

MESA REDONDA: SIBILANCIAS Y ASMA EN EL NIÑO MENOR DE TRES AÑOS (Moderador: J. Sanz Ortega)

Introducción

J. Sanz Ortega

Unidad de Alergia Infantil. Hospital Virgen del Consuelo. Valencia.

En esta mesa redonda se va a prestar especial atención a una época de la vida donde las sibilancias recurrentes constituyen una patología con una alta prevalencia, la mayoría desencadenadas por infecciones respiratorias de etiología viral, donde el diagnóstico y el tratamiento del asma van a ser complicados, que conlleva una importante cantidad de recursos sanitarios y con una repercusión en la calidad de la vida familiar.

Es una edad crítica (especialmente en el primer año de vida) donde la exposición ambiental (virus, alérgenos, humo de tabaco) en niños predispuestos genéticamente pueden conducir a una disregulación del sistema inmunitario, alteraciones en la estructura de la vía respiratoria o del tono bronquial y, condicionar el desarrollo en edades posteriores de un asma persistente.

La mayoría de los niños con asma en edad escolar tienen su primer episodio antes de los 3 años. Estudios epidemiológicos describen que el 32 % inician los primeros síntomas antes de los 12 meses y el 75 % antes de los 3 años¹ y si consideramos la severidad de las sibilancias, la mitad de los niños hospitalizados por episodio agudo de sibilancia aguda antes de los 2 años, estuvieron libre de síntomas a los 5 años, y el 70 % a los 10 años².

La primera pregunta que nos debemos plantear ¿se puede utilizar la terminología asma en este grupo de edad?

El diagnóstico de asma es difícil y debe ser hecho en el contexto de consideraciones apropiadas, y excluyendo a otras condiciones respiratorias que tam-

bién pueden expresarse en forma sibilancias en el lactante y preescolar, y que nos plantean un diagnóstico diferencial (algunos autores hablan de la expresión *atipic wheezing* por su forma atípica tanto en la presentación como en la respuesta terapéutica).

Si la definición de asma en el escolar establece que la enfermedad se debe documentar o al menos sospechar ante la presencia de 3 características antes de establecer el diagnóstico que son: inflamación de las vías aéreas, obstrucción bronquial reversible e hiperreactividad bronquial, estas mediciones objetivas no son rutinariamente disponibles en lactantes y niños preescolares, y pueden contribuir a dificultar el diagnóstico de asma en este grupo. El diagnóstico estará basado en la sintomatología de tos persistente y sibilancias, y por lo tanto es dependiente de la historia clínica y del examen físico. En este grupo de edad quizás la definición más adecuada y operativa es la del *III Consenso Internacional Pediátrico*: "Episodios de sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes"³.

En el Consenso nacional⁴ recientemente publicado asume esta definición y *pretende distinguir entre "sibilancias recurrentes" y "asma", dejando este último término para aquellas situaciones en las que se den las circunstancias antes mencionadas en la etapa escolar.*

Estudios epidemiológicos longitudinales de cohortes y de base poblacional en niños han demostrado que existen diferentes modelos evolutivos de obstrucción bronquial recurrente en forma de tos y sibilancias a lo largo de la infancia, también llamados fenotipos. Estos fenotipos presentan una gran variabilidad en el inicio y en su presentación, donde pueden coexistir a la vez o secuencialmente y don-

de factores ambientales juegan un papel fundamental en su forma de expresión clínica, planteando diferente pronóstico y respuesta terapéutica⁵⁻¹⁰.

Siguiendo los hallazgos del *Tucson Children's Respiratory Study*⁸⁻¹³ (el grupo de estudio más relevante) se han descrito tres fenotipos en este grupo de edad con mecanismos patogénicos diferentes, y aún por aclarar, pero donde posiblemente exista una interacción entre alteraciones estructurales bronquiales, disfunción inmunológica (ligado a un déficit o retraso en la maduración y producción de interferón gamma por parte de células TH1) y con una alteración en la regulación del tono bronquial.

El fenotipo más frecuente entre 60 y 70 %, es el de *sibilancias transitorias precoces*, los episodios de sibilancias se inician durante los primeros años de vida (especialmente en el primer año de vida) y no continúan más allá de los 3 años de vida. Nacen con una disminución de la función pulmonar como consecuencia de una alteración de la mecánica pulmonar (con disminución de la resistencia de la vía aérea o un aumento de la distensibilidad dinámica) mejorando a los 6 y 11 años, pero siendo significativamente menor con respecto a los niños controles sanos. Datos actuales observan que la leve disminución de la función pulmonar permanece a los 18 años. Como factores de riesgo destaca el tabaquismo durante el embarazo, prematuridad y sexo varón. Al igual que el resto de fenotipos los desencadenantes de las sibilancias son las infecciones víricas (adquiridas a través de la introducción precoz en la guardería o por hermanos mayores), y la exposición al humo de tabaco durante los primeros años de vida.

Otro fenotipo, menos frecuente (20 % por debajo de 3 años), *sibilancias persistentes en niños no atópicos* son lo que inician las sibilancias antes de los 3 años pero que continúan a los 6 años, para declinar su frecuencia a partir de esta edad y desaparecer a los 13 años. Tienen relación con una historia previa de infección viral de vías respiratorias inferiores en la primera etapas de la vida (en particular con el virus sincitial respiratorio, rinovirus y metaneumovirus). La infección vírica puede dañar el epitelio respiratorio e inducir inflamación, estimulando tanto la respuesta inmune (respuesta TH1) como un aumento del tono bronquial (hiperreactividad), que puede permanecer durante los siguientes años.

El tercer fenotipo en este grupo de edad es el de *sibilancias persistentes atópicas* (20 % por debajo de los 3 años) tienen su primer episodio antes de los 3 años y persisten durante la infancia hasta la adolescencia. Se asocian con

– Antecedentes familiares de atopia/asma (especialmente en la madre).

– Antecedentes personales de atopia (eczema atópico y/o alergia a alimentos).

– Marcadores biológicos de atopia (eosinofilia, elevación de la IgE total, IgE específica positiva a alérgenos inhalantes y/o alimentarios).

La función pulmonar es normal al nacimiento pero con un deterioro progresivo y significativo antes de los 6 años, que persiste hasta los 18 años de vida y no se recupera durante la vida adulta.

La propuesta científica hoy en día, es comprender y aceptar la heterogeneidad del asma y sus presentaciones clínicas, entendiendo el asma más como un síndrome que como una entidad única.

¿Existe en este grupo de niños y en este tramo de edad una inflamación crónica bronquial?

Este punto es importante, porque posiblemente condiciona en parte la respuesta terapéutica.

Existen posibles mecanismos inflamatorios diferentes de las vías aéreas, y asumir que la sibilancia equivale a inflamación eosinofílica de la vía aérea, o incluso inflamatoria sola, podría ser un error. Se está empezando a ver distintos patrones inflamatorios que pueden tener importantes repercusiones pronósticas y terapéuticas.

Existen pocos estudios de lavado broncoalveolar o biopsias bronquiales, por dilemas éticos o dificultades técnicas, obtenidos en este grupo de edad, muchos en niños con severas o inusuales características clínicas, limitando por tanto la generalización de los hallazgos.

Estudios de evidencia directa de inflamación por el método de lavado broncoalveolar (BAL) por aspiración con catéter o broncoscopio, realizado en niños escolares con asma atópica y sibilancias inducida por virus observan diferente patrón de inflamación, presentando niveles elevados de eosinófilos y mastocitos en niños con asma atópico y predominio de neutrófilos en el niño con sibilancias inducidas por virus^{14,15}. El patrón neutrofílico también se ha hallado en grupos de niños por debajo de 3 años con sibilancias recurrentes y fallo de respuesta a broncodilatadores, siendo independiente de infección vírica o bacteriana, sexo y atopia¹⁶. Igualmente se encuentran en niños con sibilancias persistentes por debajo de 3 años niveles significativamente elevados de mediadores de inflamación 15-HETE, PEG2, LTE4 y LTB4. en relación con un grupo control sin sibilancias, no apreciando diferencias en los mediadores de la inflamación derivados del mastocito como la tryptasa y PGD2¹⁷.

En estudios recientes realizados mediante biopsias en lactantes con sibilancias recurrentes y con

respuesta broncodilatadora positiva, no se observa ni inflamación eosinofílica, ni engrosamiento de la membrana basal, aun en presencia de atopía, cuando es comparado con niños escolares con asma moderado.¹⁸ Pero este mismo autor, por encima de 18 meses encuentra en biopsias en niños con sibilancias recurrentes severas, a pesar de la toma de corticoides inhalados o orales, la presencia de engrosamiento de la membrana basal y cierto patrón de inflamación eosinofílica (mayor en el grupo de niños atópicos)¹⁹.

Aunque puede tratarse de grupos seleccionados, y faltarían estudios prospectivos, sugieren que en edades precoces estos niños presentan una inflamación crónica inespecífica, donde en las etapas del lactante los macrófagos y neutrófilos son las células inflamatorias predominantes, y donde en la etapa preescolar se observa el inicio del engrosamiento de la membrana basal y el patrón eosinofílico característicos más de la inmunopatología del asma del escolar y del adulto.

Otros marcadores indirectos de inflamación como el NOe por debajo de los 3 años, es difícil de realizar y no ha sido adecuadamente aún estandarizado, si bien se puede presentar como un marcador relevante en un futuro para la toma de decisiones terapéuticas.

¿Se puede predecir si un niño menor de 3 años con sibilancias recurrentes desarrollará en un futuro un asma persistente atópico?

Teniendo en cuenta que el diagnóstico del tipo de fenotipo no deja de ser retrospectivo, en los primeros años de la vida la heterogeneidad es nota dominante donde coexisten niños con episodios de sibilancias recurrentes de carácter transitorio, con una historia natural hacia la resolución de forma espontánea hacia los 3 años, independiente del tratamiento farmacológico instaurado y otro grupo de niños con sibilancias persistentes más allá de los 3 años, que se englobarán en un futuro, bien en el fenotipo de persistente no atópica o atópica. Es importante desde un punto de vista práctico, intentar predecir el futuro de un lactante que presenta sibilancias recurrentes pueda presentar un asma persistente atópico en la edad escolar, para establecer un pronóstico, y valorar la posibilidad de iniciar un tratamiento preventivo farmacológico con probabilidades de respuesta satisfactoria en base a diferentes trabajos publicados²⁰⁻²⁴.

En la actualidad disponemos de un algoritmo (*Índice Predictivo para definir el riesgo Asma*) basado en criterios clínicos y de laboratorios simples, obtenidos de los datos de la cohorte de Tucson²⁵, y diseñados para aplicar a niños entre 24 y 35 meses, con un cierto margen de seguridad. Posteriormente dicho al-

goritmo ha sido modificado, introduciendo nuevos criterios en relación con la atopía (sensibilización a alérgenos ambientales y alimentarios)²⁶, considerado el principal factor de riesgo de desarrollar un asma persistente atópico en la etapa escolar^{27,28}.

El tratamiento farmacológico ¿anécdota o evidencia?

Hasta no hace mucho tiempo el tratamiento del niño en este grupo de edad se extrapolaba del niño mayor, al existir muy poca evidencia científica. Hoy en día se conocen mejor algunos aspectos fisiopatológicos e inmunológicos, lo que está repercutiendo en un cambio importante en el manejo farmacológico, con mayor nivel de evidencia, pero donde la heterogeneidad clínica y metodológica (variabilidad del diseño y calidad del ensayo) está aún condicionando que surjan sombras sobre la eficacia del tratamiento, no olvidando la variabilidad individual que existe igualmente en este tramo de edad.

El manejo del tratamiento farmacológico en el niño por debajo de 3 años es difícil, por la dificultad de llegar a un diagnóstico de asma ante la ausencia de mediciones de tipo objetivo, y por el pequeño número de trabajos y la incertidumbre en la seguridad de ciertos fármacos antiinflamatorios (corticoides) en este grupo de edad.

Dos cuestiones fundamentales son necesarias cuando nos planteamos el manejo en este grupo de niños:

1.º Valorar conjuntamente la posibilidad de predecir el fenotipo del lactante (transitorio o persistente) y el nivel o escala de gravedad.

2.º Una vez hecho el diagnóstico, tomar las decisiones terapéuticas y de seguimiento más adecuadas, en relación con el estado actual de conocimientos teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Muchos de los lactantes con sibilancias durante los primeros meses de vida dejarán de tener síntomas (sibilancias transitorias) con independencia del tratamiento de mantenimiento que se instaure.

- La mayoría de estos episodios son secundarios a infecciones virales.

- El lactante que es atópico (dermatitis atópica o alergia a alimentos) presenta una mayor probabilidad de presentar el fenotipo de sibilancias persistentes en la etapa escolar y por tanto una mayor probabilidad de respuesta terapéutica.

- La inflamación subyacente, si existe, en estos casos es probablemente distinta a la del asma atópico del escolar o del adolescente.

– La utilización de ciertos fármacos antiinflamatorios (corticoides) no están exentos de efectos secundarios.

– A la luz de 3 estudios realizados recientemente se ha demostrado que la utilización de corticoides inhalados de forma precoz no modifica la historia natural del asma, ni en la sintomatología ni a nivel de funcionalismo pulmonar^{23,29,30}.

Siguiendo las directrices del Consenso⁴ en estas edades podemos concluir que *“existen pocos trabajos en los que se puedan apoyar con seguridad los criterios de tratamiento en estas edades, por lo que –en muchos casos– habrá que iniciar un tratamiento y modificarlo o interrumpirlo si no es efectivo”*.

CONCLUSIONES

1. Las sibilancias recurrentes es la patología crónica más prevalente en niños por debajo de los 3 años

2. La propuesta científica actual es entender el asma más como un síndrome que como una entidad única.

3. Los niños con sibilancias recurrentes constituyen un grupo que se caracteriza por su heterogeneidad en su expresión clínica, en su pronóstico y en su respuesta terapéutica.

4. La atopia en este grupo de edad constituye el principal factor de riesgo de persistencia de las sibilancias recurrentes en la etapa escolar y adolescencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Alvarez Angel V, Bermudez Edo JD, Saiz Rodriguez R, Fuertes Fortea A, Torro Domenech I, Colomer Sala J. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de patología respiratoria en la población infantil. *An Esp Pediatr*. 1990; 32(5):389-98.
- Hess J, de Jonste JC. Epidemiological aspects of paediatric asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:680-5.
- 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.
- Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García De La Rubia J, García-Marcos L, Garde Garde J, González Díaz C, Ibero Iborra M, Navarro Merino M, Sánchez Jiménez J, Sanz Ortega J, Villa Asensi JR. Consenso sobre el tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr*. 2007;67(3):253-73.
- Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:564-70.
- Kozyskyj AL, Mustard CA, Becker AB. Childhood wheezing syndromes and healthcare data. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36: 131-6.
- Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33:573-8.
- Martinez 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.
- Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev*. 2002;3: 193-7.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52:946-52.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:661-75.
- Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.
- Najafi N, Demanet C, Dab I, De Waele M, Malfroot A. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:302-8.
- Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 1997; 27:1027-35.
- Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P, de Blic J. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest*. 2002;122:791-7.
- Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwatz LB, Wenzel SE. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1338-43.
- Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, Turpeinen M, Rogers AV, Payne DN, Bush A. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:722-7.
- Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, Jeffery PK. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:858-64.
- 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: 143-7.
- Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergada I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:111-5.
- Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:587-90.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354: 1985-97.
- 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;25:289-94.

25. 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;162:1403-6.
26. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1282-7.
27. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:162-7.
28. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:1173-9.
29. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354:1998-2005.
30. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled Fluticasone propionate in Wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006;368:754-62.

Historia natural precoz de la enfermedad. ¿Qué podemos decir de los estudios longitudinales de cohortes?

P. Mondéjar López¹, M.D. Pastor Vivero¹ y L. García-Marcos Álvarez²

¹Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ²Instituto de Salud Respiratoria. Universidad de Murcia.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de prevalencia revelan que la mayoría de los casos de asma comienzan en los primeros años de vida. Sin embargo, la mayor parte de los niños que experimentan infecciones del tracto respiratorio inferior seguidas de tos y/o sibilancias, no desarrollan asma persistente. Por tanto, en niños pequeños, coexisten los que tendrán asma persistente con los que son considerados en el grupo de sibilancias transitorias (niños que desarrollan sibilancias no atópicas en los 3 primeros años de vida en relación con los resfriados, las cuales desaparecen hacia los 6 años aproximadamente). En niños preescolares con sibilancias recurrentes, la atopia constituye el principal factor de riesgo de asma persistente¹.

La epidemiología e historia natural de las sibilancias en el preescolar es importante por tres razones: en primer lugar, la mayoría de los niños asmáticos tienen un primer episodio de sibilancias antes de los tres años; segundo porque la exposición a determinados alérgenos, a las infecciones virales y a determinados alimentos durante los primeros meses de la vida, pueden influir en el desarrollo posterior de asma; y, tercero, porque las sibilancias se presentan como distintos fenotipos en las diferentes edades, y tienen diferentes características, factores de riesgo y pronósticos².

PREVALENCIA DE ASMA EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS

Aunque hay numerosos estudios que ofrecen datos sobre la prevalencia de sibilancias en el preescolar, son muchos menos los que se han diseñado

como estudios transversales. Desafortunadamente, no hay prácticamente ningún dato disponible en España; además, aún no contamos con datos del estudio ISAAC que permitan comparaciones inter e intranacionales. Con respecto a otros países, en el *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC)*, realizado en el Reino Unido, en una muestra de 1954 lactantes, se encontró que a los 6 meses de vida el 21,5 % había tenido sibilancias al menos en una ocasión desde el nacimiento³. En un estudio realizado en Brasil en un grupo de 1.132 niños entre 6 y 59 meses, la prevalencia de sibilancias durante el año anterior era de 12,5%; el 93% de estos niños había sido diagnosticado de asma⁴. En Basora (Irak), indican que la prevalencia en niños menores de 5 años es de 16,3% en el área urbana y del 15% en el área rural⁵. Y en Taiwán, se observó que el 25% de los niños menores de 2 años habían tenido alguna vez sibilancias⁶.

Por otro lado, según estudios a largo plazo y prospectivos de cohortes de nacimiento poblacionales, hasta el 50% de todos los lactantes y niños menores de 3 años experimentará al menos un episodio de sibilancias⁷. Sin embargo, tanto su incidencia como prevalencia disminuyen significativamente con la edad⁸.

HISTORIA NATURAL

Aproximadamente el 80% de los asmáticos comienzan la enfermedad antes de los 6 años de edad⁹. Sin embargo, de todos los niños pequeños que presentan sibilancias recurrentes, sólo un pequeño número tendrá asma persistente en edades más avanzadas. La forma más común de sibilancias recu-

rrentes en niños preescolares ocurre en relación con infecciones virales, la cual no conlleva un mayor riesgo de tener asma en edades posteriores. Esto queda demostrado en el estudio Tucson⁷, en el que los niños fueron clasificados en tres grupos de fenotipos de sibilancias en la infancia¹⁰ (fig. 1)¹¹:

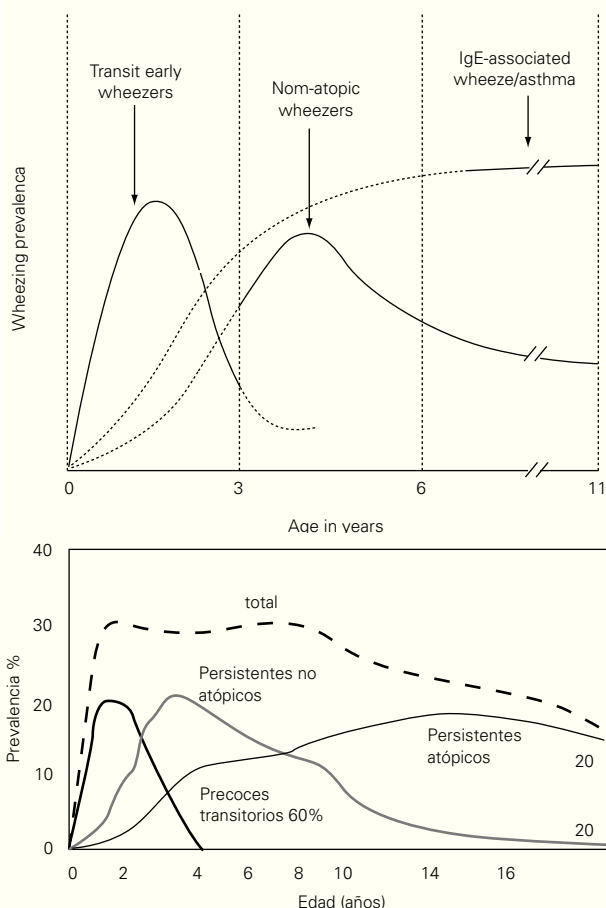


Figura 1.—Fenotipos de asma en la infancia (estudio Tucson)¹¹.

Sibilancias precoces transitorias

Están presentes durante los 2-3 primeros años de la vida y que desaparecen entre los 3 y 6 años. La mayoría de los episodios de sibilancias son ocasionados por infecciones virales y no existe un exceso de antecedentes familiares de alergia en comparación con la población general. Los factores de riesgo que se asocian a este fenotipo se relacionan en gran parte con la alteración estructural del árbol bronquial, lo que facilitaría la aparición de un cuadro de sibilancias tras una infección por un virus respiratorio. La función pulmonar de estos niños al nacer es peor que la de aquéllos que no tienen sibilancias, si bien mejora significativamente a los 6 años^{12,13}.

Los niños pequeños para la edad gestacional tienen más riesgo de sibilancias e infecciones respiratorias durante la lactancia¹⁴, y presentan peor función pulmonar en la edad adulta^{15,16}.

El tabaquismo materno durante la gestación es también un factor de riesgo para tener una menor función pulmonar en etapas tempranas de la vida¹⁷.

Otros factores de riesgo descritos son la asistencia precoz a guarderías, los hermanos mayores, el sexo varón, la juventud materna y la alimentación artificial. La asistencia a guarderías y el tener hermanos mayores son fuente de infecciones respiratorias virales que pueden cursar con sibilancias, pero este riesgo no influye a partir de los 4-5 años¹⁸. Tras el nacimiento las niñas tienen flujos espiratorios mayores que los niños¹⁹, lo que podría deberse a que la estructura de su vía respiratoria es diferente, pues se ha sugerido que ellos tienen más cantidad de músculo liso bronquial y, por tanto, mayor espesor de la pared²⁰. La mayor prevalencia de sibilancias en los nacidos de madres jóvenes se relaciona con la falta de crecimiento somático²¹. La lactancia artificial es otro factor de riesgo, mientras que la lactancia materna disminuye la probabilidad de asma, seguramente por su efecto protector frente a las infecciones virales²².

Sibilancias persistentes no atópicas

Estudios recientes demuestran que existe un grupo de niños con sibilancias recurrentes no atópicas que se inician en la edad de lactante tardío o preescolar y continúan más allá de los 6 años, pero tienden a desaparecer en la preadolescencia. La causa de este tipo de sibilancias no es algo fácil de dilucidar; la mayoría de estos niños parece haber tenido una infección respiratoria importante durante los primeros años de vida, especialmente por VRS, aunque también por otros virus recientemente descritos como el metapneumovirus y el rinovirus. Este fenotipo de sibilancias no tiene relación con la atopia. Las infecciones por VRS se relacionan con una respuesta posterior muy marcada a los broncodilatadores, lo que hace que la función pulmonar de estos niños a los 11 años se normalice tras la administración del fármaco¹¹. La disregulación del tono bronquial puede ser genética, adquirida o consecuencia de la suma de ambas. Habría, por tanto, una hiperreactividad bronquial congénita a la que se podría sumar una hiperreactividad bronquial secundaria a las infecciones virales.

Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo muy aumentado de padecer sibilancias durante buena parte de su infancia, en comparación con los recién nacidos a término, sin que tengan mayor riesgo de ser alérgicos^{23,24}. Su función pulmonar es

peor durante la adolescencia y además la hiperreactividad bronquial es más frecuente que entre los recién nacidos a término²⁵, con independencia de haber sido o no diagnosticados de displasia broncopulmonar.

Sibilancias atópicas

Más de la mitad de los casos de asma persistente comienza antes de los 3 años y un 80% antes de los 6 años. Entre los escolares con sibilancias persistentes, el tener el primer episodio de síntomas antes de los 3 años se asocia a un incremento de la gravedad de la enfermedad y de la hiperreactividad bronquial. Los pacientes que debutan con asma precozmente sufren también de una significativa disminución de la función pulmonar. Según el estudio de Tucson⁷, estos niños tienen al nacer una función pulmonar similar a los sujetos que nunca tuvieron sibilancias en la infancia, pero que declina significativamente a la edad de los 6 años. Por lo tanto, estos cambios decisivos de la vía aérea se inician precozmente en la vida. En cambio, en la cohorte de Manchester quedó patente que los niños con sibilancias persistentes ya tenían una función pulmonar disminuida antes de los 3 años²⁶.

La sensibilización alérgica parece jugar un papel importante en la génesis de las sibilancias atópicas persistentes. Este fenotipo se asocia a antecedentes familiares de asma²⁷, manifestaciones clínicas de atopia, eosinofilia periférica, elevación de inmunoglobulina E y sensibilización a alimentos mediada por IgE²⁸ y a alérgenos inhalados²⁹. En el estudio alemán MAS (*Multicenter Allergy Study*) se pone de manifiesto que la sensibilización a ácaros del polvo es un factor de riesgo significativo de padecer sibilancias a los 3 años. Los niños que estuvieron sujetos a una mayor concentración de ácaros a los 6 meses de edad se hicieron alérgicos en mayor proporción; sin embargo, la mayor o menor exposición a ácaros a esa misma edad no supuso mayor o menor riesgo de sibilancias a los 7 meses de vida. Por tanto, los factores que ponen en marcha la respuesta alérgica son diferentes a los que inician las sibilancias. En esta misma cohorte, otros factores de riesgo adicionales para asma e hiperreactividad bronquial a los 7 años de edad fueron la sensibilización persistente a alimentos (p.e. huevos, leche de vaca, trigo y/o soja) y a otros aeroalérgenos de interior (p.e. epitelio de gato), especialmente en la época de lactante^{30,31}.

Hace algunos años se describió el término "marcha atópica"³², según el cual, lo común es que los niños presenten en primera instancia dermatitis atópi-

ca, a la que se asocia con posterioridad asma y luego rinoconjuntivitis alérgica. A veces, las enfermedades coexisten y en otras desaparecen al presentarse la siguiente. Biológicamente, se correlaciona con la presencia de IgE específica frente a alimentos que, a menudo, se continúa con sensibilización a neumoaérgenos, primero de interior (ácaros, mascotas, mohos) y luego de exterior (pólenes).

Con el fin de identificar a los niños pequeños con alto riesgo de asma persistente en edades más avanzadas, Castro-Rodríguez et al (grupo de Tucson) definieron un índice clínico predictivo de riesgo de asma (tabla I)²⁷, en el que se incluyen sobre todo factores alérgicos. Un niño que presenta sibilancias frecuentes en los dos primeros años de vida y posee al menos un factor de riesgo mayor o dos menores tendrá una probabilidad alta de padecer asma persistente atópico. Estos criterios proporcionan una alta especificidad (97%), excluyendo por tanto la práctica totalidad de falsos negativos, y un alto valor predictivo positivo (76,6%). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos criterios ofrecen una sensibilidad muy baja, incluyendo muchos falsos positivos.

Tabla I

Predicción del fenotipo asmático. Índice clínico predictivo de riesgo de asma²⁷

Criterios mayores
1. Diagnóstico médico de asma en los padres
2. Diagnóstico médico de dermatitis atópica
Criterios menores
1. Diagnóstico médico de rinitis alérgica
2. Sibilancias no relacionadas con los resfriados
3. Eosinofilia periférica $\geq 4\%$

El desarrollo de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un índice predictivo de riesgo de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y del desarrollo de patología alérgica respiratoria^{33, 34}. Además, cuando la alergia al huevo se asocia a dermatitis atópica, la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria se eleva al 80%³⁵.

En el consenso del PRACTALL³⁶, sobre diagnóstico y tratamiento del asma en niños y adolescentes, recientemente publicado, se añade un cuarto fenotipo.

Sibilancias intermitentes intensas³⁷

Se trata de episodios infrecuentes de sibilancias agudas asociadas a lo siguiente:

- Mínima morbilidad fuera de la temporada de las enfermedades de la vía respiratoria.
- Características atópicas como eccema, sensibilización alérgica y eosinofilia en sangre periférica.

OTROS DETERMINANTES DEL ASMA

A parte de los anteriormente descritos, muchos otros son los factores que han sido implicados en el desarrollo y progresión del asma:

Genética. Existe suficiente evidencia como para afirmar que el asma es una enfermedad hereditaria y, en la actualidad, se acepta que la herencia sigue un modelo poligénico de expresividad variable y en la que los factores ambientales juegan también un papel determinante³⁸.

Factores ambientales: hipótesis higiénica. Se postula que la esterilización del medio ambiente y la reducción de la exposición a las infecciones bacterianas y víricas durante los primeros meses o años de vida facilitarían la reproducción de fenómenos propios de la atopia. Por el contrario, la exposición a infecciones frecuentes estimularía la defensa antiinfecciosa, disminuyendo el riesgo de alergia. De este modo, un menor nivel socioeconómico, un régimen de crianza colectivo, la vida en medio rural, una presencia mayor de lactobacilos en el intestino, la presencia de hermanos mayores o el acudir a guardería y, por todo ello, una mayor exposición a enfermedades infecciosas en edad temprana, disminuyen el riesgo de atopia y asma, y a la inversa³⁹.

Tabaco. Entre los hijos de madres fumadoras son más frecuentes los procesos respiratorios durante la infancia, incluidas las sibilancias. Asimismo, tienen menores niveles de función pulmonar en comparación con los hijos de madres no fumadoras. Existen evidencias que apoyan el papel del tabaquismo pasivo materno, la exposición prenatal al tabaco, el humo del tabaco en la edad escolar o el hecho de fumar en la adolescencia, en el incremento de la gravedad del asma y la frecuencia de exacerbaciones en niños que ya padecen asma; aunque permanece en discusión su papel concreto en el desarrollo del mismo^{40, 41}. Un estudio reciente ha revelado que el impacto del tabaquismo materno en el primer año de vida del niño sobre las sibilancias a la edad de 9-12 años difiere entre atópicos y no atópicos, constituyendo un factor de riesgo sólo entre los no atópicos¹.

Paracetamol. La exposición prenatal al paracetamol se ha postulado como otro factor de riesgo de asma^{42,43}.

Otros. Contaminantes, irritantes, ejercicio, clima, estrés,...

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suárez-Varela MM, Garrido JB, Hernández GG, Gimeno AM, González AL, Ruíz TR, Torres AM. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):471-7.
2. Wright AL, Taussig LM. Lessons from long-term cohort studies. *Childhood asthma.* *Eur Respir J.* 1998;27(Suppl): 17s-22s.
3. Baker D, Henderson J. Differences between infants and adults in the social aetiology of wheeze. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Epidemiol Community Health.* 1999;53(10):636-42.
4. Benício MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ.* 2004;82(7):516-22.
5. Salem MB, Al-Sadoon IO, Hassan MK. Prevalence of wheeze among preschool children in Basra governorate, southern Iraq. *East Mediterr Health J.* 2002;8(4-5):503-8.
6. Yau KI, Fang LJ, Shieh KH. Factors predisposing infants to lower respiratory infection with wheezing in the first two years of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82(2): 165-70.
7. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332(3):133-8.
8. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):661-75; quiz 676.
9. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84(1):72-89. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84(5 Pt 1):677.
10. Martínez F. Epidemiology of wheezing in infants and preschool children. En: Martínez FD, Godfrey S, editors. *Wheezing disorders in the preschool child.* New York: Martín Dunitz; 2003. p. 1-19.
11. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, Martínez FD. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997;52(11): 946-52.
12. Martínez FD, Morgan WJ, 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(17):1112-7.
13. Dezateux C, Stocks J. Lung development and early origins of childhood respiratory illness. *Br Med Bull.* 1997;53(1):40-57.
14. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1872-8.
15. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991;303(6804):671-5.

16. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax*. 1997;52(10):895-9.
17. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, Speizer FE. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):811-7.
18. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(8):538-43.
19. Lum S, Hoo AF, Dezateux C, Goetz I, Wade A, DeRooy L, Costeloe K, Stocks J. The association between birthweight, sex, and airway function in infants of nonsmoking mothers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2078-84.
20. McKay KO. Gender differences in airway wall structure in infants lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:A111.
21. Martínez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1992;136:1258-68.
22. Martínez F. Epidemiology of wheezing in infants and preschool children. En: Martínez FD, godfrey S, eds. *Wheezing disorders in the preschool child*. New York: Martin Dunitz; 2003. p. 1-19.
23. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ*. 1993;306:817-20.
24. Hikino S, Nakayama H, Yamamoto J, Kinukawa N, Sakamoto M, Hara T. Food allergy and atopic dermatitis in low birthweight infants during early childhood. *Acta Paediatr*. 2001;90:850-5.
25. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr*. 2004;93:1294-300.
26. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:231-7.
27. 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;162:1403-6.
28. Phelan OPD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:189-94.
29. Illi S, Von ME, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368:763-70.
30. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, Kulig M, Forster J, Wahn U, Groeger M, Zepp F, Kamin W, Bieber I, Tacke U, Wahn V, Bauer CP, Bergmann R, von Mutius E; MAS Group. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(3):265-72.
31. Kulig M, Bergmann R, Tacke U et al. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(2):61-7.
32. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy*. 2000;55(7):591-9. Review.
33. Kulig M, Bergmann R, Klettke U et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1173-9.
34. Bruno G, Cantani A, Ragno V, Milita O, Ziruolo G, Businco L. Natural history of IgE antibodies in children at risk for atopy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74(5):431-6.
35. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:162-7.
36. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
37. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:604-10.
38. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S192-200.
39. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(4):567-74.
40. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53(3):204-12.
41. Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):61-6.
42. Eneli I, Sadri K, Camargo C Jr, Barr RG. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest*. 2005;127(2):604-12.
43. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PG, Golding J; ALSPAC Study Team. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. 2002;57(11):958-63.

Tratamiento de mantenimiento: luces y sombras

E. González Pérez-Yarza

Unidad de Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián.

INTRODUCCIÓN

El III Consenso Pediátrico Internacional Pediátrico¹ define el “asma del lactante” en 1998, como aquella situación en la que se producen tres o más episodios de sibilancias y/o tos, en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma es el más probable, tras haber excluido otros procesos menos frecuentes. Esta definición, conceptualmente estratégica, mantiene su actualidad, ya que incluye la expresión de la enfermedad (sibilancias, tos), la recurrencia de los episodios (tres o más) y la ausencia de otras patologías (sibilancias y tos no son igual a asma)².

En relación a estas últimas, la radiografía simple de tórax, el test del sudor, IgE y pruebas alérgicas, inmunoglobulinas, TC pulmonar, pHmetría esofágica, fibrobroncoscopia, etc., permitirán descartar otras patologías que remedan la clínica del asma en los niños menores de tres años, como son las malformaciones pulmonares, vasculares, cardiopatías congénitas, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, displasia broncopulmonar, bronquiolitis obliterante, aspiraciones por reflujo gastroesofágico, cuerpos extraños, infecciones, etc. (tabla I).

BASES DEL TRATAMIENTO

El conocimiento de la existencia de diversos fenotipos en el asma, con independencia de la edad^{3,4}, amplía el concepto de asma y abre el debate a posibles modificaciones en las intervenciones terapéuticas. En general, se distinguen tres fenotipos epidemiológicos:

1. *Sibilantes precoces transitorio*. Presentar antes del año de edad episodios de sibilancias que normalizan antes de los 3-4 años⁵, con independencia de

las intervenciones realizadas⁶. Son lactantes que tienen una función pulmonar anormal al nacimiento [medidas mediante espirometría parcial forzada (VmaxFRC) o análisis del asa flujo-volumen a respiración corriente (tPTEF/tE)], y que persiste anormal durante años después¹⁹. Los sibilantes precoces transitorios también se asocian a otras variables, como son la prematuridad, el sexo masculino, el contacto con hermanos y otros niños en guardería, el tabaquismo

Tabla I

Exploraciones relacionadas con el diagnóstico diferencial

Prick test/IgE total y específicas (aeroalergenos y alérgenos alimentarios)	Atopia
Rx-tórax	Malformaciones congénitas, bronquiectasias, enfermedad pulmonar crónica, adenopatías
Esofagograma	Compresiones extrínsecas (anomalías vasculares)
TC-pulmonar	Bronquiectasias, malformaciones, lesiones
pHmetría	Reflujo gastro-esofágico
Fibrobroncoscopia	Malformaciones de VAS, cuerpo extraño, signos inflamatorios macroscópicos, patrón inflamatorio (LBA, biopsia) y remodelación (biopsia)
Test del sudor	Fibrosis quística
Inmunoglobulinas	Inmunodeficiencia
Cepillado nasal	Discinesia ciliar primaria

VAS: vía aérea superior; LBA: lavado broncoalveolar.

Modificado de Saglani S, Lenney W. Paediatr Respir Rev. 2004.

durante el embarazo y la exposición postnatal al humo del tabaco.

2. *Sibilantes no atópicos*. También debutan antes del año de edad y persisten los episodios más allá de los 3-4 años. El inicio se relaciona con infecciones virales, destacando rinovirus (RV) y VRS), además de metapneumovirus (hMP). A diferencia del grupo anterior, la función pulmonar es normal al nacimiento y se modifica posteriormente. Se asume que en este grupo puede existir una sobrerrespuesta del sistema inmune y alteraciones histológicas o funcionales de las vías aéreas⁷.

3. *Sibilantes persistentes atópicos*. Se manifiestan a partir del primer año de edad y tiene antecedentes personales de atopia (IgE elevada, eosinofilia en sangre periférica, dermatitis atópica, alergia alimentaria) y/o familiares en primer grado (asma, alergia alimentaria, dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergia medicamentosa, etc.).

Estos tres fenotipos pueden mantenerse independientes en el tiempo, pero también puede un mismo individuo expresar un fenotipo distinto a lo largo de la evolución del asma.

La utilización de índices predictivos de asma (IPA) como el propuesto por Castro-Rodríguez⁸, modificado posteriormente por Guilbert⁹. Los niños con episodios de sibilancias recurrentes antes de los tres años, que cumplen, al menos, un criterio mayor o dos menores, tienen un riesgo entre 4,3-9,8 veces mayor de tener asma activo a los 6 y 13 años, que los que presentan un índice negativo. Además, el 95 % de los niños con un IPA negativo no desarrollan asma.

Además, si se estudia la respuesta inflamatoria en los niños menores de 3 años, puede observarse distintos patrones inflamatorios, predominando el fenotipo neutrofílico, después los patrones mixtos (neutrófilos y eosinófilos) y, por último en importancia, el patrón eosinofílico.

Cuando se han estudiado los factores desencadenantes de las exacerbaciones en asma en menores de 3 años, los virus son los principales responsables, destacando RV, VRS, bocavirus y hMPV, todos ellos con un marcado predominio de patrón inflamatorio neutrofílico en LBA y/o en biopsias.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PATRÓN INFLAMATORIO

Óxido nítrico exhalado

El óxido nítrico (NO) es un radical libre endógeno simple y difusible, que genera c-GMP y actúa en el sistema respiratorio como broncodilatador débil, va-

sodilatador potente y neurotransmisor del sistema no colinérgico y no adrenérgico. Se sintetiza a partir de dos isoformas del enzima NO sintetasa; una constitucional (c-NOS) (neuronal y endotelial) y una inducible (i-NOS). Únicamente los niveles de ésta última se correlacionan con los niveles de NO exhalado. En situaciones patológicas de estrés oxidativo el NO inhibe los linfocitos Th1 y la producción de INF- γ , regulando a la baja la apoptosis de los eosinófilos y actuando como modulador en enfermedades como el asma, ampliando la respuesta inflamatoria. En niños asmáticos aumenta la expresión de i-NOS en células epiteliales, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos dando lugar a grandes cantidades de NO y metabolitos como el peroxinitrito, que generan hiperrrespuesta bronquial, daño epitelial e inhibición del surfactante.

En este sentido, Warke et al¹⁰ compararon los valores obtenidos de F_ENO en niños sanos y asmáticos con los datos obtenidos por lavado broncoalveolar (LBA). Encontraron que la F_ENO en niños asmáticos se correlacionaba positivamente con la cantidad de eosinófilos ($r = 0,78$; $p < 0,001$) y la proteína catiónica de eosinófilos ($r = 0,53$; $p < 0,01$) pero no con otras células inflamatorias recogidas en el LBA. Por tanto, la F_ENO sería un marcador no invasivo válido y reproducible para medir inflamación en la vía aérea¹¹. Cuando se comparan espirometría, F_ENO y esputo inducido en niños con sospecha de asma, la sensibilidad (S) diagnóstica de la espirometría fue menor (47 %) que el F_ENO (S 88 %) y el esputo inducido (S 86 %), resultados que indican que la F_ENO es una prueba diagnóstica eficaz para estudiar asma en niños¹². Así mismo, la F_ENO se ha utilizado satisfactoriamente para monitorizar el tratamiento antiinflamatorio con esteroides inhalados en niños asmáticos, debido a su gran sensibilidad y rapidez para detectar cambios en respuesta a las dosis de esteroides inhalados o deterioro de función pulmonar. Ofrece por tanto la posibilidad de ajustar las dosis de esteroides inhalados a la mínima eficaz, manteniendo el control del proceso inflamatorio¹³.

Sin embargo, la F_ENO no aumenta en enfermedades obstructivas crónicas estables, pero sí lo hace si se inestabilizan o si se desarrollan bronquiectasias¹⁴. En la discinesia ciliar primaria y fibrosis quística se detectan cifras bajas de F_ENO. Un estudio novedoso llevado a cabo por Mahut et al¹⁵, estudia un modelo bicompartimental que permite analizar por separado la producción de NO en el área alveolar y en las vías de conducción, para poder diferenciar las zonas de inflamación y conocer mejor la distribución de la misma. Encuentran que el NO alveolar es mayor en la alveolitis (por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar idiopática) que en el asma y se correlaciona inversa-

mente con la capacidad de difusión pulmonar y con el grado de restricción.

En niños menores de 3 años, la medida de la $F_{E}NO$ puede realizarse con las metodologías siguientes:

Registro off-line a respiración corriente. La respiración a volumen corriente (aire inspirado con $NO < 10$ ppb) se puede realizar a través de una pieza bucal o mascarilla facial, unido a un sistema de dos válvulas que impiden respirar el aire exhalado y que lo almacena en un reservorio para poder analizar la $F_{E}NO$ en las horas siguientes. Permite una cooperación pasiva y es capaz de realizarse en preescolares, recién nacidos y en pacientes con enfermedades neuromusculares con garantías^{16,17}. El registro *off-line* con control de flujo de exhalación mediante restrictor de flujo dinámico, se considera la modalidad de registro *off-line* de elección, ya que la estandarización del flujo mediante el restrictor de flujo dinámico (*dynamic flow restrictor o biofeedback*), permite mejorar la reproducibilidad de la técnica^{18,19}.

Registro on-line a respiración corriente. Buchvald et al²⁰ estudiaron a 51 niños preescolares entre 2 y 5 años (14 sanos y 37 asmáticos) y documentaron la posibilidad de realizar mediciones on-line válidas de la $F_{E}NO$ a respiración corriente y a flujo constante (40-60 mL/s), mediante el ajuste continuo de las resistencias espiratorias durante la exhalación, con un tiempo de exhalación requerido para un flujo de 50 mL/s de aproximadamente 1 segundo. Los datos obtenidos concordaban con los descritos para las medidas de la FE_{NO} realizadas en escolares ($p < 0,05$) mediante el método de respiración única (SBLO) y propusieron por tanto, la posibilidad de utilizar la FE_{NO} como parámetro no invasivo capaz de monitorizar la gravedad y la actividad de la enfermedad en niños preescolares asmáticos^{21,22}. Así, se han desarrollado restrictores automáticos, que no requieren la intervención del operador (CDL-88).

Esputo inducido

Con esta técnica se pretende obtener una muestra significativa de moco bronquial para analizar parámetros inflamatorios o de sensibilización alérgica en niños asmáticos, y microbiológicos en patología infecciosa. La técnica del esputo inducido ha mostrado una rentabilidad diagnóstica similar al lavado broncoalveolar (LBA), pero con una menor agresividad y mayor facilidad de realización. Se recomienda su uso para niños mayores de 6 años, aunque hay estudios también en lactantes con aspirado faríngeo.

El estudio del recuento celular en las secreciones bronquiales a través del esputo inducido puede ser

de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con tos crónica, asma o limitación crónica al flujo aéreo. En estos procesos, la presencia de eosinofilia en esputo (asma fenotipo eosinofílico) normalmente permitirá predecir una buena respuesta clínica al tratamiento con esteroides inhalados, mientras que su ausencia indicaría una resistencia a dicho tratamiento (asma fenotipo no-eosinofílico o neutrofílico). En pacientes con asma de control difícil y patrón eosinofílico, ayuda a determinar si la dosis de esteroides inhalados es suficiente y a determinar la correcta cumplimentación del tratamiento. Así, la persistencia de una inflamación eosinofílica mantenida en el tiempo pasa a ser un marcador de asma no controlada. Además, algunos estudios han podido establecer una cierta correlación entre la eosinofilia o neutrofilia y la gravedad de la enfermedad, lo cual resulta muy interesante para su tratamiento. Finalmente, los recuentos celulares en esputo también pueden ayudar a identificar la necesidad de otras medicaciones. Por ejemplo, los β_2 -agonistas de larga duración (LABA), en monoterapia, mejoran significativamente los síntomas y la función, pero no reducen la eosinofilia en el esputo, e incluso pueden enmascararla. Sin embargo, cuando el paciente tiene un recuento celular normal y persisten los síntomas, los LABA ayudarían a controlar la enfermedad²³.

Lavado broncoalveolar

El LBA es una técnica que permite la recuperación de componentes celulares y no celulares de la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior. Se realiza a través de fibrobroncoscopio (LBA broncoscópico). En niños esta técnica se ha visto limitada durante años por el inadecuado tamaño de los fibrobroncoscopios disponibles en relación al calibre de la vía aérea de los niños de menor edad y por su mayor grado de "invasividad", cuando se utilizaba bajo anestesia. Los nuevos utillajes y los procedimientos de sedación-analgésia, han favorecido su utilización en cualquier niño, sea cual sea su edad o condición^{24,25}.

TRATAMIENTO DEL ASMA EN MENORES DE 3 AÑOS

Hasta el momento sólo dos Guías, la Suiza²⁶ y el consenso español (CETAP)¹⁶, han dedicado una atención específica al tratamiento del preescolar sibilante, de acuerdo a su clasificación por fenotipos o/y al índice predictivo de asma. Las recomendaciones su-

Tabla II
Tratamiento inicial de mantenimiento en el niño menor de 3 años

Gravedad del asma	Control de base de la enfermedad		Alivio síntomas
	Elección	Alternativa	
Episódica ocasional	No precisa	No precisa	AA-β ₂ -AC a demanda
Episódica frecuente			
IPA-	Habitualmente no precisa	Valorar respuesta: - ARLT - GCI dosis bajas	
IPA+	GCI dosis bajas	ARLT	
Persistente moderada	GCI dosis medias	GCI dosis bajas + ARLT	
Antes dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento	Valorar respuesta a los 3 meses. Retirar si no hay respuesta y si no existen factores de riesgo		
Persistente grave	GCI dosis altas Se puede considerar una o varias: - Añadir ARLT - Añadir AA-β ₂ -AL - Añadir GC orales		

gieren que tanto el diagnóstico como la terapia iniciada en los niños de esta edad deben revisarse regularmente, de tal modo que si el beneficio no es claro, el tratamiento debe suspenderse y considerar un diagnóstico o tratamiento alternativo^{3,16}.

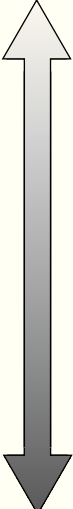
Muchos niños con síntomas leves pueden ser controlados de forma conservadora con una simple información de la naturaleza del proceso. La introducción escalonada de rescatadores y preventivos sigue las mismas líneas que para los asmáticos de mayor edad.

¿Quiénes deberían recibir tratamiento de mantenimiento?

El NAEPP Expert Panel Report³ considera que el tratamiento controlador debe iniciarse "en los lactantes y niños pequeños que requieran tratamiento sintomático, al menos dos días a la semana durante más de un mes; que hayan tenido dos exacerbaciones requiriendo corticoterapia sistémica a lo largo de seis meses; o en aquellos, que teniendo un IPA (+), hayan presentado en el año anterior, más de cuatro episodios de sibilancias, de más de un día de duración, que afecten el sueño". Otra posibilidad es considerar sólo esta terapia durante los periodos o estaciones de riesgo, previamente documentado (infecciones virales, por ejemplo)

Tratamiento de mantenimiento

En la tabla II queda reflejado el tratamiento inicial de mantenimiento recomendado por el CETAP¹⁶ en el niño menor de tres años, y en la figura 1, el tratamiento escalonado según el grado de control.



	Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria Control ambiental	1	Sin medicación de control	Broncodilatadores de acción rápida a demanda
	2	GCI dosis bajas (ó ARLT)	
	3	GCI dosis medias ó GCI dosis bajas+ARLT	
	4	GCI dosis medias+ARLT	
	5	GCI dosis altas+ARLT Si no control añadir AA-β ₂ -AL*	
	6	Añadir GC oral	

*Los AA-β₂-AL no están indicados por ficha técnica por debajo de los 4 años de edad.

Figura 1.—Tratamiento escalonado del asma según su grado de control en menores de 3 años.

Los niños con IPA negativo no precisan tratamiento de base, aunque se podría valorar la respuesta a los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) o a dosis bajas de GCI. En los niños que presentan un IPA positivo, los GCI a dosis bajas, son los fármacos de elección y la alternativa los ARLT. En el asma moderada, se podrían incrementar las dosis de los GCI, o seguir utilizándolos a dosis bajas junto a otro fármaco con efecto ahorrador. Al no contar a esta edad, con suficientes estudios que permitan avalar la eficacia y seguridad de los agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración (AA- β_2 -AL), la única alternativa sería asociar GCI y ARLT. El tratamiento con GCI de forma intermitente no mejora el control de la enfermedad²⁷, por lo que éstos se deben mantener hasta lograr el control de los síntomas, reduciendo después la dosis progresivamente.

Algunos estudios han tratado de identificar factores que pudieran predecir la respuesta positiva del lactante a los GCI. Roorda²² identifica dos: presencia de síntomas frecuentes (≥ 3 días/semana) e historia familiar de asma, pero no encuentra correlación con otros factores de riesgo de asma como con rinitis o eczema.

En los lactantes con sibilancias posbronquiolitis, o con episodios de sibilancias relacionados únicamente con infecciones virales, la utilidad de los corticoides inhalados es dudosa²⁸⁻³⁰.

Por último, ni las cromonas, ni la teofilina son fármacos recomendados en este grupo de edad.

Tratamiento de los episodios agudos

Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta. El lactante posee receptores β_2 funcionantes^{31,32} y tanto su eficacia como seguridad ha sido documentada en esta edad^{33,34}, sobre todo en aquellos niños con factores de riesgo de desarrollar asma atópica³⁵. El uso de estos fármacos en lactantes con sibilancias, se recomienda si el niño tiene una historia de asma episódico frecuente/moderado y/o episodios agudos graves.

Anticolinérgicos. La utilización de bromuro de ipratropio asociado a salbutamol en las unidades de Urgencia ha demostrado un efecto broncodilatador aditivo, tanto en niños mayores³⁶, como en los menores de 5 años³⁷. Hay resultados discordantes respecto a si reduce la tasa de hospitalizaciones. Una revisión de la Cochrane Library concluye que no hay evidencia para defender su uso en lactantes con sibilancias³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Warner JO, Naspitz CK. Third International Paediatric Consensus. Statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25:1-17.
- Saglani S, Lenney W. Difficult asthma in the pre-school child. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:199-2006.
- Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:573-8.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Völkel K, Madloch C, et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. Multicentre Allergy Study Group. *Eur Respir J*. 2003;21:834-41.
- Martinez F. Clinical features of the wheezy infant. In: Martinez F, Godfrey S, editors. *Wheezing disorders in the preschool child*. New York: Martin Dunitz; 2003. p. 55-72.
- Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.
- Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:155-61.
- Castro-Rodriguez JA, Holberg CL, Wrigth AL, Martinez FD. A Clinical Index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-6.
- 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;114:1282-7.
- Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*. 2002;57:383-7.
- Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:831-6.
- Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:473-8.
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352:2163-73.
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J*. 2000;16:781-92.
- Mahut B, Delacourt C, Zerah-Lancner F, De Blic J, Harf A, Delclaux C. Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma. *Chest*. 2004;125:1012-8.
- Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García De la Rubia J, García-Marcos L, Garde Garde J, González Díaz C, Ibero Iborra M, Navarro Merino M, Sánchez Jiménez J, Sanz Ortega J, Villa Asensi JR. Consenso sobre el tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr* 2007;67(3):253-73.
- Meyts I, Proesmans M, Van Gerven V, Hoppenbrouwers K, De Boeck K. Tidal off-line exhaled nitric oxide measurements in a pre-school population. *Eur J Pediatr*. 2003;162:506-10.
- Pijnenburg MW, Lissenberg ET, Hofhuis W, Ghiro L, Ho WC, Holland WP, et al. Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children aged 4-8 years. *Eur Respir J*. 2002;20:919-24.
- Jöbsis Q, Raatgeep HC, Hop WC, de Jongste JC. Controlled low flow off line sampling of exhaled nitric oxide in children. *Thorax*. 2001;56:285-9.
- Buchvald F, Bisgaard H. FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:699-704.
- Silkoff PE, Bates CA, Meiser JB, Bratton DL. Single-breath exhaled nitric oxide in preschool children facilitated by a servo-

- controlled device maintaining constant flow. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:554-8.
22. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Measurement of exhaled nitric oxide in young children during tidal breathing through a face-mask. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:248-53.
 23. Belda J. La inflamación en el asma: aspectos diagnósticos y marcadores de la evolución. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:23-6.
 24. Henderson AJW. Bronchoalveolar lavage. *Arch Dis Child.* 1994;70:167-9.
 25. Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:150-64.
 26. Kuehni CE; Swiss Paediatric Pulmonology Group. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:95-100.
 27. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006;354:1998-2005.
 28. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002.
 29. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:512-7.
 30. 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.
 31. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax.* 1987;42:100-4.
 32. Reinhardt D, Zehmisch T, Becker B, Nagel-Hiemke M. Age-dependency of alpha- and beta-adrenoceptors on thrombocytes and lymphocytes of asthmatic and nonasthmatic children. *Eur J Pediatr.* 1984;142:111-6.
 33. Bentur L, Kerem E, Canny G, Reisman J, Schuh S, Stein R, et al. Response of acute asthma to a beta 2 agonist in children less than two years of age. *Ann Allergy.* 1990;65:122-6.
 34. Chavassee R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD002873.
 35. Lodrup Carlsen KC, Pettersen M, Carlsen KH. Is bronchodilator response in 2-yr-old children associated with asthma risk factors? *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:323-30.
 36. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr.* 1995;126:639-45.
 37. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ.* 1998;317:71-7.
 38. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme FM, Mayowe V. Fármacos anticolinérgicos para las sibilancias en niños menores de dos años (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.