. Viral infections and the development of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1644-1648.
66. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg C, Halonen M, Morgan W and Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, 1995; 332: 133-138.
67. Strachan DP. Hay fever, Hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
68. Von Mutius E, Martínez FD, Fritzsche C, Nichola T, Reitmeir P, Thiemann H. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692-695.
69. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485-1488.
70. Martínez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective?. *Thorax* 1994; 49: 1189-1191.
71. Holt PG. Environmental factors and primary T-cell sensitization to inhaled allergens: reappraisal of the role of infections and air pollution. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:1-10.
72. Martínez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354(suppl II): 12-15.
73. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994; 344: 456-458.
74. Shaheen P. Measles and atopy in Guinea. *Lancet* 1996; 347: 1792-1797.
75. Lewis S, Britton J: Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1493-1500.
76. Matricardi P, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chione P, Strofolini T, Pasquini P, D'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314: 999-1003.
77. Krieg AM. The future of vaccines for prevention and treatment. AAAAI, 3-8 Marzo 2000, San Diego.
78. Hartman G, Krieg AM. CpG DNA and LPS induce distinct patterns of activation in human monocytes. *Gene Therapy* 1999; 6: 893-903.
79. Martínez FD, Morgan W, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-1117.
80. Gern JE, Brooks GD, Meyer P. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:72-78.
81. Martínez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 157-161.

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
Cianosis	Ausente	Sí o No	Presente
Murmullo vesicular	Normal	Desigual	Disminuido o ausente
Sibilancias	No	Moderadas	Intensas o ausentes
Tiraje	No	Moderado	Marcado
Conciencia	Normal	Agitado	Estupor o coma
PaO₂	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 accesoria, tiraje a distintos niveles, respiración abdominal, e hiperinsuflación torácica. En la auscultación destacan hipoventilación, sibilancias, espiración alargada y taquicardia. El uso de la musculatura accesoria, 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 pónvero-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 ↑
FEV1 ↓	RV ↑
FEV1/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.

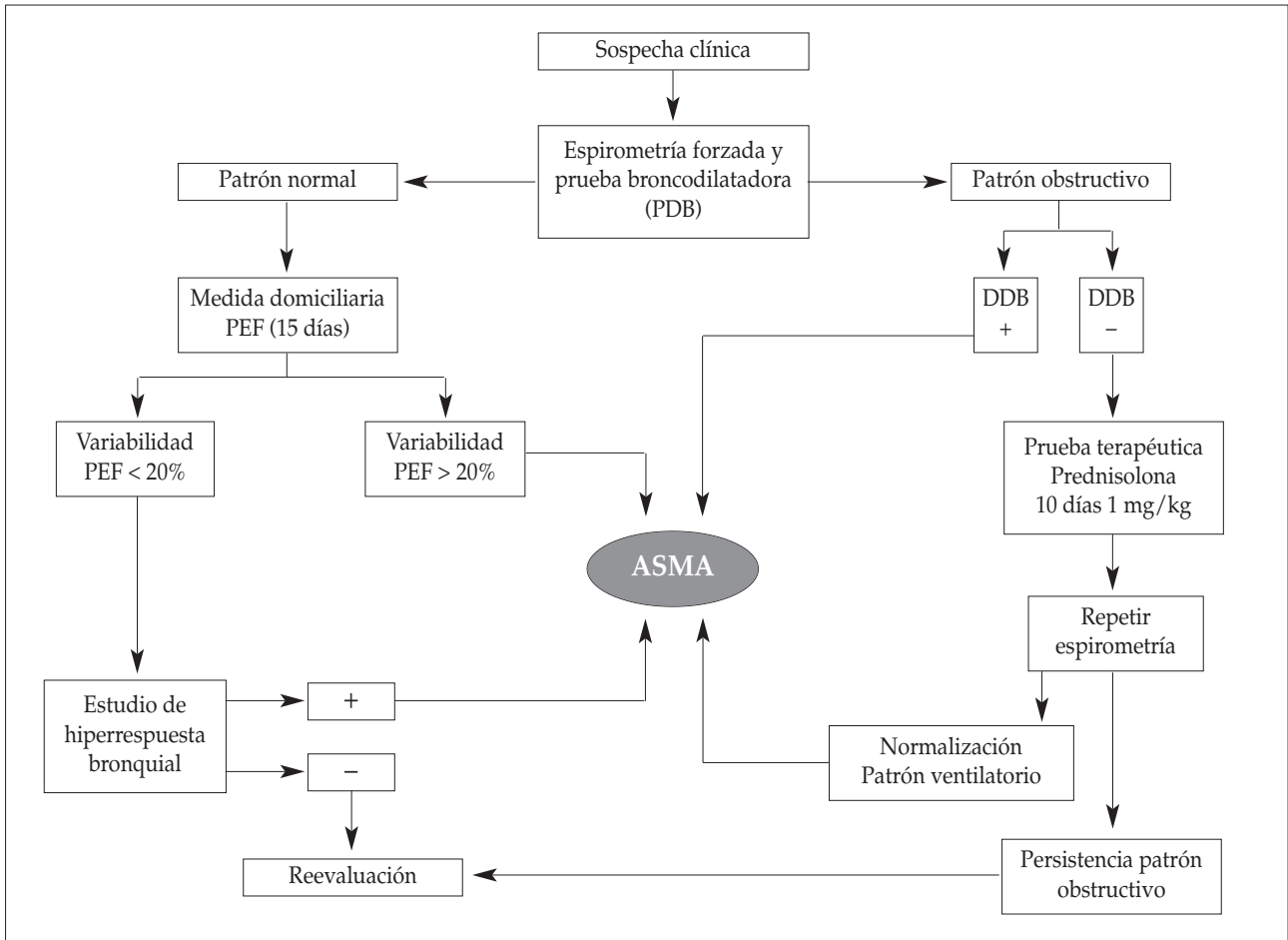


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de asma en la infancia. (SENP, SEICAP)⁽⁹⁾.

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 cardíaca^(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 SAPALDIA 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.

Protocolos de Patología respiratoria

Educación del paciente asmático en atención primaria

B. DOMÍNGUEZ AURRECOECHA

Centro de Salud de Otero. Oviedo

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Educación para la salud como una combinación de actividades de información y educación que lleven a una situación en que la población desee estar sana, sepa cómo alcanzar la salud, haga lo posible individual y colectivamente para mantener la salud y busque ayuda cuando lo necesite y la educación terapéutica como el conjunto de actividades educativas esenciales en el manejo de enfermedades por profesionales de la salud formados en el campo de la educación⁽¹⁾.

El asma es una enfermedad crónica, compleja y variable para cuyo manejo, la educación es una parte fundamental del proceso de intervención⁽²⁻⁵⁾ es un elemento clave para mejorar los resultados en salud expresados en términos de:

- Mejorar el reconocimiento de los propios síntomas por parte del niño⁽⁶⁾.
- Disminuir la dependencia (reduciendo tanto el número de ingresos hospitalarios como las consultas a los servicios de urgencias) y los costes sanitarios⁽⁷⁾.
- Reducir el absentismo escolar⁽⁸⁾.

Los niños asmáticos y sus familias, tienen derecho a recibir una educación que les ayude a manejar su enfermedad y a mejorar su calidad de vida relacionada con la salud para que el niño pueda llevar el tipo de vida que él y su familia deseen con las menores limitaciones posibles. Esta educación debe ser proporcionada por los profesionales sanita-

rios encargados de su salud⁽⁹⁾. Las instituciones sanitarias proporcionarán los recursos necesarios para poder llevarla a cabo. La educación debe formar parte de un plan de atención integral al niño con asma.

Objetivos generales

El primero es la mejora de la calidad de vida del niño y su familia aproximándola lo más posible a su calidad de vida diana (aquella que tendrían si el niño no tuviera asma), de manera que:

- Se procurará un nivel de actividad diaria normal asistida al colegio y práctica deportiva.
- Ausencia o mínimos síntomas y exacerbaciones.
- Prevenir los síntomas identificando y evitando los factores desencadenantes.
- Tener la mejor función pulmonar posible.
- Prevenir la limitación crónica del flujo aéreo.
- Proporcionar un tratamiento farmacológico óptimo minimizando sus efectos secundarios.
- Alcanzar en la medida de lo posible las expectativas del niño y su familia.

El segundo objetivo general es el de **Potenciar y favorecer el control en familia y autocontrol guiado del asma** que capacita a los pacientes para el manejo de su enfermedad con la guía de los profesionales sanitarios. Para lo que será preciso:

- Conocer los signos de mal control del asma

Correspondencia: Begoña Domínguez Aurrecoecha. Centro de Salud de Otero. C/Otero s/n. 33008 Oviedo. Asturias
Correo electrónico: jube@telecable.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este 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.

- Reconocer el inicio de la crisis y actuar según un plan de acción
- Mantener una buena adherencia al tratamiento de fondo
- Tomar decisiones autónomas
- Mantener estilos de vida positivos respecto al asma

Objetivos específicos

La educación tiene unos objetivos que le son propios⁽¹⁰⁾

- Fomentar la comprensión de la enfermedad: aceptar el diagnóstico, adquirir conocimientos acerca del asma síntomas y su probable evolución, comprender la diferencia entre fármacos aliviadores y controladores.
- Entrenar en técnicas y habilidades: manejo de inhaladores y medidor de FEM; evitación de desencadenantes y registro de síntomas y FEM.
- Favorecer la adherencia al tratamiento y reducir los efectos secundarios de los fármacos.
- Entrenar en el manejo del plan de acción y automanejo guiado del asma.
- Incrementar la autoconfianza y autoeficacia en la toma de decisiones (autocontrol).
- Aumentar la satisfacción personal y la confianza en el profesional y el tratamiento.

Metodología

La consecución de objetivos educacionales se ha mostrado posible a través de estrategias metodológicas muy diversas. Los modos de actuar de los profesionales van a verse influidos por las actitudes, aptitudes y circunstancias del educador y de la familia sobre la que intervienen.

Diversos estudios han evaluado la eficacia de diferentes métodos educativos. **Las intervenciones basadas exclusivamente en la información, aumentan los conocimientos pero no mejoran los resultados en salud** (la función pulmonar o la disminución de la utilización de los servicios sanitarios)⁽¹¹⁾. Otros estudios señalan como imprescindible la presencia física del educador para la consecución de los objetivos propuestos dentro del programa educativo (esta observación pone de manifiesto el papel relevante de la comunicación cuidador – niño/adolescente – sanitario dentro de todas las actividades)⁽¹²⁾.

La intervención educativa obtiene los mejores resultados si va unida a revisiones periódicas y a un plan de acción escrito. Esta intervención puede verse beneficiada y com-

plementada por intervenciones educativas grupales con profesionales sanitarios o grupos de autoayuda (las oportunidades de observar a otros parecidos a uno mismo, ejecutando idénticas acciones, favorecen el aprendizaje)⁽¹³⁾.

Suministrar información a las familias sólo resulta eficaz cuando se asocia a otros elementos; siendo el esquema óptimo el formado por la acción coordinada de cuatro componentes⁽¹⁴⁾:

- Información y educación: transmisión de conocimientos y habilidades.
- Autocontrol con síntomas y/o FEM (control mediante tarjetas impresas).
- Plan de acción escrito e individualizado basado en el autocontrol.
- Seguimiento periódico.

METODOLOGÍA DE LA EDUCACIÓN PERSONALIZADA

Dado que el asma es una enfermedad variable en la sintomatología, la educación se realizará de manera personalizada dirigida a cada niño y su familia, teniendo en cuenta las características peculiares de su enfermedad y su situación cultural y socioeconómica, y se basará en la comunicación motivadora y persuasiva⁽¹⁵⁾.

Debe iniciarse en el momento del diagnóstico, e integrarse en cada paso del seguimiento del niño asmático de forma secuencial y progresiva utilizando siempre refuerzos positivos, teniendo en cuenta que cualquier contacto con el niño debe ser una oportunidad para ampliar o reforzar la educación⁽¹⁶⁾.

Se impartirá de forma escalonada desde los conocimientos y habilidades básicos hasta la consecución del autocontrol (Fig. 1). Los tiempos y la adquisición de los diferentes grados de autocontrol obtenidos, no serán los mismos para todas las familias.

Será recordatoria para evitar el olvido. Algunos estudios clásicos señalan que sólo el 50% de las instrucciones verbales dadas en las consultas son recordados inmediatamente después de las mismas.

Cuando la edad del niño lo permita (usualmente a partir de los 9 años y siempre en adolescentes), se le debe integrar como una persona independiente en el proceso de acuerdos y toma de decisiones, fomentando y reforzando sus capacidades para que se sienta responsable de su cui-

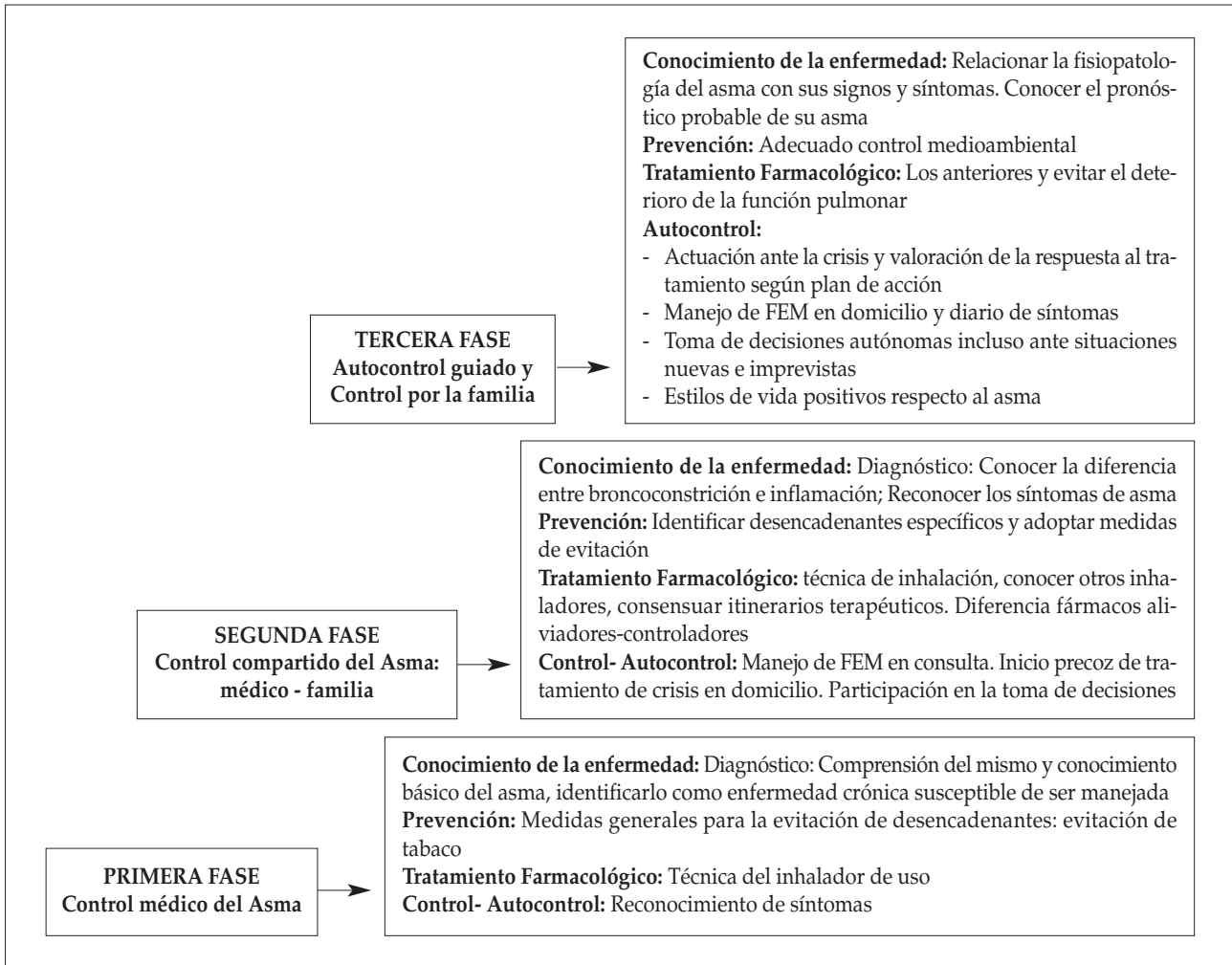


Figura 1. Fases del Control-Autocontrol del asma. *Modificada de Educación Sanitaria a padres y niños con asma Díaz Vázquez CA FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria 1999; 6:611-23*

dado, sustituyendo el concepto “cumplimiento de las prescripciones” por el de “adherencia terapéutica”, que lleva implícita la participación del paciente en la toma de decisiones (por ejemplo en la elección del sistema de inhalación de entre los varios posibles).

Se debe buscar pues, la concordancia en vez del cumplimiento lo que implica en ocasiones aceptar de forma temporal (mientras avanza el proceso educativo) actitudes o tratamientos subóptimos que eviten el establecimiento de una relación entre la familia y los profesionales sanitarios basada en la falta de confianza⁽¹⁷⁾.

El niño y su familia deben sentirse protagonistas del programa educativo y asumirlo como propio.

En la tabla I, se sintetiza la metodología para la educación personalizada y en la tabla II los recursos e instrumentos pedagógicos.

EDUCADOR

El abordaje educativo del niño y adolescente con asma compete a todos los profesionales sanitarios (pediatras, neumólogos y alergólogos pediátricos, y también diplomados en enfermería, fisioterapeutas y farmacéuticos) que se ocupan de la asistencia al asma infantil.

La accesibilidad y la confianza generada en el seguimiento integral y continuado del niño hacen del pediatra y la enfermera de Atención Primaria (AP) los principales pro-

TABLA I. ESQUEMA DE LA METODOLOGÍA DE LA EDUCACIÓN PERSONALIZADA.

Individualizada y adaptada

- A las características de la enfermedad
- A la edad del paciente a partir de los 8 o 9 años se dirigirá fundamentalmente al propio niño
- A la situación cultural y socioeconómica familiar
- Se identificará el cuidador principal pero se dirigirá también a otros cuidadores (abuelos..)

Básica y relevante

- Los contenidos y métodos utilizados serán de interés para el paciente

Gradual progresiva y repetida

- Se iniciará en el momento del diagnóstico
- Se desarrollará de forma escalonada teniendo en cuenta sus necesidades
- Repetida en todos los contactos para evitar el olvido

Realista y coherente

- Mensajes adecuados a la realidad del niño y según el estado actual de la ciencia

Participativa

- Conocer y respetar los puntos de vista del niño y su familia
- Llegar a acuerdos, establecer de forma compartida los objetivos óptimos alcanzables para cada situación de la enfermedad

veedores de educación en el asma. La enfermería pediátrica tiene un papel fundamental en esta tarea; la participación en el proceso educativo de distintos profesionales hace necesario que la información administrada sea congruente, y exige que todos los agentes participen en actividades de formación que eviten la presentación de mensajes contradictorios.

RECURSOS NECESARIOS PARA LA EDUCACIÓN: HUMANOS Y MATERIALES

El educador principal, el binomio Pediatra-Enfermera de Pediatría de Atención Primaria, deberá estar especialmente motivado al respecto, habiendo recibido formación específica en el manejo del asma y en técnicas de educación y comunicación para lo que deben disponer del tiempo y recursos materiales necesarios. La percepción de mejoría en el control del asma, será la recompensa que actuará como factor de refuerzo para conseguir un sentimiento de "auto-eficacia" (seguridad, confianza) tanto para el pediatra como para el niño y su familia. La educación estará integrada en las visitas del niño a los Centros de Salud preferentemente

TABLA II. RECURSOS E INSTRUMENTOS PEDAGÓGICOS.

Lenguaje: Será claro y comprensible

Motivar: ofrecer apoyos para vencer dificultades y aplicar refuerzos positivos

Técnicas de comunicación e intervención social: en ocasiones será necesario que los pediatras reciban formación específica

Información escrita: Se entregará un plan de acción escrito

Información cinestésica: utilización de instrumentos que de forma mecánica o electrónica ayudan a comprobar la corrección de una técnica: silbatos, medidores de flujo inspiratorio..

Materiales gráficos: Se tendrá en cuenta que el 80% de lo que se recuerda se ha visto

Educación en grupos: impartida por sanitarios en los Centros de Salud o Centros escolares

Instrumentos pedagógicos:

- Cuentos, folletos, videos cd, acceso a internet
- Modelos para ensayos y aprendizajes de técnicas inhaladores, medidor de FEM
- Modelo tridimensional de los bronquios
- Escalas de calidad de vida

en consultas programadas, sin olvidar la eficacia educativa de otras intervenciones puntuales como la aparición de las agudizaciones, la realización de las pruebas cutáneas o la espirometría por su gran capacidad didáctica.

En la tabla III se exponen los Recursos materiales necesarios para la educación al paciente con asma desde la pediatría de atención primaria.

ACTIVIDADES EDUCATIVAS; CONTENIDOS DE LA EDUCACIÓN

Para que una intervención educativa sea eficaz es preciso que el profesional que la imparte posea información acerca de los conocimientos, habilidades y actitudes del paciente y su familia respecto al tema que se vaya a abordar por lo que resulta imprescindible primero escuchar y observar.

El conocimiento de los conceptos fundamentales en relación con el asma permite que el niño y su familia entiendan el diagnóstico y la base racional de las exploraciones complementarias y las intervenciones terapéuticas. Se abordarán los siguientes contenidos:

1. Conocimientos sobre asma.
2. Prevención: Identificación de desencadenantes, control medioambiental.

TABLA III. RECURSOS MATERIALES NECESARIOS PARA LA EDUCACIÓN DEL NIÑO CON ASMA DESDE LA PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA.

Material educativo

- **Material para ensayos**
 - Placebos de medicación y diferentes sistemas de inhalación (MDI, Turbuhaler, Accuhaler, Jet, Novolizer)
 - Cámaras espaciadoras para lactantes (Aerochamber, Babyhaler Nebuchamber, Optichamber y pediátricas Nebuhaler, Volumatic, Fisonair, Aeroscopic)
 - Medidores de FEM homologados y boquillas
- **Apoyos gráficos y visuales**
 - Modelo bidimensional o tridimensional de los bronquios.
 - Herbario de plantas, gramíneas, etc. o atlas de plantas.
 - Cuentos, folletos y Vídeos educativos.
- **Documentación para el niño y su familia**
 - Guía informativa en forma de hoja impresa, folleto, cuento
 - Instrucciones para el manejo de medicación inhalada.
 - Recomendaciones para la evitación de desencadenantes
 - Plan de acción escrito
 - Instrucciones para el manejo del medidor de FEM.
 - Plan de actuación en las crisis.
 - Diario de síntomas y registro de valores de FEM
 - Normas en asma inducida por el ejercicio
- **Documentación para el médico y enfermera**
 - Registro de visitas y actividades educativas en formato papel o soporte informático
 - Escalas de calidad de vida
- **Materiales para el tratamiento de las crisis.**
 - Fármacos, cámaras, pulsioxímetro, oxígeno.
- **Espirómetro**

3. Habilidades en el manejo de inhaladores.
4. Tratamiento farmacológico.
5. Plan de acción, Autocontrol guiado.
6. Calidad de vida.

1. Conocimientos sobre asma

Resultará imprescindible que el profesional adquiera información procedente del paciente y su familia acerca de sus conocimientos previos, dudas, mitos, aceptación o rechazo de la enfermedad, percepción de su vulnerabilidad. Será útil hacer preguntas abiertas como (¿qué sabes acerca del asma? o ¿qué opinas del asma?, o ¿a qué atribuyes tu asma?).

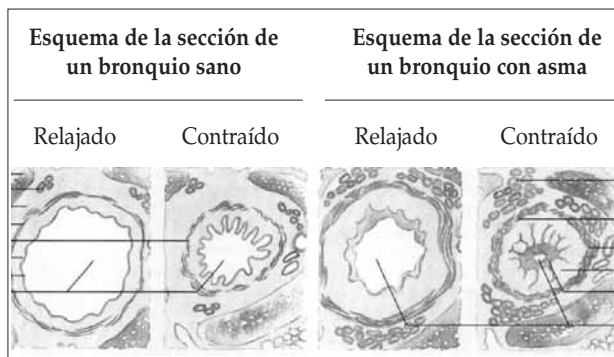


Figura 2. Explicación gráfica de lo que ocurre en un bronquio con asma.

Objetivos

Que sepan lo que ocurre en los bronquios de un niño con asma y conozcan la diferencia entre inflamación y broncoconstricción

- Que sepan que es una enfermedad crónica pero que con un manejo adecuado por su parte y nuestro apoyo, el niño podrá hacer una vida normal.
- Que reconozcan los síntomas de asma: tos, sibilancias, disnea.
- Que acepten su enfermedad.

Se comenzará con la aceptación del diagnóstico. El niño y su familia deben comprender que la enfermedad que presenta se llama asma.; intentos de “suavizar el diagnóstico” con términos como Bronquitis espástica, sibilancias respiratorias etc. ayudarán a que la familia no acepte la enfermedad, no la reconozca y a aumentar su vulnerabilidad.

Se explicará con ayuda de materiales gráficos (Fig. 2) que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica en la que los bronquios se inflaman se llenan de moco y estrechan y se hacen especialmente sensibles ante la presencia de determinados inhalantes que llamamos desencadenantes. Se entregarán a las familias material gráfico⁽¹⁸⁾, folletos explicativos, videos o acceso a páginas web como www.respirar.org que ayuden a la comprensión de la enfermedad.

Se aportará información acerca del grado de severidad de su asma y su posible evolución insistiendo en lo imprevisible del pronóstico en la mayoría de los casos; factores de riesgo, y papel de los antecedentes familiares.

2. Prevención identificación y evitación de desencadenantes control medioambiental

La educación sobre las medidas de control ambiental al niño y su familia, facilita la adopción de las pautas y las modificaciones de conducta necesarias para evitar los desencadenantes de su asma.

Objetivos

- Conocer las características medioambientales de su domicilio.
- Que identifiquen los desencadenantes de su asma.
- Que sepan la importancia de evitar los desencadenantes.
- Que cumplan las medidas de evitación recomendadas.
- Mediante la ayuda de materiales gráficos, indicar los desencadenantes propios del niño y cómo evitarlos, para lo que se buscarán acuerdos en la utilización de las medidas más eficaces y fáciles de realizar, y que menos modifiquen el estilo de vida de la familia.

Alertar sobre posibles desencadenantes como: alérgenos, contaminación, irritantes ambientales, tabaco; infecciones respiratorias; interrupción del tratamiento de fondo y esfuerzo físico⁽¹⁹⁾.

Evidencia y recomendaciones

En estudios observacionales en niños con asma se ha visto que la exposición a tabaco ambiental aumenta la gravedad (frecuencia e intensidad) de crisis de asma, número de visitas a urgencias, uso de medicación de asma, y frecuencia de crisis de asma que requieren intubación⁽²⁰⁾.

El aumento de la exposición a alérgenos a los que el paciente está sensibilizado (ácaros, gato, perro, cucarachas, hongos) se ha asociado a un aumento de síntomas de asma. Sin embargo, la evidencia de que reduciendo su exposición se reduzca la morbilidad es débil⁽²¹⁾.

Los programas educativos cuyo objetivo es el control global del aire del interior, incluyendo evitación de alérgenos sensibilizados y tabaco, han mostrado reducir los días con síntomas en niños⁽²²⁾.

Los programas educativos dirigidos a disminuir la exposición al tabaco, con estrategias para el cambio de comportamiento y con información de feedback han mostrado disminuir las visitas al médico por crisis de asma⁽²³⁾.

TABLA IV. ENSEÑAR Y COMPROBAR UNA TÉCNICA: INHALADORES, FEM

Enseñar

1. El pediatra o la enfermera realiza y explica la técnica (serán necesarios placebos y material de ensayos)
2. El niño o los padres lo repiten
3. Se elogia y alaba; se corrigen errores realizando de nuevo el profesional la técnica
4. El niño o los padres lo repiten de nuevo
5. Se continua siguiendo los mismos pasos hasta su correcto aprendizaje
6. Algunas técnicas complejas como la medición el FEM pueden requerir más de una sesión.

Comprobar en posteriores revisiones

7. Se pedirá al niño o a la familia que realice la técnica como lo hace en el domicilio
8. Se elogiará y alabará y corregirán los errores realizando el sanitario la técnica
9. Se repiten los pasos hasta comprobar que el niño o su familia realizan correctamente la técnica
10. Se entregará a la familia instrucciones escritas para evitar el olvido en el domicilio

3. Manejo de inhaladores

La vía inhalatoria es de elección para la mayor parte de fármacos utilizados en el asma infantil, por lo que resulta imprescindible que los niños y sus familias conozcan y manejen adecuadamente la técnica; los diferentes sistemas de inhalación utilizados deberán adaptarse a la edad y características particulares de cada niño y al tipo de fármacos que se vayan a utilizar⁽²⁴⁾.

Se explicará a las familias que los fármacos administrados por vía inhalatoria son más eficaces, de acción más rápida y con menores efectos secundarios que los administrados por vía oral.

Nunca se recetará un inhalador sin comprobar antes, que el niño realiza la técnica correctamente. En la tabla IV, se resume el sistema de cómo enseñar y comprobar una técnica.

Teniendo en cuenta que errores en la técnica están presentes⁽²⁵⁾:

Con el sistema MDI (inhaladores dosificadores presurizados): entre un 23-43% de pacientes:

- Para DPI (inhaladores de polvo seco) de un 53 a 59%.
- Para MDI con cámara: 55-57%.
- Resultará imprescindible valorar y corregir la técnica periódicamente.

4. Tratamiento farmacológico

El niño y su familia se familiarizarán con un único broncodilatador de acción corta desde la primera visita; se debe estimular desde el comienzo del diagnóstico al uso precoz y a demanda en caso de síntomas

Objetivos

- Conocer las dudas y temores del niño y su familia respecto al tratamiento farmacológico.
- Comprobar la adherencia al tratamiento y planificar estrategias para mejorarla.
- Saber para qué sirven los broncodilatadores y los antiinflamatorios, y la diferencia entre los dos tipos de tratamientos (Tabla V).
- Conocer la importancia de tomar diariamente los antiinflamatorios.
- Tener información acerca de los efectos secundarios del tratamiento y sus posibles soluciones.
- Ofrecer a la familia un itinerario terapéutico de fondo y acordar las metas parciales, considerando siempre el binomio riesgo-beneficio.
- Se recomendará el mismo sistema de inhalación para los diferentes fármacos de uso.
- Se estimulará al niño para que participe en la elección de su sistema de inhalación.
- Se recomendará el uso precoz de mediación de rescate ante la presencia de síntomas y se intentará relacionar el inicio de las exacerbaciones a la exposición a desencadenantes. Se entrenará al niño y la familia en la actuación ante la crisis en el domicilio y se entregará un plan de acción escrito. La adherencia al tratamiento crónico es compleja y surgen frecuentemente errores por diversas causas:
 - Miedos no identificados previamente.
 - Falta de percepción de vulnerabilidad que aumenta con la mejoría clínica del niño.
 - Olvidos.
 - Instrucciones incorrectas dadas por los profesionales sanitarios.
 - Complejidad excesiva en la administración y elección de los fármacos.
 - Falta de confianza en el médico y enfermera.
 - Los profesionales sanitarios buscarán estrategias para supervisar y favorecer la adherencia, será también preciso implicar a los familiares que convivan con el niño.

TABLA V. ENSEÑAR Y COMPROBAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Enseñar

Los broncodilatadores de acción corta

- Abren los bronquios
- Sirven para aliviar los síntomas
- Actúan de forma rápida produciendo alivio inmediato
- Son los que deben utilizarse en caso de empeoramiento
- Deberán llevarlos siempre consigo por si los necesitan
- Al tomarlos se puede notar temblor, nerviosismo
- Si necesita utilizarlos más de dos veces por semana, deberá consultar con su médico

Los antiinflamatorios Los corticoides inhalados

- Los antiinflamatorios tratan la inflamación crónica por lo que se tomarán diariamente, de forma continuada y a las dosis precisas
- A diferencia de los broncodilatadores, sirven para prevenir y controlar la enfermedad
- Informar sobre los efectos secundarios y la necesidad de enjuagarse la boca tras su uso
- Entregar el tratamiento por escrito

Comprobar en visitas sucesivas

- Si conoce el nombre de los fármacos y dosis recomendadas de los mismos
- Si identifica (de entre los placebos mostrados) los fármacos que toma el niño
- Si diferencia los fármacos broncodilatadores de los controladores
- Evaluar la adherencia al tratamiento mediante preguntas como ¿sueles olvidar la toma de medicación? ¿Cuándo la olvidas más por la mañana o por la noche? ¿Cuántas veces la has olvidado en la última semana?; recetas dispensadas respecto a las previstas

La mala evolución del asma o la presencia de mayores efectos secundarios de los esperados, deben hacer pensar en errores de la técnica o fallos en la toma del tratamiento.

5. Plan de acción. Autocontrol guiado

El asma es una enfermedad con episodios obstructivos de las vías respiratorias en respuesta a múltiples estímulos. Todos los individuos con asma son susceptibles de tener una exacerbación de dicha enfermedad, por lo que en principio los niños con este diagnóstico necesitan saber cómo manejar estos episodios⁽²⁶⁾. Un plan de acción es un conjunto de instrucciones prescritas al paciente con asma para su uso en el manejo del deterioro de su enfermedad; será personalizado según la gravedad y se informará al paciente sobre cómo y cuándo modificar la medicación y cuándo acudir al médico en respuesta a un empeoramiento de asma.

A través del proceso educativo el asma pasará de ser una enfermedad que en el momento de su diagnóstico será controlada por el médico a un control por parte del niño y su familia para lo que podrá utilizar instrumentos como: el plan de acción personal y recomendaciones de actuación ante la crisis que deberán manejar todos los niños y las hojas de registro de síntomas y medidas de FEM que se aportarán a los pacientes que lo precisen.

En la tabla VI se especifica la información recogida en un Plan de Acción; las guías, planes y programas nacionales e internacionales del asma incluyen diferentes modelos.

Los programas educativos de automanejo del asma mejoran los resultados de salud por lo que deberían ser incorporados de rutina en los cuidados de asma (nivel de Evidencia 1 y Recomendaciones tipo A)⁽⁷⁾.

Los planes de acción más efectivos son aquellos que contemplan los 4 siguientes elementos⁽¹⁶⁾:

- El uso del mejor valor personal del FEM.
- Permiten la modificación de la dosis de los corticoides inhalados de fondo.
- Permiten el uso precoz de corticoides sistémicos en la crisis.
- Definen cuándo solicitar consulta médica.

Los programas educativos que permiten a los pacientes ajustar su medicación usando un plan de acción escrito, han mostrado ser más eficaces que otras formas de automanejo⁽²⁷⁾. Los sistemas que presentaban los niveles con el método del semáforo no fueron claramente superiores a otras formas de presentación.

En niños los programas de autocontrol basados en medición de pico flujo podrían ser más eficaces que los basados en síntomas⁽²⁸⁾.

6. Calidad de vida

Será preciso evaluar la calidad de vida (preferiblemente mediante escalas de calidad de vida)⁽²⁹⁻³¹⁾, del niño en el momento del diagnóstico y conocer el impacto que sobre él y su familia ha producido el asma; se ayudará a la familia a aceptar el diagnóstico de asma y las cargas extraordinarias que supone la enfermedad; se contribuirá a que el niño tenga un buen estado físico y emocional y facilitar que el niño pueda llevar el tipo de vida que él y su familia deseen con las menores limitaciones posibles incluida la vida escolar y el ejercicio físico y el deporte; se identificarán proble-

TABLA VI. INFORMACIÓN A RECOGER EN UN PLAN DE ACCIÓN ESCRITO.

Medicación a tomar regularmente:

- Nombre del fármaco, dosis y frecuencia
- Si fuese preciso, medicamento a tomar previo al ejercicio

Signos de mal control del asma: presencia de 3 o más de los siguientes:

- Síntomas diarios más de dos veces por semana
- Necesidad de medicación de rescate más de dos veces a la semana
- FEM o FEV1 por debajo del 80% de su mejor valor personal
- Presencia de una o más exacerbaciones al año
- Presencia de síntomas nocturnos
- Limitación del ejercicio

Decisiones a tomar ante los signos de mal control:

- Cambios en el tratamiento de fondo: fármaco: dosis frecuencia, durante cuanto tiempo
- Utilización de medicación de rescate
- Acudir a Servicios Sanitarios

Actuación ante las exacerbaciones:

- Reconocer su inicio:
 - Fatiga, "pitos" en el pecho, tos repetitiva que va en aumento
 - Jadeo (respiración acelerada) o se le hunden los espacios entre las costillas
 - Valor de FEM
- Tratamiento de rescate: Fármacos, dosis y frecuencia, valorar la gravedad de la crisis
- Evaluación de la respuesta al tratamiento y toma de decisión:
 - Permanecer en domicilio y fármacos a tomar : dosis, frecuencia, duración
 - Acudir a los servicios sanitarios: Centro de Salud, Hospital, 112

Qué hacer en presencia de infecciones respiratorias

Cuando y cómo acudir a los servicios sanitarios: próximas revisiones...

Utilización del registro de síntomas y de FEM si fuese preciso

mas emocionales o conductuales derivados de su asma (rechazo escolar, miedos o celos para utilizar en público el broncodilatador), buscando las estrategias para resolverlos. Se revisarán de común acuerdo actuaciones respecto a:

La familia

Evitando la sobreprotección y buscando el apoyo de sus miembros para el buen control del asma incluida la evitación de desencadenantes (nunca fumar en el domicilio de un paciente asmático); para la toma de medicación de fár-

macos controladores y actuación ante las crisis favoreciendo la autonomía del niño.

Ámbito escolar

Recomendar la asistencia regular del niño a la escuela, a la que acudirá con el broncodilatador y el plan de acción escrito a partir de los 8 años. Para el control de los niños pequeños, recurrir a la colaboración del profesorado previamente informado, para lo que pueden ser de utilidad intervenciones educativas a ellos dirigidas como “ayúdanos a vivir con asma”. Las medidas generales para un colegio saludable para niños-adolescentes con asma pueden verse en la página web respirar⁽³²⁾.

Ejercicio físico

Estimular la realización de ejercicio físico y la práctica habitual de deporte, recordando que muchos deportistas olímpicos tienen asma; Reducir la actividad física durante las crisis; Ofrecer normas de actuación para la práctica deportiva y el ejercicio físico: calentamiento progresivo y uso previo de un broncodilatador si preciso. Contraindicar exclusivamente la práctica del buceo con bombonas de aire.

EL PROCESO EDUCATIVO

Educación en el asma es un proceso evolutivo y continuo, que abarca desde el diagnóstico y concreción de objetivos, hasta la evaluación de los resultados obtenidos, aportando conocimientos de forma continuada mediante una metodología decidida previamente.

Tras la evaluación comienza de nuevo el círculo educativo, modificando y mejorando los objetivos hasta alcanzar la mejor calidad de vida posible y el mayor grado de autocontrol y satisfacción del niño y su familia (Fig. 3)⁽¹⁰⁾.

La ausencia de intervenciones educativas puede causar en los pacientes dos tipos de situaciones:

Dependencia absoluta de los servicios sanitarios.

Aumento de la morbilidad y mortalidad al no reconocer el inicio de las crisis, no tratarlas precozmente y acudir a los centros sanitarios en situación de riesgo vital.

LA PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA (AP) EN LA ATENCIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE ASMÁTICO:

Los Centros de salud son el escenario idóneo en el que preferiblemente el binomio pediatra-enfermera de pediatría

realizarán la atención integral al paciente asmático a través actividades de: captación; diagnóstico; seguimiento; intervención terapéutica; atención a la urgencia; intervención en la comunidad y ámbito escolar y coordinación, según guía o plan previo, con la atención hospitalaria. La educación estará integrada en las diferentes actividades; todos los actos educativos deberán estar coordinados reforzándose entre ellos y evitando las contradicciones.

Es imprescindible una buena organización con la implicación de los miembros del equipo para superar barreras como la presión asistencial y la falta de guías o protocolos de coordinación entre niveles.

ORGANIZACIÓN DE LAS CONSULTAS DE PEDIATRÍA DE AP

El proceso educativo precisa de:

- **Educadores** (pediatra y enfermera) formados y motivados. El personal de enfermería se responsabilizará fundamentalmente de la enseñanza y comprobación de las técnicas, habilidades y destrezas; el pediatra del diagnóstico, intervenciones terapéuticas y derivación a otros niveles asistenciales y ambos incidirán en el proceso educativo en relación a los conocimientos y actitudes.
- **Espacio físico** adecuado (consultas) dotado de los **recursos materiales** descritos en la tabla III.
- **Tiempo** necesario para la práctica de la educación que puede estimarse a partir del siguiente cronograma correspondiente a las visitas precisas para el seguimiento y atención integral del paciente asmático:
 - El Período de Diagnóstico precisará de 2 ó 3 visitas cada 2 o 4 semanas de aproximadamente 30 minutos de duración.
 - Asma en fase de estabilización requiere visitas frecuentes hasta conseguir el control satisfactorio de la enfermedad: visitas cada 1 ó 3 meses de 15 ó 20 minutos de duración.
 - Asma bien controlada: 1 visita al año o cuando se produzcan modificaciones terapéuticas.
 - Los tiempos calculados para cupos de 800 pacientes y una prevalencia de asma del 11% serán de 30 minutos por día y para cupos de 1.000 pacientes de 40 minutos al día.
- **Gestión de las agendas** reservando un tiempo específico al plan integral de atención al niño con asma al que

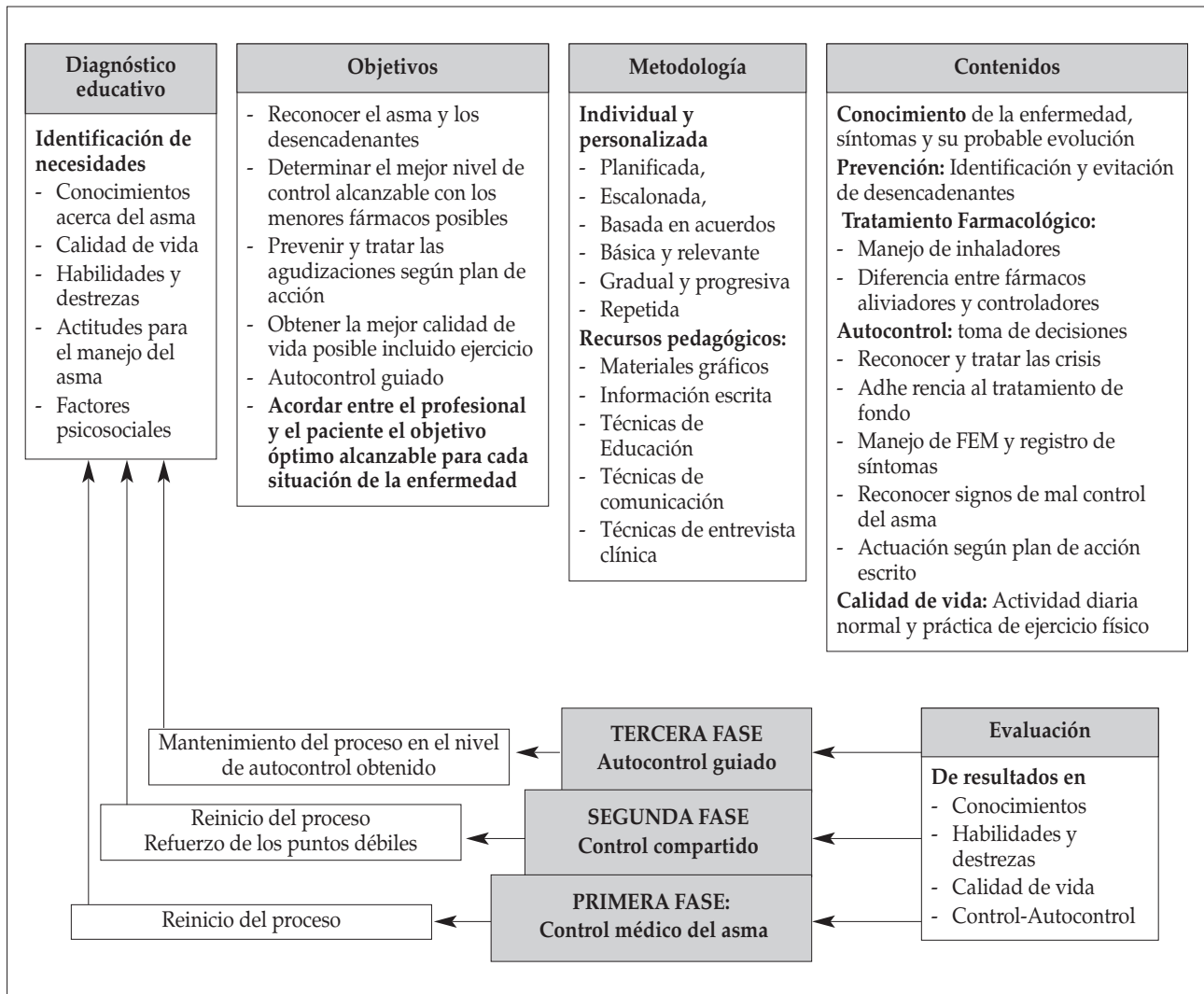


Figura 3. El proceso educativo en el asma.

de manera flexible y progresiva se irán incorporando pacientes del registro que se elaborará a partir de los niños captados al programa desde las consultas a demanda.

- **Sistemas de registro** en formato papel o preferiblemente soporte informático que faciliten el seguimiento del niño y la evaluación del proceso educativo.
- **Organización de las visitas:** se realizarán de forma programada (acordada previamente para que la familia pueda aportar datos, preguntas y sugerencias); en un ambiente relajado con una actitud de confianza y empatía, se recibirá al paciente de manera personalizada con

preguntas abiertas como ¿qué tal va todo? ¿cuéntame...? ¿qué tal...? Al finalizar se resumirán los aspectos fundamentales, se acordarán objetivos hasta el próximo control, se extenderán las recetas, se emitirán los informes pertinentes y se acordará la fecha de la siguiente cita.

A continuación se describen de manera resumida el contenido de una primera visita y visitas sucesivas enfocadas desde el proceso educativo.

Contenidos de la primera visita

- Confirmación diagnóstica y registro en la historia clínica de la gravedad del asma a partir de: los datos apor-

tados por el niño y su familia; de la exploración física y exploraciones complementarias precisas.

- Valoración inicial del paciente, estado físico y emocional, nivel educativo y socioeconómico, capacidad de aprendizaje, creencias, preocupaciones y expectativas del paciente y su familia.
- Educación sanitaria básica acerca de qué es el asma, actuación ante empeoramiento y uso del inhalador de rescate.
- Consejos para evitación de sus desencadenantes y la necesidad de un ambiente libre de humo.
- Valorar conjuntamente con el paciente el sistema de inhalación más adecuado, adiestrarle en su manejo y comprobar que realiza correctamente la técnica.
- Plan de tratamiento individualizado, explicarlo verbalmente, comprobar que lo ha entendido y entregarlo por escrito.
- Entregar documentación informativa.
- Programar la siguiente visita y recomendar que acuda a ella con los inhaladores.

Contenido de las visitas sucesivas

- Valorar la calidad de vida:
 - Síntomas diurnos, nocturnos o tras ejercicio.
 - Utilización de medicación de rescate.
 - Exacerbaciones: número, frecuencia y gravedad.
 - Asistencia al colegio y práctica deportiva.
 - Situación emocional y aceptación de la enfermedad y satisfacción con su manejo.
- Exploración física incluida auscultación pulmonar.
- Reclasificación de la gravedad del asma o su situación: bajo control, parcialmente controlado, o bien, asma no controlado⁽⁵⁾.
- Comprobar la técnica de inhalación y corregirla si preciso.
- Valorar y reforzar las medidas de evitación de desencadenantes y evitación del tabaco.
- Valorar la adherencia terapéutica y los posibles efectos secundarios (ver tabla V).
- Realización del FEM, comprobación de la técnica, registro y comparación con su mejor valor.
- Profundización en el conocimiento de la enfermedad y su posible evolución y pronóstico.
- Estimular para que el niño lleve una vida normal.

- Conocimiento acerca de los signos que indican un mal control de su asma.
- Preguntar acerca de las dudas, los problemas desde la última visita, expectativas e intentar ayudar a resolverlas utilizando refuerzos positivos.
- Ajustar el tratamiento de mantenimiento.
- Acordar con el niño y su familia el plan de acción (ver tabla VI).
- En los casos necesarios enseñar y revisar el registro de síntomas y FEM.
- Pactar los objetivos hasta la próxima visita.
- Acordar la próxima cita.

Preguntas útiles para la valoración-evaluación de los objetivos educativos

- ¿Sabe lo que es el asma y reconocer sus síntomas?
- ¿Identifica y evita correctamente los desencadenantes?
- ¿Sabe usar los inhaladores? ¿realiza correctamente la técnica?
- ¿Sabe para qué sirve la medicación que utiliza? ¿y la diferencia entre medicación de rescate y de mantenimiento? Y ¿utiliza la medicación recomendada?
- ¿Sabe interpretar correctamente los síntomas de mal control?
- ¿Ha tenido alguna crisis de asma? ¿Ha sabido actuar correctamente ante ella?
- ¿Sabe medir el FEM? ¿sabe cumplimentar el diario de síntomas y FEM?
- ¿Cuáles son las barreras para actuar según el plan acordado?
- ¿Ha conseguido un buen nivel de autocontrol?
- ¿Está conforme con el control de su enfermedad?

A MODO DE RESUMEN: DECÁLOGO DEL PROCESO EDUCATIVO

1. La educación no es un hecho aislado es un proceso continuo que debe ser evaluado y adaptado a cada paciente y su familia considerando el entorno en el que vive; será modificado a lo largo del crecimiento del niño teniendo en cuenta la evolución de su enfermedad. La educación formará parte de un plan de atención integral al niño.
2. La relación entre pediatra y niño y familia se basará en una relación de empatía en la que será preciso escuchar al paciente y aplicando los conocimientos científicos llegar

- a objetivos acordados que irán modificándose teniendo en cuenta que el protagonismo y papel fundamental del control de la enfermedad lo tendrán el niño y su familia.
3. El momento del diagnóstico: La comunicación a una familia o al niño del diagnóstico de asma ha de enfocarse como la “comunicación de una mala noticia”.
 4. Reconocer la enfermedad: Para conseguir que el niño y su familia acepten la enfermedad hay que comenzar por llamarla por su nombre “su hijo tiene asma”. Es imprescindible que la familia identifique el asma como una enfermedad crónica susceptible de un buen control.
 5. Respecto a los inhaladores: El paciente será entrenado en la utilización del dispositivo y nunca se recetará un inhalador sin comprobar antes, que el niño realiza la técnica correctamente. Comprobar en cada visita la técnica de inhalación.
 6. Evitación de desencadenantes: Reconocerlos y saber cómo prevenirlos. Conocer las características medioambientales de su domicilio y entorno. Recomendar siempre las medidas más eficaces y que menos afecten a la vida del niño y su familia. Recomendar ambiente libre de humo.
 7. Tratamiento farmacológico: Estimular a la utilización precoz de la medicación de rescate. Diferenciar el tratamiento de rescate del tratamiento de fondo. Buscar la adherencia escuchando las dificultades y rechazos al tratamiento. No aumentar nunca las dosis de fármacos sin comprobar la técnica de inhalación y la adherencia real al tratamiento.
 8. Plan de acción: Se explicará verbalmente, se valorará su comprensión y entregará por escrito.
 9. Calidad de vida: evitar la sobreprotección y recomendar la asistencia al colegio y práctica habitual de ejercicio físico.
 10. Recursos: Las autoridades sanitarias serán informadas de la necesidad de la educación y atención integral al paciente asmático y dotarán de los recursos necesarios a los Servicios Públicos de Salud.
3. British Guidline on the management of asthma. 2005 Disponible en <http://www.brit-thoracic.org.uk/iqs/sid.00044940908912605904274> [Fecha de acceso 20 de noviembre de 2006].
 4. Canadian Asthma Consensus Group. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. CMAJ 1999; 161(Suppl): 1-62. Disponible en http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/161/11_suppl_1/s1. [Fecha de acceso: 2 de Noviembre de 2006].
 5. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop report 2006. Disponible en www.ginasthma.com [Fecha de acceso 20 de noviembre de 2006].
 6. Van Schayck CP, van Der Heijden FM, van Den Boom G, Tirimanna PR, van Henwaarden CL. Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project. Thorax 2000; 55:562-565.
 7. Fenstra TL, Rutten-Van Molken MP, Jager JC, Van Essen-Zandvliet LE. Cost-effectiveness of guideline advice for children with asthma: a literature review. Pediatr Pulmonol 2002; 34 :442-454.
 8. Taggart VS, Zuckerman AE, Sly RM, Steinmueller C, Newman G, O'Brien RW et al. You Can Control Asthma: evaluation of an asthma education program for hospitalised inner-city children. Patient Educ Couns 1991; 17:35-47.
 9. Carvajal I, García A, García M, Díaz C, Domínguez B. Plan Regional de Atención al Niño y Adolescente con Asma del Principado de Asturias. Servicio de Publicaciones del Gobierno del Principado de Asturias; 2002.
 10. Domínguez B, Lora A, Fernández C, Praena M, Montón JL. Educación Sanitaria y Asma En Cano A, Díaz CA, Montón JL, editores. Asma en el niño y adolescente. Madrid: Ergon; 2004. p. 159-184.
 11. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, Walters EH. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
 12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI-WHO Workshop Report National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. Bethesda, MD, U.S. NHLBI. Publication Number 02-3659. Disponible en www.ginasthma.com. [Fecha de acceso: 27 de Octubre de 2003].
 13. Shah S, Peatt JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, Henry RL, Gibson PG. Effect of peer-led programme for asthma education in adolescent: cluster randomised controlled trial. BMJ 2001; 322: 583-585.
 14. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, Bauman A, Hensley MJ, Walters EH. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases. 1998.
2. Warner JO, Naspitz CK, editores. Third International Pediatric Consensus Statement on the management of childhood asthma. Pediatric Pulmonol 1998; 25: 1-17.

15. Salleras L. Educación Sanitaria. Principios, métodos, aplicaciones. Madrid: Díaz de Santos; 1990.
16. Gibson PG, Boulet LP. Role of asthma Education. In: Fitzgerald JM, Erns P, Boulet LP, O'Byrne PM. Evidence-based Asthma management. London: BC Decker Inc Hamilton; 2001.
17. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. From compliance to concordance: towards shared goals in medicine taking. London, Royal Pharmaceutical society of Great Britain, 1997.
18. Domínguez B. Huy, igual tienes asma como yo. Oviedo: Servicio de Publicaciones del Gobierno del Principado de Asturias; 2002.
19. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Education thérapeutique du patient asthmatique. Adulte et adolescent. 2001. Paris. Service des recommandations et références professionnelles.
20. Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. Scand J Work Environ Health. 2002; 28 Suppl 2:71-83.
21. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Revised edition April 2004. Edinburgh.
22. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, III et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. N Engl J Med 2004; 351(11):1068-1080.
23. Wilson SR, Yamada EG, Sudhakar R, Roberto L, Mannino D, Mejia C et al. A controlled trial of an environmental tobacco smoke reduction intervention in low-income children with asthma. Chest 2001; 120(5):1709-1722.
24. Torregrosa P, Domínguez B, Garnelo L, Manejo de inhaladores en el asma del niño y adolescente En Cano A, Díaz CA, Montón JL, editores. Asma en el niño y adolescente. Madrid: Ergon; 2004. p. 209-222.
25. Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease. A systemic review of the literature Health Technol Asses 2001; 5:1-149.
26. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004; 59(2):94-99.
27. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Hayward P et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001117.
28. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD000326.
29. Juniper E, Guyatt G, Feeny D, Ferrie P, Griffith L, Townsend M. Measuring quality of life in the parentes of children with asthma. Qual Life Res 1996; 5: 27-34.
30. Juniper E, Guyatt G, Feeny D, Ferrie P, Griffith L, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res 1996; 5: 35-46.
31. Alonso E. Utilization and clinical validation of the Spanish version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire for Caregivers of Asthmatic Children (DCA). VALAIR study. Allergol Immunopathol (Madr) 2000; 28: 175-183.
32. Díaz Vázquez CA. Decálogo de un Colegio Saludable para niños-adolescentes con Asma. Disponible en <http://www.respirar.org/portalpadres/colesano/colegio-4.htm> [Fecha de acceso: 13 de noviembre de 2006].

Protocolos de Patología respiratoria

Tratamiento del asma del lactante

S. LAPENA LÓPEZ DE ARMENTIA, L. REGUERAS SANTOS, C. IGLESIAS BLÁZQUEZ, I. LEDESMA BENÍTEZ

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de León

INTRODUCCIÓN

El manejo del lactante con sibilancias está frecuentemente olvidado en las guías de asma (Global Initiative for Asthma, GINA⁽¹⁾, Guía Española para el Manejo del Asma, GEMA⁽²⁾) donde hacen referencia al niño menor de 5 años, o sólo una reseña de escasos párrafos en otras guías más enfocadas al ámbito pediátrico (3^{er} consenso internacional pediátrico⁽³⁾, guía de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, SENP y de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica, SEICAP⁽⁴⁾), que ponen en evidencia el escaso conocimiento de la patología sibilante del lactante.

Mientras que en el niño mayor el asma se asocia en un alto porcentaje con sensibilización alérgica, en el lactante es más heterogéneo, con diferentes enfermedades que producen síntomas similares, con una diferente respuesta al tratamiento y con una evolución más favorable a medio o largo plazo, lo que hace que la mayoría de los pediatras eviten encuadrarlos en el diagnóstico de asma^(5,6), empleando términos más vagos como bronquitis espástica, bronquitis asmática, catarro disneizante o descendente, etc., que en muchas ocasiones conlleva retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el tratamiento.

DEFINICIÓN

Es una patología frecuente en el lactante, con una incidencia en torno al 30% en los menores de 3 años y de los

cuales una tercera parte van a presentar recurrencias y persistir su clínica en edad escolar y adolescencia⁽⁵⁾.

La definición de asma que figura en la guía GINA es sobre todo fisiopatológica en base a estudios realizados en el adulto, pero en el lactante y en el preescolar no se conoce bien el sustrato anatómico-patológico, por lo que la definición más adecuada puede ser la apuntada en el 3^{er} consenso pediátrico⁽³⁾:

“Tres o más episodios de sibilancias recurrentes y/o tos persistentes en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma sea el más probable y se hayan excluido otros diagnósticos menos frecuentes”.

A partir de los 3 años el asma se hace progresivamente más definitivo y a partir de los 6-7 años se pueden emplear la definición fisiopatológica más estricta de las otras guías⁴.

Algunos autores no están de acuerdo con el número de episodios, por depender, en esta edad, de muchos factores: infecciones víricas, escolarización precoz, presencia de hermanos en edad escolar, estacionalidad (meses de otoño-invierno); por otra parte tampoco el número de procesos supone necesariamente un mal pronóstico⁵. Frente a estas posturas, otros defienden criterios más amplios y estiman más adecuado y eficaz, en cuanto a actitud terapéutica, considerar como asma cualquier episodio que curse con sibilancias, independientemente de su etiología y de su pronóstico⁽⁵⁾.

Correspondencia: Santiago Lapeña López de Armentia. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de León. C/Altos de Nava s/n. 24008-León. *Correo electrónico:* slapena@hlelo.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.

Estos hechos hacen que el asma en el lactante esté infra-diagnosticado, particularmente si cursa con infecciones víricas de vías respiratorias superiores⁽⁶⁾ y, secundariamente a este hecho, infratratado.

DIAGNÓSTICO

El famoso aforismo “no todo lo que pita es asma”, es especialmente cierto en el lactante, pero tampoco hay que olvidar que el asma sigue siendo una patología muy frecuente en esta edad.

Por qué es importante diagnosticar asma en el lactante

Hay varios motivos clínicos para hacerlo⁽⁶⁾:

- Identificar el tratamiento más eficaz, en un esfuerzo para mejorar los síntomas y prevenir morbi-mortalidad.
- Educar a los padres y cuidadores en el manejo de los síntomas y a evitar desencadenantes.
- Estimar pronóstico a medio-largo plazo.

Esto se va a traducir en la instauración de un tratamiento cuyo fin es o bien reducir los síntomas o el riesgo de futuras complicaciones; ambas son buenas motivaciones para cumplirlo de forma adecuada, pero se desconocen los factores que pueden actuar sobre el remodelado bronquial (el tratamiento habitual no suele influir sobre él) y cuando no hay clínica los pacientes no suelen estar suficientemente motivados para continuar con el tratamiento a menos que los síntomas reaparezcan al suspenderlo⁽⁶⁾.

Criterios para identificar al paciente con asma

El diagnóstico de asma podría, potencialmente, establecerse ante un lactante con historia de sibilancias recurrentes, desencadenadas por diversos agentes como infecciones virales, ejercicios (risa, llanto), exposición a alérgenos etc, o en quien se pueda demostrar una buena respuesta al uso de broncodilatadores. Evidentemente, el diagnóstico de asma debe de ser hecho en el contexto de consideraciones apropiadas y excluyendo a otras condiciones respiratorias que pueden producir sibilancias en la infancia.

En primer lugar se debe realizar una cuidadosa y detallada historia clínica (Tabla I), teniendo en cuenta⁽⁷⁾:

- Antecedentes familiares: de asma, de alergia, presencia de hermanos.
- Antecedentes personales: embarazo, parto, edad gestacional y peso al nacimiento, periodo neonatal, necesi-

TABLA I. HISTORIA CLÍNICA A REALIZAR ANTE LACTANTE CON SIBILANCIAS RECURRENTE.

-
- Antecedentes familiares: asma, alergia.
 - Antecedentes personales: edad gestacional, peso al nacimiento, necesidad de O₂, escolarización.
 - Datos ambientales: tabaco en ambiente.
 - Proceso actual: edad de inicio, síntomas que presenta y factores desencadenantes asociados, duración, frecuencia de las crisis, eficacia de la medicación para control de síntomas, frecuencia de síntomas intercrisis. Valorar la forma de administrar la medicación.
 - Presencia de otros síntomas: digestivos, ORL o cutáneos.
 - Exploración física: somatometría, exploración física respiratoria.
 - Exámenes complementarios:
 - Pruebas alérgicas a alérgenos alimentarios y/o neumalérgenos.
 - Rx de tórax: en caso de síntomas persistentes.
 - Analítica: hemograma, bioquímica con Inmunoglobulinas, IgE total, alfa-1-antitripsina.
 - Electrolitos en sudor, aunque se realice despistaje neonatal de FQP.
 - Descartar reflujo o malformación digestiva; tránsito gastroesofágico y ph metría.
-

FQP: Fibrosis quística de páncreas.

dad de O₂, duración de lactancia materna, vacunación, escolarización.

- Datos ambientales: hábitat, tabaco en ambiente, madre fumadora en embarazo.
- Proceso actual: edad de inicio (cuanto más precoz sea, menos frecuente será el asma), síntomas que presenta y factores desencadenantes asociados (infección, alérgeno, ejercicio), duración, frecuencia de las crisis, eficacia de la medicación para control de síntomas, frecuencia de síntomas intercrisis: tos o fatiga nocturna o con ejercicio o risa, duración y eficacia del tratamiento preventivo. Es importante valorar en este apartado la forma de administrar la medicación: oral, inhalada (nebulizada, en cámara y qué tipo de cámara).
- Presencia de síntomas digestivos (vómitos, diarrea, dolor abdominal), ORL (rinitis, conjuntivitis) o cutáneos (urticaria, dermatitis atópica) acompañantes.
- Exploración física: somatometría (la obesidad suele asociarse con el asma), exploración física con especial interés en la esfera respiratoria.

- Exámenes complementarios:
 - Pruebas alérgicas a alérgenos alimentarios y/o neuroalérgenos: generalmente van a ser negativas en el lactante.
 - Rx de tórax: no imprescindible, salvo en caso de asociar fiebre, asimetría en auscultación, síntomas persistentes.
 - Analítica: no imprescindible, salvo mala evolución: hemograma, bioquímica con Inmunoglobulinas, IgE total, alfa-1-antitripsina.
 - Electrolitos en sudor: a realizar en todo niño con sibilancias recurrentes, aunque se realice screening neonatal de despistaje de fibrosis quística de páncreas (FQP).
 - Si mala evolución, descartar reflujo o malformación digestiva (fístula traqueo-esofágica, anillo vascular, etc.) mediante tránsito gastroesofágico y ph metría.

Situaciones para realizar diagnóstico diferencial

Un pequeño grupo de lactantes puede tener sibilancias como síntoma de agudización de una enfermedad de base, generalmente grave⁽⁸⁾. A grandes rasgos, en función de los datos aportados por la historia clínica⁽⁵⁾:

- Edad de inicio precoz: si el inicio de los síntomas es antes de los 2 meses de edad hay que descartar malformaciones (digestivas, respiratorias, etc.), en el gran prematuro: displasia broncopulmonar.
- Patrón de episodios: no remisión intercrisis: aspiración de cuerpo extraño, reflujo, bronquiolitis obliterante (con síntomas severos postbronquiolitis).
- Patología asociada: si diarrea crónica: FQP, si otitis o sinusitis de repetición: discinesia ciliar, si dermatitis atópica: asma.
- Relación con la alimentación: si hay síntomas en relación con la ingesta o nocturnos: reflujo gastro-esofágico, fístula traqueo-esofágica, aspiración de cuerpo extraño.
- Crecimiento y desarrollo: si alteración en el desarrollo: FQP, patología grave (displasia broncopulmonar, malformación, inmunodeficiencias).
- Antecedentes familiares: participa la herencia en FQP y en menor medida en el asma; no influye en las malformaciones.

- Ambiente: exposición a humo de tabaco, hermanos escolarizados, acudir a guardería, se asocian con sibilancias en relación con infecciones víricas.
- Respuesta al tratamiento: el paciente con broncoespasmo suele responder bien al tratamiento broncodilatador, pero a veces puede haber mala respuesta al tratamiento adecuado.

Pronóstico. Fenotipos de asma

Una vez descartadas otras patologías que producen sibilancias recurrentes, nos encontramos ante lo que podemos llamar asma del lactante, Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes, con diferentes expresiones clínicas que dependen de la edad, sexo, fondo genético, factores ambientales, y por eso se emplea el término: fenotipos de asma, donde las sibilancias son su mayor expresión clínica⁽⁹⁾, estableciendo tres patrones:

- Sibilantes precoces transitorios: enfermedad leve los primeros años de la vida, sin antecedentes familiares de asma y/o alergia, que remiten entre 3 y 5 años de edad; asocia disminución transitoria de la función pulmonar y entre los factores de riesgo destacan: prematuridad, tener más hermanos, acudir a guardería, exposición a humo de tabaco (madre fumadora en embarazo o exposición postnatal al tabaco). Es la forma más frecuente, son 60-70% de los lactantes menores de 2 años con sibilancias.
- Sibilantes no atópicos: clínica precoz, asociado a infecciones víricas (virus respiratorio sincitial positivo en más del 50%), sin antecedentes familiares, con remisión después de la primera década de la vida y sin asociar sensibilización alérgica ni incremento en niveles de IgE. La función pulmonar al inicio es normal, pero se puede ir deteriorando con el paso del tiempo. Se asocia con síntomas menos severos y menos persistentes y en países desarrollados es menos frecuente que el fenotipo de sibilantes atópicos. Se presenta en el 10-15% de los lactantes con sibilancias.
- Sibilantes atópicos: inicio más tardío, con antecedentes familiares positivos y con síntomas persistentes y deterioro de la función pulmonar en la vida adulta, con asociación entre mayor deterioro e inicio más precoz de los síntomas. Más de la mitad de los adultos con asma persistente inician sus síntomas antes de los 6 años. Representa el 15-20% de los lactantes con sibilancias.

Estos fenotipos no siguen un patrón rígido y un lactante puede cambiar de un fenotipo a otro en el curso del tiempo, pero es lo mejor que tenemos para establecer un pronóstico a corto-medio plazo.

Así, identificar al lactante o preescolar que presenta sibilancias recurrentes y que continuará con síntomas pasados los 6 años nos puede ayudar a realizar estrategias de intervención precoz e intentar cambiar el curso natural de esta enfermedad⁽⁹⁾.

En un principio se elaboró un índice predictivo de asma (IPA) en el niño mayor, teniendo en cuenta unos criterios mayores (asma en alguno de los padres, dermatitis atópica en el niño) y otros criterios menores (rinitis alérgica, sibilancias fuera de procesos catarrales y eosinofilia $\geq 4\%$)⁽¹⁰⁾; se considera IPA positivo si a los 3 años presenta sibilancias recurrentes y 1 criterio mayor o 2 menores. Aplicando estos términos este test presenta una sensibilidad del 50%, especificidad del 80%, valor predictivo positivo del 28% y valor predictivo negativo del 90%, por lo tanto tenemos alto porcentaje de falsos negativos, pero escaso número de falsos positivos.

Para identificar mejor al niño de alto riesgo se han realizado modificaciones en este índice, aunque no tan difundidas como la anterior; en una de ellas se amplían los criterios mayores: a los dos anteriores se añade la presencia de sensibilización a 1 o más neuroalérgenos y en los criterios menores se quita rinitis alérgica y se añade sensibilización alimentaria a leche, huevo o cacahuetes⁽¹¹⁾.

TRATAMIENTO

Hay que diferenciar la medicación de uso en las exacerbaciones y la de uso de forma continuada para evitar las recurrencias.

Tratamiento de las exacerbaciones

Apenas hay protocolos sobre el tratamiento de la crisis aguda en el lactante. Aunque hay alguna publicación con recomendaciones sobre tratamiento de las sibilancias en el lactante⁽¹²⁾, la guía británica sobre manejo del asma es la que mejor establece, según la evidencia que se dispone hasta la fecha, las pautas a seguir para el control del episodio de sibilancias en el lactante⁽¹³⁾:

- Broncodilatadores (Salbutamol oral, inhalado o nebulizado, Terbutalina oral o nebulizada). Se deberá realizar

un tratamiento de prueba con broncodilatadores si hay síntomas compatibles con exacerbación, preferiblemente con β_2 en dispositivo MDI con cámara espaciadora pediátrica con mascarilla (evidencia A); es tan efectivo, si no más, que los broncodilatadores nebulizados⁽¹⁴⁾ y muy superiores a los orales (ni disminuyen los síntomas ni la estancia al compararlos con placebo). Si no hay mejoría, revisar diagnóstico y considerar otras opciones terapéuticas.

- Terapia esteroidea. Esteroides orales junto con β_2 -agonistas disminuyen los índices de hospitalización cuando se usan de modo precoz, también disminuyen la duración del ingreso en los episodios moderados y graves (evidencia A), siendo la mejor opción el uso de prednisona oral durante al menos 3 días.
- Bromuro de Ipratropio. La adición de bromuro de ipratropio al β_2 -agonista mejora los síntomas en la exacerbación grave y reduce el uso de otras medicaciones, pero no reduce la duración de la hospitalización (evidencia B).

El 3^{er} consenso pediátrico recomienda primero clasificar el episodio agudo de asma según grados⁽³⁾:

- Leve: tos con fatiga y pitidos, sin apenas trabajo respiratorio, Sat O₂ > 95%
- Moderada: Sat O₂ en torno a 92%, con trabajo respiratorio importante, rechazo de la alimentación
- Grave: Sat O₂ < 90%, marcado distrés, cianosis, imposibilidad para alimentarse

Hay que ajustar el tratamiento en función del grado de gravedad y vigilar de forma estrecha al paciente para valorar empeoramientos que precisen realizar ajustes en la medicación⁽³⁾:

- Leve: β_2 -agonista inhalado en cámara espaciadora cada 4-6 horas según respuesta durante 2-3 días. Si se repite cada 4-6 semanas considerar tratamiento preventivo.
- Moderada: β_2 -agonista inhalado en cámara con frecuencia: cada 20 minutos la primera hora, después cada 1-2 horas e ir espaciando en función de la respuesta; si no hay mejoría rápida valorar asociar precozmente corticoides orales: prednisona oral, 1 mg/kg/día (mantenerlo al menos 3 días) y/o bromuro de ipratropio. Si no hay respuesta deberá acudir a un centro sanitario
- Grave: requiere ingreso y oxígeno, además de continuar con β_2 -adrenérgico nebulizado, corticoides intravenosos y según evolución añadir teofilinas, β_2 intravenosos e incluso intubación y ventilación mecánica.

Una situación especial se plantea en el **manejo de la bronquiolitis aguda**, que aunque no es el objetivo de este artículo sí se puede recordar la evidencia sobre tratamiento de la bronquiolitis^(15,16): se recomienda administrar O₂ si la Saturación de O₂ es inferior a 92%; broncodilatadores y adrenalina pueden tener un efecto beneficioso (pero no en todos los casos) por lo que se recomienda su uso a modo de prueba; no hay beneficio evidente en el empleo de corticoides orales o ribavirina; ni está indicado el uso rutinario de antibióticos.

En un estudio realizado en nuestro país mediante encuesta a más de 2300 pediatras sobre un caso clínico de bronquiolitis leve en un lactante de 5 meses (estudio TRAP), sólo el 31% respondieron tratar con β_2 -adrenérgicos aislados y otro 40% asoció corticoides y/o bromuro de ipratropio, mientras que un 15% no prescribió ningún tratamiento broncodilatador⁽¹⁷⁾.

Tratamiento preventivo

Sólo existe una guía nacional que enfoque el tratamiento de mantenimiento en el niño menor de 3 años⁽⁴⁾. Hay que tener en cuenta que muchos lactantes con sibilancias dejarán de tener síntomas con independencia del tratamiento que se instaure, con episodios de recurrencias que son secundarios a infecciones virales y con inflamación bronquial posiblemente distinta al asma atópico del niño mayor⁽⁴⁾. Esto hace que la respuesta al tratamiento sea difícil de predecir, pero a pesar de todo si las recurrencias son frecuentes o hay síntomas intercrisis conviene instaurar un tratamiento preventivo con objeto de disminuir y espaciar los síntomas⁽¹⁾, aunque también habrá que variarlo o interrumpirlo si no es efectivo.

El tratamiento preventivo del asma del lactante, como en el niño mayor, consta de 3 apartados: educación del asma, manejo no farmacológico y farmacológico.

Educación

Pilar básico y objeto de una amplia revisión en un artículo de esta monografía

Manejo no farmacológico⁽¹³⁾

- Profilaxis primaria:
 - Evitar alérgeno: aunque algún estudio realizado en pacientes de riesgo encuentra disminución en la prevalencia de asma si hay reducción de ácaros en

ambiente doméstico desde el embarazo, en el momento actual no hay ninguna recomendación sobre control ambiental a nivel pre o postnatal como prevención primaria de asma.

- Lactancia materna: la lactancia materna exclusiva los primeros meses de vida, tiene efecto protector sobre sibilancias en el lactante, con papel discutido en el asma en el niño mayor.
- Contaminantes: el tabaco en embarazo afecta a la función pulmonar del feto, incrementando la susceptibilidad a las sibilancias; también el lactante con padres fumadores (más si es la madre) tiene más riesgo de sibilancias.
- Farmacoterapia: hay dos ensayos clínicos con ketotifeno que encuentran disminución en la prevalencia de asma a los 3 años y uno con cetirizina que también disminuye riesgo de asma en lactante con dermatitis atópica sensibilizado a ácaros o polen.
- Profilaxis secundaria:
 - Evitar alérgeno: si bien evitar el alérgeno no necesariamente reduce los síntomas, sí que aumentar la exposición al alérgeno asocia incremento en los síntomas asmáticos y deterioro en la función pulmonar.
- Factores ambientales:
 - Tabaco: los hijos de madres fumadoras tienen 4 veces más sibilancias en el primer año de vida que los hijos de madres no fumadoras; además el tabaco reduce la eficacia de los corticoides orales y sistémicos. Los padres que fuman deben ser advertidos sobre el peligro que tiene para su salud y la de sus hijos (evidencia B).
- Manipulación dietética:
 - Ácidos grasos, aceite de pescado: no hay evidencia clara para recomendar suplementos con aceite de pescado en el niño asmático.
 - Reducir peso en obeso asmático: la reducción de peso va a mejorar su función pulmonar (evidencia C).
 - Reflujo gastroesofágico: hay que tratarlo si se presenta, pero generalmente no suele influir en el control del asma (evidencia B).

Tratamiento farmacológico

Cada vez hay más estudios realizados en lactantes que hace que hoy en día las cosas estén más claras que hace unos años.

TABLA II. DOSIS EQUIPOTENTES ESTIMADA DE CORTICOIDES INHALADOS EN NIÑOS⁽¹⁾.

Fármaco	Dosis baja (en µg)	Dosis media (en µg)	Dosis alta (en µg)
Beclometasona	100-200	200- 400	> 400
Budesonida*	100-200	200- 400	> 400
Ciclesonida*	80-160	160- 320	> 320
Flunisolida	500-750	750-1250	> 1250
Fluticasona	100-200	200- 500	> 500
Mometasona*	100-200	200- 400	> 400
Triancinolona	400-800	800-1200	> 1200

*Aprobado su uso en dosis única en asma leve

El objetivo del tratamiento del asma, como en el niño mayor o en el adulto, es el control de los síntomas y prevenir las exacerbaciones, así como mantener la función pulmonar lo más normal posible^(1,13).

Los fármacos que podemos manejar son:

Glucocorticoides inhalados

Es el fármaco preventivo más efectivo que disponemos en la actualidad (evidencia A), avalado por todas las guías^(1-4,13). La dosis equipotente estimada para los diferentes corticoides para su uso en pediatría se expone en la tabla II. Los corticoides inhalados más difundidos en nuestro medio son Budesonida (en presentación nebulizada o inhalada) y Fluticasona (inhalada); la dosis a manejar sería la mínima que consiguiera el objetivo terapéutico de no tener síntomas o ser leves, apenas precisar broncodilatador y tener calidad de vida, pero si no se consigue el objetivo hay que reevaluar la situación para replantear el diagnóstico o suspender el tratamiento.

A pesar de los buenos resultados que se obtienen con los corticoides inhalados en el niño mayor, sin embargo en el lactante sus efectos no son tan claros.

En lactantes con reagudizaciones frecuentes y síntomas intercrisis que precisan broncodilatadores 2-3 veces a la semana: asma persistente moderada o/y un índice predictivo de asma (IPA) positivo suelen responder muy bien al tratamiento preventivo con corticoides inhalados, como en el niño mayor, según el esquema del tratamiento preventivo de asma propuesto por las guías.

Así hay ensayos clínicos realizados en lactantes comparando corticoide inhalado con placebo con buenos resultados en el caso de asma persistente⁽¹⁸⁻²⁰⁾ o con IPA positivo⁽²¹⁻²³⁾ y sólo hay un trabajo realizado en asma episódica con

resultados favorables⁽²⁴⁾, mientras que en la mayoría de los trabajos realizados en asma episódica los resultados son similares al placebo, tanto si se mantiene durante unas semanas⁽²⁵⁻²⁶⁾, como si el tratamiento preventivo dura varios meses⁽²⁷⁻²⁹⁾. Un resumen de estos datos se expone en la tabla III, tomada con modificaciones de un artículo publicado por Merkus y col⁽³⁰⁾.

Hay por lo tanto bastante evidencia que avala el uso de corticoides inhalados en el tratamiento preventivo del lactante con asma persistente o con IPA positivo y sin embargo no hay estudios que aseguren su eficacia en la prevención de sibilancias asociadas a infecciones.

Por otro lado, también hay que recordar que al suspender el tratamiento preventivo con corticoides inhalados, el paciente asmático va a sufrir un deterioro progresivo de la función pulmonar¹; en el lactante y preescolar no se había demostrado, y recientemente el trabajo realizado por Guilbert y col, en niños de 2-3 años con IPA positivo a los que se mantiene el tratamiento preventivo con corticoides inhalados durante 2 años y se valora al año de suspenderlo, se pone de manifiesto unos buenos resultados mientras lo toman, pero al año de estar sin medicación tienen síntomas similares al grupo control, sin conseguirse frenar la evolución de la enfermedad⁽²³⁾.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (AA-AP): salmeterol, formoterol.

En el caso de asma no controlado con corticoides inhalados la opción siguiente es añadir otra medicación y la que más se recomienda en las guías como de primera elección es añadir AA-AP por mejorar la función pulmonar, los síntomas y disminuir las exacerbaciones^(1-4,13,31), siempre asociados a corticoides, en terapia combinada, nunca solos. Sin

TABLA III. EFICACIA DE CORTICOIDES INHALADOS EN LACTANTES CON ASMA EN FUNCIÓN DE SU FENOTIPO.

	Fenotipo	Tratados/ Controles	Edad	Fármaco (µg/día)	Dispositivo	Duración	Valoración
<i>Efectivo</i>							
Bisgaard, 1999 ^{(18)A}	Asma moderada	156/ 81	28 m	FLU, 200 y 100	Inhalado	3 m	Síntomas
Kajosaari, 2001 ^{(24)B}	Episódica	71/ 38	3 m	BUD, 1500 y 1000	Nebulizado	7 d y 2 m	Síntomas
Chavasse, 2001 ⁽²¹⁾	IPA +	19/ 18	< 12 m	FLU, 300	Inhalado	3 m	Síntomas
Roorda, 2001 ^{(19)C}	Asma moderada	153/152	2 a	FLU, 200	Inhalado	3 m	Síntomas
Teper, 2005 ⁽²²⁾	IPA +	14/ 12	< 2 a	FLU, 250	Inhalado	6 m	Sínt+Fpulmonar
Carlsen, 2005 ⁽²⁰⁾	Asma persistente	74/ 70	2 a	FLU, 100	Inhalado	3 m	Síntomas
Guilbert, 2006 ⁽²³⁾	IPA +	143/142	2-3 a	FLU, 200	Inhalado	2 a; seguidos 1 a	Síntomas
<i>No efectivo</i>							
Richter, 1998 ⁽²⁵⁾	Episódica	21/ 19	4 m	BUD, 2000	Nebulizado	6 s; seguidos 6 m	Síntomas
Cade, 2000 ⁽²⁶⁾	Episódica	82/ 79	< 12 m	BUD, 2000	Nebulizado	2 s; seguidos 1 a	Síntomas
Fox, 1999 ⁽²⁷⁾	Episódica	21/ 12	< 12 m	BUD, 400	Inhalado	3 m; seguidos 1 a	Síntomas
Wong, 2000 ⁽²⁸⁾	Episódica	24/ 24	4 m	FLU, 150	Inhalado	3 s; seguidos 6 m	Síntomas
Hofhuis 2005 ⁽²⁹⁾	Episódica	65/ 62	12 m	FLU, 300	Inhalado	3 m	Fpulmonar

FLU: Fluticasona, BUD: Budesonida, IPA+: Índice predictivo de asma positivo.

^A Compara Fluticasona 200 con 100 respecto a placebo, con menos exacerbaciones en el grupo de dosis más alta. ^B Menos desarrollo de asma en el grupo que recibe 1.000 µg/día 2 meses, que si recibe 1.500 µg/día 7 días. ^C Establece dos subgrupos: con o sin antecedentes familiares. Mejor respuesta con historia familiar de asma. Tomado de Merkus y col con modificaciones⁽³⁰⁾.

embargo en el lactante no se recomiendan de forma rutinaria (en ficha técnica está autorizado su uso a partir de los 4 años). Aunque sus resultados en asma persistente moderada son positivos, se debería esperar a disponer de más estudios sobre el efecto sinérgico de los glucocorticoides y de los AA-AP en esta edad para recomendar esta asociación en niños menores de 4 años⁽⁴⁾.

Montelukast

Los leucotrienos son unos potentes mediadores en la inflamación, con un efecto broncoconstrictor hasta 10.000 veces más potente que la histamina o metacolina, y se encuentran muy aumentados en el bronquio del paciente asmático y en las sibilancias inducidas por virus, como el virus respiratorio sincitial⁽³²⁾. Actúan a través de un receptor y su efecto se puede antagonizar bloqueando la unión de la molécula de leucotrieno con su receptor, mediante un fármaco antagonista de los receptores de leucotrienos

(ARLT). Hay varios fármacos que actúan a este nivel, pero el único usado en edad pediátrica (su uso está autorizado a partir de los 6 meses de edad) es montelukast, con la ventaja añadida de administrarse por vía oral, en dosis única diaria y con escasos efectos secundarios, lo que le hace ideal en el manejo del asma en niños.

Hasta hace uno o dos años, el posicionamiento de los ARLT en las guías era bastante discreto porque su efecto broncodilatador, en términos generales, es pequeño y además variable; así, en GINA 2002 todavía lo ponía bajo estudio, recomendando su uso unido a corticoides en el asma persistente moderada o grave o como alternativa a los corticoides inhalados en el caso de asma leve⁽³³⁾. Recientemente se ha publicado en BMJ una revisión sistemática comparando montelukast con corticoides inhalados en adultos con asma leve o moderada, con resultados siempre más favorables a los corticoides inhalados⁽³⁴⁾; en una revisión Cochrane en 2006 que compara adultos con asma modera-

da no controlado con corticoides inhalados a dosis bajas encuentra mejores resultados si se añade β_2 de acción prolongada que montelukast, siendo también más efectivo para prevenir exacerbaciones⁽³¹⁾.

En la guía británica su posicionamiento es algo mejor: muestra algún efecto clínico beneficioso y efecto a nivel de la inflamación eosinofílica (tanto en mayores como en menores de 5 años)⁽¹³⁾. Añadido a corticoides inhalados mejora la función pulmonar, disminuye el número de exacerbaciones y mejora los síntomas⁽¹³⁾.

En la última guía GINA, revisada en 2006, en el apartado de niños mayores de 5 años, se pone de manifiesto el efecto clínico beneficioso de montelukast en monoterapia (aunque inferior al corticoide inhalado a dosis bajas), añadido a corticoide inhalado (aunque más modesto que si se añade β_2 de larga duración) o para prevenir asma inducido por ejercicio⁽¹⁾.

Sin embargo si se valora satisfacción del paciente o de los padres, comodidad de uso, adherencia al tratamiento (1 vez al día y oral frente a 2 veces al día e inhalado) es mejor montelukast que corticoides inhalados⁽³⁵⁾. Por esto puede suceder en la práctica clínica diaria que un medicamento menos eficaz en un ensayo clínico, pero con buena adherencia consiga mejores resultados que un medicamento más eficaz pero cuya adherencia sea peor.

Como la respuesta a montelukast y también a los corticoides es variable, es bueno definir parámetros clínicos que ayuden a prever la respuesta a la medicación y entre los ensayos clínicos que comparan estas dos medicaciones destaca el realizado por Szeffler y col en niños de 6-14 años con asma persistente leve y moderada, comprobando que los niños que responden mejor a corticoides inhalados se corresponden con niños con peor función pulmonar, mayores niveles de óxido nítrico exhalado, eosinofilia e IgE en suero; sin embargo los que responden mejor a montelukast se asocian con menor edad y asma de menor tiempo de evolución⁽³⁶⁾.

En niños menores de 5 años se recoge en la guía GINA 2006 sobre los ARLT que además de lo comentado en el párrafo anterior también puede reducir las exacerbaciones de asma inducida por infecciones virales en niños con historia de asma intermitente¹, situación que no se controla adecuadamente con el corticoide inhalado.

Así hay ensayos clínicos que demuestran la eficacia de montelukast tomado de forma prolongada para prevenir

exacerbaciones en niños preescolares con asma intermitente secundaria a infección por virus respiratorio sincitial^(37,38). También se ha demostrado en niños de 2-14 años con asma intermitente, que el empleo de ciclos cortos (7-10 días) de montelukast durante la fase de síntomas sirve para reducir tanto la intensidad de los mismos, como la pérdida de colegio o de trabajo en el caso de los padres⁽³⁹⁾.

En los lactantes está menos estudiado; sólo hay un ensayo clínico controlado con placebo, realizado en 24 lactantes de 10-26 meses con asma intermitente tratados con montelukast, con mejoría en parámetros clínicos, de función pulmonar e inflamatorios (óxido nítrico exhalado)⁽⁴⁰⁾.

Ketotifeno

Es un antihistamínico que se ha usado como tratamiento preventivo de asma, con las ventajas potenciales que puede ofrecer la medicación oral sobre la inhalada. En una revisión Cochrane en el año 2004, concluye que ketotifeno sólo o en combinación mejora el control del asma en niño con asma persistente leve o moderada aunque debido a la alta proporción de atópicos en algunos estudios no se pueden generalizar los resultados; su administración también se acompaña de efectos secundarios menores: sedación, mayor ganancia ponderal⁽⁴¹⁾. El posicionamiento de la guía británica es claro: antihistamínicos y ketotifeno son ineficaces como tratamiento preventivo⁽¹³⁾.

Clasificación del asma

Se puede emplear la clasificación del asma de las guías clásicas, pero hay que realizar modificaciones: no es necesario realizar pruebas de función pulmonar y la intercrisis se valora por su repercusión en la vida diaria: llanto, risa, juego, alimentación (Tabla IV)⁽⁴⁾.

Tratamiento de mantenimiento del asma en el lactante

En el estudio TRAP realizado por Castro-Rodríguez y col mediante encuesta a más de 2.300 pediatras de nuestro país también se preguntó sobre tratamiento de mantenimiento después del primer episodio de sibilancias en un lactante de 5 meses con dermatitis atópica y antecedentes familiares de alergia, sólo el 44% respondieron no tratar y un 4% usaron β_2 -adrenérgicos aislados, mientras que el resto contestaron usar algún tipo de tratamiento preventivo⁽¹⁷⁾.

TABLA IV. CLASIFICACIÓN DEL ASMA DEL LACTANTE.

Clasificación	Manifestaciones clínicas
Episódica ocasional	- Episodios: ≤ 1 cada 10-12 semanas (máximo 4-5 crisis al año), de pocas horas o días de duración - Intercrisis: asintomático, con buena tolerancia al ejercicio
Episódica frecuente	- Episodios: ≤ 1 cada 5-6 semanas (máximo 6-8 crisis/año) - Intercrisis: asintomático, con sibilancias a esfuerzos intensos
Persistente moderada	- Episodios: $>$ de 1 cada 4-6 semanas - Intercrisis: síntomas leves en las intercrisis. Sibilancias a esfuerzos moderados, síntomas nocturnos ≤ 2 veces por semana - Necesidad de β_2 -agonistas ≤ 3 veces por semana
Persistente grave	- Episodios frecuentes - Intercrisis: sintomáticas. Sibilancias a esfuerzos mínimos, síntomas nocturnos > 2 veces por semana - Requerimientos de β_2 -agonistas > 3 veces por semana

Tomada de Busquets y col⁽⁴⁾ con modificaciones.

TABLA V. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL ASMA EN EL LACTANTE.

	Control de base de la enfermedad	Alivio síntomas
<i>Episódica ocasional</i>	No precisa	AA- β_2 -AC a demanda Si no mejora: Añadir GCO O ₂ si precisa
<i>Episódica frecuente</i> Sin factores de riesgo Con factores de riesgo	ARLT GCI dosis bajas	
<i>Persistente moderada</i> (Antes dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento)	GCI a dosis medias GCI a dosis medias + ARLT	
<i>Persistente grave</i>	GCI dosis altas + ARLT Si no respuesta control adecuado: Añadir AA- β_2 -AP Añadir GCO	

AA- β_2 -AC: agonista adrenérgico ≤ 2 de acción corta; AA- β_2 -AP: agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada; ARLT: Antagonista de los receptores de leucotrienos; GCI: Glucocorticoides inhalados; GCO: Glucocorticoides orales.

En la tabla V se recoge el esquema de tratamiento preventivo propuesto en base a lo comentado con anterioridad y que presenta alguna modificación respecto al consenso SENP y SEICAP y publicado en 2006⁽⁴⁾, única guía que presenta un protocolo de manejo del asma en el lactante:

- Fase aguda (alivio de síntomas). Se recomienda el uso de β_2 -adrenérgicos de acción corta, con una frecuencia que varía en función de la gravedad de la crisis; hay que valorar el uso precoz de corticoides orales en las crisis moderadas y graves y de O₂ si precisa.
- Asma episódica ocasional: no es necesario dar ningún tratamiento preventivo.
- Asma episódica frecuente sin factores riesgo. Dado que el pronóstico es bueno, habitualmente no se recomienda tratamiento preventivo, pero tener un lactante con crisis cada mes genera angustia y pérdida de calidad de vida tanto en el lactante como en los padres. Dado que los corticoides inhalados no son eficaces en este grupo, se puede valorar, a modo de prueba, el uso de montelukast granulado de 4 mg: 1 sobre al día, durante 1 mes y si no hay respuesta: suspender, pero si la hay, se debería mantener mientras haya riesgo de infecciones respiratorias (se puede mantener los meses de otoño e invierno).

- Asma episódica frecuente con factores de riesgo: Existe abundante evidencia sobre la eficacia de los corticoides inhalados a dosis bajas en esta situación: Budesonida 50: 2 puffs o Fluticasona 50: 1 puff, en cámara espaciadora pediátrica, cada 12 horas. Si hay rechazo por parte de la familia se puede emplear, aunque es menos eficaz montelukast. Si no se consigue respuesta con ninguno de los dos se debe suspender el tratamiento.
- Asma persistente moderada. En esta situación hay que valorar el diagnóstico de asma en función de la clínica, de la respuesta al tratamiento broncodilatador y de la adecuada administración del mismo, valorar estudios complementarios (analítica, repetir Rx de tórax, etc). Se recomienda el uso de corticoides inhalados a dosis medias: Budesonida 200: 1 puff o Fluticasona 50: 2 puffs en cámara espaciadora pediátrica 2 veces al día. En la guía se habla de que si no hay respuesta y no hay factores de riesgo: suspender, pero en base a la ensayos clínicos comentados anteriormente quizá se puede valorar añadir montelukast a los corticoides inhalados.
- Asma persistente grave. Como en el caso anterior hay que evaluar la situación clínica del lactante, replantear el diagnóstico valorando realizar estudios complementarios (analítica, radiología, tránsito, ph-metría, etc). Se deben emplear corticoides inhalados a dosis altas y si no hay respuesta se debería añadir montelukast, debido a que son las únicas medicaciones que están autorizadas para su uso en menores de 2 años; pero si no hay respuesta, valorar añadir a lo anterior: AA-AP tipo salmeterol (dosis máxima diaria: 100 mg) y previa autorización por parte de los padres, antes que empezar con un ciclo de corticoide oral, siendo recomendable la terapia combinada de Salmeterol-Fluticasona 25/125: 2 puff en cámara espaciadora 2 veces al día y bajar la dosis de corticoides una vez estabilizado el paciente a la dosis mínima que controle la situación.

Los pacientes con asma persistente moderada o grave deberán ser seguidos en una unidad hospitalaria, por neumólogo o alergólogo pediátrico habituado en el manejo de lactantes en esta situación.

En resumen, la patología sibilante recurrente en el lactante o el asma del lactante, es una patología frecuente, muy heterogénea y que muy a menudo genera mal tratamiento tanto por defecto (no emplear la medicación idónea tanto

en la fase aguda como de modo preventivo) como por exceso (mantener una medicación ineficaz de modo prolongado). Las recomendaciones apuntadas en este artículo se basan en los ensayos clínicos publicados recientemente, pero que siguen siendo escasos en número y en tamaño de la muestra; sería deseable disponer de más estudios realizados en lactantes para mejorar el sistema de clasificación de los fenotipos de asma, contrastar la eficacia de los diferentes fármacos para cada fenotipo y así poder mejorar la calidad de vida del lactante con asma como la de sus padres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global strategy for asthma management and prevention (revised 2006): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org> (acceso en diciembre 2006).
2. Grupo Español para el Manejo del Asma (GEMA) 2003. Ediciones Mayo SA, Barcelona 2003.
3. Warner JO, Naspitz CK. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
4. Busquets Monge RM, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García-Marcos L, Garde Garde J, Ibero Iborra M, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 365-378.
5. Alonso Lebrero E. Asma en situaciones especiales. En García-Marcos Álvarez L, Garde Garde JM, Escribano Montaner A, Malmierca Sánchez F (eds). *Asma en pediatría*. Barcelona: Edipharma; 2002. pg. 192-204.
6. Amado MC, Portnoy JM. Diagnosing asthma in young children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6:101-105.
7. Alonso Bernardo LM, García Muñoz MT. Protocolo de diagnóstico y seguimiento del niño con asma. *Bol Pediatr* 1998; 38: 148-155.
8. Díaz Vázquez CA, Fernández Francés M. Asma del lactante. Protocolo diagnóstico y seguimiento. *Bol Pediatr* 1998; 38: 166-174.
9. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lesson from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 155-161.
10. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez 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.
11. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 1282-1287.
12. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Seddon P. How do we treat wheezing infants? Evidence or anecdote. *Arch Dis Child* 2002; 87: 546-547.

13. British Guideline on the management of asthma. A national clinical guideline (revised 2005). URL: <http://www.brit-thoracic.org.uk/> (acceso en diciembre 2006).
14. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145: 172-177.
15. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, Carey TS. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 127-137.
16. Meates-Dennis M. Bronchiolitis. *Arch Dis Child Ed Pract* 2005; 90: 81-86.
17. Castro-Rodriguez JA, Escribano Montaner A, Garde Garde J, Morell Bernabe JJ, Pellegrini Belinchon J, Garcia-Marcos L et al. How pediatricians in Spain manage the first acute wheezing episode in an atopic infant. Results from the TRAP study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 317-325.
18. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 126-131.
19. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:540-546.
20. Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med* 2005; 99: 1393-1402.
21. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2001; 85: 143-148.
22. 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: 587-590.
23. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
24. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 198-202.
25. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-853.
26. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-130.
27. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80: 343-347.
28. Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 388-394.
29. Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Affourtit MJ, Smit FJ, et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 328-333.
30. Merkus PJ, de Jongste JC. Inhaled corticosteroids in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1058-1059.
31. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003137.
32. Fullmer JJ, Khan AM, Elidemir O, Chiappetta C, Stark JM, Colasurdo GN. Role of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation and responsiveness following RSV infection in BALB/c mice. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 593-601.
33. Global strategy for asthma management and prevention (revised 2002): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org> (acceso en diciembre 2006).
34. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003; 326: 621-623.
35. Bukstein DA, Luskin AT, Bernstein A. Real world effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 543-549.
36. Szeffler S, Phillips B, Martinez F, Chinchilli V, Lemanske R Jr., Strunk R, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-242.
37. Bisgaard H, study group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:379-83.
38. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.
39. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D. Short Course Montelukast for Intermittent Asthma in Children: a Randomised Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 (publicado online, pendiente de publicación en papel).
40. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 289-294.
41. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001384.