

Respiratorio

BRONQUIOLITIS pág. 332

Puntos clave

La incidencia del primer episodio de sibilancias es baja en los primeros 2 meses de vida y máxima a los 6 meses, para disminuir y mantenerse hasta el tercer año de vida.

Los distintos fenotipos de sibilancias se justifican por la variable función pulmonar neonatal y la sensibilización alérgica, la interacción genes-ambiente intra-extrauterino y el déficit de interferón.

Rinovirus y bacterias atípicas tienen un papel en el inicio del asma y en la inducción de crisis.

Tratamiento de mantenimiento: glucocorticoides a baja dosis o montelukast en el asma episódica frecuente. Los glucocorticoides a dosis medias son la primera opción en el asma moderada.

Si la clínica mejora o desaparece se aconseja suspender el tratamiento y comprobar que no sea una coincidencia o la remisión de la hiperrespuesta bronquial postinfección. Si la clínica reaparece, instaurar un tratamiento prolongado a la dosis mínima eficaz.

Macrólidos y asma: es recomendable reservar su empleo hasta la identificación bacteriana positiva.

De la infección respiratoria al asma

CONRADO REVERTÉ^a Y NICOLÁS COBOS^b^aCAP Amposta. Amposta. Tarragona. España.^bUnidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España. creverte.tarte.ics@gencat.net; ncobos@vhebron.net

La interacción precoz o tardía de factores sínrgicos altera el desarrollo inmunológico, daña el bronquio y abre una ventana de exposición para la generación de asma en el niño, el adolescente o el adulto.

Los virus respiratorios generan enfermedad dependiendo del tipo y carga viral y de la respuesta inflamatoria del huésped: unas veces es autolimitada, pero en el asma se produce inflamación e hiperrespuesta bronquial (HRB) que puede originar anomalías en flujos, volúmenes e intercambio gaseoso pulmonar¹.

La incidencia del primer episodio de sibilancias es baja en los primeros 2 meses de vida y máxima a los 6 meses, para disminuir y mantenerse hasta el tercer año de vida. Tras el episodio inicial –bronquiolitis o primera crisis de asma– un 50% de los niños tendrá al menos otro episodio y el 30% presentará recurrencias hasta los 6 años de edad.

Fenotipos de sibilancias

Según el estudio ISAAC-III, de 2002, en España el 32 y el 26% de los niños y niñas, respectivamente, de 6 años habían presentado sibilancias en alguna ocasión y la prevalencia de asma a esta edad fue del 7-13%; los síntomas más frecuentes ocurrieron en la costa y en el norte². El análisis retrospectivo sugiere 3 fenotipos evolutivos de sibilancias recurrentes (tabla 1)³:

1. Sibilancias transitorias.
2. Sibilancias persistentes no atópicas.
3. Sibilancias atópicas (inicio temprano o tardío).

Como imagen docente es simple y admirable, pero en la práctica no existe una clara diferencia-

ción entre ellos, pues muchos niños presentan rasgos de distintos fenotipos. Además, se han descrito 2 nuevos fenotipos: uno relacionado con la obesidad puberal, más común en las niñas y no asociado a inflamación, y otro denominado *sibilancias intermitentes graves* en niños de 1 a 5 años con necesidad de asistencia urgente. Ante el espectro de fenotipos en niños y adultos, un editorial de *The Lancet*⁴ sugirió cambiar el concepto de asma como enfermedad por el de asma como síntoma común de distintas enfermedades.

Concepto de asma en el lactante y el preescolar

Son las sibilancias recurrentes y/o persistentes en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades mediante un amplio diagnóstico diferencial. No es fácil diagnosticar el asma a esta edad, pues no hay marcadores biológicos funcionales certeros o de fácil determinación. Por ello, es recomendable usar el Easy Breathing Survey, validado en niños entre 6 meses y 18 años y que consta de 4 preguntas (tabla 2)⁵. Y para valorar el riesgo de asma se puede emplear el Índice Predictivo de Asma (IPA), que es aplicable a los 2-3 años⁶ (tabla 3).

Factores que justifican la diversidad de fenotipos

El asma surge de la interacción entre la genética y el ambiente, y cada individuo tiene una respuesta única, lo que justifica la heterogeneidad

Lectura rápida



La incidencia del primer episodio de sibilancias es baja en los primeros 2 meses de vida y máxima a los 6 meses, para disminuir y mantenerse hasta el tercer año de vida. Según el estudio ISAAC-III, de 2002, en España el 32 y el 26% de los niños y niñas, respectivamente, de 6 años habían presentado sibilancias en alguna ocasión.

El asma surge de la interacción entre la genética y el ambiente, y cada individuo tiene una respuesta única, lo que justifica la heterogeneidad clínica y de respuesta al tratamiento.



clínica y de respuesta al tratamiento. Además, hay un factor modulador: el tiempo (momento y duración de la exposición). Así, surge la ventana de oportunidad, donde el ambiente determina la expresión de la enfermedad o genera mecanismos defensivos frente a ésta. Actualmente, se desconoce el momento del inicio y el porqué de la progresión del asma, lo que sería la llave para aplicar una prevención primaria eficaz.

Tabla 1. Fenotipos de sibilancias en los primeros años de vida

Sibilancias tempranas transitorias

Un 60% en menores de 3 años y que suelen desaparecer tras el tercer año de vida

Similar atopia familiar o personal que los controles

A los 11 años no tendrán HRB ni variabilidad del PEF

Igual clínica que otros fenotipos en el primer año

Factores de riesgo

- Disminución de la función pulmonar que persiste baja a los 6 años y 13 años
- Tabaquismo materno prenatal
- Varón
- Madre joven
- Bajo peso al nacimiento
- Lactancia artificial

Sibilancias atópicas

Un 20% en menores de 3 años y un 60% en edad escolar

Dos subgrupos: inicio precoz y tardío

Función pulmonar inicial normal y disminuye en los primeros 5 años de vida

HRB aumenta con el tiempo, pero la inicial es menor que en "no atópicos"

Factores de riesgo

- Padre o madre atópicos o asmáticos
- Atopia personal: dermatitis, alergia a los alimentos
- Sensibilización neumoalérgenos, eosinófilos > 4%

Sibilancias no atópicas persistentes

Un 20% en menores de 3 años y un 40% en edad escolar

Función pulmonar normal con HRB

Menos grave, persistente y prevalente que el atópico (en occidente, pero no en países en vías de desarrollo)

La atopia no es un factor de riesgo

Factores de riesgo

- Bronquiolitis
- Prematuridad
- Tabaquismo materno
- Disfunción tono bronquial

HRB: hiperrespuesta bronquial; PEF: flujo expiratorio en pico.

Función pulmonar neonatal

El estudio de Tucson demostró que en las sibilancias transitorias, y previamente al primer episodio, había un déficit funcional pulmonar

Tabla 2. Cuestionario Easy Breathing Survey (EBS)

Antecedentes de disnea o "pitos" (en el último año)

Tos nocturna que despierta al niño (en el último año)

Tos o disnea con el esfuerzo que obliga a parar (en el último año)

Persistencia de la tos superior a 10 días con los resfriados

El cuestionario tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 55%. Una respuesta positiva a cualquiera de las preguntas requiere la confirmación diagnóstica mediante una historia clínica detallada y exploraciones complementarias. La respuesta negativa a todas las preguntas permite la exclusión de asma

Tabla 3. Índice Predictivo de Asma (IPA)

Aplicar a:

**Más de 3 episodios de sibilancias.
Al menos 1 como diagnóstico médico**

Es positivo si cumple un criterio mayor o al menos 2 de los menores

Criterios mayores

Historia de asma en padre o madre

Dermatitis atópica como diagnóstico médico

Sensibilización alérgica al menos a un neumodárgeno

Criterios menores

Sibilancias no relacionadas con resfriados

Eosinofilia > 4%

Sensibilización a leche o huevo o frutos secos

El valor predictivo positivo es del 77% (probabilidad de que los niños con índice positivo tengan asma atópica en la edad escolar). Por tanto, no detecta un 23% de las sibilancias persistentes. El valor predictivo negativo es del 68% (probabilidad de que en los lactantes con índice negativo desaparezcan las bronquitis sibilancias en la edad escolar). Por tanto, no detecta un 32% de las sibilancias transitorias

Un niño con un IPA positivo tiene 7 veces mayor riesgo de asma en edad escolar que uno con un IPA negativo

que se mantenía a los 6 años, mientras que en las sibilancias persistentes atópicas la función pulmonar inicial era normal para deteriorarse posteriormente. Sin embargo, en el trabajo de Lau et al⁷, en Alemania, los niños con sibilancias transitorias mostraban una mínima disminución de flujos a los 7 años. Más tarde, Haland et al⁸, en Oslo, demostraron que la disminución de los flujos a volumen corriente, en 802 lactantes, se asociaba a atopía, uso de glucocorticoides inhalados (GCI) e HRB grave a los 10 años de edad, es decir, sibilancias persistentes.

Sensibilización alérgica

La sensibilización en el primer año de vida se asocia a asma con más frecuencia que la sensibilización tardía. El grado de sensibilización se asocia a una menor función pulmonar, el empleo de GCI y el riesgo de ingreso. Además, la inflamación alérgica disminuye la actividad antimicrobiana innata de las células epiteliales y facilita la infección⁹.

La mayoría de los niños con sibilancias persistentes en Tucson son atópicos, y en la isla de Wight (Reino Unido) sólo lo son el 50%, pero la HRB en éstos es mayor que en los no atópicos¹⁰. En Brasil, sólo el 13% del asma es atópica. En España, la atopía es mayor en el interior que en la costa (Madrid, 41% frente a Cartagena, 30%). Pero, la fracción de la población en que los distintos síntomas de asma podían atribuirse a la atopía fue mayor en Cartagena que en Madrid (el 45 frente al 28%), lo que sugiere que la atopía en Madrid es menos “asmógena”, o bien que factores ambientales determinan la frecuencia y la gravedad del asma¹¹.

Interacción genes-ambiente

La asistencia a guarderías antes de los 6 meses es protectora del asma y la alergia en la población normal, pero no en la población con riesgo asmático¹².

La expresión de un gen depende de la activación/frenación de otros genes y de moduladores ambientales. Estas interacciones son variables. Así, el polimorfismo de nucleótido simple C→T (-159) del CD14 (receptor que engancha el lipopolisacárido con el receptor *toll-like* celular) es protector en unos estudios y aumenta el riesgo de asma/atopía en otros. Es posible que la explicación esté en la hipótesis del interruptor, donde el “factor momento-duración” en que interactúan los factores ambientales y genéticos origina respuestas muy distintas¹³. Datos del estudio Parsifal¹⁴ citan que la protección de vivir en una granja del desarrollo de asma atópica o no atópica está ligada a los distintos tipos de exposición ambiental, lo que refleja que hay varios mecanismos patogénicos.

Relación entre infección y asma

Los gérmenes se relacionan con el asma en 3 tiempos: protección, inicio y progresión-exacerbación.

Protección

Las infecciones recurrentes de vías respiratorias altas y otras infecciones (hepatitis A, tuberculosis, etc.) disminuyen el riesgo de asma.

Inicio

El escenario es un bronquio íntegro o alterado previamente (tabaco, contaminación, etc.), un virus (más o menos citopático, una carga viral determinada...), un sistema inmune (innato y adaptativo que logra un aclaramiento viral rápido o lento) y una respuesta neural (coordina la inflamación). La primera escena es corta: la curación. La segunda es larga: el inicio del asma. A continuación, se presentan algunos actores.

Células dendríticas

Las células dendríticas (CD) identifican y reconocen los antígenos depositados en el epitelio bronquial mediante receptores *toll-like*, y los degradan en pequeños péptidos. Despues maduran y migran a los nódulos linfáticos mediastínicos y presentan los péptidos a una célula T específica, que se convierten en células T-memoria o en células T-efectoras, que intervienen en la inflamación. Existen 2 tipos de CD: mieloides (CDm) y plasmocitoides (CDp), y del equilibrio entre ellas se desarrollará tolerancia o una respuesta efectora por linfocitos tipo Th1 o Th2. Múltiples datos sugieren que las CDp tienen un papel protector o “antialérgico” en el asma: los niños alérgicos tienen menos CDp circulantes que los no alérgicos, y la población CDm está aumentada en las vías aéreas sensibilizadas (aumenta entre 30 y 100 veces tras la provocación)¹⁵.

Unidad trófica epitelial-mesenquimal de las vías aéreas

La unidad trófica epitelial-mesenquimal de las vías aéreas (UTEM) está ligada a la morfogénesis del pulmón fetal, dirige el remodelamiento e interviene en el inicio, la progresión y la gravedad del asma. La broncoconstricción y la HRB se generan en el músculo bronquial tras un estímulo, pero la relación inflamación-HRB no es una simple causa-efecto, sino que la inflamación genera asma si el tejido diana-receptor (UTEM) expresa un microambiente local susceptible de responder a los mediadores inflamatorios amplificando esta información

Lectura rápida



La sensibilización en el primer año de vida se asocia con asma con más frecuencia que la sensibilización tardía. Además, la inflamación alérgica disminuye la actividad antimicrobiana innata de las células epiteliales y facilita la infección.

Los gérmenes se relacionan con el asma en 3 tiempos: protección, inicio y progresión-exacerbación. La asistencia a guarderías antes de los 6 meses es protectora para asma y alergia en la población normal, pero no para la población de riesgo asmático. En el inicio del asma intervienen las células dendríticas, la unidad trófica epitelial-mesenquimal de las vías aéreas, el déficit de interferones, las infecciones respiratorias y la contaminación-exposición al humo de tabaco.



Lectura rápida



Las células epiteliales bronquiales de asmáticos atópicos incubadas con rinovirus producen menos interferones (IFN- β , γ , λ), lo que genera una menor apoptosis y aumento de la necrosis, de la replicación viral y de la inflamación. Además, la baja producción de IFN- γ en sangre de cordón se asoció a posterior atopía, a aumento de infecciones respiratorias de vías bajas, aumento del riesgo asma a los 6 años de edad y a tabaquismo materno.

Los picos de crisis de asma en niños coinciden con la vuelta al colegio, y la incidencia en adultos se retrasa unas semanas, lo que sugiere la transmisión del niño al adulto. Las sibilancias por rinovirus en el primer año de vida son el mayor predictor de sibilancias al tercer año en niños con antecedente alérgico o asmático. Bocavirus y metaneumovirus son virus emergentes que destacan antes de los 2 años de edad.



nociva¹⁶. Los efectos de la agresión ambiental en la UTEM pueden persistir incluso después de cesar la exposición.

Déficit de producción de interferones

El interferón (IFN) γ inhibe la proliferación del músculo liso bronquial, pero las células epiteliales bronquiales de asmáticos atópicos incubadas con rinovirus (RV) producen menos IFN- β y γ , y generan una menor apoptosis y un aumento de la necrosis, de la replicación viral y de la inflamación¹⁷. Además, el déficit de IFN- λ se correlaciona con la gravedad de la crisis inducida con RV en voluntarios asmáticos¹⁸.

La baja producción de IFN- γ en sangre de cordón se asoció a la posterior atopía, a un aumento de infecciones respiratorias de las vías bajas, a un aumento del riesgo asma a los 6 años de edad y al tabaquismo materno. Además, el déficit de IFN- γ en sangre periférica a los 3 meses de edad fue predictivo de sibilancias al año¹⁹. En ingresados por sibilancias, la menor producción de IFN- γ se asoció a la presencia de VRS y a una mayor gravedad. Así, el déficit de IFN- γ , junto con una baja función pulmonar, justificaría las sibilancias transitorias inducidas por el virus, y junto con la predisposición alérgica, facilita la sensibilización temprana con una baja exposición en las sibilancias atópicas, pero estos pacientes presentan síntomas incluso antes de sensibilizarse, ya que los virus y la exposición al humo de tabaco (EHT) generan inflamación, con participación de interleucinas (IL) 4 y 8. El retraso madurativo sin atopía se asociaría a las sibilancias no atópicas.

Infección

Los picos de crisis de asma en niños coinciden con la vuelta al colegio, y la incidencia en adultos se retrasa unas semanas, lo que sugiere la transmisión del niño al adulto²⁰.

1. Rinovirus:

– Las sibilancias por RV en el primer año de vida son el mayor predictor de sibilancias al tercer año, en niños con un progenitor alérgico o asmático, y superan el riesgo por EHT, la alergia a alimentos y la bronquiolitis por el VRS.

– En pacientes asmáticos de 8 años de media e ingresados, se aisló el virus en el 63% de casos (un 60% RV y un 1,5% VRS)²¹. En otra serie con pacientes de 2,4 años de edad media, se aisló virus en el 93% de casos (un 48% RV y un 15% VRS)²².

– La asociación de RV con sibilancias y/o asma se observó sólo en los niños con sensibilización alérgica temprana (< 2 años) pero no en no atópicos o sensibilizados tardíamente²³. La

prevalencia de infección por RV es similar en los asmáticos asintomáticos y controles.

– El grupo de Leganés confirma el papel del VRS por delante de RV en ingresados hasta los 2 años (un 32% VRS frente a un 25% RV), pero después el RV (43%) supera al VRS (3%)²⁴.

2. Virus emergentes:

Los bocavirus y los metaneumovirus (hMPV) destacan antes de los 2 años. Los picos de infección son en diciembre y en marzo, respectivamente. La coinfección con VRS es frecuente y no se observan diferencias entre la infección simple y la coinfección. Recientemente, la única serie de aislamientos de bocavirus en España constató que en 187 lactantes menores de 2 años e ingresados por sibilancias recurrentes, el bocavirus se aisló en el 30% de los casos (un 32% VRS, un 16% RV y un 4% hMPV)²⁵. En otra serie, el ingreso por bronquiolitis por hMPV fue el factor de riesgo más importante para asma del preescolar, seguido de la bronquiolitis por VRS²⁶.

3. *Chlamydia pneumoniae*

y *Mycoplasma pneumoniae*:

Una reciente revisión sugiere la evidencia en niños de la relación entre el asma y la infección por *Chlamydia* y/o *Mycoplasma*²⁷:

– En el 25% de una serie se detectó *Chlamydia* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e IgA-secretora anti-*Chlamydophila*. Los títulos aumentaron hasta 7 veces en las crisis.

– En pacientes asmáticos conocidos se producen menos aislamientos que en la primera crisis de asma, y en éstos, los infectados tuvieron más recurrencias que los no infectados (el 62 frente al 27%).

– En el 33% de 428 niños con neumonía y/o bronquitis refractaria se detectó *Chlamydia*. Hubo asociación entre la secreción purulenta y un patrón funcional restrictivo que mejoró tras el tratamiento antibiótico.

– Se ha detectado *Chlamydia* en el lavado bronquial mediante PCR y el cultivo en niños con asma.

– En niños con asma, la claritromicina disminuyó la concentración nasofaríngea de factor de necrosis tumoral (TNF) α , IL-1b y IL-10, sobre todo en los pacientes infectados por *Chlamydia* y *Mycoplasma*. No hubo diferencias clínicas entre la claritromicina y el placebo, y ambos grupos recibieron 5 días de corticoides sistémicos y broncodilatadores²⁸.

La infección aguda, recurrente o crónica por estas bacterias genera una cascada de citocinas proinflamatorias. Ambas bacterias son sensibles a la claritromicina y la azitromicina, que frenan la expresión de la molécula de adhesión endote-

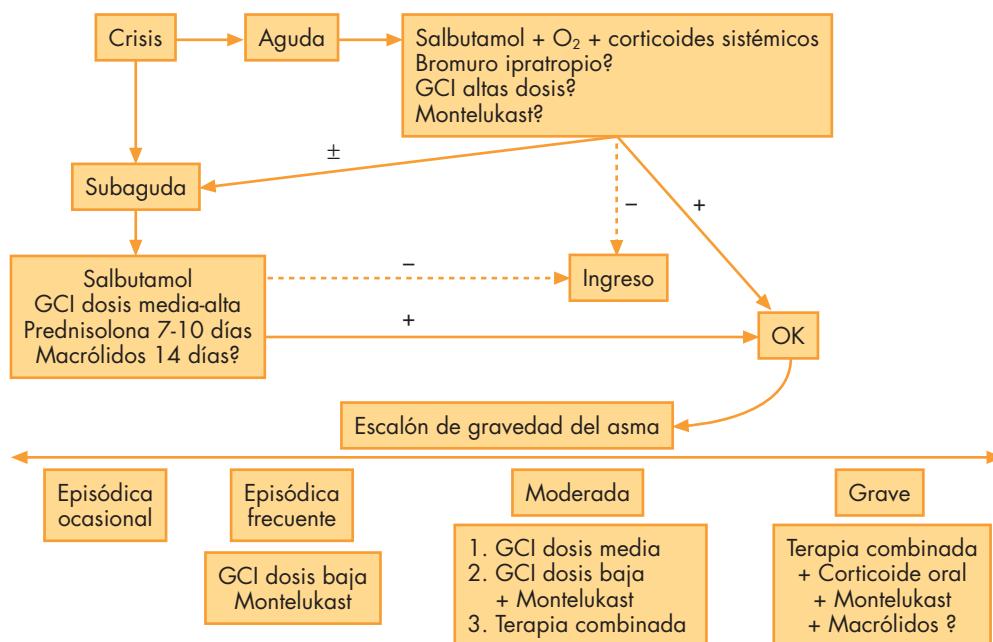


Figura 1. Aproximación práctica al tratamiento del asma. GCI: glucocorticoides inhalados (budesonida o fluticasona). Budesonida a dosis baja: 100 µg/12 h; media: 200 µg/12 h; alta: 400 µg/12 h. Fluticasona a mitad de dosis de budesonida. Terapia combinada: formoterol/budesonida o salmetarol/fluticasona de elección en edad legal.

lial ICAM-1 e inhiben la síntesis-secreción de las citocinas IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α . El diagnóstico es serológico (microinmuno-fluorescencia IgG/IgM para *Chlamydia* y ELISA IgG/IgM para *Mycoplasma*), pero el método más rápido es la detección de ADN bacteriano por PCR.

Exposición al humo de tabaco, contaminación e inicio del asma

La EHT aumenta el riesgo de asma e infección respiratoria, pues disminuye la función pulmonar, la migración de CD y la acción de los GCI²⁹. Hay sinergismo entre la infección respiratoria y la polución ambiental, ya que lesionan el epitelio, generan disfunción ciliar y aumento del estrés oxidativo, y alteran la inmunidad local³⁰. Otras exposiciones prenatales, como los organoclorados³¹, también se asocian a sibilancias a los 4 años.

Exacerbación: mecanismos de inducción por virus respiratorios³²

1. Citotoxicidad e inducción de inflamación: los virus respiratorios inducen síntesis de citocinas proinflamatorias e ICAM-1 (potencia la inflamación alérgica), y quimoatracción de células natural-killer (NK), eosinófilos, etc.
2. Equilibrio apoptosis-necrosis: el déficit de varios IFN en pacientes asmáticos atópicos permite la mayor replicación viral, una menor apoptosis y una necrosis e inflamación mayores.
3. Efectos sistémicos: el VRS en el primer año y el RV generan un equilibrio favorable a Th2.

4. Broncoconstricción: el RV disminuye la relajación por β_2 -adrenérgicos, interactúa con la UTEM y produce metaloproteínas, remodelamiento y angiogénesis, e induce una mayor liberación de IL-6 y 8 en el músculo bronquial asmático que en el sano.

5. Inducción de HRB: los pacientes atópicos tienen un mayor número de resfriados que los controles, lo que justifica una mayor y una más prolongada HRB. El ARN del RV es detectable a las 6 semanas postexacerbación en el 40% de los niños asmáticos y la gravedad de la crisis se correlaciona con la persistencia del ARN.

6. Sinergia con factores ambientales: el mayor riesgo de ingreso por asma acontece durante la infección respiratoria en el sujeto sensibilizado y expuesto a neumoalérgenos³³. Además, las concentraciones altas de ozono, NO₂, etc., inducen aumento de la IL-8 e ICAM-1 a escala experimental, y una mayor gravedad en la clínica.

Lectura rápida



Hay evidencia en niños de la relación entre el asma y la infección por *Chlamydia pneumoniae* y/o *Mycoplasma pneumoniae*. La infección aguda recurrente o crónica por estas bacterias genera una cascada de citocinas proinflamatorias. Ambas bacterias son sensibles a la claritromicina y la azitromicina, que frenan la expresión de la molécula de adhesión endotelial ICAM-1 e inhiben la síntesis-secreción de citocinas.

Los patógenos respiratorios generan citotoxicidad, alteran el balance apoptosis-necrosis, favorecen el perfil Th2, inducen broncoconstricción e hiperrespuesta bronquial y actúan sinérgicamente con la contaminación y la exposición al humo de tabaco.

Aproximación terapéutica a las sibilancias catalogadas como asma del lactante y preescolar

El tratamiento en esta edad es complicado, no está bien establecido y debe ser escalonado (fig. 1). En general, las sibilancias episódicas son consecuencia de infecciones virales respirato-



Lectura rápida



En las crisis agudas el tratamiento de elección es el salbutamol inhalado con cámara espaciadora de pequeño volumen o nebulizado con oxígeno si existe desaturación. Si esto es insuficiente o inicialmente la crisis es moderada o grave se debe iniciar una tanda corta de GCO.

El tratamiento de mantenimiento del asma en el preescolar es complicado, no está bien establecido y debe ser escalonado. La evidencia disponible indica que ningún tratamiento actual ha demostrado evitar la progresión natural del asma.

rias de las vías bajas, y en las crisis asmáticas se involucra a los virus en el 70-90% de casos. ¿Dónde está la diferencia? No se conocen criterios publicados para distinguir entre ambos diagnósticos; por tanto, el tratamiento no será específico. La estrategia ideal sería la preventión de las virasis, su tratamiento o inhibir la inflamación generada. El tiempo de actuación puede ser antes, al inicio o tras la progresión de las sibilancias. Se recomienda consultar la bibliografía recomendada, pues las distintas guías-consensos-manejales emplean niveles de gravedad y recomendaciones diferentes.

Planteamiento general

Control de síntomas

Se debe administrar salbutamol inhalado con cámara espaciadora de pequeño volumen o salbutamol nebulizado con O₂, si existe desaturación. Si esto es insuficiente o inicialmente la crisis es moderada o grave, se debe iniciar una tanda corta de glucocorticoides orales (GCO). Éstos disminuyen los ingresos y acortan la estancia hospitalaria en los episodios graves de sibilancias inducidas por virus³⁴. Además, la prednisolona en sibilancias por RV retrasó el siguiente episodio³⁵.

Sin embargo, la revisión Cochrane CD005311-2006 indica que en las sibilancias episódicas del niño, la evidencia con los GCO administrados por los propios padres es limitada e inconclusiva, y que esta estrategia no puede recomendarse.

Además, y conociendo que la evidencia es débil y el consenso, difícil de lograr, se puede añadir:

1. Tanda corta de glucocorticoides inhalados a dosis altas: los GCI a dosis altas al inicio de los síntomas disminuyen la necesidad de GCO y disminuyen la gravedad de los síntomas³⁶. Pero el estudio PAC³⁷ aporta evidencia de que no hay diferencias por tratamientos con dosis medias de budesonida administrada intermitentemente a lactantes durante las crisis de sibilancias.

2. Bromuro de ipratropio: como broncodilatador en casos graves.

3. Tanda corta de montelukast: administrado durante 7 días, al inicio del primer síntoma de asma, a 107 niños de 2 a 14 años, el montelukast disminuyó significativamente los síntomas diurnos y nocturnos, y los días de pérdida escolar y laboral. No afectó al número de consultas médicas o de hospitalizaciones³⁸.

Una guía de práctica clínica sobre asma³⁹ afirma que se desconoce cuál es la intervención más adecuada para tratar el empeoramiento del

asma (introducir un corticoide oral, doblar o cuadruplicar la dosis de GCI o aumentar en el niño mayor la dosis de la combinación formoterol-budesonida), por lo que se recomienda individualizar el tratamiento en función de la medicación que esté recibiendo el paciente y de sus preferencias.

Tratamiento preventivo

De entrada, se puede emplear GCI o montelukast durante 2 o 3 meses por 2 motivos:

1. Los síntomas son muy frecuentes y/o intensos. Incluso en menores de 2-3 años, los GCI a dosis bajas mejoran los síntomas⁴⁰, sobre todo en atópicos⁴¹, e inducen una mejoría funcional en lactantes con riesgo de asma. Otros constatan una mejoría clínica a las 6 pero no a las 13 semanas, sin diferencias entre atópicos y no atópicos, y sin mejoría funcional⁴².

Montelukast, durante 12 semanas en niños de 2 a 5 años, redujo las exacerbaciones inducidas por virus en un 32% y retrasó la siguiente exacerbación en 2 meses respecto al placebo. El consumo de GCI fue menor en el grupo tratado, pero el de GCO fue similar en ambos grupos⁴³.

Si los síntomas mejoran o desaparecen con el tratamiento es aconsejable suspenderlo y comprobar que no sea una coincidencia o la remisión de una HRB postinfección. Si la clínica reaparece, se instaura un tratamiento prolongado a la dosis mínima eficaz. Pero si es ineficaz, o hay dudas diagnósticas, o bien la relación médico-familia no es fácil, se remite al paciente a un centro especializado.

2. Prevenir la progresión del asma episódica a persistente. La hipótesis de que el tratamiento temprano con GCI en niños pequeños con IPA positivo pueda cambiar el curso de la enfermedad se planteó basándose en que en adultos jóvenes la administración temprana de GCI mejoró el curso de la enfermedad.

- Estudio CAMP⁴⁴: en 1.041 niños de 12 años con asma leve-moderada tratados con budesonida (200 µg de budesonida/12 h), nedocromil o placebo durante 5 años, la budesonida mejoró los síntomas y la HRB, pero no afectó al curso natural posterior de la enfermedad ni mejoró la función pulmonar. La HRB aumentó al suspender la budesonida. Se planteó que una intervención más temprana podría cambiar los resultados.

- Estudio PEAK⁴⁵: en 285 niños de 2 y 3 años con un IPA positivo. El grupo fluticasona (100 µg/12 h durante 2 años) tuvo significativamente menos síntomas y menos exacerbaciones, y consumió menos broncodilatadores que el grupo placebo. Al tercer año de seguimiento (ya

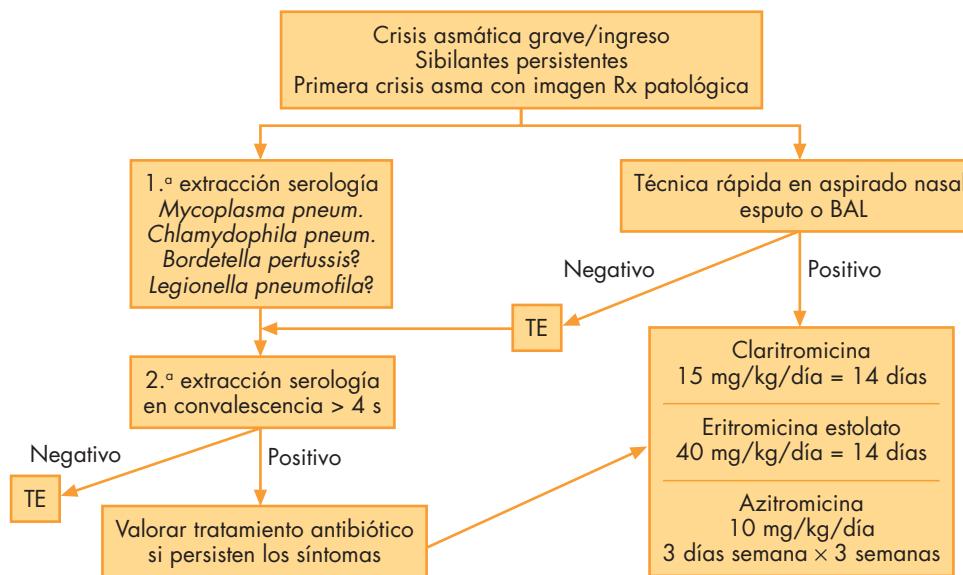


Figura 2. El tratamiento estándar (TE) consiste en broncodilatadores y/o corticoides. Es recomendable reservar el empleo de macrólidos en los asmáticos con identificación bacteriana confirmada. Sin embargo, el juicio clínico permite iniciar el tratamiento antibiótico inmediato ante un cuadro grave. BAL: lavado broncoalveolar; Rx: radiografía.

sin tratamiento) no hubo diferencias entre grupos en relación con los días sin síntomas, exacerbaciones o función pulmonar.

– Estudio PAC³⁶: casi 300 menores de 3 años, con antecedentes de madre asmática. El tratamiento intermitente con budesonida (200 µg/12 h) desde el tercer día desde el inicio de las sibilancias y durante 15 días, ni aportó beneficios durante el episodio agudo ni frenó la progresión desde episódico a persistente. El 24% del grupo budesonida y el 21% del grupo placebo desarrollaron sibilancias persistentes.

– El estudio IFWIN⁴⁶: grupo de 200 niños (edad media, 1,8 años) tratados con fluticasona (100 µg/12 h) frente a placebo, y hasta los 5 años. Antecedente de atopía o asma en el padre o la madre y un episodio prolongado de sibilancias (> 1 mes) o 2 episodios diagnosticados por un médico. A los 3 meses se observaron significativamente menos síntomas en el grupo tratado. No se observaron diferencias en la historia natural de la enfermedad ni prevención de pérdida de función pulmonar ni reducción de la HRB.

Por tanto, la evidencia disponible indica que ningún tratamiento actual ha demostrado evitar la progresión natural del asma, pero la mejoría clínica con GCI existe, y el tratamiento debe ser controlado.

Tratamiento preventivo según el grado de gravedad

1. Asma episódica ocasional. No precisa tratamiento preventivo, pero es probable que en la práctica este grupo esté hipertratado con GCI,

aunque se ha sugerido que las guías infraclassifican la gravedad del asma en menores de 5 años.

2. Asma episódica frecuente. Emplear GCI a bajas dosis o montelukast. Los GCI están indicados para controlar la actividad de la enfermedad en el caso de síntomas frecuentes o persistentes, pero no inducen la remisión del asma, que reaparece al suspender el tratamiento.

Aunque no existe evidencia, recientes publicaciones sugieren la posibilidad de un tratamiento de prueba prolongado con montelukast como medicación preventiva, según la tolerancia, la disminución de los síntomas y la inflamación y mejoría de la función pulmonar⁴⁷, la mejoría del asma de esfuerzo, la disminución de la HRB⁴⁸ y de las exacerbaciones inducidas por virus.

En las sibilancias episódicas, se observó una mejoría similar y significativa de fluticasona frente a cromoglicato³⁹ y de montelukast frente a placebo⁴², salvo en verano (mínima incidencia de virasis). Por tanto, en esta época es posible minimizar o suspender el tratamiento si el paciente está asintomático.

3. Asma moderada. Se plantean 3 opciones:

– GCI a dosis medias. Emplear la dosis mínima efectiva. La necesidad de emplear más de 400 µg de budesonida/día o equivalente aconseja a remitir al paciente a una unidad especializada.

– Montelukast como ahorrador o como apoyo de los GCI. Una comunicación reciente indica que, en niños de 2 a 5 años, añadir montelukast, 200 µg/día de beclometasona o equiva-

Lectura rápida



Si los síntomas mejoran o desaparecen con el tratamiento de mantenimiento inicial es aconsejable suspenderlo y comprobar que no sea una coincidencia o la remisión de una hiperrespuesta bronquial postinfección. Si la clínica reaparece, se instaura un tratamiento prolongado a la dosis mínima eficaz. Pero si es ineficaz o hay dudas diagnósticas, o bien la relación médico-familia no es fácil, se remite el paciente a un centro especializado.

El asma episódica ocasional no precisa tratamiento de mantenimiento. En el asma episódica frecuente se pueden emplear montelukast o glucocorticoides inhalados a bajas dosis. En el asma moderada del lactante y preescolar, los glucocorticoides inhalados a dosis medias son la primera opción. Otra posibilidad es emplear simultáneamente montelukast y glucocorticoides inhalados a dosis bajas. En el asma moderada y en el asma grave, el uso combinado de salmeterol o formoterol (nunca se deben emplear solos) con fluticasona o budesonida es la primera opción, recordando el actual límite legal (> 4 años para salmeterol y > 12 años para formoterol).



Bibliografía recomendada

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; 2006. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/download.asp?intId=217>

Basada en la evidencia. Remarca la dificultad del diagnóstico de asma en el lactante y preescolar, así como la importancia del diagnóstico diferencial. Remarca la utilidad de los glucocorticoides inhalados sobre el asma a cualquier edad, y anota el beneficio clínico de montelukast en el mayor de 2 años.

Merino M. Guía de práctica clínica sobre asma. An Pediatr (Barc). 2006;65:51-66. Disponible en: <http://www.osatzen.com/archivos/gpcasma.pdf>

Imprescindible para el pediatra y el neumólogo. Basada en pregunta práctica, revisión de la literatura médica, resumen de la evidencia y recomendación.

lente ofreció una mejoría casi del doble respecto a doblar la dosis de GCI⁴⁹.

– Broncodilatadores de efecto prolongado. Sospesar el uso combinado de salmeterol o formoterol (nunca deben emplearse solos) con fluticasona o budesonida, recordando el actual límite legal (> 4 años para salmeterol y > 12 años para formoterol). Este tratamiento combinado es la primera opción en el asma persistente (moderada o grave) en la edad legal para su uso.

4. Asma grave. Se debe emplear GCI a dosis altas con montelukast y GCO a la menor dosis posible. Hay que sospechar el uso de salmeterol/fluticasona o formoterol/budesonida.

Antibióticos en el asma

El objetivo de este tratamiento sería contener y erradicar la infección por *Chlamydia* o *Mycoplasma*, aliviar los síntomas precozmente, disminuir el número y la gravedad de las exacerbaciones y bloquear el círculo inflamatorio de la infección crónica. Pero la recomendación más sensata es reservar el empleo de macrólidos en los asmáticos con identificación bacteriana confirmada (fig. 2)⁵⁰.

Bibliografía

 www.apcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■■ Ensayo clínico controlado

1. Lemanske RF. Is asthma an infectious disease? Chest. 2003;123 3 Suppl:S385-90.
2. Carvajal I, García-Marcos L, Busquets R, Morales M, García de Andoni N, Battles J. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol. 2005;41:659-66.
3. ● Martínez F. Epidemiology of wheezing in infants and preschool children. En: Martínez F, Godfrey S, editors. Wheezing disorders in the preschool child. New York: Martín Dunitz; 2003. p. 1-19.
4. A plea to abandon asthma as a disease concept. Lancet. 2006;368:705.
5. Hall CB, Wakefield D, Rowe TM, Carlisle PS, Cloutier MM. Diagnosing pediatric asthma: validating the Easy Breathing Survey. J Pediatr. 2001;139:267-72.
6. Castro-Rodríguez JA, Holberg J, Wright L, Martinez F. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162:1403-6.
7. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Volkel K, Madloch C, et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-year-old children. Eur Respir J. 2003;21:834-41.
8. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. N Engl J Med. 2006;355:1682-9.
9. Beisswenger C, Kandler K, Hess C, Gran H, Felgentreff K, Wegmann M, et al. Allergic airway inflammation inhibits pulmonary antibacterial host defense. J Immunol. 2006;177:1833-7.
10. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. Thorax. 2004;59:563-8.
11. García-Marcos L, García-Hernández G, Suárez-Varela MM, Garrido JB, Castro-Rodríguez JA. Asthma attributable to atopy: does it depend on the allergen supply? Pediatr Allergy Immunol. 2007;18:181-7.
12. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1239-43.
13. Vercelli D. Learning from discrepancies: CD14 polymorphism, atopy and the endotoxin switch. Clin Exp Allergy. 2003;33:153-5.
14. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Marcus R, et al. The PARSIFAL study team. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. J Allergy Clin Immunol. 2007. Mar 7 [epub ahead of print].
15. ● Lambrecht BN, Van Rijt LS. Infections and asthma pathogenesis: a critical role for dendritic cells? Novartis Found Symp. 2006;279:187-200.
16. Holgate ST, Davies DE, Powell RM, Howarth PH, Haithch HM, Holloway JW. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. Eur Respir J. 2007;29:793-803.
17. Wark P, Johnston SL, Buchbinder F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. J Exp Med. 2005;20:937-47.
18. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. Nat Med. 2006;12:1023-6.
19. Copenhafer C, Gern J, Li Z, Shult P, Rosenthal L, Mikus L, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:175-80.
20. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears M. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:557-62.
21. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:314-21.
22. Jartti T, Waris M, Nieters HG, Allander T, Ruuskanen O. Respiratory viruses and acute asthma in children. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:216.
23. Kusel MM, De Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119:1105-10.
24. Calvo C, García ML, Casas I, Sánchez M, Rodrigo G, De Cea J, et al. Papel del rinovirus en las infecciones respiratorias en niños hospitalizados. An Pediatr. 2006;65:205-10.
25. Calvo C, García ML, Vázquez M, Carvajal O, Rodrigo G, Bracamonte T, et al. Infecciones y asma. An Pediatr (Barc). 2007;66 Supl 2:78.
26. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. Pediatr Pulmonol. 2007;42:458-64.
27. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydophila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae. A role in asthma patogénesis? Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1078-89.
28. Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, Chavez-Bueno S, Mejia A, Rios AM, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:457-63.
29. Nouri-Shirazi M, Guinet E. A possible mechanism linking cigarette smoke to higher incidence of respiratory infection and asthma. Immunol Lett. 2006;103:167-76.
30. Papadopoulos NG, Konstantinou GN. Antimicrobial strategies: an option to treat allergy? Biomed Pharmacother. 2007;61:21-8.
31. Sunyer J, Torrent M, Muñoz-Ortiz L, Ribas-Fitó N, Carrizo D, Grimalt J, et al. Prenatal Dichlorodiphenyldichloroethylenes (DDE) and Asthma in Children. Environ Health Perspect. 2005;113:1787-90.
32. Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, Brusselle G, Watalet JB, Xatzipasali M, et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA(2)LEN and InterAirways document. Allergy. 2007;62:457-70.
33. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. BMJ. 2002;324:1-5.



34. Kaditis AG, Winnie G, Syrigiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:407-20.
35. Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:570-5.
36. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001107.
37. Bisgaard H, Hermansen M, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354:1998-2005.
38. Robertson C, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D. Short-Course Montelukast for Intermittent Asthma in Children. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:323-9.
39. Merino M, Aranguren J, Callen M, Elorz J, Etxeberria A, Galdiz JB, et al. Guía de práctica clínica sobre asma (2.ª parte). An Pediatr (Barc). 2006;65:51-66.
40. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kaley I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics*. 2004;113:e87-94.
41. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:540-6.
42. Hofhuij W, Van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Aafoutit MJ, Smit FJ, et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:328-33.
43. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gillies 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;171:315-22.
44. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1054-63.
45. Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Mauger D, Boehmer S, Szefler S, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1985-97.
46. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A, for the IFWIN Study Team. 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.
47. 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.
48. Hakim F, Vilozni D, Adler A, Livnat G, Tal A, Bentur L. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest*. 2007;131:180-6.
49. Thomas M, Von Ziegenweidt J, Price D. Montelukast add-on therapy compared to high-dose inhaled corticosteroids in children age 2-5 years with asthma: a retrospective study. *Prim Care Respir J*. 2006;15:186.
50. Simon A, Schildgen O. Antimicrobial therapy in childhood asthma and wheezing. *Treat Respir Med*. 2006;5:255-69.

Bibliografía recomendada

National Asthma Council Australia. *Asthma management handbook*. 2006. Disponible en: http://www.nationalasthma.org.au/cms/images/stories/amh2006_web_5.pdf

Emplea 3 niveles de gravedad: intermitente, infrecuente o frecuente y persistente. Afirma que la respuesta al broncodilatador confirma el asma en el niño pequeño, y que montelukast y los glucocorticoides inhalados a bajas dosis son igual de efectivos como tratamiento preventivo mínimo. Utiliza dosis de glucocorticoides inhalados más elevadas que otras guías-consensos. Ofrece listados de puntos prácticos y de educación.

Papadopoulos NG. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations. *Allergy*. 2007;62:457-70.

Estado de la cuestión sobre virus y asma remarcando el papel del rinovirus. Revisa aspectos inmunológicos y clínicos.