

SIBILANCIAS en el **LACTANTE** 2009



Editor: José Ramón Villa Asensi

Ejemplares limitados adquiridos por:

Merck Sharp & Dohme de España, S. A.
Josefa Valcárcel, 38
28027 Madrid
<http://www.msd.es>



Realizado por:

LUZÁN 5, S. A. de Ediciones
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>



Título original: Sibilancias en el lactante 2009

© 2009, Luzán 5, S. A. de Ediciones

ISBN: 978-84-7989-537-2

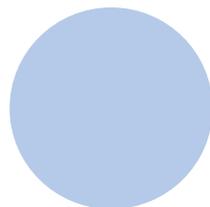
Depósito legal:

Esta obra refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los de Merck & Co., Inc., ni los de ninguna de sus afiliadas, y se presenta como un servicio a la profesión médica. Cualquier producto mencionado en esta publicación deberá ser utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica vigente del fabricante.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.



índice

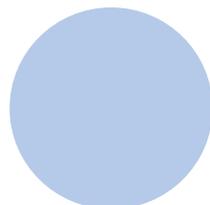


PRÓLOGO	7
N. Cobos Barroso	
INTRODUCCIÓN	9
J. R. Villa Asensi	
EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LAS SIBILANCIAS EN EL LACTANTE	11
L. García-Marcos Álvarez, M. Sánchez-Solís de Querol, V. Bosch Giménez	
ASPECTOS INMUNOLÓGICOS EN EL ASMA DEL NIÑO PEQUEÑO	27
C. Reverté Bover, A. Moreno Galdó, N. Cobos Barroso	
CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS SIBILANCIAS EN EL LACTANTE	43
J. R. Villa Asensi	
VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL Y OTROS VIRUS EN LAS SIBILANCIAS DEL LACTANTE	59
A. Mejías, C. García, R. Rodríguez, O. Ramilo	
DE LA BRONQUIOLITIS AL ASMA	73
O. Sardón Prado, P. Corcuera Elósegui, J. Korta Murua, E. González Pérez-Yarza	
BRONQUIOLITIS OBLITERANTE POSINFECCIOSA	89
A. J. Colom, A. M. Teper	
PATOLOGÍA RESPIRATORIA CRÓNICA EN EL PREMATURO	101
G. Pérez Pérez, M. Navarro Merino	

REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y SIBILANCIAS EN EL LACTANTE	125
M. ^a D. Pastor Vivero, M. Sánchez-Solís de Querol, P. Mondéjar López	
FUNCIÓN PULMONAR EN EL LACTANTE Y PREESCOLAR	139
G. García Hernández, A. Martínez Gimeno	
TRATAMIENTO DEL ASMA EN EL NIÑO PEQUEÑO	151
M. ^a L. García García	



autores



VICENTE BOSCH GIMÉNEZ

Sección de Neonatología. Instituto de Salud Respiratoria
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
El Palmar, Murcia

NICOLÁS COBOS BARROSO

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

ALEJANDRO J. COLOM

Centro Respiratorio
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires

PAULA CORCUERA ELÓSEGUI

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

CARLA GARCÍA

División de Enfermedades Infecciosas Pediátricas
The University of Texas Southwestern Medical Center and Children's Medical Center. Dallas, Texas

MARÍA LUZ GARCÍA GARCÍA

Unidad de Neumología y Alergia Infantil
Hospital Severo Ochoa. Madrid

GLORIA GARCÍA HERNÁNDEZ

Servicio de Neumología y Alergia Pediátricas
Hospital Universitario 12 de Octubre
y Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

LUIS GARCÍA-MARCOS ÁLVAREZ

Instituto de Salud Respiratoria
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
El Palmar, Murcia

EDUARDO GONZÁLEZ PÉREZ-YARZA

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

JAVIER KORTA MURUA

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

ANTONIO MARTÍNEZ GIMENO

Servicio de Neumología y Alergia Pediátricas
Hospital Universitario 12 de Octubre
y Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

ASUNCIÓN MEJÍAS

División de Enfermedades Infecciosas Pediátricas
The University of Texas Southwestern Medical Center and Children's Medical Center. Dallas, Texas

PEDRO MONDÉJAR LÓPEZ

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
El Palmar, Murcia

ANTONIO MORENO GALDÓ

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

MARTÍN NAVARRO MERINO

Unidad de Displasia Broncopulmonar
Sección de Neumología Infantil
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

MARÍA DOLORES PASTOR VIVERO

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
El Palmar, Murcia

GUADALUPE PÉREZ PÉREZ

Unidad de Displasia Broncopulmonar
Sección de Neumología Infantil
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

OCTAVIO RAMILO

División de Enfermedades Infecciosas Pediátricas
The University of Texas Southwestern Medical
Center y Children's Medical Center. Dallas, Texas

CONRADO REVERTÉ BOVER

Centro de Atención Primaria de Amposta
Tarragona

ROSA RODRÍGUEZ

Unidad de Lactantes. Sección de Neumología
Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón
Madrid

MANUEL SÁNCHEZ-SOLÍS DE QUEROL

Servicio de Pediatría. Instituto de Salud
Respiratoria
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
El Palmar, Murcia

OLAIA SARDÓN PRADO

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

ALEJANDRO M. TEPER

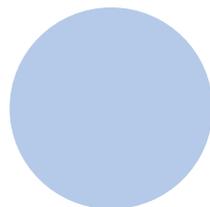
Centro Respiratorio
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires

JOSÉ RAMÓN VILLA ASENSI

Sección de Neumología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



prólogo



Han pasado tres años. Muchas cosas han cambiado en todo lo referente a la patología obstructiva del niño preescolar. Es importante que todos los pediatras tengamos en cuenta dichos cambios cuando tratamos a nuestros niños. En este sentido, al Dr. José Ramón Villa debemos agradecerle esta segunda edición de *Sibilancias en el lactante*.

Con respecto a la edición anterior, todos los autores han incorporado a sus capítulos las novedades más interesantes reflejadas en la literatura, unidas a las adquiridas en su propia experiencia personal, de la que todos ellos afortunadamente disponen. Porque otro encomiable mérito que debemos de atribuir al Dr. José Ramón Villa es el de haber conseguido que un grupo de neumólogos pediatras de muy reconocido prestigio hayan configurado un índice todavía más atractivo que el anterior. Se han añadido tres capítulos, dos relacionados con la bronquiolitis, y uno con el reflujo gastroesofágico.

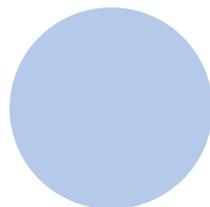
Así, pues, creo que debemos felicitarnos y felicitarles por la aparición de este libro, estoy convencido de que lo leeremos con el máximo interés, puesto que todo pediatra, sea o no sea neumólogo, se enfrenta cotidianamente con niños con sibilancias, sobre todo si tenemos en cuenta que diversos estudios indican que a los tres años, aproximadamente, uno de cada tres niños ha presentado sibilancias en alguna ocasión, y que la prevalencia acumulativa de las sibilancias la sitúan en un 50% a la edad de seis años.

Con estos datos se comprende fácilmente que, como dije al principio, debemos agradecer al editor, a los autores y a todos aquellos que han hecho posible que la segunda edición de *Sibilancias en el lactante* pueda llegar a nuestras manos.

Nicolás Cobos Barroso



introducción



Tras el éxito que tuvo la primera edición del libro *Sibilancias en el lactante*, publicado en el año 2005, nos planteamos la necesidad de efectuar una nueva tirada; pero los conocimientos que se habían generado en los últimos años hacían más aconsejable acometer la realización de una edición actualizada y añadir nuevos temas que hicieran más completo el libro.

Indudablemente, la principal razón del éxito del libro fue el hecho de que las sibilancias recurrentes en el niño son una de las patologías que con mayor frecuencia produce quebraderos de cabeza a los padres y los pediatras. Sin duda, es un reto diagnóstico y terapéutico, no siempre fácil de manejar, y en el que el pediatra tiene que plantearse que puede estar ante un paciente con una patología benigna y de buen pronóstico, pero que en ocasiones puede ocultar una enfermedad grave que debe ser diagnosticada lo antes posible.

En el libro se aborda especialmente el problema de los fenotipos del asma. Cada vez está más claro que ésta no es una enfermedad única, sino que existen distintas formas de presentación con una etiopatogenia, un pronóstico y una respuesta al tratamiento diferentes que el pediatra debe conocer.

Para esta nueva edición hemos podido contar con la colaboración de los anteriores autores que han realizado un gran esfuerzo para actualizar sus capítulos; además, se han añadido tres nuevos temas: “De la bronquiolitis al asma”, “Bronquiolitis obliterante posinfecciosa” y “Reflujo gastroesofágico y sibilancias en el lactante”, en los que han intervenido especialistas de gran prestigio que han cubierto aspectos muy importantes que no estaban suficientemente representados en la anterior edición.

José Ramón Villa Asensi

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LAS SIBILANCIAS EN EL LACTANTE

LUIS GARCÍA-MARCOS ÁLVAREZ

MANUEL SÁNCHEZ-SOLÍS DE QUEROL

VICENTE BOSCH GIMÉNEZ

INTRODUCCIÓN

La epidemiología e historia natural de las sibilancias en el lactante son importantes por tres razones: primero, porque la inmensa mayoría de los niños con asma tienen un primer episodio de sibilancias antes de los tres años; segundo, porque los acontecimientos que se producen en las primeras semanas o meses de la vida, como la exposición a alérgenos, a las infecciones virales o a determinados alimentos, pueden ser críticos para el desarrollo posterior de asma; y tercero, porque las sibilancias se presentan como diferentes fenotipos en las distintas edades, y tienen diferentes características, factores de riesgo y pronósticos¹.

Las sibilancias son un síntoma muy frecuente en la época del lactante. La variedad de respuestas del pulmón a las agresiones externas es, desde el punto de vista clínico, relativamente reducida. Dos de las más típicas y generalizadas son la contracción del músculo liso y la inflamación de la mucosa bronquial. Ambas respuestas –puestas en marcha ante estímulos muy diversos– pueden producir sibilancias. No es extraño, por tanto, que en un momento en el que la luz bronquial es muy estrecha, como en el lactante, las sibilancias sean un síntoma muy frecuente. Quizá no tan frecuente como describían Wilensky *et al.* en 1986, cuando en la ciudad de Ekron (Israel) encontraron una incidencia semestral del 72,7% en niños menores de un año².

La primera pregunta que uno suele hacerse desde el punto de vista epidemiológico es: ¿cuál es la frecuencia de la enfermedad? Si la frecuencia la referimos a un momento dado en el tiempo, entonces se habla de prevalencia. Por el contrario, si lo que nos interesa es saber

es el número de casos nuevos de sibilancias que se producen a lo largo de un periodo de tiempo determinado, entonces se aplica el término incidencia.

La primera parte de este capítulo se dedicará a comentar la prevalencia e incidencia de las sibilancias en el lactante. La segunda se centrará en la historia natural de esta entidad clínica. Debe aclararse que en las siguientes líneas nos referiremos únicamente a las sibilancias relacionadas con el asma, aun sabiendo que no todo lo que silba es asma y que, en ocasiones, enfermedades tales como la fibrosis quística o el síndrome de los cilios inmóviles cursan con este síntoma.

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LAS SIBILANCIAS EN EL LACTANTE

Prevalencia

Aunque hay numerosos estudios que ofrecen datos sobre la prevalencia de sibilancias en el lactante son muchos menos los que se han diseñado como estudios transversales. Desafortunadamente, no hay prácticamente ningún dato disponible en España. En el año 2002 se preguntó a una muestra de 2.347 pediatras si tenían la impresión de que debían tratar cada vez a más niños con sibilancias, y más del 80% respondió que sí. Además, recordaban haber diagnosticado una mediana de tres bronquiolitis durante el año anterior³.

En el *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* (ALSPAC)⁴, un estudio realizado en varios distritos de Bristol (Reino Unido) en una muestra de 1.954 lactantes, se encontró que a los seis meses de vida el 21,5% había tenido sibilancias al menos en una ocasión desde el nacimiento. Estos niños habían nacido durante el año 1992. Por esta misma época, en una cohorte americana, se describe que la prevalencia de sibilancias durante el primer año de la vida es diferente según el estado socioeconómico de la familia: la prevalencia de síntomas frecuentes fue del 39% en los lactantes del grupo socioeconómico más bajo, del 24% en los del grupo intermedio y del 14% en los del grupo de mejor nivel⁵.

En un estudio más reciente en Brasil, en un grupo de 1.132 niños de entre seis y 59 meses, la prevalencia de sibilancias durante el año anterior era del 12,5%. Curiosamente, la gran mayoría de ellos (93%) habían sido diagnosticados de asma⁶. Esto no deja de ser curioso en un momento en el que los términos clásicos "bronquitis disneizante", "bronquitis silbante", "bronquitis espástica", etc. han consolidado su utilidad aunque cambiando de expresión hacia términos más sajones como "sibilancias transitorias" o "sibilancias virales" a medida que los diversos fenotipos de asma se han ido definiendo mejor⁷⁻⁹. Lo cierto es que la poca precisión de los términos ha podido añadir mucha confusión a la epidemiología de las sibilancias en estas edades. Datos relativamente actuales de Basora (Irak) indican que la prevalencia en niños de menos de cinco años en esa zona es del 16,3% en el área urbana y del 15,0% en el área rural. En Taiwán, en un pequeño grupo de niños menores de dos años, se observaron sibilancias en el 25% de ellos¹⁰.

Si son escasos los datos de prevalencia de estudios transversales, aún son menos los estudios repetidos que muestran la tendencia temporal. El único que conocemos se publicó en 2001 e incluyó a niños de menos de cinco años: 1.650 en abril de 1990 y 2.600 en abril de 1998. En el plazo de esos ocho años la prevalencia de sibilancias alguna vez en la vida había pasado del 16% al 29%; y la del último año, del 12% al 25%¹¹. Hay que destacar que estos datos son de Leicestershire (Reino Unido) y quizá no puedan ser extrapolables a nuestro medio.

Aunque con grandes limitaciones, los datos del estudio ISAAC en niños de 6-7 años sobre la evolución de las sibilancias en algún momento de la vida, pueden dar una idea de lo que está pasando en España. Si aceptamos que buena parte de las sibilancias tienen su primer epi-

sodio en la época de la lactancia, entonces la prevalencia de esas sibilancias expresa muy aproximadamente la prevalencia en lactantes en 1994 y 2002. En 1994 esta prevalencia era del 21% en niños y del 17,8% en niñas; en 2002 las cifras correspondientes fueron del 32,9% y del 26,2%¹². Es decir, ha habido un incremento considerable. Desafortunadamente no disponemos de datos respecto a la gravedad de los episodios. Sin embargo, en 2003, en el contexto del Programa de formación en Asma Infantil (PRASMI) se pidió a una muestra aleatoria de 245 pediatras de atención primaria que cada uno de ellos seleccionara a cinco niños de menos de tres años con sibilancias (casos) y cinco controles sin sibilancias. Entre otras cosas, los pediatras dieron información sobre el número de sibilancias que el año anterior habían tenido los casos. Los resultados fueron: de uno a tres episodios, 50,5%; de cuatro a 12 episodios, 44,8%; más de 12 episodios, 5% (datos sin publicar). A pesar de que este estudio no es un estudio de prevalencia, la distribución de frecuencia de sibilancias en el año anterior entre los casos probablemente refleja muy bien lo que ocurre en la población general de niños con sibilancias.

Recientemente se dispone de datos (no publicados aún) del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)¹³ en el que –en España– han participado centros en Bilbao, La Coruña, Cartagena, Valencia. En Europa también ha participado la ciudad de Zwolle (Holanda). Como puede verse en la tabla I, todos los centros incluyeron alrededor de 1.000 niños, que fueron reclutados en el momento de acudir a la vacunación de la vacuna triple vírica a sus centros de salud correspondientes, y se les preguntó (a los padres) por acontecimientos ocurridos en los primeros 12 meses de sus vidas. La tasa de respuesta fue bastante buena salvo en el caso de Valencia (61%). Llama la atención la enorme frecuencia de al menos un episodio de sibilancias, que en el mejor de los casos llega al 28,7% (Valencia) y en el peor al 39,1%; prevalencias –en todo caso– muy altas. Es también muy frecuente el número de sibilancias recurrentes (tres episodios o más), el de episodios graves y el de visitas a urgencias. Es evidente que la mayoría de estos episodios de sibilancias son producidos por virus, aunque el mencionado estudio no incluye su análisis. Con ser alta en España, la prevalencia de esta entidad nosológica es aún mayor en Latinoamérica.

TABLA I

Prevalencia de sibilancias, sibilancias recurrentes y gravedad de las mismas durante el primer año de vida en el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)

	Tasa de respuesta N	%	1+ episodios sibilancias	Sibilancias recurrentes (≥ 3 episodios)	Sibilancias en tres primeros meses de vida	Diagnóstico asma	Episodio grave	Visita a Urgencias	Ingreso hospitalario
Valencia (E)	886	61	28,7	12,1	10,0	1,0	12,7	21,4	5,4
Cartagena (E)	1.172	71	39,1	16,2	14,4	6,0	16,2	19,4	3,8
Bilbao (E)	996	70	38,9	18,6	8,5	5,6	10,3	16,2	2,8
La Coruña (E)	930	72	34,8	13,8	9,4	3,6	11,3	14,8	5,0
Zwolle (NL)	925	81	29,0	13,8	9,2	6,7	12,0	12,3	4,2
Total	4.909	71	34,4	15,0	10,5	4,7	12,6	16,9	4,1

Incidencia

Las diversas cohortes de recién nacidos que hay en marcha en varios lugares del mundo ofrecen algunos datos de la incidencia de las sibilancias durante los primeros meses de la vida. Uno de los rasgos más característicos, y que coincide con la experiencia clínica, es el hecho de que durante los dos primeros meses la aparición de sibilancias es menos frecuente¹⁴. Si consideramos que en la lactancia el principal factor de riesgo de que este síntoma se produzca es la infección viral, es tentador pensar que exista una protección para estas infecciones heredada de la madre. También se ha sugerido que la estructura del pulmón durante este periodo de la vida podría protegerle frente a la obstrucción bronquial grave¹⁵.

Tras los dos meses de vida la incidencia de nuevos episodios de sibilancias se incrementa dramáticamente, alcanzando un máximo entre los dos y los cinco meses. La incidencia disminuye tras el sexto mes y permanece relativamente baja y estable durante el segundo y el tercer año^{16,17}.

En el *Indoor and Children's Health Study*, que se centra en los dos primeros años de la vida, se encontró que las sibilancias tuvieron una incidencia de 11,5% niños/año. Esta incidencia fue aproximadamente un 20% menor en las niñas¹⁸.

La incidencia de sibilancias graves que requirieron hospitalización fue estudiada en una serie sueca¹⁹, en el área de infancia de un hospital de Estocolmo. Esta incidencia fue de 3/1.000 niños y año en el grupo de edad de cuatro meses a cuatro años. La tasa más alta se produjo en niños de menos de 18 años (4,7/1.000).

En los próximos meses el EISL proporcionará datos de incidencia y de factores de riesgo en varias de las cohortes que están en marcha, con lo que se dispondrá de datos españoles sobre este frecuente problema.

FACTORES DE RIESGO DEL EPISODIO AGUDO DE SIBILANCIAS EN EL LACTANTE

La mayoría de los episodios de sibilancias en el lactante, especialmente en el lactante pequeño, se deben a infecciones virales: entre éstas, hasta el 80% son debidas a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS), aunque un porcentaje apreciable se debe al virus *Influenza A* (22%) en algunas series²⁰. La idea de que los rinovirus no tenían protagonismo en la génesis de las sibilancias del lactante ha sido la habitual durante los últimos años. Sin embargo, estudios recientes que han aprovechado el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular y que facilitan el aislamiento de los rinovirus, ponen de manifiesto la importancia de éstos, que pueden llegar a ser responsables de hasta una cuarta parte de los ingresos de los lactantes con cuadros de infección respiratoria inferior que cursan con sibilancias^{21,22}. Por tanto, el rinovirus podría desbancar al virus *Influenza A*, al *Parainfluenza* o a los adenovirus como segunda causa de sibilancias a esta edad, tras el VRS.

No es descartable, sin embargo, que nuevos tipos de virus puedan ir descubriéndose en los próximos años, como ya ha ocurrido con el metapneumovirus, que hasta hace sólo poco tiempo se pensaba que era un virus exclusivamente aviar^{23,24}. Recientemente García *et al.*²⁵ han publicado una serie de 200 lactantes menores de dos años ingresados en el Hospital Severo Ochoa (Madrid) por enfermedad respiratoria. El metapneumovirus se aisló en el 9% de los niños y fue el tercer virus (tras VRS y adenovirus) en cuanto a la frecuencia de aislamiento. Prácticamente la totalidad de los niños en los que se aisló metapneumovirus mostraron sibilancias, bien de forma aguda o recurrente.

En casos aislados, la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae* produce episodios agudos de sibilancias en el lactante²⁶.

Específicamente para el primer año de vida, además de las infecciones (facilitadas por la asistencia a guarderías y tener hermanos), son claros factores de riesgo el sexo varón, los antecedentes familiares de asma, la historia personal de dermatitis atópica, el hábito de fumar de la madre durante el embarazo, y que en la casa haya manchas de humedad. Por el contrario, la lactancia materna (exclusiva o no) durante al menos tres meses ofrece una considerable protección (estudio EISL, datos sin publicar).

FENOTIPOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SIBILANCIAS EN LOS PRIMEROS AÑOS DE LA VIDA

Una de las características más típicas de las sibilancias es la de su recurrencia. Al menos el 50% de los lactantes que han tenido un episodio de sibilancias recurre en los siguientes meses. Incluso un 30% de esos niños sigue teniendo episodios a los seis años de edad^{27,28}. Varios grupos de investigadores han iniciado cohortes de seguimiento con el fin de determinar la historia natural de estas sibilancias a lo largo de los años. Desde el ya famoso estudio de Tucson²⁷, se han aceptado como válidos varios fenotipos fundamentales de sibilancias durante la infancia. A lo largo de los párrafos siguientes se hará un recorrido por estos diferentes fenotipos así como por sus factores de riesgo. Debe quedar claro, sin embargo, que no existe una línea que delimite perfectamente cada uno de estos fenotipos y que determinados casos pueden encontrarse un poco a caballo entre dos fenotipos distintos. La clasificación que se describe a continuación no es la original de Martínez²⁷ publicada en 1995, sino una última, modificada de esta primera por él mismo, a la luz de los últimos descubrimientos sobre el asma²⁹. En la tabla II se recogen las características más importantes de estos fenotipos.

Sobre estos fenotipos, debe quedar claro también que son fenotipos creados a posteriori; es decir, que se adjudicó a cada niño su fenotipo cuando el niño era ya mayorcito. Desde el punto de vista del tratamiento adjudicar a un determinado niño uno de estos fenotipos no es fácil, a pesar del índice de predicción que se comentará más adelante. Por ello, un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Respiratorio recientemente ha publicado unos fenotipos clínicos que podrían ser de mayor utilidad práctica, y a los que se dedicará un apartado más adelante.

Sibilancias transitorias

A este fenotipo corresponden la mayoría de los niños de menos de tres años con sibilancias (60%). Una gran mayoría dejan de tener sibilancias entre los tres y los seis años de vida. En buena parte corresponden al clásico diagnóstico de bronquitis espástica de hace 20 años. Las crisis pueden llegar a ser bastante graves, y la gravedad de éstas puede ser un factor determinante de problemas respiratorios posteriores. No existe un exceso de antecedentes familiares de alergia en comparación con la población general en estos niños con sibilancias transitorias. La mayoría de los episodios de sibilancias son disparados por infecciones virales. Ahora bien, ¿por qué unos lactantes responden con sibilancias a una infección viral y otros no?

Existen una serie de factores de riesgo que se asocian con las sibilancias transitorias y que en buena parte pueden tener relación con la alteración estructural del árbol bronquial que facilitaría la aparición de un cuadro de sibilancias tras la infección por un virus respiratorio. Por ejemplo, la función pulmonar medida inmediatamente tras el nacimiento es peor en los niños con sibilancias transitorias que en los que no las tienen^{30,31}. El porqué de estas alteraciones estructurales prenatales no está claro.

Desde hace algún tiempo se sabe que los niños pequeños para su edad gestacional tienen más riesgo de sibilancias y de infecciones respiratorias durante la lactancia³². Incluso se

TABLA II

Fenotipos epidemiológicos de sibilancias en los primeros años de la vida²⁹

<p>Sibilancias transitorias</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 60% en menores de tres años • Desaparecen hacia los tres años de vida • La atopía no es un factor de riesgo • Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> - Función respiratoria disminuida desde el nacimiento - Infecciones virales - Hábito de fumar de la madre - Sexo varón - Madres jóvenes - Recién nacidos a término con bajo peso - Alimentación artificial
<p>Sibilancias atópicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 20% en menores de tres años • Suelen mantenerse más allá de la adolescencia • Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes familiares de atopía - Manifestaciones atópicas: <ul style="list-style-type: none"> - Dermatitis atópica - Alergia alimentaria - Sensibilización a aeroalérgenos - Eosinofilia sanguínea
<p>Sibilancias persistentes no atópicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 20% en menores de tres años • Suelen desaparecer antes de la adolescencia • La atopía no es un factor de riesgo • Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> - Bronquiolitis por virus respiratorio sincitial - Prematuridad - Hábito de fumar de la madre - Disregulación congénito del tono bronquial (?)

ha descrito una peor función pulmonar en adultos que fueron pequeños para su edad gestacional^{33,34}. Por otro lado, también se ha puesto de manifiesto la relación del hábito de fumar de la madre durante el embarazo con el bajo peso para la edad gestacional³⁵. Además, se conoce la relación entre este hábito materno y el incremento del riesgo de patología respiratoria³⁶. Lo que no estaba claro era si la alteración de la función pulmonar resultaba independiente del hábito de fumar de la madre y dependiente del bajo peso. Recientemente dos estudios del mismo grupo han puesto de manifiesto que la disminución de la función pulmonar en los niños con bajo peso para su edad gestacional inmediatamente tras el parto, se produce también entre madres no fumadoras y, por tanto, esta alteración estructural parece depender del crecimiento somático³⁷. Es más, cuando los niños a término con bajo peso se siguieron durante el primer año de vida y su función pulmonar se comparó con la de niños a término adecuados para su edad gestacional se observó que los de bajo peso tuvieron unos valores de FEV_{0,4}, FEF₇₅ y FVC significativamente más bajos, y que esto era independiente del crecimiento somático de los niños tras el nacimiento³⁸. Parece claro, por tanto, que la eventual alteración de la estructura pulmonar en los niños con bajo peso para su edad gestacional está determinada *in utero* y no se recupera a pesar del *catch-up* de crecimiento somático que pueda darse durante el primer año.

Otros factores de riesgo que se han descrito en relación a las sibilancias transitorias son la asistencia precoz a las guarderías, los hermanos mayores, el sexo varón, la juventud materna o la alimentación artificial.

Tanto la asistencia a guarderías como la existencia de hermanos mayores son fuentes de infecciones respiratorias virales que pueden cursar con sibilancias; sin embargo, este riesgo no parece tener influencia más allá de los cuatro o cinco años³⁹. Recientemente se ha descrito que inmediatamente después del nacimiento, las niñas tienen flujos espiratorios mayores –especialmente de la vía periférica– que los niños³⁷. Esto podría deberse a que la estructura de la vía respiratoria es diferente: se ha sugerido que la mayor cantidad de músculo liso bronquial y el mayor espesor de la pared bronquial pueden ser las explicaciones de este hecho⁴⁰. La mayor prevalencia de sibilancias entre los niños nacidos de madres más jóvenes parece relacionarse con la falta de crecimiento somático que se da también con más frecuencia entre los recién nacidos de esas madres⁴¹.

Por último, la alimentación artificial es un riesgo de más sibilancias en los primeros años²⁸; por el contrario, la alimentación materna parece ser un factor protector de sibilancias transitorias, probablemente debido a su protección frente a las infecciones. Sin embargo, esta protección no tiene efecto en los niños con sibilancias persistentes²⁹, e incluso se ha sugerido la posibilidad de que entre los hijos de madres asmáticas, la alimentación materna podría ser un factor de riesgo de sibilancias persistentes⁴². En cualquier caso, la lactancia materna debe seguir siendo recomendada en todos los casos ya que sus ventajas superan con mucho sus posibles desventajas⁴³.

Sibilancias atópicas

El hecho de que a este fenotipo de sibilancias se le haya pasado a denominar “atópicas” en vez de “persistentes” da una idea muy clara de cuál es el factor de riesgo principal. De acuerdo con Martínez²⁹ este fenotipo constituye el 20% de los niños con sibilancias de menos de tres años. No es fácil distinguir este fenotipo del fenotipo de sibilancias transitorias en lo que se refiere a gravedad de las crisis o frecuencia de las mismas. Tampoco es fácil distinguirlos sobre la base de posibles pruebas de alergia, ya que a estas edades pueden no ser aún positivas. Con todo, al menos entre lactantes de riesgo alérgico, pueden encontrarse pruebas positivas en un elevado porcentaje de ellos. De los 285 lactantes del estudio *Prevention of Early Asthma in Kids* (PEAK)⁴⁴, que incluyó a niños de alto riesgo alérgico, un

enorme porcentaje mostró positividad a aeroalérgenos (54%) a la edad de sólo 36 meses, por lo que sugiere que la sensibilización a aeroalérgenos puede ser un importante factor de riesgo de asma precoz.

La cuestión, por tanto, parece reducirse a qué lactantes van a mostrar atopía, qué factores pueden favorecer su sensibilización y cuándo puede producirse ésta.

Uno de los estudios que mejor ha enfocado este tema es el *Multicentre Allergy Study* (MAS) alemán. En éste se ha puesto de manifiesto que la sensibilización a los ácaros del polvo ya supone un factor de riesgo significativo de padecer sibilancias a la edad de tres años. Los niños que estuvieron sujetos a una mayor concentración de ácaros a los seis meses de edad se hicieron alérgicos en mayor proporción; sin embargo, la mayor o menor exposición a ácaros a esa misma edad no supuso un mayor o menor riesgo de sibilancias a lo largo de los siete meses de la vida. Es decir, los factores que ponen en marcha la respuesta alérgica son, al menos en parte, diferentes a los que inician las sibilancias⁴⁵. Quizá esto explique por qué otras cohortes en las que se ha intentado una intervención activa que redujera el ambiente alérgico alrededor del lactante no han conseguido resultados espectaculares⁴⁶. La existencia de mascotas en la casa, la sensibilización sin exposición o la exposición en individuos no sensibilizados no tuvo efecto en la función pulmonar de los niños durante los tres primeros años de vida. Sin embargo, la combinación de la sensibilización específica y la exposición al alérgeno sensibilizante sí se asocia con una función pulmonar peor durante los primeros años⁴⁷. En definitiva, estos hallazgos, a veces contradictorios, indican que se requieren tanto la sensibilización como la exposición, y que probablemente tanto para una como para la otra existe una respuesta dependiente de la dosis y de la reactividad heredada de cada individuo.

Esto nos lleva a la importancia de los antecedentes familiares como factor predictivo de sibilancias persistentes. Recientemente hemos podido demostrar que los antecedentes familiares de asma son un factor de riesgo de sibilancias atópicas, pero no lo son de sibilancias no atópicas a los 10-11 años⁴⁸. La importancia de los factores genéticos, por tanto, parece determinante en las sibilancias atópicas, probablemente mucho más que en las sibilancias transitorias. Ahondando más en este hecho, al menos se han intentado algunas puntuaciones distintas para la predicción del fenotipo de sibilancias atópicas persistentes. En una de ellas, Castro-Rodríguez *et al.*⁴⁹ incluyen como criterios mayores el asma en los padres y la dermatitis atópica diagnosticada por el médico; y como criterios menores, el diagnóstico médico de rinitis, las sibilancias fuera de un resfriado y la eosinofilia sanguínea. Esta puntuación podría aplicarse a niños de entre dos y tres años. Más recientemente, los investigadores de la cohorte de la isla de Wight proponen uno nuevo, para niños de cuatro años, que incluye la historia familiar de asma, las pruebas de alergia por *prick-test* positivas, los síntomas nasales a la edad de un año y las infecciones respiratorias inferiores recurrentes a los dos años⁵⁰.

Por todo ello, la hipótesis del estudio *Childhood Origins of Asthma* (COAST) parece muy atractiva⁵¹. Para los investigadores de este estudio, la existencia de un fenotipo persistente de sibilancias requiere la presencia de al menos dos factores en un momento crítico del desarrollo inmunológico o del pulmón. Estos dos factores son: la disregulación de las respuestas de las citocinas en el nacimiento (factor genético) y el desarrollo de una infección viral del tracto respiratorio inferior clínicamente significativa (fundamentalmente una bronquiolitis por VRS) (factor ambiental). Mientras que la disregulación de las citocinas puede, en efecto, tener un origen puramente genético, no está del todo claro que sea la infección por el VRS la que provoca la lesión pulmonar, ya que podría ocurrir que sufran bronquiolitis aquellos niños que tienen una función pulmonar alterada también desde el nacimiento. En todo caso, sí es muy posible que se requiera el padecimiento de una infección respiratoria clínicamente importante con independencia de la situación estructural previa del pulmón.

Otro dato más que apoya la relación entre la sensibilización y la persistencia de las sibilancias es el hecho de que la sensibilización al huevo a la edad de 12 meses es un factor pre-

dictivo de sensibilización alérgica a aeroalérgenos (intra o extradomiciliarios) a los tres años. Esto, a su vez, se relaciona con el hecho de seguir padeciendo sibilancias a los siete años⁵².

El hábito de fumar de la madre durante el embarazo o durante los primeros meses de la vida del niño parece ser un factor de riesgo no sólo de una peor función pulmonar a los siete años, sino también de una sensibilización a alimentos, pero no de alérgenos inhalantes. Esto es congruente con el hecho de que a la edad de 10-11 años el hábito de fumar de la madre durante el primer año de la vida del niño no tenga influencia sobre las sibilancias atópicas⁴⁸.

Dada la importancia de la sensibilización alérgica en la persistencia de las sibilancias, los mecanismos y el momento en los que se produce esta sensibilización son temas de gran importancia. Un estudio reciente del grupo de Southampton ha puesto de manifiesto que al igual que existe un paso de moléculas de la madre al feto como la cotinina⁵³ hay también un paso de ovoalbúmina del huevo de gallina (OVA) y de la proteína más alergénica del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1). Esto explica la existencia de IgE específica⁵⁴ y de reactividad específica de las células T⁵⁵ en el momento del nacimiento, que habían sido demostradas años atrás. La presencia de un alérgeno alimentario y de un alérgeno inhalante en el líquido amniótico y en la circulación fetal sugiere que hay dos rutas para la transferencia al feto: la vía transamniótica y la transplacentaria. El alérgeno del líquido amniótico se pone en contacto con el sistema inmunológico en las placas de Peyer, al ser deglutido.

Parece, por tanto, que los niños con sibilancias atópicas tienen una alteración de la respuesta inmune que puede ser detectada incluso en sus primeros episodios y que es el determinante último tanto de su atopia como de su propensión a la persistencia de las sibilancias²⁹. Por otro lado, la medición de la función pulmonar es muy poco útil para distinguir si un determinado lactante está destinado a ser un futuro sibilante atópico, aunque en conjunto, a la edad de seis años, estos niños tienen una función pulmonar peor que la de los sibilantes transitorios. Los estudios de cohortes sugieren que estos niños nacen con una función pulmonar normal y que la disminución de ésta es la consecuencia de la atopia²⁷.

Las sibilancias atópicas probablemente surgen con una alteración del sistema inmune en un determinado momento crítico del desarrollo de este sistema en el niño. Esta alteración precoz tiene probablemente una continuidad en el tiempo y podría tener una influencia importante en el desarrollo de los pulmones y de los mecanismos que regulan el tono bronquial.

Sibilancias persistentes no atópicas

En España, un porcentaje apreciable de niños escolares de nueve a doce años tiene sibilancias durante el año anterior sin tener pruebas de alergia positivas. Los datos provienen de la fase II del estudio ISAAC en el que se incluyó a unos 2.800 niños de esa edad de varias ciudades⁴⁸. Aproximadamente un 38% de los niños con sibilancias no tuvieron positividad en el *prick-test*. Es cierto que este estudio tiene dos limitaciones importantes: la primera es que la participación fue relativamente baja, por lo que los resultados quizá no se puedan hacer extensibles en su totalidad a la población general; la segunda es que la lista de alérgenos testados, aunque amplia, no fue absolutamente exhaustiva para todo posible alérgeno local. Por otro lado, no es posible controlar que las intervenciones sobre factores de riesgo o los tratamientos antiastmáticos no hayan podido influir en la aparición de sibilancias el año anterior en estos niños, especialmente en los atópicos, con el consiguiente sesgo.

En cualquier caso, sí parece que una cierta proporción de niños de nueve a doce años tienen sibilancias sin ser atópicos. Estos niños probablemente pertenecen al grupo de lactantes con sibilancias persistentes no atópicas que mantienen esas sibilancias hasta bien entrada la adolescencia. Cuando se ha seguido en estudios de cohortes a lactantes con sibilancias, aquellos que posteriormente no fueron atópicos, abandonaron sus sibilancias hacia la edad de 13 o 14 años⁵⁶.

El porqué se producen este tipo de sibilancias no es algo fácil de dilucidar, aunque la mayoría de estos niños parecen haber tenido una infección respiratoria inferior importante durante los primeros años de la vida, especialmente por VRS. Este tipo de sibilancias no tiene relación con la atopia⁹.

Debe tenerse cuidado, sin embargo, a la hora de generalizar estos resultados –sobre el buen pronóstico a largo plazo de las sibilancias persistentes no atópicas– a todos los ambientes y países. Por ejemplo, en un estudio en Perú⁵⁷ se estudió a niños de 8-10 años de un área deprimida de Lima. Entre los que fueron atópicos, la prevalencia de sibilancias en el año anterior fue del 21,5% mientras que entre los que no fueron atópicos, la prevalencia de este síntoma fue incluso más alto (23,1%). En otro estudio en Etiopía⁵⁸, los niños y adultos de zonas rurales con sibilancias no tenían más atopia que aquellos que no tuvieron sibilancias. Para terminar, un estudio australiano⁵⁹ que comparó a niños (siete a doce años) de origen occidental con niños aborígenes, concluyó que la prevalencia de sibilancias fue aproximadamente igual en ambos grupos y la atopia fue muy infrecuente entre los aborígenes con sibilancias. Mientras que la infección respiratoria inferior antes de los dos años no fue un factor de riesgo de sibilancias actuales entre los niños occidentales, tuvo una asociación muy alta en los niños aborígenes (odds ratio ajustada 9,3).

Así como la persistencia de las sibilancias atópicas parece deberse fundamentalmente a la atopia, ¿qué determina la persistencia de las sibilancias en niños no atópico?, o ¿por qué hay niños tienen sibilancias transitorias mientras que otros las tienen persistentes? Lo cierto es que no hay muchos datos que aclaren estas preguntas.

Un hecho a tener en cuenta es que las infecciones importantes por VRS se relacionan con una respuesta muy marcada a los broncodilatadores, lo que hace que la función pulmonar de estos niños a la edad de 11 años (algo más baja que los controles) se encuentre en valores normales tras la administración del fármaco⁹. La alteración del control del tono bronquial puede ser tanto genética (lo que podría causar la respuesta exagerada al virus) como adquirida (debido a la lesión producida por el virus), como a una suma de ambas. Habría, por tanto, una hiperreactividad bronquial congénita, a la que se podría sumar una hiperreactividad bronquial secundaria a las infecciones virales. Un estudio australiano, que ha medido la hiperreactividad bronquial en el nacimiento y a los seis años, sugiere esta posibilidad⁶⁰; y ambas opciones son fisiológicamente plausibles y se han demostrado en modelos animales de asma⁶¹.

Los estudios de Piedimonte⁶² en ratas Fischer sugieren que el sistema no-adrenérgico no-colinérgico (NANC) podría jugar un papel importante. La sustancia P –reconocido agente broncoconstrictor– es el mediador fundamental del subsistema NANC excitador. Lo interesante es que en las ratas infectadas por VRS se produce un incremento de la reactividad a la sustancia P muy importante (más extravasación, más vasodilatación y mayor adhesión de leucocitos al endotelio vascular a la misma dosis de sustancia P) que se mantiene mucho después de que deje de haber trazas del virus en el aparato respiratorio de los animales. Es decir, las alteraciones inflamatorias neurogénicas se mantienen con independencia de la replicación viral. La sustancia P tiene además efectos proinflamatorios sobre linfocitos, macrófagos y mastocitos, que también podrían ser duraderos. La posible intervención del sistema NANC en la cronificación de la respuesta al VRS es, por tanto, muy sugerente, aunque se requieren más datos provenientes del ser humano para que esta intervención quede consolidada.

Un subgrupo interesante de niños con sibilancias persistentes es el de los recién nacidos prematuros. Estos niños 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 alérgicos⁶³⁻⁶⁷. Su función pulmonar es peor durante la adolescencia y además la hiperreactividad bronquial es más frecuente que entre los recién nacidos a término⁶⁸, con independencia de haber sido diagnosticados de displasia broncopulmonar. Lo que es más interesante aún es que estos niños tienen una respuesta mayor a los broncodilatadores en relación con

los niños normales, con independencia de haber sufrido o no displasia broncopulmonar⁶⁹. Esta respuesta recuerda a la de los niños a término que sufren sibilancias persistentes no atópicas, y es tentador pensar –aunque no hay evidencias para sostenerlo– que la disregulación del tono bronquial puede ser un componente esencial de este tipo de sibilancias.

PREDICCIÓN DEL FENOTIPO EPIDEMIOLÓGICO EN LOS PRIMEROS MESES

Lo que interesa al pediatra y a los padres de un niño con sibilancias es saber cuál es el pronóstico de éstas, o lo que es lo mismo, a qué fenotipo pertenece. No existe ningún índice o puntuación que pueda predecirlo con exactitud absoluta. Ya se han comentado las puntuaciones de Castro-Rodríguez⁴⁹ y de la isla de Wight⁵⁰. El más conocido en España es el primero, y se ha usado para definir fenotipos en el recientemente publicado consenso sobre el tratamiento del asma de todas las sociedades pediátricas españolas que tienen relación con esta enfermedad^{70,71}. En la tabla III se recogen los criterios mayores y menores de este índice predictivo. Este índice se aplicó a niños entre 24 y 35 meses. El índice es positivo si se da al menos un criterio mayor o dos menores, cuando un niño ha tenido alguna vez sibilancias. A este índice se lo denomina “índice laxo”. Este índice laxo ofrece una sensibilidad baja (39,3%; es decir, incluye bastantes falsos negativos) pero una especificidad bastante alta (82,1%; es decir, excluye casi todos los falsos positivos) para predecir la situación de los niños a los 13 años. Para mejorar esto, Castro-Rodríguez⁴⁹ incluye también una versión más estricta de su índice, en el que los criterios son los mismos, pero las sibilancias han de ser frecuentes. En este caso se entiende por frecuente cuando los padres puntuaron al menos tres puntos en una escala en la que el 1 era representado por “muy rara vez” y el 5 por “la mayoría de los días”. El índice estricto es menos sensible que el laxo (14,8%), pero es muy específico (97,0%). Este índice, por tanto, nos indica muy claramente los que no van a tener asma a los 13 años (excluye casi totalmente los falsos negativos); sin embargo, no sirve para predecir los que sí van a tenerla (incluye una gran cantidad de falsos negativos).

Recientemente el grupo de Tucson ha modificado la puntuación de Castro-Rodríguez para iniciar un ensayo clínico sobre la prevención de las sibilancias en niños de riesgo de sibilancias atópicas⁷². Como en el índice previo, existen criterios mayores y menores y el riesgo se define como la existencia de un criterio mayor o dos menores. Estos criterios se aplican a

TABLA III

Índice de riesgo de sibilancias atópicas en lactantes⁷². Se requiere un criterio mayor o dos menores para considerar que un lactante es de riesgo

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Historia de asma en los padres • Dermatitis atópica diagnosticada por un médico • Sensibilización alérgica a al menos un aeroalérgeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Sibilancias no relacionadas con resfriados • Eosinófilos en sangre > 4% • Alergia a las proteínas de la leche, el huevo o los frutos secos

Estos criterios se aplican a niños de entre 24 y 35 meses que han tenido alguna vez sibilancias (criterio laxo) o que puntuaron al menos 3 en una escala del 1 al 5 que iba desde “muy rara vez” (1) a “la mayoría de los días” (5) (sibilancias frecuentes; criterio estricto).

niños de entre 24 y 35 meses que han tenido tres o más episodios de sibilancias de más de 24 horas de duración durante el año anterior, y en los que al menos uno de esos episodios fue confirmado por un médico.

Si prescindimos de toda puntuación predictiva, un lactante de menos de dos años con sibilancias recurrentes tiene un 60-70% de probabilidades de dejar de padecerlas a los cuatro o cinco años, ya que éste es el porcentaje de lactantes que pertenece al grupo de sibilancias transitorias. Asimismo, tendrá aproximadamente un 20% de posibilidades de que esas sibilancias sean persistentes no atópicas (y que desaparezcan antes de la adolescencia), y otro 20% de padecer verdadero asma atópico.

FENOTIPOS CLÍNICOS DE SIBILANCIAS EN EL LACTANTE

Como se ha comentado anteriormente, los fenotipos epidemiológicos se han construido retrospectivamente, y –como se ha visto en el índice predictivo– su capacidad para anticipar la presencia de asma persistente (hasta los 13 años) es bastante limitada. Por ello, un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Respiratorio, en un documento sobre el tratamiento de asma en el preescolar⁷³, ha clasificado las sibilancias en el lactante de acuerdo a criterios que pueden identificarse fácilmente en la primera visita.

Sibilancias episódicas (virales)

Son sibilancias que se producen en accesos, quedando el niño totalmente libre de síntomas entre un acceso y otro. Generalmente se asocia a infecciones virales del tracto respiratorio, aunque en la práctica clínica rara vez se hace el diagnóstico etiológico del agente causal. Sin embargo, los virus implicados son los comentados anteriormente en el apartado de factores de riesgo. Los factores que subyacen en su frecuencia y gravedad sólo se comprenden parcialmente, pero la gravedad del primer episodio, la atopia, la prematuridad y la exposición al humo del tabaco son factores de riesgo de este tipo de sibilancias. El que el primer episodio se diagnosticara de bronquiolitis carece de relevancia, y tanto el VRS y el rinovirus se han asociado a este tipo de sibilancias, que suele declinar con el tiempo^{30,74-85}.

Sibilancias asociadas a múltiples estímulos

Aunque la mayoría de los lactantes y preescolares que tienen sibilancias las padecen tras una infección viral, hay algunos de ellos que silban en relación a determinados estímulos, especialmente relacionados con el ejercicio o los irritantes. Estos niños suelen tener síntomas entre los episodios; o, si se quiere, tienen exacerbaciones en una situación más o menos continuada de sibilancias que son capaces de dispararse con estímulos irritativos (tabaco) o alérgicos (alérgenos) o simplemente el ejercicio, la risa o el llanto^{29,73}.

CONCLUSIONES

En resumen, las sibilancias en el lactante constituyen un cuadro clínico de enorme frecuencia, generalmente relacionado con las infecciones virales de la vía superior, que suele remitir con el tiempo y en el que en algunos casos es posible predecir su persistencia hasta la pubertad, persistencia que se asocia (aunque no siempre) con la atopia, pero también con otros factores de riesgo como la gravedad del primer episodio, la prematuridad o la exposición al humo del tabaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wright AL, Taussig LM. Lessons from long-term cohort studies. Childhood asthma. *Eur Respir J Suppl.* 1998; 27: 17s-22s.
2. Wilensky DS, Slater PE, Bar-Haim Y. Unusually high incidence of wheezing-associated respiratory illness in an Israeli town. *Trop Geogr Med.* 1986; 38: 110-2.
3. García-Marcos L. Estudio TRAP. Preguntas generales. *Allergol Immunopathol.* 2004; 32(Suppl. 1): 13-20.
4. 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: 636-42.
5. Margolis PA, Greenberg RA, Keyes LL, LaVange LM, Chapman RS, Denny FW, et al. Lower respiratory illness in infants and low socioeconomic status. *Am J Public Health.* 1992; 82: 1119-26.
6. Benicio MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ.* 2004; 82: 516-22.
7. Silverman M. Out of the mouths of babes and sucklings: lessons from early childhood asthma. *Thorax.* 1993; 48: 1200-04.
8. Silverman M, Wilson N. Asthma—time for a change of name? *Arch Dis Child.* 1997; 77: 62-4.
9. 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.
10. 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: 165-70.
11. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet.* 2001; 357: 1821-5.
12. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and II) in Spain. *Allergy.* 2004; 59: 1301-7.
13. Mallol J, García-Marcos L, Aguirre V, Martínez-Torres A, Pérez-Fernández V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; 144: 44-50.
14. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol.* 1973; 98: 289-300.
15. Martínez FD. Sudden infant death syndrome and small airway occlusion: facts and a hypothesis. *Pediatrics.* 1991; 87: 190-8.
16. Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 1135-51.
17. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 785-90.
18. Marbury MC, Maldonado G, Waller L. The indoor air and children's health study: methods and incidence rates. *Epidemiology.* 1996; 7: 166-74.
19. Rylander E, Eriksson M, Pershagen G, Nordvall L, Ehrnst A, Ziegler T. Wheezing bronchitis in children. Incidence, viral infections, and other risk factors in a defined population. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996; 7: 6-11.
20. Vieira RA, Diniz EM, Vaz FA. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 13: 341-50.
21. Hegele RG, Ahmad HY, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, et al. The association between respiratory viruses and symptoms in 2-week-old infants at high risk for asthma and allergy. *J Pediatr.* 2001; 138: 831-7.
22. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1285-9.

23. Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust.* 2002; 176: 188.
24. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7: 719-24.
25. García García ML, Calvo RC, Martín del Valle F, López Huertas MR, Casas FI, Díaz-Delgado R, et al. Infecciones respiratorias debidas a metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 213-218.
26. Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussig LM. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life: potential roles for various etiologic agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 10-4.
27. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995; 332: 133-8.
28. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol.* 2001; 30: 1473-84.
29. Martínez F. Epidemiology of wheezing in infants and preschool children. En: Martínez FD, Godfrey S, editores. *Wheezing disorders in the preschool child.* New York: Martin Dunitz. 2003. p. 1-19.
30. 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: 1112-7.
31. Dezateux C, Stocks J. Lung development and early origins of childhood respiratory illness. *Br Med Bull.* 1997; 53: 40-57.
32. 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: 1872-8.
33. 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: 671-5.
34. 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: 895-9.
35. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Kloza EM, Wald NJ. Cigarette consumption and serum cotinine in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94: 678-81.
36. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax.* 1997; 52: 905-14.
37. Lum S, Hoo AF, Dezateux C, Goetz I, Wade A, DeRooy L, et al. The association between birthweight, sex, and airway function in infants of nonsmoking mothers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 2078-84.
38. Hoo AF, Stocks J, Lum S, Wade AM, Castle RA, Costeloe KL, et al. Development of Lung Function in Early Life: Influence of Birth Weight in Infants of Nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2004; 170: 527-33.
39. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med.* 2000; 343: 538-43.
40. McKay KO. Gender differences in airway wall structure in infant lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: A111.
41. 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.
42. Stoney RM, Woods RK, Hosking CS, Hill DJ, Abramson MJ, Thien FC. Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 194-200.
43. Kemp A, Kakios A. Asthma prevention: breast is best? *J Paediatr Child Health.* 2004; 40: 337-9.
44. 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.
45. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev.* 2002; 3: 265-72.
46. Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: 45-51.

47. Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 996-1001.
48. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Morales Suárez-Varela M, Batlles Garrido J, García Hernández G, Martínez Gimeno A, et al. 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.
49. 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.
50. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J.* 2003; 22: 767-71.
51. Lemanske RF, Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13(Suppl 15): 38-43.
52. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 613-7.
53. Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 25-9.
54. Ruiz RG, Richards D, Kemeny DM, Price JF. Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease. *Clin Exp Allergy.* 1991; 21: 467-72.
55. Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996; 7: 109-16.
56. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martínez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 564-70.
57. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Piñeiro A, Cáceres DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax.* 2001; 56: 607-12.
58. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet.* 1997; 350: 85-90.
59. Veale AJ, Peat JK, Tovey ER, Salome CM, Thompson JE, Woolcock AJ. Asthma and atopy in four rural Australian aboriginal communities. *Med J Aust.* 1996; 165: 192-6.
60. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 37-42.
61. Wills-Karp M. Murine models of asthma in understanding immune dysregulation in human asthma. *Immunopharmacology.* 2000; 48: 263-8.
62. Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: S18-S21.
63. 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.
64. Steffensen FH, Sorensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P, et al. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology.* 2000; 11: 185-8.
65. 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.
66. Pekkanen J, Xu B, Jarvelin MR. Gestational age and occurrence of atopy at age 31—a prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 95-102.
67. Siltanen M, Kajosaari M, Pohjavuori M, Savilahti E. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 229-34.
68. 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.
69. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1178-84.
70. Castillo Laita JA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernández BM, García dIR, Garde GJ, et al. [Consensus on the treatment of asthma in pediatrics]. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67: 253-73.

71. Castillo Laita JA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernández BM, García dIR, Garde GJ, et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Update 2007. First Spanish Consensus for the Management of Asthma in Paediatrics. Madrid: Allergol Immunopathol. 2008; 36: 31-52.
72. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Jr., Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials*. 2004; 25: 286-310.
73. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1096-110.
74. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005; 115: e7-14.
75. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr*. 2003; 143: S133-S141.
76. Hyvarinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M. Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr*. 2005; 94: 1378-83.
77. 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.
78. Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res*. 2006; 7: 3.
79. 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-yr-old children. *Eur Respir J*. 2003; 21: 834-41.
80. Mertsola J, Ziegler T, Ruuskanen O, Vanto T, Koivikko A, Halonen P. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 124-9.
81. Rylander E, Eriksson M, Freyschuss U. Risk factors for occasional and recurrent wheezing after RSV infection in infancy. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77: 711-5.
82. Simoes EA, King SJ, Lehr MV, Groothuis JR. Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Dis Child*. 1993; 147: 303-6.
83. Bont L, van Aalderen WM, Versteegh J, Brus F, Draaisma JT, Pekelharing-Berghuis M, et al. Airflow limitation during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection predicts recurrent wheezing. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 277-82.
84. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 571-7.
85. 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.

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS EN EL ASMA DEL NIÑO PEQUEÑO

CONRADO REVERTÉ BOVER

ANTONIO MORENO GALDÓ

NICOLÁS COBOS BARROSO

INTRODUCCIÓN

Se puede definir el asma como una obstrucción al flujo aéreo exagerada, variable y reversible, total o parcialmente, de las vías aéreas de conducción, fruto de una hiperrespuesta bronquial (HRB) a estímulos desencadenantes endógenos y/o exógenos, en un entorno de cambios estructurales y de procesos inflamatorios¹. A cualquier edad, el asma es un ejemplo de interacciones dinámicas y variables, en su inicio, duración e intensidad entre genes y ambiente, que inducen presentaciones heterogéneas. Por ello, algunos autores sugieren que “asma” no es una enfermedad sino un síndrome o sólo un signo o un síntoma de un síndrome².

La incidencia de sibilantes disminuye con la edad y existen distintas formas evolutivas: precoces (transitorio, intermitente o persistente) y no precoces (tardío o muy tardío)³. El problema es cómo identificar al lactante que evolucionará a persistente y al preescolar que debutará con asma de inicio muy tardío. Ante esta compleja perspectiva, en este trabajo se revisan los aspectos inmunológicos que puedan justificar la diversidad.

INMUNOLOGÍA BÁSICA RELACIONADA CON EL ASMA

El epitelio bronquial y algunas células (*natural killer*, eosinófilos, basófilos, macrófagos, células dendríticas –CD– y neutrófilos) forman parte de la inmunidad innata, encargada de identificar y eliminar agentes nocivos y de activar la inmunidad adaptativa.

El epitelio representa una barrera física y produce citocinas (glucoproteínas de bajo peso molecular que intervienen en el crecimiento y diferenciación celular, en la inflamación, en la

inmunidad y en la reparación tisular). Así, la interleucina-8 (IL-8) dirige la quimiotaxis neutrofílica, el factor de crecimiento transformante- α (TGF- α), participa en el remodelamiento bronquial y la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) activa las CD para interactuar con los linfocitos T.

Los linfocitos T son “enseñados” por las CD para no reconocer ningún antígeno (Ag) propio. Los linfocitos T cooperadores expresan el marcador de diferenciación CD4 y reconocen los Ag presentados por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II, mientras que los linfocitos T citotóxicos y supresores expresan el marcador CD8.

Las células CD4+ Th0 (h de *helper*) producen varias citocinas: IL-2, 3, 4, 5, interferón- γ (IFN- γ). Las Th0 se diferencian en Th1 o Th2, por la inducción de las CD activadas por la TSLP y dependiendo de las citocinas predominantes en el medio: IL-12 e IFN- γ para Th1 e IL-4 para Th2. Tras la diferenciación, las Th1 producen más IL-2, IFN- γ y factor de necrosis tumoral (TNF)- β ; y las Th2 producen más IL-4 e IL-5. Existe una acción inhibitoria recíproca de la IL-4 sobre las Th1 y del IFN- γ sobre las Th2. Las IL-10 y 13 pertenecerían a un patrón mixto, e incluso en un entorno adecuado las células Th2 podrían producir IFN- γ ⁴. Las Th1 regulan la inmunidad contra patógenos intracelulares y las Th2 actúan frente a los helmintos y en la inflamación alérgica. Las células CD8+ también producen citocinas Th1 y Th2.

Las CD son células presentadoras de Ag (CPA). Identifican y reconocen los Ag depositados en el epitelio e inician la inmunidad innata. Las formas inmaduras son fagocíticas. Después maduran y migran a los nódulos linfáticos presentando los péptidos de los Ag a las células T, iniciando la respuesta adaptativa. Existen dos tipos básicos de CD: mieloides (CDm) y plasmocitoides (CDp), y dependiendo del equilibrio entre ellas se desarrollará tolerancia o una respuesta defensiva. Las personas atópicas tienen menos CDp circulantes que las no atópicas, y se ha visto que hay un aumento de CDm en las vías aéreas sensibilizadas, y un incremento de 30 a 100 veces tras la provocación⁵.

Las CD emplean los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) para identificar Ag. Los PRR más conocidos son los receptores *toll-like* (TLR), que son proteínas localizadas en la membrana y el citoplasma, de las que se conocen 15 distintos tipos⁶. El TLR2 reconoce el ácido lipoteicoico de las bacterias grampositivas y el TLR4 se activa por las proteínas de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS) y por la endotoxina (componente de los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas). Ambos TLR interactúan con sus ligandos previo anclaje en el receptor de membrana CD14, expresado en los macrófagos, CDm, etc., y de forma soluble en la sangre y en la leche materna. Estos receptores inician la maduración de las CD, la regulación de las células T y la producción de IFN- γ , IL-1, IL-10, IL-12 y TNF- α . El TLR5 reconoce la flagelina de las bacterias flageladas, y los TLR3/7/8/9 responden a los patógenos intracelulares y a los ácidos nucleicos de neumovirus, e inducen la producción de IFN tipo I. Los IFN tienen capacidad autocrina sobre la maduración de las CD y sobre la producción selectiva de subtipos de IFN, según el tipo de infección⁷.

Si el sistema inmune se activase tras reconocer a cualquier epítipo (parte del Ag) exógeno o endógeno se generaría un caos. Para evitarlo, el organismo desarrolla “tolerancia” (no respuesta) frente a antígenos inoocuos. Las CD son depuradas si tras madurar reconocen autopéptidos (tolerancia central) o por tolerancia periférica que se produce por ignorar el Ag presente en cantidad insuficiente, por anergia, por apoptosis de células T o por tolerancia celular de las T reguladoras (Treg) que inhiben tanto a las CPA como a las células T⁸.

La célula Th2, en presencia de IL-4 e IL-13, contacta con el linfocito B, que produce IgE específica, que difunde y se fija en el mastocito, sensibilizándolo para una respuesta inmediata con liberación de mediadores (histamina, leucotrienos, etc.) tras la reexposición. Muchas personas alérgicas presentan una reacción tardía, en la que se liberan mediadores lentamente, atrayendo neutrófilos (su elastasa activa las metaloproteinasas), eosinófilos (lesiona el epitelio mediante proteínas catiónicas) y basófilos (producen IL-13)⁹.

El útero produce citocinas Th2 que protegen al feto del reconocimiento de las células Th1 maternas evitando el rechazo. Estas citocinas Th2 maternas pueden influir en el feto frenando la producción de IFN- γ , desviando su sistema inmune hacia la población Th2; y si la madre es atópica este efecto puede multiplicarse.

Otro aspecto importante a considerar es que los genes presentan polimorfismos, es decir, diferencias en las secuencias del ADN que ocurren normalmente en la población. La sustitución de un nucleótido del ADN se denomina "polimorfismo de nucleótido simple" (SNP). Un SNP puede modificar la expresión de un gen o de una proteína (citocina, receptor, etc.) y alterar su función y las manifestaciones clínicas. Esta variabilidad condiciona la inmunorregulación de los fenotipos del asma.

MUESTRAS BRONQUIALES

El estudio de la inflamación bronquial mediante el análisis de la celularidad en el esputo inducido, en el lavado broncoalveolar (LBA) y la biopsia bronquial ha permitido definir diferentes fenotipos de asma.

Esputo

En el esputo de asmáticos mayores de ocho años se han descrito tres patrones celulares: eosinofílico (43%), mixto eosinofílico/neutrófilico (35%) y no eosinofílico (22%). Los eosinófilos predominan en los niños que no reciben tratamiento preventivo, y los neutrófilos, en los tratados con corticoides, ya sea por la gravedad o porque los corticoides disminuyen la supervivencia de los eosinófilos e inhiben la apoptosis de los neutrófilos¹⁰.

Lavado broncoalveolar

En los niños con sibilancias atópicas (edad media, ocho años) se describió un aumento de mastocitos y eosinófilos, con relación a los controles sanos y a los niños con sibilancias no atópicas (edad media, tres años)¹¹. El 33% de asmáticos atópicos tenía también aumento de neutrófilos en relación con la gravedad¹².

En menores de tres años con sibilancias recurrentes aumentan los neutrófilos, macrófagos, mastocitos y en menor proporción los eosinófilos. El mínimo aumento de eosinófilos sugiere que no tienen un gran papel en esos episodios. Sin embargo, la inflamación neutrófilica se encuentra de forma característica, y sin relación a la infección, atopia o sexo¹³.

Biopsia bronquial

Los cambios estructurales bronquiales del asma se conocen como "remodelamiento". Existe un engrosamiento de la membrana basal (EMB), hiperplasia de células "goblet" e hiperplasia-hipertrofia de glándulas submucosas y del músculo liso bronquial, aumento del área y del número de vasos sanguíneos y del colágeno de la pared bronquial. Así, disminuye el diámetro bronquial y se altera el anclaje alveolar.

Puede existir remodelamiento antenatal en humanos expuestos al humo de tabaco y SNP de la glutatión S-transferasa M1-null, ya sea en la madre o en el bebé. La consecuencia del remodelamiento es una alteración en el anclaje alveolar, aumento de los ARNm del colágeno y de la elastina. Estos cambios no se asocian a inflamación, remarcando el concepto de que la inflamación no sería un requisito previo para el remodelamiento bronquial.

En el lactante ya existe una amplia red de macrófagos, CD y células Treg, sin diferencias entre atópicos y no atópicos, ni entre grupos con conductancia normal y disminuida (reversible o no) ni entre la presencia o no de virus¹⁴.

Al agrupar lactantes de 12 meses de edad media con sibilancias recurrentes según la función pulmonar (normal, obstrucción reversible y no reversible), se observó que en los tres grupos, los eosinófilos sólo representaron el 0,1% del total de células inflamatorias, y el EMB epitelial fue similar al de los controles sanos. Las biopsias se consideraron normales, a pesar de la presencia de síntomas persistentes, demostrando que la obstrucción reversible es independiente del EMB¹⁵. Por tanto, el EMB no existe en lactantes con sibilancias atópicas o no atópicas, y coincidiendo con la ausencia de eosinófilos. Sin embargo, en preescolares con sibilancias graves, sí se evidenció EMB, inflamación eosinofílica y correlación entre ambos parámetros, sin indicación de causalidad o asociación, aunque los cambios evidentes se vieron en niños de más edad¹⁶. En estos casos, los cambios en las estructuras fibrilares mediante microscopia electrónica eran similares a los de niños mayores y adultos asmáticos, y debidos al aumento del contenido de la membrana basal.

Asimismo, en niños (edad media de cinco años) con sibilancias reversibles inducidas por desencadenantes múltiples, se observó una lesión epitelial similar, EMB, eosinófilos y aumento de IL-4 e IL-5 en atópicos y en no atópicos. Por tanto, si la clínica en los niños no atópicos es sugestiva de asma, la biopsia es la típica del asma¹⁷.

Todo ello sugiere que en los niños con sibilancias existe un intervalo o ventana de oportunidad en que aparece la inflamación eosinofílica y se inician las alteraciones estructurales, algunas de las cuales no son progresivas. Parece claro que las infecciones respiratorias recurrentes en la infancia tienen un carácter neutrofílico que se resuelve, y es distinta de la inflamación eosinofílica persistente del asma. Sin embargo, se desconoce el gatillo que pulsa el interruptor y cómo puede regularse.

EL OVILLO DEL ASMA: INTERACCIÓN ENTRE LOS GENES, EL AMBIENTE Y LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La hipótesis de la higiene¹⁸ propone que el estilo de vida “occidental” durante la infancia polariza una respuesta Th2 aumentando la atopia por el escaso contacto con gérmenes, endotoxina, etc. Pero la sensibilización alérgica (\pm 40% de la población occidental) no es suficiente para generar asma (\pm 10% de la población) y deben existir otros factores determinantes e interdependientes.

La unidad trófica epitelial-mesenquimal

Este concepto se refiere al tejido bronquial diana-receptor que expresa un microambiente local susceptible de responder a mediadores inflamatorios amplificando esta información nociva. Los efectos de la agresión ambiental sobre la unidad trófica epitelial-mesenquimal (UTEM) pueden persistir incluso después de cesar la exposición. En la UTEM existe un control bidireccional entre las células epiteliales y mesenquimales en la producción local de citocinas y de factores de crecimiento durante los procesos de desarrollo pulmonar, agresión, inflamación y reparación. La UTEM sería el sustrato que mantendría la inflamación del asma¹⁹.

El epitelio en el asma tiene menor capacidad antioxidante, y está despegado con rotura lineal y aumento de CD44 (sólo se expresa tras la pérdida del contacto intercelular). El daño persistente sería el resultado de una respuesta anormal del receptor del factor de crecimiento epitelial que dirige el proceso reparador de cualquier lesión inicial. Este fallo reparador

facilita la llegada de inhalantes al ambiente Th2. La posterior activación de miofibroblastos, exceso de colágeno en la matriz extracelular y liberación de mediadores cerrarían el circuito e iniciarían el remodelamiento o modelamiento no adecuado.

Alergia

La relación entre exposición y sensibilización o asma parece ser alérgeno-específica y no lineal; por ejemplo, se observó una correlación entre sensibilización y asma en la exposición a Fel d1 pero no en la exposición a Der p1²⁰. Y se vio una prevalencia de asma y atopia significativamente menor en los niños con gran o mínima exposición a los ácaros respecto a las exposiciones intermedias. Así, la relación exposición-sensibilización-inflamación, aunque no es lineal, tiene un umbral. Además, es distinta para cada sujeto y para cada alérgeno y contribuye a explicar la diferencia de prevalencia entre atopia y asma²¹.

El efecto protector de la exposición precoz a animales de compañía depende de factores como el tipo de Ag, duración, frecuencia, intensidad y edad de inicio de la exposición, y de factores genéticos. Esto explica que algunos estudios no se hayan reproducido. Además, la exposición fetal intermitente y la exposición precoz a animales de los niños urbanos que visitan las granjas aumentan el riesgo de asma alérgico²².

Genética

Los genes candidatos relacionados con la susceptibilidad para asma se asocian en cuatro grupos: inmunidad innata e inmunorregulación, diferenciación Th2 y funciones efectoras, biología e inmunidad del epitelio bronquial y función pulmonar-HRB-remodelamiento. El lector puede dirigirse para ampliar sus conocimientos a:

www.cdc.gov/genomics/default.htm; www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/.

Comparando niños con sibilancias transitorias y persistentes y niños control, la expresión genética en linfocitos CD4+ de sangre periférica mediante *microarray* sugiere perfiles distintos en la apoptosis y la proliferación de células T. Ambos grupos de niños con sibilancias tenían menor expresión del receptor 5 del complemento (relacionado con HRB). Además, en los transitorios se observó una menor expresión del gen STAT1 (relacionado con la producción de IFN) y del TLR7 (relacionado con la respuesta frente a virus ARN). Estos hallazgos pueden dar una explicación parcial con base genética a las sibilancias posbronquiolitis²³.

Como la genética no se ha modificado en los últimos 50 años, el planteamiento actual para explicar el aumento de la prevalencia de asma señala a factores modificadores de la expresión genética, ya sean influencias ambientales externas o biológicas internas. Las interacciones gen-ambiente son cuantitativas si condicionan la intensidad del efecto protector o generador de riesgo, y cualitativas si inclinan la balanza hacia protección o riesgo²⁴. Un ejemplo de interacción cuantitativa es el efecto protector contra asma del alelo TLR2/-16934T si el niño está expuesto precozmente a una carga alta de endotoxina, pero no existe protección si la carga de exposición precoz es baja. Y un ejemplo cualitativo es el CD14/-159. Inicialmente fue considerado como protector sobre la atopia, pero otros estudios no fueron consistentes, sugiriendo un efecto protector o de aumento del riesgo dependiendo de la población estudiada y del nivel de exposición a la endotoxina.

Un estudio realizado en Manchester esclareció los discrepantes resultados anteriores. En los niños con genotipo CC (CD14/-159), la exposición a una carga baja de endotoxina aumentó significativamente el riesgo de sensibilización, pero la carga elevada se asoció a un efecto protector y bajo nivel de sensibilización, aunque con aumento del riesgo de sibilancias no atópicas. Por otra parte, el alelo T (TT o CT) en niveles altos de endotoxina confirió

mayor riesgo de sensibilización que el genotipo CC. No observaron asociación entre sibilancias atópicas y los distintos genotipos ni con la carga de endotoxina, lo cual sugiere que se precisan otros factores genéticos y ambientales para desencadenar asma alérgica²⁵. Estos autores están de acuerdo con la hipótesis que propone Vercelli: la relación bimodal entre la carga de exposición y la respuesta inmune clásica (Th2 a baja exposición y Th1 a alta exposición) está regulada por un sistema similar a un interruptor de múltiples pasos: las variables genéticas individuales, la frecuencia, intensidad, duración, momento y umbral de las exposiciones ambientales y la existencia o no de adyuvantes²⁶.

Además, los factores ambientales pueden tener efectos opuestos sobre el inicio y la progresión del asma. Así, la exposición a animales y endotoxina puede ser protectora frente al inicio de asma, pero si la enfermedad está desarrollada estos agentes pueden ser desencadenantes. Y genes implicados en el inicio del asma no tienen efecto sobre la gravedad del proceso (o viceversa). Así, el gen ADR β 2 (influye en la respuesta a los agonistas β -2 adrenérgicos) tiene dos SNP (Arg16Gly y Gln27Glu). El Gly16 influye en la gravedad del proceso, y el alelo opuesto (Arg16) se asocia a persistencia de síntomas de asma.

Otros estudios, aparentemente, aportan datos claros. Así, se describió una relación inversa entre consumo precoz de leche de granja y la prevalencia de asma alérgica. La protección fue mayor en los portadores del alelo A del CD14/-1721 que en los homocigotos para el alelo G, sugiriendo que la leche de granja indujo una regulación al alza de la expresión del CD14. Sin embargo, los mismos autores remarcan la complejidad de la relación gen-ambiente. Así, algunas conclusiones del estudio PARSIFAL indican²⁷:

- El desarrollo de sensibilización atópica, de asma atópica y de asma no atópica están relacionados con distintos factores ambientales reflejando distintos mecanismos patogénicos.
- El efecto protector ambiental fue distinto según los países estudiados.
- Vivir en granjas fue altamente protector para asma atópica y no atópica en Alemania pero el efecto era menor en países vecinos.
- La exposición a forrajes fue protectora para asma no atópica.
- Los factores protectores para el asma atópica fueron el contacto con cerdos y animales de cobertizo y el consumo de leche de granja.
- Sin embargo, vivir en granjas de corderos (emplean desinfectantes tipo formaldehído y sulfato de cobre) aumentó el riesgo de asma alérgica y de sibilancias.
- La alta expresión de los CD14 y TLR es un factor protector para sibilancias, asma y atopia, pero relacionado con la exposición a los establos durante el embarazo y con la endotoxina y polisacáridos extracelulares de hongos en los colchones.
- La participación activa en la movilización del heno tuvo un efecto protector y se asoció a una elevada expresión de varios genes de los TLR.

Factores fisiológicos funcionales

El estudio de Tucson describió que en los sibilantes transitorios, y antes del primer episodio, existía un déficit funcional pulmonar que se mantenía a los seis años, mientras que en los sibilantes persistentes atópicos la función pulmonar inicial era normal para deteriorarse posteriormente²⁸. Sin embargo, los niños con sibilancias transitorias en Alemania tuvieron una mínima disminución de flujos a los siete años²⁹. Y en Oslo, el déficit funcional precoz en lactantes se asoció con atopia, uso de glucocorticoides inhalados e HRB grave a los diez años de edad, es decir, sibilancias persistentes³⁰. Además, la HRB al mes de vida se relacionó con menor función pulmonar y diagnóstico médico de asma a los seis años de vida. Pero no exis-

tió asociación entre la HRB al mes y la HRB a los seis años, sugiriendo que los condicionantes de la HRB son distintos según la edad³¹.

Probablemente, estas alteraciones funcionales tienen una base genética. Así, los SNP del gen CTLA-4 del cromosoma 2q33 se han asociado con aumento de IgE, asma y pérdida de función pulmonar pero no con HRB³². Sin embargo, el aumento de la HRB materna fue el único factor predictivo para el riesgo de desarrollar asma no atópica en sus descendientes³³. Además, la asociación del promotor (-1111) de la IL-13 (relacionado con la HRB) y del SNP S478P de la IL-4-RA incrementa en 5 veces el riesgo de desarrollar asma³⁴.

Factores ambientales

La hipótesis de Barker (1992) postula que en el útero se genera un programa que predetermina las adaptaciones fisiológicas y metabólicas posnatales con relación a las agresiones ambientales y nutricionales al feto. La epigenética estudia los cambios hereditarios en la expresión genética generados por complejas interacciones gen-ambiente y que ocurren sin alterar directamente la secuencia del ADN. Estos cambios epigenéticos son prenatales o precoces tras el nacimiento. Se ha sugerido la posibilidad de que cambios epigenéticos tardíos puedan desprogramar patologías como el asma.

Alimentación

La vitamina D tiene una acción dual sobre el equilibrio Th1/Th2 dependiendo de la exposición pre o posnatal, e induce las células Treg y la síntesis de IL-10³⁵. Dos estudios poblacionales sugieren una relación inversa entre la ingesta de vitamina D en el embarazo y la prevalencia de sibilancias de los tres a los cinco años, pero no se determinó la vitamina D sérica. Sin embargo, en otro estudio los niveles altos de vitamina D en el final del embarazo aumentaron el riesgo de asma a los nueve años, aunque el 60% de los niños dejaron el seguimiento³⁶. También la menor ingesta de vitamina E durante el embarazo en algunas zonas podría explicar un tercio del incremento de casos de asma.

La exposición al humo de tabaco

La exposición al humo de tabaco (EHT) puede modificar el ADN y algunas proteínas. Incluso se han descrito efectos transgeneracionales de la EHT. Así, niños sin EHT pre o posnatal tuvieron mayor riesgo de asma, generado por la EHT intraútero de las propias madres, pues la abuela fumó durante su embarazo³⁷.

La EHT prenatal se asocia a sibilancias transitorias, bronquiolitis grave, asma, infecciones respiratorias recurrentes, pérdida de función pulmonar, etc. Además, altera la distancia entre anclajes alveolares y genera aumento de la pared bronquial, de la *compliance* y disminución del retroceso elástico. El mecanismo parece relacionado con trastornos inducidos en los sistemas antioxidantes que minimizan las reservas de glutatión S-transferasa (GST) y aumentan el estrés oxidativo (nivel de isoprostanos en sangre de cordón), y también en relación con una menor producción de citocinas en los trofoblastos de la placenta.

La GST se encarga de la detoxificación de radicales del oxígeno responsables de la formación de peroxinitrito. Así, los niños asmáticos cuya madre presenta el genotipo GSTP1 Val105/Val105 o Ala114/Val114 tienen significativamente una mejor función pulmonar, independientemente de la EHT materna y global, del estado alérgico de madre e hijo y del genotipo paterno³⁸. Por el contrario, los efectos de la EHT son mayores en los chicos con ausencia de gen de la GSTM1 y/o T1, presentando una mayor prevalencia de sibilan-

cias pasadas y/o de asma reciente, existiendo asociación entre el descenso de función pulmonar y la ausencia del alelo GSTT1. Todos estos efectos pueden estar mediados por citocinas puesto que la EHT prenatal se asocia a una concentración baja de IFN- γ y de IL-4 en sangre de cordón y a un mayor riesgo de sibilancias a los seis años³⁹.

La EHT posnatal se correlaciona inversamente con la producción de IFN- γ a los 11 años, independientemente de si la madre es o no fumadora. La EHT no afecta a la producción de IL-4⁴⁰, pero aumenta la HRB, el cisteinil-leucotrieno E4 en orina y el riesgo alérgico al interferir en la respuesta Th1 y afectar a la actividad de los TLR para activar las células Treg que suprimen la respuesta Th2. Además, la EHT se asocia con mayor consumo de salbutamol y con mejor respuesta a montelukast⁴¹.

Lactancia materna

La lactancia materna (LM) exclusiva durante cuatro meses tiene un cierto efecto protector sobre el desarrollo de asma, probablemente relacionado con una menor incidencia de bronquiolitis y con la dosis total de TGF- β 1 (duración de la LM y de la concentración de TGF- β 1 en la leche). La dosis de TGF- β 1 se asoció inversamente con la prevalencia de sibilancias al año de vida⁴². Sin embargo, la paradoja es que la LM se asoció con aumento del riesgo de asma a los seis años en los hijos atópicos de madre asmática. Y a mayor duración de la LM, mejor es la función pulmonar a los 11 y 16 años, pero si la madre es asmática, a mayor duración de la LM peor es la función pulmonar en el hijo⁴³.

Polución ambiental

Los humanos no son alérgicos a la polución ambiental, pero los gases contaminantes y las partículas de tamaño menor de 2,5 μ m (PM_{2,5}) lesionan el epitelio y aumentan la respuesta alérgica en el sujeto predispuesto.

Las partículas contaminantes generan un infiltrado neutrofílico, de células B y de macrófagos y de IL-8. Tras la inhalación conjunta con alérgeno, el aumento de la IgE local es veinte veces mayor que en la provocación con el alérgeno aislado. La polución inhibe la producción de IL-10 y TGF- β , y tiene efecto sinérgico con la endotoxina sobre la producción de óxido nítrico y de peroxinitrito.

Existe una susceptibilidad genética frente a la polución basada en la capacidad antioxidante. Así, la protección de suplementos de vitaminas C y E sobre la pérdida de función pulmonar inducida por la exposición a altos niveles de ozono ambiental sólo se observó en los niños asmáticos que tenían ausencia del alelo GSTM1. Y en México, una concentración alta y mantenida de PM_{2,5} se asoció con aumento del óxido nítrico exhalado en escolares asmáticos y pérdida de función pulmonar en asmáticos y en no asmáticos⁴⁴. En niños con predisposición genética para asma, el registro de sibilantes se relacionó con la concentración ambiental de PM₁₀, óxidos de nitrógeno y CO en menores de 12 meses, con un retraso de tres a cuatro días entre la exposición y la clínica⁴⁵.

Los productos de limpieza del hogar son otro contaminante. Su exposición en el embarazo se asoció a sibilancias persistentes y déficit funcional en los niños no atópicos, ya sea por un efecto pre o posnatal, y en contra de la hipótesis de la higiene⁴⁶.

Infecciones

Los neumovirus pueden intervenir en el inicio, persistencia y exacerbación del asma. Pero también las bacterias *Mycoplasma* y *Chlamydomphila pneumoniae* han sido implicadas en esta génesis.

Maduración del sistema inmunológico y asma

¿El IFN- γ es uno de los engranajes más accesibles?

Los IFN tienen actividad antitumoral, antiinfecciosa, inmunomoduladora y de comunicación entre la inmunidad innata y adaptativa. Se conocen tres tipos y varios subtipos: I (α , β ,...), II (γ) y III ($\lambda 1$, 2, 3). El déficit de IFN- γ en los primeros meses de vida hace vulnerable al lactante, pero la exposición microbiana perinatal favorece la maduración inmunitaria al interactuar con los receptores CD14 y TLR generando una respuesta Th1 y producción de IFN- γ ⁴⁷.

El gen del IFN- γ se localiza en el cromosoma 12, y se ha observado una asociación entre asma y el SNP rs1861494 A/G del gen del IFN- γ , sugiriendo que este SNP modula la patogénesis del asma al regular el nivel de IFN- γ . Además, el IFN- γ disminuye la expresión del ARNm del gen ADAM33 (gen relacionado con el remodelamiento) en el músculo liso bronquial⁴⁸.

En 1997, se observó que los preescolares con sibilancias recurrentes no atópicas tenían una menor respuesta del IFN- γ en las células T periféricas comparados con los sibilantes atópicos y los niños sanos. Además, los sibilantes atópicos tenían un aumento de la producción de IL-4⁴⁹. La cuestión era saber si el déficit era previo a la enfermedad o era consecuencia de la misma, y por cuánto se prolongaba.

En lactantes, la menor síntesis de IFN- γ por las células mononucleares de sangre de cordón en respuesta a la fitohemaglutinina se asoció a la EHT, bronquiolitis grave y atopía posterior. Y el déficit a los tres meses fue predictivo de sibilancias a los 12 meses. Asimismo, el déficit a los nueve meses aumentó significativamente el riesgo de sibilancias desde el segundo al decimotercer año. Este riesgo se observó en los sibilantes antes de los seis años y en los sibilantes antes y después de los seis años, pero no en los sibilantes que sólo ocurrieron después de los seis años. Y si coexiste un bajo nivel de CD14 soluble el riesgo es mayor. Los autores sugieren que la susceptibilidad inmune para asma se establece precozmente y que puede ser prevista⁵⁰.

Este déficit de IFN- γ es concomitante a la presencia de sibilancias y precede a cualquier demostración de alergia cutánea o sérica, lo que sugiere que el responsable de las sibilancias a esta edad no es la reacción mediada por IgE⁵¹. Aunque, el déficit de IFN- γ puede facilitar un impacto alérgico precoz.

En sujetos normales, el balance Th1/Th2 se normaliza progresivamente hacia el tercer año de vida, pero en los niños que se sensibilizarán frente a Ag relacionados con el asma existe un retraso en la maduración de la respuesta del IFN- γ . Así, en el asma persistente, la producción de IFN- γ que estaba disminuida inicialmente se normalizó al remitir el asma. En cambio, la producción de IL-5 y de IL-13 se mantuvo elevada en el asma activa y en el asma en remisión. Esto sugirió que la normalización de la producción de IFN- γ era un factor importante para la resolución de la enfermedad y que la producción de IL-5 e IL-13 sólo reflejaba la atopía persistente. Además, en el asma atópica sintomática del adulto, la respuesta del IFN- γ fue normal frente a fitohemaglutinina, pero seguía siendo deficitaria al incubar sangre periférica con Dep 1⁵².

El binomio rinovirus-IFN

Las sibilancias recurrentes o prolongadas de los niños se deben a infecciones respiratorias de repetición y no a una infección persistente por una cepa determinada⁵³. Y más del 60% de los aislamientos positivos de virus durante las exacerbaciones asmáticas en niños corresponden a rinovirus (RV).

En un estudio se vio que el riesgo de asma a los seis años aumentó tanto por presentar sibilancias inducidas por RV como por la sensibilización a neuroalérgenos al año de edad. Pero, las

sibilancias por RV a los tres años o el ingreso por sibilancias y RV se asociaron con asma a los seis años más intensamente que la sensibilización a neumoaérgenos^{54,55}. Todo ello sugiere que existen diferencias en la respuesta frente al RV entre asmáticos y no asmáticos. Así, al incubar células epiteliales bronquiales humanas con RV se observó mayor replicación vírica y menor producción de IFN- β en los asmáticos, pero la replicación viral disminuyó tras añadir IFN- β al cultivo. Este déficit de IFN- β fue independiente del tratamiento del asma. También se observó déficit de producción del tipo III IFN- λ en el epitelio bronquial, y una correlación inversa entre los síntomas de asma y el nivel en esputo del ARNm de la subclase de IFN- λ 1 (pero no IFN- λ 2/3), lo que sugiere un papel inmunoprotector para el IFN- λ 1⁵⁶.

Además, en estudios realizados en LBA en asmáticos atópicos, se demostró que el RV induce aumento de los CD4+ y CD8+, y de las IL-4/5/13, junto a una deficiente producción de IL-12, IFN- γ e IL-10. Todo ello relacionado con la gravedad clínico-funcional, con la carga viral y con la inflamación neutrofílica y eosinofílica bronquial⁵⁷.

El déficit de IFN implica menor apoptosis de las células infectadas por el RV, aumento de la replicación vírica con mayor necrosis celular e inflamación mediada por el TNF, y junto a la inflamación persistente generada por la agresión ambiental (contaminación y alergia) se cierra el círculo de la exacerbación asmática⁵⁸. Se desconoce si este déficit de IFN in situ es causa del asma o consecuencia del mismo, ni cuándo se inicia, por lo que los futuros estudios deberán incluir niños. Además, es posible que el perfil Th2 predominante en la atopia sea el resultado de una activación errónea y apoptosis de las células Th1 altamente productoras de IFN- γ ⁵⁹ y/o que las CD produzcan menos IFN vía TLR⁶⁰.

Un hilo para deshacer este ovillo son los supresores de señales de citocinas (SOCS). Al activarse los TLR se producen IFN. Éstos se unen a receptores específicos que controlan la expresión de genes proinflamatorios. Para que la respuesta inflamatoria no sea excesiva, los SOCS modulan a la baja la producción de IFN. En concreto, el SOCS1 es una proteína reguladora de la respuesta antivírica e inhibidora de la señal del IFN tipo I. En asmáticos, se conocen 13 SNP del SOCS1, y dos de ellos (-1478CA<del y -3969C>T) se asocian a asma y asma grave, respectivamente⁶¹. Además, al transferir genes (299Gly y 399Ile) que codifican los TLR a células epiteliales bronquiales humanas, se observó que se inducía una respuesta anómala en las células epiteliales, y producían menos IFN, IL-8, IL-10 y TNF tras incubarlas con VRS. Es decir, se comprometió la primera línea defensiva frente al VRS⁶².

El músculo liso bronquial del asmático enfrentado a RV produce gran cantidad de IL-6 e IL-8, que inducen quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos⁶³. Además, se genera cisteinil-leucotrieno D4 que aumenta el TGF- β 1 favoreciendo el remodelamiento y la proliferación muscular⁶⁴. Este último paso puede ser bloqueado por el IFN- γ ⁶⁵.

Asma atópica y asma no atópica

Los determinantes del aumento de los sibilantes observado en los últimos 20 años afectan por igual a todas las formas de sibilancias. Y puesto que la alergia es un factor de persistencia del asma, es fácil presuponer que existe una relación causa-efecto en el lactante atópico con sibilancias recurrentes. Sin embargo:

- Existe una predisposición genética al asma: hay personas atópicas que tras exposiciones mínimas desarrollan asma, y otros con exposiciones máximas no tienen síntomas. En la isla Tristán da Cunha existe una gran prevalencia de asma, y a pesar de que los gatos fueron exterminados hace muchos años, aún el 12% de la población nacida tras esta circunstancia está sensibilizada al gato tras la exposición a ínfimas concentraciones de alérgeno.
- La exposición precoz no se relaciona con el asma: el asma, las sibilancias y la HRB se asociaron a la sensibilización a alérgenos de interior, pero no con la exposición precoz

a estos alérgenos. Por tanto, la inducción de sensibilización alérgica y el inicio de asma se determinan por distintos mecanismos.

- La relación dosis-respuesta no es lineal. Es distinta para cada sujeto y alérgeno. Además, la reducción controlada del impacto de los ácaros disminuyó significativamente la gravedad tanto del asma atópica como del asma no atópica en niños⁶⁶.
- La edad es determinante: si la exposición fuese la causa principal de las sibilancias del niño sensibilizado, la edad del debut de la sensibilización no importaría. Pero los sensibilizados antes de los ocho años frente a ácaros tienen mucho más riesgo de asma e HRB que los sensibilizados a partir de los ocho años. Y éstos, similar a los nunca sensibilizados. Además, iniciar la guardería entre los seis y doce meses tiene efecto protector para sibilancias persistentes, pero acudir en los seis primeros meses se asocia con mayor riesgo de atopía⁶⁷.

Aceptado lo anterior, las sibilancias del lactante atópico no se deberían a la relación causa-dosis-efecto entre exposición a neumoaérgeno y síntomas, sino la combinación de factores genéticos y ambientales que alteran las vías aéreas y la respuesta inmunológica.

Los virus desencadenan sibilancias en algunos niños atópicos y no atópicos. Los grupos son indistinguibles clínicamente y ambos presentan una baja respuesta del IFN- γ en sangre periférica frente a estímulos inespecíficos en los primeros años de vida. Este déficit puede persistir en niños con sibilancias no atópicas inducidas por virus⁶⁸, pero el déficit frente a estímulos específicos (ácaros) también se prolonga en el asma atópica sintomática⁵².

La heterogeneidad del asma quedó patente al valorar la respuesta a neumoaérgenos y su relación con los fenotipos clínicos en una serie de 172 niños. El asma y la atopía se asociaron con respuesta Th2, pero la IgE no permitió discriminar atópicos de no atópicos. Y además, en el subgrupo con mayor producción de IFN- γ , este aumento se asoció con la mayor HRB y el mayor tamaño de la respuesta en el *prick-test*⁶⁹. Ello confirmó el predominio de la respuesta Th2 en los atópicos, pero remarcó la heterogeneidad de la respuesta inmunológica, y sugirió que los mecanismos Th2 precisan otros cofactores, como el IFN- γ , para explicar la persistencia del asma y el desarrollo de HRB. Además, los autores plantearon que los datos inmunológicos en sangre pueden diferir de los datos en las vías aéreas.

Otros estudios remarcaban que el patrón de respuesta Th1/Th2 no es suficiente para explicar la atopía. Así, en Alemania del Este, el patrón tiene una respuesta preferentemente Th0 (coproducción de IFN y de IL-4/5) incluso en atópicos, pero el patrón en atópicos de Alemania del Oeste es Th2⁷⁰. Además, los alérgicos en su respuesta frente Ag bacterianos producen más IgE e IgG4 comparado con la casi exclusiva respuesta de IgG1 de los no atópicos⁷¹. Y los niños con títulos altos de IgE sólo tienen el doble de riesgo de desarrollar asma que los que tienen 100 veces menor nivel.

La relación Th1/Th2 no es antagonista una vez consolidada la memoria inmunológica. Algunos autores sugieren un papel dual para el IFN- γ en la patogénesis del asma: mediador de la inflamación aguda y crónica y contrarregulador de la respuesta Th2⁷². En una serie de asma fatal del adulto con aislamiento de virus en cinco de los siete casos, se demostró aumento de IFN- γ de origen CD8+⁷³. Ésta es una firma funcional de las células T que se observa en la monitorización inmunológica de enfermedades infecciosas por virus y sugiere persistencia viral o reexposición con alta carga antigénica⁷⁴.

RESUMEN

Las complejas interacciones pre y posnatales entre la exposición ambiental y la predisposición genética para asma y atopía generan las distintas respuestas de desarrollo broncopul-

monar e inmunológico que condicionan la aparición de los diferentes fenotipos de sibilancias (figura 1). Los virus respiratorios inducen sibilancias sólo en los niños genéticamente predispuestos. Los mayores condicionantes de las sibilancias transitorias son el déficit funcional, la EHT y la baja respuesta del IFN- γ .

El retraso en la normalización de la respuesta del IFN- γ puede favorecer la persistencia de sibilancias inducidas por virus, polución, etc. Esos agentes interfieren con la UTEM y generan inflamación e HRB (sibilancias no atópicas). Además, en el niño predispuesto para atopia, el déficit de IFN- γ y el ambiente nocivo favorecen sinérgicamente la sensibilización precoz con mínimo umbral de exposición, amplificando la inflamación (sibilancias atópicas persistentes). La respuesta Th2 puede facilitar posteriores sensibilizaciones tras la exposición a mayores concentraciones de uno o múltiples alérgenos (alergia estacional).

Por tanto, la estructura bronquial sería el "terreno genéticamente predispuesto" en el que un proceso inflamatorio o "semilla genéticamente predispuesta" toma raíz y crece de una u otra forma –distintos fenotipos–, dependiendo de la influencia pre y posnatal de factores ambientales o "abonos".

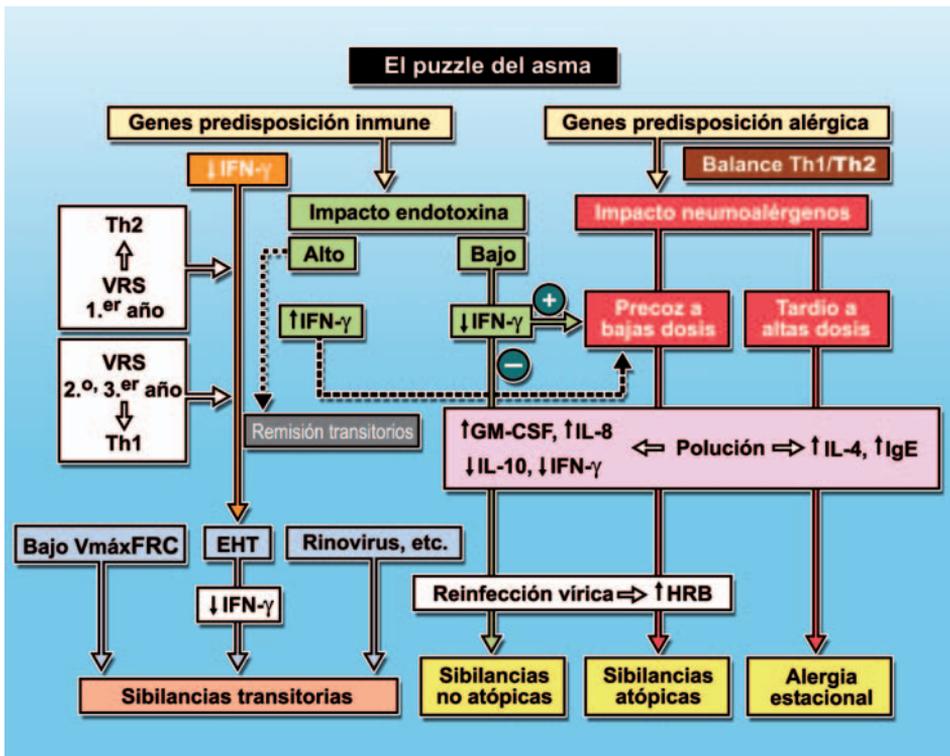


Figura 1. La interacción entre la inmadurez de la producción de IFN- γ y la predisposición alérgica, junto a la respuesta individual genéticamente determinada frente a la agresión del medio ambiente (virus, endotoxina, polución, etc.), condicionan los fenotipos de sibilancias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 872-97.
2. A plea to abandon asthma as a disease concept. *The Lancet*. 2006; 368: 705.
3. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J*. 2008; 32: 585-92.
4. Loardan JL, Hellewell PG. Citocinas, quimiocinas y moléculas de adherencia. En: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. *Alergia*. 2.^a ed. Madrid: Harcourt. 2002. p. 283-302.
5. Lambrecht BN, van Rijt LS. Infections and asthma pathogenesis: a critical role for dendritic cells? *Novartis Found Symp*. 2006; 279: 187-200.
6. Gon Y. Toll-like receptors and airway inflammation. *Allergol Int*. 2008; 57: 33-7.
7. Remoli ME, Gafa V, Giacomini E, Severa M, Lande R, Coccia E. IFN- β modulates the response to TLR stimulation in human DC: Involvement of IFN regulatory factor-1 (IRF-1) in IL-27 gene expression. *Eur J Immunol*. 2007; 37: 3499-508.
8. Larché M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest*. 2007; 132: 1007-14.
9. Galli S, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008; 454: 445-54.
10. Gibson PG. Use of induced sputum to examine airway inflammation in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: S100-1.
11. Stevenson E, Turner G, Heaney L, Schock B, Taylor R, Gallagher T, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 1997; 27: 1027-35.
12. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1533-40.
13. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche I, Benoist M, Fournet JC, Scheinmann P, et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest*. 2002; 122: 791-7.
14. Heier I, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Kajosaari M, Turpeinen M. Bronchial response pattern of antigen presenting cells and regulatory T cells in children less than 2 years of age. *Thorax*. 2008; 63: 703-9.
15. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg P, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 722-7.
16. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 858-64.
17. Turato G, Barbato A, Baraldo S, Zanin ME, Bazzan E, Lokar-Oliani K, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 476-82.
18. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259-60.
19. Holgate ST, Davies DE, Powell RM, Howarth PH, Haitchi HM, Holloway JW. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. *Eur Respir J*. 2007; 29: 793-803.
20. Torrent M, Sunyer J, García R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 446-53.
21. Tovey ER, Almquist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 114-8.
22. Hugg TT, Jaakkola M, Ruotsalainen R, Pushkarev V, Jaakkola J. Exposure to animals and the risk of allergic asthma: a population-based cross-sectional study in Finnish and Russian children. *Environmental Health*. 2008; 7: 28.
23. Kapitein B, Hoekstra MO, Nijhuis EH, Hijnen D, Arets HG, Kimpen JL, et al. Gene expression in CD4+ T cells reflects heterogeneity in infant wheezing phenotypes. *Eur Respir J*. 2008; 32(5): 1203-12.
24. Guerra S, Martínez FD. Asthma genetics: from linear to multifactorial approaches. *Annu Rev Med*. 2008; 59: 327-41.
25. Simpson A, John SL, Jury F, Niven R, Woodcock A, William E, et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease. An interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 386-92.

26. Vercelli D. Learning from discrepancies: CD14 polymorphisms, atopy and the endotoxin switch. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 153-5.
27. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR, et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1140-7.
28. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan W. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995; 332: 133-8.
29. 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-yr-old children. *Eur Respir J*. 2003; 21: 834-41.
30. 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.
31. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Le Souëf PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 37-42.
32. Munthe-Kaas MC, Carlsen K, Helms PJ, Gerritsen J, Whyte M, Feijen M, et al. CTLA-4 polymorphisms in allergy and asthma and the TH1/TH2 paradigm. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 280-7.
33. Ozdemir C, Ceyhan BB, Yazı D, Eifan AO, Yesil O, Bahceciler NN, et al. Non-atopic asthma in children is related to maternal bronchial hyperreactivity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 248-54.
34. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet*. 2002; 70: 230-6.
35. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1031-5.
36. Gale CR, Robinson SM, Harvey N, Javaid M, Jiang N, Martyn C, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62: 68-77.
37. Li F, Langholz B, Salam MT, Gillilan FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest*. 2005; 127: 1232-41.
38. Carroll WD, Lenney W, Chile F, Strange RC, Jones PW, Fryer AA. Maternal glutathione S-transferase GSTP1 genotype is a specific predictor of phenotype in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 32-9.
39. Macaubas C, de Klerk NH, Holt BJ, Wee C, Kendall G, Firth M, et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *Lancet*. 2003; 362: 1192-7.
40. Tebow G, Sherrill DL, Lohman IC, Stern DA, Wright AL, Martinez FD, et al. Effects of parental smoking on interferon gamma production in children. *Pediatrics*. 2008; 121: e1563-9.
41. Rabinovitch N, Strand M, Stuhlman K, Gelfand EW. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1365-71.
42. Oddy WH, Halonen M, Martínez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al. TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 723-8.
43. Guilbert T, Stern D, Morgan WJ, Martínez FD, Wright AL. Effect of breastfeeding on lung function in childhood and modulation by maternal asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 843-8.
44. Barraza-Villarreal A, Sunyer J, Hernández L, Escamilla MC, Sienna JJ, Ramírez M, et al. Air pollution, airway inflammation, and lung function in a cohort study of Mexico city schoolchildren. *Environ Health Perspec*. 2008; 116: 832-8.
45. Andersen ZJ, Loft S, Ketzel M, Stage M, Scheike T, Hermansen MN, et al. Ambient air pollution triggers wheezing symptoms in infants. *Thorax*. 2008; 63: 710-6.
46. Henderson J, Sherriff A, Farrow A, Ayres JG. Household chemicals, persistent wheezing and lung function: effect modification by atopy? *Eur Respir J*. 2008; 31: 547-54.
47. Roponen M, Hyvarinen A, Hirvonen M, Keski-Nisula L, Pekkanen J. Change in IFN-g-producing capacity in early life and exposure to environmental microbes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 1048-52.
48. Ito I, Laporte JD, Fiset PO, Asai K, Yamauchi Y, Martín JG, et al. Downregulation of a disintegrin and metalloproteinase 33 by IFN- γ in human airway smooth muscle cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 89-97.
49. Koning H, Neijens HJ, Baert MR, Oranje AP. T cell subsets and cytokines in allergic and non allergic children. I. Analysis of IL-4, IFN- γ and IL-13 mRNA expression and protein production. *Cytokine*. 1997; 8: 305-15.

50. Stern DA, Guerra S, Halonen M, Wright A, Martínez FD. Low IFN- γ production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 835-41.
51. Immunology of wheezing disorder in infants and preschool children. En: Martínez F, Godfrey S. *Wheezing disorders in the preschool child.* London: Martin Dunitz. 2003. p. 31-45.
52. Smart JM, Horak E, Kemp AS, Robertson CF, Tang ML. Polyclonal and allergen-induced cytokine responses in adults with asthma: resolution of asthma is associated with normalization of IFN- γ responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 450-6.
53. Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske R, Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J.* 2008; 32: 314-20.
54. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(7): 667-72.
55. 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.
56. Edwards MR, Johnston SL. Deficient interferon in virus-induced asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38(9): 1416-8.
57. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Kebadze T, et al. Rhinovirus induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(36): 13562-7.
58. Xatzipsalti M, Psarros F, Konstantinou G, Gaga M, Gourgiotis D, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 466-72.
59. Akkoc T, de Koning PJ, Rückert B, Barlan I, Akdis M, Akdis CA. Increased activation-induced cell death of high IFN-gamma-producing T(H)1 cells as a mechanism of T(H)2 predominance in atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 652-658e1.
60. Tversky JR, Le TV, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Schroeder JT. Human blood dendritic cells from allergic subjects have impaired capacity to produce interferon-alpha via Toll-like receptor 9. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 781-8.
61. Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, et al. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007; 36: 491-6.
62. Tulic MK, Hurrelbrink RJ, Prêle CM, Laing IA, Upham JW, Le Souef P, et al. TLR4 polymorphisms mediate impaired responses to respiratory syncytial virus and lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2007; 179: 132-40.
63. Oliver BG, Johnston SL, Baraket M, Burgess JK, King NJ, Roth M, et al. Increased proinflammatory responses from asthmatic human airway smooth muscle cells in response to rhinovirus infection. *Respir Res.* 2006; 7: 71.
64. Bossé Y, Thompson C, McMahon S, Dubois CM, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Leukotriene D4-induced, epithelial cell-derived transforming growth factor beta1 in human bronchial smooth muscle cell proliferation. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 113-21.
65. Wen FQ, Liu X, Kobayashi T, Abe S, Fang Q, Kohyama T, et al. Interferon- γ Inhibits Transforming Growth Factor- β Production in Human Airway Epithelial Cells by Targeting Smads. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 30: 816-22.
66. Nishioka K, Saito A, Akiyama K, Yasueda H. Effect of home environment control on children with atopic or non-atopic asthma. *Allergol Int.* 2006; 55: 141-8.
67. Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: A population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 500-6.
68. Leech SC, Price JF, Holmes BJ, Kemeny DM. Nonatopic wheezy children have reduced interferon-gamma. *Allergy.* 2000; 55: 74-8.
69. Heaton T, Rowe J, Turner S, Aalberse RC, de Klerk N, Suriyaarachchi D, et al. An immunoepidemiological approach to asthma: identification of in-vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet.* 2005; 365: 142-49.
70. Renz H, von Mutius E, Illi S, Wolkers F, Hirsch T, Weiland SK. TH1/TH2 immune response profiles differ between atopic children in eastern and western Germany. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 388-42.

71. Hales BJ, Pearce LJ, Kusel MM, Holt PG, Sly PD, Thomas WR. Differences in the antibody response to a mucosal bacterial antigen between allergic and non-allergic subjects. Smoke-free legislation reduces exposure in children. *Thorax*. 2008; 63; 221-7.
72. Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 224-30.
73. O'Sullivan S, Cormican L, Faul JL, Ichinohe S, Johnston SL, Burke CM, et al. Activated, cytotoxic CD8+ lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 560-4.
74. Pantaleo G, Harari A. Functional signatures in anti viral T-cell immunity for monitoring virus-associated diseases. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 417-23.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS SIBILANCIAS EN EL LACTANTE

JOSÉ RAMÓN VILLA ASENSI

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas con los que el pediatra se tiene que enfrentar con frecuencia es un lactante con episodios recurrentes de sibilancias. Casi la tercera parte de los niños menores de dos años tienen en algún momento sibilancias, generalmente durante una infección viral, y muchos de ellos tendrán al menos una recurrencia¹. En muchos casos estas recurrencias serán frecuentes y en ocasiones, difíciles de manejar. En un estudio de prevalencia de síntomas respiratorios de 7.251 niños de uno a cinco años de edad, el 32% presentaba síntomas recurrentes de tos, sibilancias o disnea². Aunque la mayoría de los lactantes con sibilancias recurrentes tienen una enfermedad transitoria que se resuelve espontáneamente durante los primeros años de la vida, un porcentaje no desdeñable de ellos tendrá asma que se puede prolongar durante toda la vida. Las sibilancias recurrentes de los primeros años de la vida son un conjunto heterogéneo de alteraciones con distintos mecanismos fisiopatológicos, pero con una expresión común en forma de obstrucción recurrente de la vía aérea. Esta marcada heterogeneidad es la responsable de la variabilidad clínica que dificulta poder predecir, en un paciente concreto, cuál va a ser la respuesta al tratamiento y la evolución a largo plazo. Indudablemente, las sibilancias recurrentes producen una disminución de la calidad de vida en los niños que las sufren y en sus padres³. El objetivo del pediatra ante un lactante con sibilancias es, en primer lugar, identificar si puede tener o no una patología de base que sea la causa de sus síntomas y, por tanto, solicitar una valoración por el neumólogo infantil; en segundo lugar, determinar si su paciente podría beneficiarse de un tratamiento antiasmático, y por último establecer qué tratamiento puede ayudar más a ese niño y evitar los tratamientos ineficaces.

El principal problema lo plantea el que las sibilancias son síntomas muy inespecíficos que aparecen tanto en un niño con una infección viral banal como en un niño con una enfermedad respiratoria grave como una fibrosis quística o una malformación congénita broncopulmonar o un anillo vascular. Esto va a hacer que sea un gran reto realizar un diagnóstico correcto y un manejo adecuado de este tipo de pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LACTANTE CON SIBILANCIAS RECURRENTES

Los tres síntomas que con mayor frecuencia relatan los padres de un niño con patología respiratoria son: los ruidos al respirar, la tos y los episodios de dificultad respiratoria. Como se puede ver, son síntomas muy inespecíficos que pueden aparecer en muchos cuadros diferentes. Uno de los problemas a los que están habituados los pediatras es que a la hora de realizar la historia clínica deben basarse en aquello que les relata el padre o la madre y que no pocas veces no coincide con lo que dice el otro progenitor. Es muy difícil saber qué es lo que los padres entienden por respiración ruidosa cuando cuentan los síntomas de su hijo⁴. El término “sibilancias” no es conocido por la población y no significa lo mismo para todo el mundo⁵. Existen pocas palabras en castellano para describir las características de una respiración ruidosa, y en general son términos poco precisos y que con frecuencia llevan a confusión. La existencia de ruidos respiratorios es muy frecuente en los lactantes. Hay muchas razones para que un niño tenga ruidos al respirar, las vías aéreas superiores son pequeñas, el tejido adenoamigdalario es grande y ocupa gran parte de este espacio, y los niños tienen con mucha frecuencia infecciones respiratorias virales con gran producción de moco; el ruido del aire al pasar por las vías superiores se transmite al tórax simulando la existencia de sibilancias. Existe una gran disparidad a la hora de interpretar los ruidos respiratorios, entre los distintos padres e incluso entre diversos médicos.

No existe una traducción exacta en castellano para el término anglosajón “*wheeze*”, distintos diccionarios lo traducen como “resuello”, “jadeo”, “respiración sibilante” o “respiración dificultosa”. Como se puede ver este término conlleva dos aspectos, uno sonoro de respiración ruidosa y otro de dificultad respiratoria, resuello o jadeo. No existe una palabra castellana que englobe los dos conceptos, por lo que tenemos que definir ambos aspectos por separado. Incluso los padres británicos con niños con sibilancias, cuando se les pregunta qué entienden por “*wheeze*” responden de formas muy diferentes, y si se les hace definir los síntomas de su hijo en Urgencias durante un episodio respiratorio su apreciación difiere con frecuencia de la del médico que atiende al niño con una concordancia de sólo el 45%⁶. En un estudio en el que se mostraban vídeos con niños con sibilancias a padres entrenados para reconocerlas sólo acertaban los casos más obvios y fallaban en el 32% de los casos más leves⁷.

Las sibilancias pueden definirse como “el ruido musical agudo audible con o sin fonendoscopia”, ocasionado por el flujo aéreo turbulento que se produce cuando las zonas marginales del flujo forman remolinos al chocar con la mucosa inflamada, edematosa, que impide su circulación en líneas paralelas (flujo laminar normal silente). Cuando la velocidad del flujo es más alta y el calibre del tubo es menor (bronquios periféricos), la turbulencia del flujo se traduce por un ruido más agudo: las sibilancias. Si esto ocurre cuando la velocidad del flujo es menor, en zonas en que el calibre de la vía aérea es mayor, la turbulencia da lugar a un ruido musical más grave: los roncus. Cuando además se movilizan secreciones, tienen lugar los estertores (de gruesas, medianas o pequeñas burbujas). En el lactante y niño menor de 2-3 años, el calibre de los bronquios es menor y, por ello, habitualmente los obstáculos al flujo aéreo se traducen predominantemente por sibilancias. No obstante, también en muchas ocasiones se acompañan de estertores debido a la frecuencia de la patología infla-

matoria y a la dificultad de expectorar a esta edad. Las propiedades acústicas de los dos ruidos más comúnmente oídos en los lactantes con patología respiratoria, sibilancias y estertores, son muy distintas; las sibilancias se caracterizan por una onda sinusoidal con uno o más picos mientras que los estertores producen una onda irregular no sinusoidal con picos difusos y con una intensidad aumentada⁸.

Los términos comunes más utilizados por los padres para definir los dos tipos principales de ruidos respiratorios en niños pequeños son “pitos”, para referirse a las sibilancias, y “hervor de pecho” u “olla”, para referirse a los estertores de gruesas burbujas producidos por las secreciones respiratorias⁹. El estridor es un ruido monofónico que puede ser inspiratorio, espiratorio o durante ambas fases de la respiración y que los padres suelen definir como “ronquido” o más bien no saben definirlo. Muchas veces es útil que el médico haga los diversos ruidos para que los padres identifiquen cuál es el que tiene su hijo. Muchos padres responden que sí a la pregunta de si su hijo tiene sibilancias o pitos, pero si se les muestra un vídeo con diferentes ruidos o el médico imita dichos ruidos varios de ellos los definirán como “hervor”, “estridor” o “ronquido”¹⁰ lo que conlleva diagnósticos muy diferentes. En el estudio MAAS (*Manchester Asthma and Allergy Study*) siguieron a 454 niños desde el nacimiento hasta los tres años de vida. El 40,9% de los niños tuvo sibilancias referidas por los padres y en el 28,6% éstas fueron confirmadas por un médico. A los tres años se realizó un estudio de función pulmonar mediante pletismografía y se pudo comprobar que no existía diferencia significativa en la resistencia específica (sRaw) entre los niños con sibilancias referidas por los padres pero no confirmadas por el médico y los niños que nunca habían tenido sibilancias, pero sí fue superior en los niños con sibilancias confirmadas por un médico que en los otros dos grupos de pacientes¹¹. Por tanto, debemos prestar más valor a las sibilancias cuando sí han sido confirmadas por un médico que cuando sólo son referidas por los padres.

Otro síntoma muy frecuente, y que en muchas ocasiones no tiene nada que ver con el asma, es la tos. En el asma, la tos suele acompañarse de otros síntomas (disnea, sibilancias, opresión torácica); sin embargo, en un determinado número de niños la tos puede ser la única manifestación. En 1972 Glauser utilizó por primera vez el término “tos como variante de asma”¹² para describir esa tos sin sibilancias como síntoma aislado, que empeoraba por la noche, se asociaba a hiperreactividad bronquial y mejoraba tras el tratamiento con broncodilatadores. Desde entonces el asma se considera la causa más común de aparición de tos persistente en el niño¹³. Un tercio de los niños con tos crónica remitidos a un centro hospitalario son diagnosticados de tos como variante asmática y sólo de uno a dos tercios de ellos desarrollarán posteriormente sibilancias y disnea¹⁴. Actualmente ha surgido la duda sobre la verdadera existencia de la tos como equivalente asmático; los estudios previos fueron realizados en poblaciones seleccionadas de pacientes remitidos al hospital, sin grupo control y sin comparaciones entre el tratamiento broncodilatador y placebo, sin tener en cuenta la tendencia a la resolución espontánea de la tos y lo difícil que resulta una adecuada valoración de su frecuencia e intensidad (subjetividad de los datos aportados por los padres, la escasa repetibilidad de los datos, etc.)¹⁵⁻¹⁷.

Tampoco la dificultad respiratoria es fácil de definir, incluso palabras comunes para definir la disnea como “fatiga”, en Andalucía significa “náuseas”, en Cataluña, “cansancio muscular” y en Castilla, “falta de aire”. Muchas veces los padres no distinguen cuando el niño tiene dificultad para respirar debido a obstrucción nasal por un resfriado o cuando tienen realmente disnea por afectación de las vías respiratorias bajas. Esto hace que muchas veces se sobrevaloren los síntomas de los niños cuando se realiza una historia clínica si no se pregunta con detenimiento.

Los síntomas del asma en el niño pequeño, aunque característicos, son inespecíficos y comunes a otras enfermedades respiratorias. Esta inespecificidad ocasiona que muchos pacientes estén infradiagnosticados y también que, por el contrario, pueda haber una sobres-

timación del diagnóstico en edades en que las sibilancias son muy frecuentes como en los lactantes. Aunque se puede asumir el principio de que “no todo lo que pita es asma”, esta enfermedad es sin duda la causa más frecuente de sibilancias y su prevalencia es tan alta que se podría aceptar que “lo que pita es asma mientras no se demuestre lo contrario”. En los últimos años se ha podido ir comprobando que el asma no es una única enfermedad con límites bien definidos y un comportamiento uniforme sino que, sobre todo en los niños, existen distintos fenotipos que van a conllevar pronósticos diferentes y probablemente diversas respuestas al tratamiento. El problema es que no se tiene forma de definir fácilmente dichos fenotipos, de modo que aunque se sabe que el diagnóstico de asma engloba patologías diferentes no existe hoy día ningún término mejor para definirlos. Sí sería recomendable que cuando se utilice el diagnóstico de asma se intente precisar aspectos como la gravedad, el patrón de comportamiento (episódico o persistente), los factores precipitantes (inducido por virus, ejercicio, alérgico a...) o aspectos fisiológicos (respuesta a broncodilatadores o a agentes broncoconstrictores como metacolina o histamina)¹⁸. Aunque el diagnóstico de asma es eminentemente clínico, siempre que sea posible se debe intentar llegar a un diagnóstico objetivo de la enfermedad mediante pruebas complementarias que valoren la existencia de una obstrucción reversible al flujo aéreo, lo que no es fácil de realizar en niños pequeños. Una guía europea reciente no recomienda el uso del término “asma” en niños preescolares por lo difícil que es su definición¹⁹.

Aspectos de la historia clínica que se deben valorar en el diagnóstico del lactante con sibilancias

Los aspectos clínicos en los que se debe incidir cuando se realiza una historia clínica de un lactante con episodios recurrentes de sibilancias son los siguientes:

- ¿Cuándo comenzaron los primeros síntomas?
- ¿Cuál es el patrón de los episodios?
- ¿Cuál es la intensidad de los episodios?
- ¿Existen rasgos de atopia en el niño o en la familia?
- ¿Es el niño fumador pasivo en la actualidad o durante el embarazo?
- ¿Cuál es la respuesta a los diversos tratamientos?

Con mucha frecuencia el momento de comienzo de los síntomas tiene lugar entre los dos y los cuatro meses, tras una bronquiolitis habitualmente producida por VRS. En ocasiones hay una clara relación temporal con el inicio de la guardería. Otros niños, fundamentalmente los que desarrollarán asma persistente atópica en el futuro, empiezan con síntomas después de los dos años. Si los síntomas comienzan poco después del nacimiento debemos pensar que pueda tratarse de otro tipo de patología, fundamentalmente anomalías congénitas de la vía aérea.

La presentación suele ser episódica y aunque la duración y la gravedad de las crisis son variables, en el lactante típico no son muy prolongadas ni muy graves y no suele haber síntomas en los periodos intercrisis²⁰. La presencia de tos o sibilancias con el llanto, la risa o el ejercicio fuera de las crisis, sugiere el diagnóstico de asma. La forma de presentación del asma es muy variable, fundamentalmente en los niños. Es variable no sólo entre los diversos niños, sino en las distintas épocas de la vida de un niño. En los niños más pequeños es característico que tengan episodios, incluso severos, de disnea generalmente con las infecciones virales y que entre estos episodios estén completamente asintomáticos. Sin embargo, en los niños mayores el asma se parece más al de los adultos, en general tienen menos crisis pero más síntomas entre las crisis (figura 1).

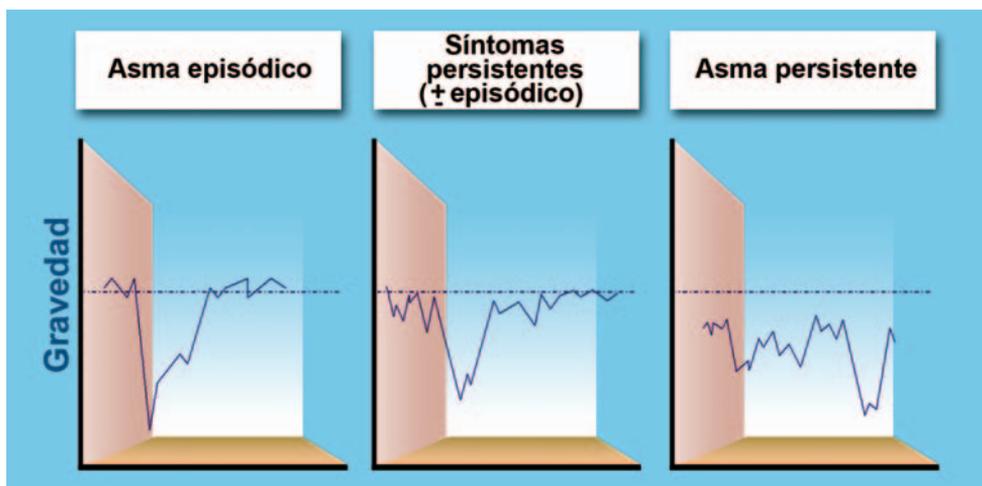


Figura 1. Diferentes patrones del asma en el niño. En el primer caso el paciente tiene crisis importantes de broncoespasmo estando asintomático entre las crisis, el segundo paciente tiene un patrón más persistente de síntomas con algunos episodios de broncoespasmo y el tercero tiene síntomas crónicos sin volver nunca a la normalidad.

El que los ruidos respiratorios mejoren con el tratamiento broncodilatador hace pensar que se tratan de verdaderas sibilancias secundarias, al menos en parte, a constricción del músculo bronquial²¹.

En la tabla I se muestran las preguntas que nos deben hacer sospechar que un niño tenga asma²².

Pruebas complementarias

En el niño con sibilancias recurrentes en el que no se sospeche la presencia de otras patologías diferentes del asma por la historia clínica y la exploración física es necesario realizar un número muy limitado de pruebas complementarias. En los niños con síntomas persistentes y graves está indicado realizar un estudio más extenso, pues no es excepcional encontrar otras patologías diferentes del asma^{23,24}.

TABLA I

Preguntas que deben hacer considerar el diagnóstico de asma⁵⁸

- ¿Ha presentado episodios recurrentes de sibilancias?
- ¿Tiene tos persistente por las noches?
- ¿Tiene tos o sibilancias tras el ejercicio físico?
- ¿Tiene tos, sibilancias u opresión torácica tras la exposición a alérgenos ambientales o contaminantes?
- ¿Tiene catarros “que bajan al pecho” o que duran más de diez días?
- ¿Mejoran sus síntomas con tratamiento antiasmático?

- Radiografía de tórax: existe un consenso entre los especialistas en neumología infantil de que todo niño con patología respiratoria recurrente debe tener al menos una radiografía de tórax que sea normal. Probablemente no sea necesaria en el primer episodio pero sí cuando la clínica es repetida. Si el paciente tiene una radiografía previa que es normal y se puede comprobar, no será necesario repetir el estudio. La radiografía de tórax puede mostrar zonas de atelectasia o de atrapamiento aéreo que nos obligarían a descartar patología bronquial localizada como la existencia de un cuerpo extraño o de alguna compresión bronquial. Los niños con asma suelen tener una radiografía de tórax normal, aunque no es raro encontrar hiperinsuflación pulmonar durante las crisis o en cualquier momento, atelectasias o infiltrados secundarios a tapones de moco. La zona que con más frecuencia se encuentra afectada es el lóbulo medio derecho. En los niños con aspiración de cuerpo extraño se suelen encontrar signos indirectos como atrapamiento localizado; en la mayoría de las ocasiones el cuerpo extraño es radiotransparente. Se debe valorar cuidadosamente el contorno cardiovascular, por ejemplo un arco aórtico derecho debe hacer sospechar un anillo vascular u otra compresión vascular. En cualquier caso no existe evidencia de que la radiografía de tórax ayude en el diagnóstico y tratamiento del preescolar con sibilancias recurrentes²⁵.
- Saturación de oxígeno: hoy día es muy sencillo obtener una medición de saturación de oxígeno mediante pulsioximetría. Los niños con asma o sibilancias recurrentes deben tener una saturación de oxígeno normal excepto en las crisis importantes. Si se encuentra una saturación persistentemente disminuida se deberá descartar cardiopatía o afectación pulmonar parenquimatosa.
- Estudio de función pulmonar y de hiperreactividad bronquial: sería ideal poder objetivar la existencia de una obstrucción reversible al flujo aéreo o de una hiperreactividad bronquial en todo niño en el que se sospeche asma, pero esto no siempre es posible en niños pequeños por la necesidad de una tecnología cara y laboriosa, por lo que en la mayoría de las ocasiones se tendrá que aceptar la existencia de obstrucción bronquial por la clínica de dificultad respiratoria con sibilancias que mejora con broncodilatadores inhalados. Se ha comprobado que la presencia de hiperreactividad bronquial en la época de lactante se relaciona con una menor función pulmonar y un mayor riesgo de padecer asma en la infancia tardía²⁶. El estudio de la función pulmonar y la respuesta broncodilatadora puede ayudar a discriminar entre las causas típicas de sibilancias y otras enfermedades respiratorias²⁷.
- Ionotest: aunque no es imprescindible su realización en todos los niños con patología respiratoria sí es recomendable cuando exista cualquier duda por una evolución tórpida o una asociación con patología digestiva.
- Analítica: pocas veces es necesario realizar estudios analíticos en niños pequeños con sibilancias recurrentes. Se ha comprobado que la existencia de eosinofilia²⁸ o de niveles altos de IgE total²⁹ en el niño pequeño con cuadros recurrentes de broncoespasmo tiene un valor predictivo de continuar con asma. La existencia de una proteína catiónica del eosinófilo elevada en sangre en los primeros años de vida tiene un alto valor predictivo de continuar con sibilancias recurrentes³⁰.
- Pruebas alérgicas: excepcionalmente será necesario realizar pruebas alérgicas en niños pequeños con síntomas respiratorios, pues generalmente serán negativas y si fueran positivas no influirían en el diagnóstico ni tratamiento de los pacientes. La sensibilización al huevo al año de vida es un marcador de sensibilización a neuroalérgenos a los tres años³¹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL LACTANTE CON SIBILANCIAS

Las sibilancias son muy frecuentes durante la primera infancia. En la gran mayoría de los niños son secundarias a una infección viral, ya sea por virus respiratorio sincitial (VRS), sobre todo en los primeros meses de vida, o por otros virus posteriormente. Un pequeño subgrupo de estos niños tiene una base atópica, con antecedentes familiares de asma o con dermatitis atópica, y estas sibilancias son más similares a las que tienen los niños mayores con asma. Afortunadamente la mayoría de los niños con sibilancias tienen un pronóstico excelente e irán mejorando a lo largo de los primeros años de vida y muchos se curarán definitivamente. El principal problema lo plantea el que las sibilancias son síntomas muy inespecíficos y existen enfermedades muy diversas que se manifiestan con sibilancias durante los primeros años de vida y cuya presentación clínica puede ser muy similar en unas y en otras, siendo un gran reto distinguirlas. Tanto el asma como las sibilancias recurrentes durante las infecciones virales son tan frecuentes que muchas veces los pediatras olvidamos que hay otras patologías (tabla II) que pueden presentarse del mismo modo y en muchas ocasiones los niños con estos problemas son diagnosticados muy tarde, lo que les ha hecho recibir medicaciones inapropiadas y no beneficiarse de un tratamiento más específico. Es labor del pediatra y del neumólogo infantil estar alerta para detectar estos niños de forma que puedan ser diagnosticados cuanto antes para poder realizar un tratamiento adecuado.

¿Cuándo sospechar la existencia de patologías infrecuentes en el niño con sibilancias?

Las características de la historia clínica y de la exploración física deben hacer sospechar la posibilidad de que un lactante con cuadros de sibilancias tenga una patología infrecuen-

TABLA II

Patologías que pueden cursar con sibilancias en la primera infancia

Vías aéreas superiores:

- Anomalías congénitas de la región laríngea: laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomatosis laríngea...

Obstrucción de las grandes vías aéreas:

- Anomalías congénitas de la tráquea y bronquios principales: traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial
- Anillos vasculares o membranas laríngeas
- Cuerpo extraño en tráquea o bronquios
- Adenopatías o tumores

Obstrucción de las pequeñas vías aéreas:

- Bronquiolitis viral o bronquiolitis obliterante
- Fibrosis quística
- Displasia broncopulmonar
- Discinesia ciliar primaria

Otras:

- Cardiopatías
- Reflujo gastroesofágico y síndromes espirativos

te como causa de sus manifestaciones respiratorias. Posteriormente, sólo en este grupo de pacientes se realizará una serie de pruebas complementarias para llegar a un diagnóstico concreto.

Historia clínica³²

Edad de inicio de los síntomas

Como se ha visto, las sibilancias son muy infrecuentes durante los primeros dos meses de vida³³. Incluso en los niños con bronquiolitis aguda por debajo de esta edad, las sibilancias y la dificultad respiratoria no suelen ser los síntomas de presentación más frecuentes sino que suelen manifestarse con apnea o con dificultad para la alimentación. Después de los dos meses de edad, la aparición de sibilancias va haciéndose cada vez más frecuente alcanzando un pico entre los cinco y los seis meses de vida³⁴. Después de los seis meses, la incidencia (número de casos nuevos) va disminuyendo y se mantiene relativamente estable durante los primeros 2-3 años de edad³⁵. En un niño con antecedentes de prematuridad, y fundamentalmente si ha requerido tratamiento intensivo y que tiene síntomas respiratorios desde el primer momento, deberemos sospechar una displasia broncopulmonar. La presencia de síntomas respiratorios desde los primeros días de vida en un niño sin antecedentes de prematuridad debe hacernos sospechar un diagnóstico alternativo, pues como hemos comentado las sibilancias secundarias a asma o a infecciones virales son excepcionales antes de los dos meses de edad. Cuanto menor es el niño con problemas respiratorios, mayor es la probabilidad de que tenga otras patologías que simulen el asma³⁶. En la tabla III se presentan los diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta en relación con la edad de aparición de los síntomas en el lactante³⁷.

Patrón de los episodios

Los síntomas persistentes sin remisión entre los episodios deben hacer descartar un diagnóstico alternativo al de asma. Un comienzo brusco de los síntomas en un niño que ha comenzado a caminar, debe hacer siempre sospechar la posibilidad de una aspiración de cuerpo extraño.

Patologías asociadas

La existencia de malnutrición o diarrea crónica junto con síntomas respiratorios sugiere la presencia de una fibrosis quística, aunque no se debe olvidar que alrededor de un 20% de los niños con fibrosis no tienen insuficiencia pancreática y, por tanto, no tienen síntomas gastrointestinales. Un niño con sinusitis u otitis de repetición podría tener una discinesia ciliar primaria. La asociación de patología respiratoria con dermatitis atópica hace más probable que el niño tenga asma. La asociación con enfermedades infecciosas supuradas o diarrea crónica debe hacer pensar en una inmunodeficiencia. Un niño con retraso psicomotor podría tener aspiraciones y un niño que vomita, un reflujo gastroesofágico.

Relación con la alimentación

Se debe considerar la posibilidad de que un niño con episodios recurrentes de broncoespasmo tenga reflujo gastroesofágico o aspiraciones, sobre todo si presenta vómitos o si tiene síntomas durante las comidas o tras las comidas, aunque algunos niños pueden tener aspiraciones también durante el sueño tras la comida. El problema es que a veces existe reflujo

TABLA III

Diagnósticos más probables de acuerdo con la edad al inicio de la sintomatología y otros antecedentes⁵⁹

Primeras semanas de vida:

- Bandas laríngeas
- Parálisis de cuerdas vocales
- Estenosis subglótica
- Laringomalacia
- Traqueo o broncomalacia
- Enfisema lobar congénito
- Quiste broncogénico
- Compresión vascular
- Estenosis traqueal/anillos traqueales completos

Primeros seis meses de vida:

- Laringomalacia (primaria o secundaria a reflujo gastroesofágico)
- Traqueo o broncomalacia
- Asma
- Reflujo gastroesofágico
- Fibrosis quística
- Hemangioma subglótico
- Discinesia ciliar primaria

Antecedentes de intubación:

- Estenosis subglótica

Antecedentes de prematuridad con necesidad de oxígeno más de 30 días:

- Displasia broncopulmonar

Broncoespasmo asociado con otitis media recurrente, sinusitis y neumonía:

- Inmunodeficiencia humoral
- Fibrosis quística
- Discinesia ciliar primaria

en un niño sin síntomas digestivos claros y por otro lado, el reflujo es bastante frecuente en niños sanos. Se debe considerar este diagnóstico en cualquier niño pequeño con síntomas respiratorios que no evolucionan de la forma esperada. La relación entre las sibilancias en el niño pequeño y la alergia a proteínas de leche de vaca es excepcional y esta última generalmente se manifiesta con síntomas cutáneos o gastrointestinales.

Crecimiento y desarrollo

La mayoría de niños con asma o con sibilancias en relación con infecciones virales suelen tener un desarrollo pondero-estatural normal. Por tanto, en cualquier niño con síntomas respiratorios y retraso del desarrollo deberá sospecharse fibrosis quística. Se debe tener en cuen-

ta que cualquier patología respiratoria grave, como una displasia broncopulmonar o una malformación, puede asociarse con retraso ponderal por el alto consumo calórico que implica para estos pacientes respirar.

Historia familiar

Algunas enfermedades respiratorias como la fibrosis quística tienen un claro patrón hereditario. El asma es más frecuente en hijos de padres con atopia o asma. Las malformaciones pulmonares no presentan un patrón hereditario.

Ambiente

La exposición al humo de tabaco, fundamentalmente durante el embarazo y en los primeros años de la vida, se asocia de forma intensa con patología respiratoria en el lactante. En un niño con asma los síntomas pueden aumentar si está en contacto con tabaco. Aunque es poco frecuente por debajo de los 3-5 años de edad, siempre se debe investigar el contacto del niño con alérgenos que pueden estar influyendo en la evolución de su asma, sobre todo epitelios de animales o ácaros. La aparición de los síntomas en ciertas épocas del año como la primavera hará sospechar la existencia de una sensibilización a pólenes.

Respuesta al tratamiento

Se deben valorar todos los tratamientos que el paciente haya recibido previamente y su respuesta a los mismos. Hay que tener en cuenta si la dosis y la vía de administración han sido adecuadas. La mayoría de los niños con asma responden bien al tratamiento broncodilatador²¹ y al tratamiento con corticoides inhalados. Sin embargo, no es raro encontrar niños que tienen episodios de broncoespasmo exclusivamente con las infecciones virales y que tienen una mala respuesta a un tratamiento antiasmático adecuado³⁸.

Examen físico

El examen físico puede ayudar a identificar a los pacientes con más probabilidades de sufrir causas atípicas de episodios de sibilancias. Como se ha referido, un niño malnutrido probablemente tendrá alguna causa más grave de patología pulmonar como fibrosis quística, inmunodeficiencia, etc., mientras un niño con retraso psicomotor puede tener fácilmente aspiraciones.

La configuración del tórax de un niño pequeño con asma o con sibilancias recurrentes por infecciones virales es en general normal. Un tórax hiperinsuflado a esta edad debe hacer pensar en una patología respiratoria más importante. A veces un *pectus excavatum*³⁹ u otras alteraciones torácicas podrían acompañarse de malformaciones de las vías aéreas.

La auscultación pulmonar puede ser completamente normal en el momento de la exploración del paciente. La auscultación en el asma puede ser muy variable de un momento a otro; en general las sibilancias suelen ser bilaterales. La existencia de una reducción clara de los ruidos respiratorios en un hemotórax en un lóbulo pulmonar debe hacer sospechar lesión localizada como aspiración de cuerpo extraño o malformación broncopulmonar. Sin embargo, no es raro que un niño con asma tenga un tapón mucoso en un momento determinado que haga que exista hipoventilación marcada en una zona pulmonar que podría desaparecer en poco tiempo, incluso tras un golpe de tos. En general, los sonidos que se escuchan durante la auscultación de un paciente asmático son polifónicos y pueden aparecer tanto en inspiración como espiración. La auscultación de un sonido monofónico, especialmente

durante la inspiración, debe hacer sospechar la existencia de patología en la vía aérea superior (laringe o zona extratorácica de la tráquea). Un sonido monofónico que aparece tanto en inspiración como en espiración obliga a pensar en una patología de la tráquea intratorácica, como traqueomalacia o compresión traqueal por un anillo vascular u otra patología malformativa. No se debe olvidar que los ruidos que se producen en la nariz o en la faringe también se transmiten al tórax y se pueden interpretar como secundarios a patología bronquial. Un estudio reciente muestra la gran variabilidad de los médicos a la hora de valorar los ruidos respiratorios en los lactantes con el fonendoscopio y propone que un análisis acústico computarizado podría mejorar su estudio⁴⁰.

Estudios que se pueden realizar para el diagnóstico diferencial en el niño con sospecha de sibilancias de causa atípica

Una vez que se sospeche que se está ante un niño con una causa atípica de sibilancias, se deben realizar más pruebas complementarias que ayuden a llegar al diagnóstico. Estas pruebas deben estar dirigidas a las patologías concretas que se sospechen de acuerdo a la clínica y la exploración física del paciente. Cuando se trata de niños se debe ser especialmente precavido y valorar siempre la relación riesgo/beneficio de cualquier prueba antes de realizarla.

Estudios radiológicos

Una radiografía de tórax completamente normal no descarta patologías pulmonares o bronquiales graves. Una enfermedad parenquimatosa importante, como una enfermedad intersticial, puede cursar con una radiografía de tórax normal y sin embargo tener cambios importantes en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR). Es imprescindible obtener una radiografía técnicamente correcta, generalmente en inspiración. Una radiografía incorrecta puede llevarnos a múltiples errores de interpretación diagnóstica⁴¹. En niños con estridor, sobre todo si es también espiratorio, se debe realizar un esofagograma con bario para descartar compresiones extrínsecas que también afectan al esófago, como los anillos vasculares. La técnica radiológica más útil para el estudio del pulmón es la TC. La TC helicoidal es muy útil para valorar las vías aéreas, siendo capaz de mostrar la anatomía bronquial hasta bronquios segmentarios en la mayoría de los pacientes. Puede ser especialmente rentable en el diagnóstico de las malformaciones congénitas propias de la vía aérea o de las relacionadas con malformaciones vasculares⁴². La TC helicoidal puede ayudar a valorar, al mismo tiempo, las alteraciones vasculares y de la vía aérea en malformaciones complejas, evitando así exámenes más invasivos para su diagnóstico⁴¹. El estudio del parénquima pulmonar debe hacerse con TACAR. Una TACAR con la técnica adecuada no produce mucha más radiación que la radiografía simple de tórax⁴³. La resonancia magnética (RM) es poco útil para valorar el parénquima pulmonar; nos ayuda en el estudio de las masas mediastínicas, es eficaz para el estudio de malformaciones pulmonares congénitas, como el secuestro pulmonar, para localizar el vaso sistémico y una de sus mayores indicaciones es el estudio de las malformaciones vasculares mediastínicas como el *sling* pulmonar, doble arco aórtico, coartación aórtica etc.

Broncoscopia y lavado broncoalveolar

Gracias a la fibrobroncoscopia (FBC) con broncoscopios de calibre fino, hoy día se puede explorar la vía aérea de forma sencilla y segura. En vez de tener que estar especulando sobre la posibilidad de que un paciente tenga una alteración funcional de la vía aérea

(laringo o traqueomalacia) o una compresión traqueobronquial, se puede visualizar el problema directamente. La FBC está indicada en la mayoría de los lactantes o niños preescolares con respiración ruidosa o sibilancias de causa inexplicada. Un estridor debe ser estudiado mediante una fibrobroncoscopia, no debiendo contentarse con realizar una laringoscopia pues en ocasiones, aun existiendo una laringomalacia, pueden observarse lesiones asociadas en vías aéreas más bajas como hemangioma subglótico o traqueomalacia en más de un 15% de los niños⁴⁴. La broncoscopia puede servir en el diagnóstico de cuerpos extraños no sospechados previamente (aunque su extracción deba realizarse con broncoscopia rígida⁴⁵), colapso dinámico de la vía aérea, compresión traqueal, bronquial extrínseca y lesiones intrínsecas, tales como estenosis bronquial, que pueden producir sibilancias^{46,47}. Es importante realizar una FBC en todo paciente con sibilancias en el que se haya descartado asma y fibrosis quística y no responda bien al tratamiento^{23,24}. En una serie reciente de 30 niños de menos de 18 meses con sibilancias recurrentes de causa no clara, la broncoscopia demostró anomalías de la vía aérea en el 57% de los niños, siendo éstas más frecuentes en los menores de seis meses⁴⁸. El lavado broncoalveolar puede ser útil en la investigación de los síntomas respiratorios recurrentes asociados a reflujo gastroesofágico con el estudio del índice de macrófagos cargados de lípidos que, aunque no es una prueba patognomónica, sí es muy sugestiva de esta patología⁴⁹. La combinación de edema posglótico, de aritenoides y de cuerdas vocales tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 67%, y el edema posglótico asociado a cualquier otra anomalía de cuerdas o ventrículo laríngeo tiene un valor predictivo positivo del 100%⁵⁰.

Estudios de función pulmonar

Incluso en laboratorios especializados, las pruebas de función pulmonar son difíciles de realizar en lactantes y niños preescolares no colaboradores. Por este motivo se utilizan fundamentalmente para estudios de investigación. Se están desarrollando métodos que pueden ayudar de forma más sencilla a diagnosticar la obstrucción y su respuesta al tratamiento broncodilatador o para valorar la existencia de hiperreactividad bronquial en niños no colaboradores que se revisan en el capítulo 10 de este libro. Indudablemente, cada vez más las pruebas de función pulmonar pueden jugar un papel relevante en el diagnóstico del lactante con sibilancias recurrentes⁵¹.

Estudio del reflujo gastroesofágico

Existen diversos medios para valorar la existencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en niños con patología pulmonar recurrente y sospecha del mismo. El tránsito gastroesofágico con bario puede demostrar reflujo en nasofaringe o aspiración directa a la tráquea y también permite detectar hernia hiatal; asimismo, valora la motilidad esofágica y el vaciado gástrico. Esta prueba es poco específica pudiendo arrojar un 30% de falsos positivos y un 14% de falsos negativos. La gammagrafía de reflujo tiene menos sensibilidad pero más especificidad para detectar RGE: 79% y 93%, respectivamente, y permite realizar estudios tardíos que pueden identificar la presencia de trazador en el árbol traqueobronquial⁵². El reflujo o las aspiraciones pueden ser intermitentes y no presentarse durante la exploración radiológica, por lo que es preferible realizar un estudio de 24 horas con pH-metría. El Grupo de Trabajo Europeo para el estudio del RGE propone que la prueba de elección en los pacientes de presentación atípica sea la pH-metría esofágica de 24 horas⁵³. La pH-metría es útil para determinar el número y la gravedad de los episodios de reflujo, pero no puede confirmar si existen aspiraciones. El problema de la pH-metría esofágica es que sólo es capaz de detectar episodios de reflujo ácidos (pH < 4) o alcalinos (pH > 7) pero no aquellos episodios de reflujo

con un pH en el rango fisiológico (pH 5-6,8). Dado que muchos episodios de reflujo se producen en los periodos posprandiales, cuando el contenido del estómago está neutralizado por los alimentos (fundamentalmente por la leche en los lactantes), la pH-metría subestima el reflujo posprandial^{54,55}. Algunos estudios sugieren que el uso de la impedancia intraluminal multicanal podría ser de gran utilidad para el diagnóstico del reflujo en niños con patología respiratoria⁵⁶.

Como ya se ha visto previamente la broncoscopia con lavado broncoalveolar es una prueba muy prometedora para la valoración de estos pacientes.

Biopsia de cilios

Cuando se tenga una sospecha de discinesia ciliar primaria se pueden realizar diversas pruebas. Se puede estudiar la aclaración mucociliar mediante la prueba de la sacarina (sólo útil en niños mayores que colaboren bien con la prueba) o del carbón vegetal. Estas pruebas consisten en poner una sacarina o carbón vegetal en la nariz a nivel del cornete inferior y medir el tiempo en que el paciente nota el sabor de la sacarina o en que aparecen las partículas de carbón vegetal en la orofaringe. Para el diagnóstico definitivo se debe realizar una biopsia con cepillado de cornete nasal o de mucosa traqueal para valorar el batido de los cilios bajo microscopio y un estudio ultraestructural con microscopio electrónico⁵⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995; 332: 133-8.
2. Bisgaard H, Szeftler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 723-8.
3. Bont L, Steijn M, van Aalderen WM, Kimpen JL. Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 414-7.
4. Aguilar Fernández A, González-Álvarez MI, Villa-Asensi JR. ¿Cómo definen los padres los ruidos respiratorios en los lactantes? *Asma.* 2006; 13: 17-8.
5. Michel G, Silverman M, Strippoli MP, Zwahlen M, Brooke AM, Grigg J, et al. Parental understanding of wheeze and its impact on asthma prevalence estimates. *Eur Respir J.* 2006; 28: 1124-30.
6. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child.* 2000; 82: 327-32.
7. Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child.* 2001; 84: 31-4.
8. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML. When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants. *Eur Respir J.* 2000; 16: 593-7.
9. Aguilar Fernández A, González Álvarez MI, Villa Asensi JR. ¿Cómo definen los padres los ruidos respiratorios en los lactantes? *Rev. Asma.* 2006; 13: 17-8.
10. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child.* 2001; 84: 35-9.
11. Lowe L, Murray CS, Martin L, Deas J, Cashin E, Poletti G, et al. Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 540-3.
12. Glauser FL. Variant asthma. *Ann Allergy.* 1972; 30: 457-9.
13. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics.* 1981; 67: 6-12.
14. Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *JAMA.* 1982; 247: 206-8.
15. Chang AB. Isolated cough: probably not asthma. *Arch Dis Child.* 1999; 80: 211-3.
16. 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: 1872-8.
17. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child.* 1998; 79: 411-4.
18. Silverman M, Wilson N. Asthma—time for a change of name? *Arch Dis Child.* 1997; 77: 62-4.
19. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32: 1096-110.
20. Martínez FD, Godfrey S. Clinical features of the wheezy infant. En: Martínez FD, Godfrey S, editores. *Wheezing disorders in the preschool child. Pathophysiology and management.* New York: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group plc; 2003. p. 55-73.
21. Hoffhuis W, van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WP, de Jongste JC, et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 246-9.
22. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes for Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication Number 02-3659 2002.
23. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J.* 2006; 27: 29-35.
24. Saito J, Harris WT, Gelfond J, Noah TL, Leigh MW, Johnson R, et al. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41: 709-19.
25. Hederos CA, Janson S, Andersson H, Hedlin G. Chest X-ray investigation in newly discovered asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 163-5.
26. Kim DK, Choi SH, Yu J, Yoo Y, Koh YY. Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate in atopic and non-atopic preschool children with recurrent wheezing. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 15-21.
27. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax.* 2005; 60: 13-6.
28. 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.

29. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics*. 2001; 108: E69.
30. Villa JR, García G, Rueda S, Nogales A. Serum eosinophilic cationic protein may predict clinical course of wheezing in young children. *Arch Dis Child*. 1998; 78: 448-52.
31. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99: 613-7.
32. Martínez FD, Godfrey S. The wheezy infant and preschool child: differential diagnosis. En: Martínez FD, Godfrey S, editores. *Wheezing disorders in the preschool child. Pathophysiology and management*. New York: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group plc; 2003. p. 97-122.
33. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol*. 1973; 98: 289-300.
34. Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1991; 133: 1135-51.
35. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 785-90.
36. Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. *Pediatrics*. 2002; 109: 357-61.
37. Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr*. 1999; 29: 65-81.
38. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; CD001107.
39. Godfrey S. Association between pectus excavatum and segmental bronchomalacia. *J Pediatr*. 1980; 96: 649-52.
40. Elphick HE, Lancaster GA, Solis A, Majumdar A, Gupta R, Smyth RL. Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 1059-63.
41. García-Peña P, Lucaya J. Exploraciones con técnicas de imagen. En: Cobos N, Pérez-Yarza E, editores. *Tratado de neumología infantil*. Madrid: Ergón; 2003. p. 103-49.
42. Kauczor HU, Wolcke B, Fischer B, Mildenerger P, Lorenz J, Thelen M. Three-dimensional helical CT of the tracheobronchial tree: evaluation of imaging protocols and assessment of suspected stenoses with bronchoscopic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 167: 419-24.
43. Lucaya J, Piqueras J, García-Peña P, Enríquez G, García-Macías M, Sotil J. Low-dose high-resolution CT of the chest in children and young adults: dose, cooperation, artifact incidence, and image quality. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175: 985-92.
44. Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 31: 150-64.
45. Martinot A, Closset M, Marquette CH, Hue V, Deschildre A, Ramon P, et al. Indications for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign-body aspiration. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 1676-9.
46. Wood RE. The emerging role of flexible bronchoscopy in pediatrics. *Clin Chest Med*. 2001; 22: 311-7, viii.
47. Moreno Galdó A, de Gracia Roldán J, Liñan Cortés S. Exploraciones directas. Broncoscopia. Lavado broncoalveolar. Biopsia pulmonar. Espujo inducido. En: Cobos N, Pérez-Yarza E, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergón. 2003. p. 193-212.
48. Schellhase DE, Fawcett DD, Schutze GE, Lensing SY, Tryka AF. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr*. 1998; 132: 312-8.
49. Colombo JL, Hallberg TK. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: in search of gold (standards). *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28: 79-82.
50. Carr MM, Nguyen A, Poje C, Pizzuto M, Nagy M, Brodsky L. Correlation of findings on direct laryngoscopy and bronchoscopy with presence of extraesophageal reflux disease. *Laryngoscope*. 2000; 110: 1560-2.
51. Eid NS, Morton RL. Rational approach to the wheezy infant. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5 Suppl A: S77-S79.
52. Sánchez-Solís M, Cabrera G, Pajarón de la Ahumada M. Aspiración aguda y aspiración crónica. En: Cobos N, Pérez-Yarza E, editores. *Tratado de neumología infantil*. Madrid: Ergón. 2003. p. 515-32.

53. Vandenas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranet S, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. Working Group of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Eur J Pediatr.* 1993; 152: 704-11.
54. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 647-55.
55. Wenzl TG, Silny J, Schenke S, Peschgens T, Heimann G, Skopnik H. Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: status of the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28: 423-8.
56. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 2452-8.
57. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1136-40.
58. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes for Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication Number 02-3659 2002.
59. Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr.* 1999; 29: 65-81.

VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL Y OTROS VIRUS EN LAS SIBILANCIAS DEL LACTANTE

ASUNCIÓN MEJÍAS

CARLA GARCÍA

ROSA RODRÍGUEZ

OCTAVIO RAMILO

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad propia de la infancia caracterizada por signos y síntomas de obstrucción de la vía aérea, en cierto modo parecidos a los del asma. Se define como un episodio de obstrucción de la vía aérea precipitado por una infección viral en lactantes menores de 24 meses. La bronquiolitis constituye la primera causa de hospitalización en lactantes en países desarrollados durante la temporada de invierno, y además es una causa importante de morbi-mortalidad en países en vías de desarrollo¹. El aumento de la supervivencia en niños de alto riesgo como lactantes prematuros, niños con cardiopatías congénitas, broncodisplasia pulmonar e inmunodeficiencias ha supuesto que el riesgo de bronquiolitis severa haya aumentado de forma paralela². A pesar de ser una enfermedad frecuente en la infancia, aún hay muchos aspectos de la patogénesis que se conocen muy poco, sobre todo los factores que predisponen al huésped a padecer la enfermedad aguda o al desarrollo posterior de hiperreactividad bronquial (HRB). Por tanto, esta enfermedad sigue representando un reto de enorme importancia clínica y un desafío para la investigación.

ETIOLOGÍA

El virus respiratorio sincital (VRS) es responsable de hasta el 80% de casos de bronquiolitis^{3,4}, y aunque en la mayoría de casos la evolución a corto y largo plazo es favorable, un subgrupo importante de niños, la mayoría de ellos sin factores de riesgo evidentes, desarrolla episodios posteriores de sibilancias recurrentes⁵⁻⁷. La implementación de nuevos métodos

de diagnóstico molecular más sensibles (PCR o reacción en cadena de la polimerasa)^{8,9}, ha aumentado significativamente nuestra capacidad diagnóstica y ha permitido identificar otros virus como agentes causales de bronquiolitis y/o cuadros clínicos similares^{10,11} (tabla I). Un ejemplo claro ha sido el descubrimiento reciente del metapneumovirus humano cuya identificación se retrasó más de 20 años por sus características especiales de lento crecimiento y efecto citopático mínimo en cultivos celulares¹². Desde su descubrimiento en el año 2001 múltiples estudios han documentado su papel como responsable de entre un 5-10% de casos de bronquiolitis^{13,14}. El papel de los rinovirus como agentes causales de bronquiolitis ha sido subestimado, probablemente por la observación tradicional de que el virus únicamente se replicaba en el tracto respiratorio superior. Estudios recientes han demostrado que el virus se replica en el aparato respiratorio inferior y han identificado al rinovirus humano como responsable de entre un 15-20% de casos de bronquiolitis aguda¹⁵⁻¹⁷. Más recientemente, el bocavirus humano (HBoV) se ha relacionado no sólo con cuadros agudos de bronquiolitis, sino también con episodios de sibilancias e HRB posterior^{18,19}. El significado y el papel como patógeno de este nuevo virus (HBoV) son aún inciertos (tabla I).

A pesar de que se ha sugerido que la identificación del agente específico responsable de la bronquiolitis aguda es irrelevante desde el punto de vista del manejo clínico²⁰, hay evidencia reciente que apunta a la importancia de su diagnóstico etiológico, no sólo desde el punto de vista del manejo del cuadro agudo²¹, sino también por las implicaciones que ciertos virus tienen a largo plazo, como el desarrollo de HRB^{5,6,22}.

EPIDEMIOLOGÍA

En general el pico máximo de incidencia de bronquiolitis ocurre entre los dos y los seis meses de vida, aunque la edad de máxima incidencia varía dependiendo del agente causal

TABLA I

Agentes etiológicos de la bronquiolitis aguda

Patógenos	Incidencia
Virus respiratorio sincitial (A o B)	++++
Rinovirus (RV)	+++
Metapneumovirus humano (A o B)	++
Virus <i>Parainfluenza</i> 3	++
Virus <i>Parainfluenza</i> 1	+
Virus <i>Parainfluenza</i> 2	+
Virus <i>Influenza</i> (A o B)	+
Adenovirus	+
Coronavirus	+
Bocavirus (HBoV)	+
Enterovirus	+

Símbolos: +++++, > 75% de casos; ++, 15-25% de casos; +, < 10% de casos.

específico (tabla II). Las tasas de hospitalización son mayores en varones y hasta cinco veces superiores en lactantes de alto riesgo. Mientras que las epidemias ocasionadas por el VRS ocurren de forma predecible durante los meses de invierno en zonas de clima templado²³, en climas cálidos y húmedos o persistentemente fríos el VRS causa infecciones durante todo el año²⁴. Los brotes epidémicos de bronquiolitis que ocurren al final del invierno e inicio de la primavera están causados sobre todo por el metapneumovirus humano (hMPV). La estación del hMPV tiene cierto solapamiento con la del VRS, y aunque se han documentado infecciones por hMPV durante todos los meses del año, los brotes epidémicos causados por este virus ocurren en general de uno a dos meses tras el pico epidémico causado por el VRS²⁵. El virus parainfluenza-3 (HPIV-3) es responsable de hasta el 15% de los casos de bronquiolitis, y ocasiona brotes epidémicos durante los meses de primavera y verano^{26,27}. Aunque parece que tanto el rinovirus como el bocavirus humano circulan durante todo el año, su patrón epidemiológico como agentes causales de bronquiolitis está aún por definir. El virus influenza ocasiona en lactantes cuadros de bronquiolitis clínicamente indistinguibles de los causados por el VRS²⁸. Aunque de menor duración que los brotes epidémicos ocasionados por el VRS, los causados por este virus ocurren también durante los meses de invierno. Los adenovirus, en menor proporción, pueden ocasionar cuadros de bronquiolitis sin que exista una mayor incidencia en una determinada estación (tabla II).

DE BRONQUIOLITIS A ASMA

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. En Estados Unidos se calcula que aproximadamente cinco millones de niños padecen asma, afectando a más de 155 millo-

TABLA II

Características epidemiológicas de los virus respiratorios

Agente causal	Familia/Tipos	Epidemiología	Incidencia (pico)	Diagnóstico
VRS (ARN)	Paramixovirus, VRS A y B	Noviembre-marzo	< 6 meses	Detección antigénica/cultivo/PCR
Metapneumovirus (ARN)	Paramixovirus, VRS A y B	Febrero-junio	6-12 meses	PCR
Parainfluenza-3 (ARN)	Paramixovirus, PIV-1, 2, 3 y 4	Junio-noviembre	< 6 meses	Detección antigénica/cultivo/PCR
Rinovirus (ARN)	Picornavirus	Todo el año	9-12 meses	PCR/cultivo
Bocavirus (ADN)	Parvovirus	Todo el año	Desconocida	PCR
Influenza (ARN)	Ortomixovirus, A, B y C	Noviembre-febrero	< 12 meses	Detección antigénica/cultivo/PCR
Adenovirus (ADN)	Adenovirus 51 serotipos	Todo el año	> 6 meses	Detección antigénica/cultivo/PCR

nes de personas en todo el mundo²⁹. El asma es una enfermedad compleja y en su génesis contribuyen diversos factores, genéticos y ambientales que actuando de forma conjunta influyen en la progresión y expresión de esta enfermedad tan heterogénea caracterizada por inflamación, obstrucción de la vía aérea e hiperreactividad bronquial (HRB) recurrente. En la actualidad no se puede hablar de asma como una única entidad clínica, sino de “asmás” ya que existen distintos fenotipos asmáticos que tienen una vía final común caracterizada por obstrucción bronquial recurrente³⁰.

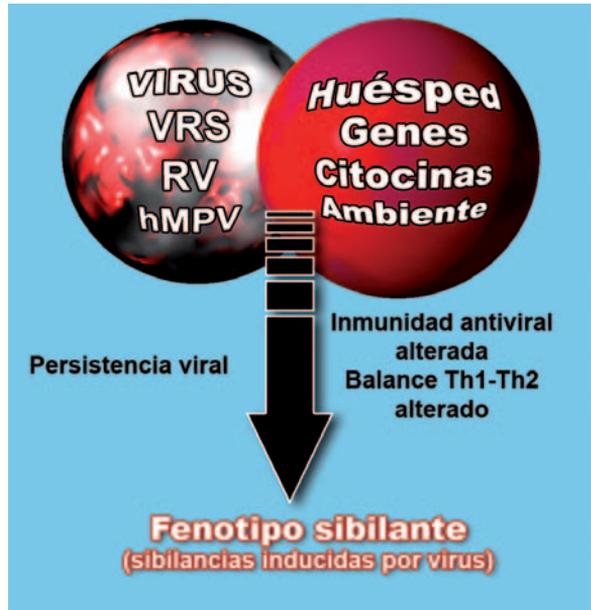
La asociación entre bronquiolitis, especialmente las causadas por el VRS, y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes (de acuerdo a la historia referida por los padres) o asma (diagnosticado por el médico) ha sido establecida en múltiples estudios controlados realizados en diferentes partes del mundo³¹⁻³⁴. Se estima que más de un 30% de lactantes con historia de bronquiolitis en edades tempranas de la vida desarrollarán sibilancias recurrentes. Esta asociación se ha demostrado no sólo en pacientes hospitalizados, que representan las formas más severas de la enfermedad⁵, sino también en pacientes diagnosticados de bronquiolitis por VRS que no precisaron hospitalización y se siguieron de forma ambulatoria⁶. Noble *et al.* en el Reino Unido demostraron, en una cohorte de 101 pacientes, que el haber padecido una bronquiolitis por VRS se asoció al desarrollo de pruebas de función pulmonar anormales hasta los diez años de vida³⁵. Estos datos fueron confirmados en Finlandia en una cohorte independiente de pacientes con historia de bronquiolitis por VRS, en los que se objetivó que las pruebas de función pulmonar permanecieron alteradas hasta 19 años después del episodio agudo en comparación con el grupo control³⁶. Martínez *et al.* demostraron en Tucson que el haber desarrollado una infección del tracto respiratorio inferior por VRS se asoció con un riesgo aumentado de desarrollar sibilancias recurrentes hasta los once años de vida⁷. En Suecia, Sigurs *et al.* siguieron prospectivamente una cohorte de 47 lactantes hospitalizados por bronquiolitis por VRS y demostraron que la frecuencia acumulativa de asma fue hasta cinco veces superior en los casos índice en comparación con los controles hasta los 13 años de vida⁵.

Hasta ahora la mayoría de estudios que han descrito la asociación entre VRS e HRB, aunque de forma consistente y en diferentes poblaciones, son estudios observacionales que no permiten determinar si existe una relación causal³⁷. Hay datos que indican que el riesgo de HRB es mayor en lactantes que tienen la vía aérea más pequeña, han estado expuestos al tabaco o tienen historia familiar de asma o atopia^{38,39}. Sin embargo, lo que es aún más intrigante es el hecho de que la mayoría de lactantes infectados por VRS que desarrollan posteriormente HRB no tienen factores de riesgo evidentes y son aparentemente inmunocompetentes.

¿EL VIRUS, EL HUÉSPED... O AMBOS?

La naturaleza de la asociación entre bronquiolitis severa y sibilancias recurrentes, así como los mecanismos implicados en su desarrollo, está aún por resolver. Se han propuesto tres teorías para intentar explicar esta asociación: 1) relación causal: en la que el virus en edades tempranas de la vida es el que ocasiona alteraciones en el desarrollo normal del pulmón del lactante; 2) relación de “efecto”: en la que es el VRS actúa como un factor desencadenante en lactantes predispuestos con alteraciones preexistentes del sistema inmune y/o pruebas de función pulmonar que llevan al desarrollo de HRB posterior (figura 1)⁴⁰⁻⁴², y 3) relación multifactorial: en la que la respuesta a la infección por VRS depende tanto de la predisposición del huésped (predisposición genética^{43,44}, maduración del sistema inmune en el momento de la infección) como de factores externos ambientales:

Figura 1. Interacción virus y huésped en el origen de las sibilancias recurrentes.



- Es posible que un subgrupo de pacientes infectados durante la época de lactante no consigan erradicar el virus del aparato respiratorio hasta épocas posteriores de la vida, siendo el “virus persistente” responsable en parte de los cuadros de HRB posterior que desarrollan estos niños. El VRS (y/u otros virus) al persistir en el aparato respiratorio mantendría una estimulación constante del sistema inmune y de esta forma sería responsable de la inflamación crónica, los cambios en el patrón de la respuesta de interferón (IFN), citocinas y quemocinas que se observan en niños con HRB inducida por virus. Además estos virus persistentes podrían de ser una fuente importante de nuevas epidemias o brotes en la comunidad. Estudios experimentales y en humanos han demostrado que la persistencia del VRS es un mecanismo a considerar en la génesis del asma inducido por virus⁴⁵⁻⁴⁷.
- Se sabe que las infecciones causadas por rinovirus (RV), en comparación con las ocasionadas por el VRS, ocurren en lactantes mayores^{22,48} y con predisposición atópica^{17,48,49}, lo que podría explicar en parte las diferencias de respuesta al tratamiento antiinflamatorio que se han observado. Estudios recientes sugieren que el tratamiento con corticoides sistémicos en lactantes hospitalizados por bronquiolitis causada por rinovirus disminuyó el riesgo de padecer sibilancias recurrentes. Este resultado es muy distinto a los resultados observados en lactantes con bronquiolitis causadas por el VRS, en los que se ha demostrado de forma repetida la ausencia de beneficio del tratamiento con esteroides, tanto desde el punto de vista clínico como inmunológico⁵⁰⁻⁵². Estudios recientes han demostrado una mayor susceptibilidad a las infecciones virales en pacientes asmáticos. Adultos asmáticos infectados de forma experimental con rinovirus-16 (RV-16) desarrollaron una producción deficiente de IFN- β e IFN- λ en las células del epitelio bronquial y en los macrófagos alveolares y una respuesta Th1 débil e insuficiente asociada con una eliminación prolongada del virus y mayor HRB^{53,54}. Se podría, por tanto, especular con que el subgrupo de pacientes que desarrolla HRB y sibilancias recurrentes tras el episo-

dio agudo de bronquiolitis viral representa en realidad un grupo de pacientes “inmunodeficientes” con una mayor susceptibilidad a padecer estos episodios repetidos de obstrucción bronquial desencadenados por virus. De hecho hay clara evidencia de que las infecciones virales, especialmente las causadas por VRS y rinovirus, se asocian con episodios de asma hasta en un 80% de casos^{22,55}.

Lecciones del modelo animal

Usando el modelo experimental de infección por VRS observamos que el VRS por sí solo, sin ningún alérgeno como coadyuvante, indujo alteraciones crónicas en la vía aérea, definidas como HRB persistente e infiltrados pulmonares crónicos que persistieron hasta cinco meses después de la inoculación con el virus. Estos estudios demostraron por primera vez que existe una correlación histológica con las alteraciones funcionales de la vía aérea que habíamos observado previamente⁵⁶.

Posteriormente demostramos que la administración profiláctica de anticuerpos monoclonales neutralizantes frente al VRS redujo la replicación viral en el aparato respiratorio, lo que se asoció a una disminución de la patología aguda y, lo que es más importante, de las secuelas pulmonares crónicas causadas por el VRS^{57,58}. Estos datos experimentales han sido recientemente confirmados por un estudio de cohortes dobles, en el que niños prematuros sin enfermedad pulmonar crónica que recibieron tratamiento profiláctico con palivizumab tuvieron una disminución significativa en el desarrollo de sibilancias recurrentes comparados con niños prematuros control de las mismas características que no recibieron profilaxis⁵⁹. Pese a no ser un estudio randomizado por cuestiones éticas, éste es un estudio fundamental ya que por primera vez establece el principio y demuestra qué intervenciones terapéuticas dirigidas contra el VRS pueden disminuir no sólo las manifestaciones agudas, sino también las secuelas pulmonares a largo plazo.

Por último y gracias a la implementación de la PCR como método diagnóstico hemos observado que, a diferencia de los cultivos celulares que fueron consistentemente negativos después de la primera semana tras la inoculación con el virus, la RT-PCR demostró la presencia de ARN de VRS en los pulmones de los ratones infectados tanto en la fase aguda de la enfermedad (días 1-5) como hasta un año después de la inoculación. Además, la carga viral de VRS (número de copias de ARN de VRS) en el pulmón se correlacionó significativamente con la HRB observada seis semanas después de la infección ($p < 0,01$, $r = 0,81$)⁴⁵.

Papel de la genómica (*microarrays*)

Se han propuesto distintos mecanismos para explicar la asociación entre la infección por VRS en etapas tempranas de la vida y el desarrollo posterior de HRB; sin embargo, los mecanismos específicos y tipos celulares responsables de estas secuelas a largo plazo no están completamente definidos. Los estudios con *microarrays* permiten un análisis global y conjunto de la respuesta del huésped a la infección⁶⁰, gracias al estudio del fenotipo molecular de los leucocitos en sangre periférica, que constituyen una fuente de información accesible y fiable, además de reflejar lo que ocurre en el lugar de la infección⁶¹. Usando *microarrays* podemos estudiar y entender la respuesta global del huésped como fuente única de biomarcadores de la enfermedad⁶².

La aplicación de esta tecnología en muestras de pacientes con bronquiolitis por VRS, influenza y virus parainfluenza nos ha permitido identificar patrones de expresión genómica únicos y diferentes dependiendo del tipo de bronquiolitis⁶³. Es más, con el fin de entender el significado biológico de los genes expresados y saber si estos genes se correlacionaban con parámetros clínicos de severidad de la infección, aplicamos análisis estadísticos multivariados

no paramétricos en distintos grupos de pacientes con bronquiolitis por VRS (pacientes con enfermedad severa vs. pacientes con enfermedad leve) y encontramos ciertos grupos de genes que se correlacionaron con el *score* clínico de severidad de la infección⁶⁴. Estos hallazgos enfatizan el valor de estas nuevas técnicas para identificar marcadores que se correlacionan con la severidad de la infección, representando por tanto candidatos ideales para la realización de intervenciones terapéuticas que prevengan las secuelas pulmonares a largo plazo causadas por el VRS y otros virus en la población pediátrica.

PATOGÉNESIS

En general la respuesta inmune primaria a la infección por VRS es incompleta y no muy eficaz, de ahí que las reinfecciones sean frecuentes a lo largo de la vida a pesar de la existencia de anticuerpos neutralizantes⁶⁵. Las manifestaciones clínicas de la infección por VRS son el resultado no sólo del efecto citopático directo del virus sobre las células del epitelio respiratorio, sino también de la respuesta inmune, a menudo exagerada, del huésped. En la infección por VRS existe un desequilibrio entre ambas ramas de la inmunidad: la inmunidad innata a través de la producción de mediadores proinflamatorios y el reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos y monocitos en la vía aérea, y la adaptativa gracias a una respuesta celular excesiva de linfocitos T CD8+ y producción por parte de los linfocitos T CD4+ de citocinas Th1 y Th2 que llevan a una exagerada inflamación pulmonar, que se manifiesta en forma de bronquiolitis y sibilancias recurrentes. Datos recientes sugieren que en la bronquiolitis severa por VRS la respuesta inmune innata es incompleta, encontrándose parcialmente disminuida en comparación con formas más leves de la enfermedad⁶⁶. El daño pulmonar severo asociado a la presencia del virus podría explicarse en parte debido a una respuesta inmune primaria incompleta o deprimida que favorecería, por tanto, la replicación del VRS en el tracto respiratorio inferior. Por tanto, en la infección por VRS hay tanto una respuesta inmune innata anormal como una falta de maduración adecuada de la respuesta inmune adaptativa que lleve al establecimiento de una memoria inmunológica eficaz⁶⁷.

Existe evidencia reciente que parece indicar que los mecanismos asociados al desarrollo de sibilancias posbronquiolitis cambian a lo largo de la vida. Mientras que las sibilancias tempranas se han asociado a la producción sistémica de IL-10⁶⁸ las sibilancias más tardías se han asociado con polimorfismos de la IL-13⁶⁹. Asimismo, estudios en modelos animales han demostrado que la naturaleza de la inflamación pulmonar tras la infección por VRS, aunque persistente, es también cambiante y se correlaciona con las alteraciones en las pruebas de función pulmonar observadas. Durante la fase aguda el infiltrado inflamatorio está compuesto fundamentalmente de macrófagos, neutrófilos y algunos linfocitos, mientras que en la fase crónica se observa un predominio de linfocitos y células plasmáticas^{56,58}.

Inmunidad innata

En los lactantes con bronquiolitis por VRS se liberan diferentes citocinas, quemocinas y otros mediadores de la inmunidad que se encargan de regular la respuesta local y que constituyen la primera respuesta a la infección. La interrelación entre todos estos factores es compleja ya que actúan de forma coordinada reclutando y activando células dendríticas⁷⁰, células mononucleares y neutrófilos en la vía aérea⁷¹. Entre ellos se encuentran citocinas como IL-6, TNF- α , quemocinas como IL-8, MIP-1 α y RANTES⁷², así como mediadores inflamatorios neuronales no-colinérgicos, no-adrenérgicos, que junto con la producción de moco aumentada lleva a un estrechamiento de la vía aérea (mediada en parte por la liberación de leuco-

trienos, prostaglandinas y óxido nítrico) con la consiguiente producción de sibilancias, atelectasias e hiperinsuflación pulmonar, signos cardinales de la bronquiolitis¹¹.

Desequilibrio Th1-Th2

En general las infecciones virales promueven una respuesta celular Th1 dominada por la producción de niveles elevados de IFN- γ ; mientras que el asma y la atopia promueven una respuesta Th2 con la consiguiente producción de IL-4, IL-5 e IL-13. En la infección por VRS los datos publicados acerca de la respuesta Th1-Th2 en humanos y modelos animales son contradictorios, en parte debido a las diferencias en el diseño de los estudios realizados. Probablemente es la forma en la que se presenta el antígeno, más que la estructura de los propios componentes del virus, la que determina el balance entre las respuestas Th1 y Th2⁷³.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento del primer episodio de bronquiolitis

El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la bronquiolitis aguda es amplio pero en general de eficacia limitada, por lo que las medidas de soporte (oxigenoterapia e hidratación adecuada) siguen constituyendo las bases del tratamiento de la bronquiolitis.

- Broncodilatadores:
 - Adrenalina (epinefrina): la adrenalina es un agonista adrenérgico con actividad α (vasoconstrictor) y β (broncodilatador). Aunque algunos estudios han demostrado mejoría inicial en la oxigenación, *scores* clínicos, así como la disminución en las tasas de hospitalización en lactantes que recibieron epinefrina inhalada vs. albuterol o suero salino, no revelan de momento evidencia suficiente que justifique el uso rutinario de adrenalina en el tratamiento inicial de lactantes hospitalizados por bronquiolitis⁷⁴.
 - Agonistas β -2: la eficacia del tratamiento broncodilatador en la infección respiratoria de vías bajas (IRVB) por VRS se ha investigado ampliamente con resultados contradictorios. Sin embargo los resultados de diferentes metaanálisis han demostrado en general poca o ninguna mejoría en cuanto a la oxigenación, *scores* clínicos o duración de la hospitalización, que podría explicarse en parte por la escasa penetración del aerosol en la vía aérea periférica. Existe un grupo de lactantes (minoritario) que responde favorablemente al salbutamol inhalado, por lo que parece razonable hacer un intento de prueba.
- Corticoides: los corticoides administrados tanto de forma sistémica como inhalada no han demostrado un beneficio clínico claro en el tratamiento de la bronquiolitis por VRS y su uso no está recomendado por la Academia Americana de Pediatría^{50,52}. Es más, se sabe que niños intubados por bronquiolitis severa por VRS que recibieron dexametasona tardaron más tiempo en aclarar el virus del tracto respiratorio en comparación con el grupo placebo⁵⁰. Un reciente estudio multicéntrico realizado en servicios de urgencias pediátricas confirmó la falta de eficacia de los corticoides para prevenir la hospitalización o mejorar los *scores* clínicos en niños con bronquiolitis⁵².
- Ribavirina: es un análogo de la guanosina, de efecto virostático y el único fármaco antiviral específico de uso aprobado frente a la infección por VRS. Un aspecto que parece crítico en el manejo de estos pacientes es el momento de administración de la ribaviri-

na en relación al tiempo de evolución clínica. Estudios en los que la ribavirina aerosolizada se usó de forma precoz sugieren que el efecto fue beneficioso, mientras que en los que se usó de forma tardía no se observó mejoría clínica significativa. Hoy día el uso de ribavirina generalmente se reserva para casos específicos de bronquiolitis, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

- Otros: en el plano experimental se han ensayado numerosos agentes terapéuticos con escaso éxito, tales como interferón, vitamina A, surfactante o el óxido nítrico. Entre ellos destaca el heliox, una mezcla de helio y oxígeno capaz de disminuir la resistencia de la vía aérea⁷⁵. Aunque se necesitan estudios randomizados, actualmente se está utilizando en algunas unidades de cuidados intensivos con resultados prometedores.
- Grupos de alto riesgo: en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en trasplantados de médula ósea en los que la infección por VRS puede ser fatal, el manejo debe ser mucho más agresivo. Varios estudios no controlados sugieren que la administración precoz de ribavirina inhalada generalmente asociada a inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o palivizumab administrado por vía intravenosa (15 mg/kg) resultó en mejores tasas de supervivencia^{21,76,77}.

Implicaciones terapéuticas a largo plazo

Diferentes estudios sugieren que existe una correlación directa entre la concentración de VRS en el tracto respiratorio y la severidad de la infección^{50,78}. Sin embargo a medida que progresa la enfermedad parece que es sobre todo la respuesta inmune, más que la propia replicación viral, la responsable de las manifestaciones clínicas y la gravedad de la infección. Numerosos estudios han tratado de investigar si el tratamiento inicial de la bronquiolitis por VRS podría modificar las secuelas de la infección a largo plazo. En algunos estudios, no en todos, el tratamiento precoz de la infección aguda con ribavirina se asoció a una reducción del número de episodios posteriores de sibilancias recurrentes⁷⁹. Durante la bronquiolitis por VRS se liberan cisteinil-leucotrienos, potentes moléculas proinflamatorias que aumentan la permeabilidad de la mucosa respiratoria favoreciendo la producción de edema, broncoconstricción y desarrollo de HRB. A pesar de los resultados positivos de un estudio piloto inicial⁸⁰, un reciente estudio doble ciego placebo-control en lactantes con bronquiolitis por VRS no ha podido confirmar la eficacia de montelukast (antileucotrieno) para disminuir los síntomas respiratorios posbronquiolitis, incluido el desarrollo de sibilancias recurrentes⁸¹. Sin embargo, sería interesante analizar en detalle los diferentes subgrupos de pacientes incluidos en el estudio, ya que es posible que exista un beneficio en una subpoblación de pacientes como se documentó en el estudio inicial⁸⁰.

Estudios recientes sugieren que la prevención o el retraso de la primoinfección por VRS podrían disminuir el desarrollo de sibilancias posteriores inducidas por VRS. Resultados de un estudio caso-control en el que se evaluaron los efectos a largo plazo de la administración profiláctica de inmunoglobulina intravenosa frente al VRS (IGIV-VRS) demostraron que tanto los parámetros de función respiratoria, como la incidencia de atopia, días perdidos de colegio y agudizaciones de asma fueron significativamente menores en el grupo de pacientes que recibió IGIV-VRS vs. controles⁸². Recientemente, un estudio de cohortes dobles, multinacional, demostró que niños prematuros sin enfermedad pulmonar crónica que recibieron tratamiento profiláctico con palivizumab tuvieron una disminución significativa en el desarrollo de sibilancias recurrentes a los dos años de seguimiento comparados con niños prematuros control de las mismas características que no recibieron profilaxis⁵⁹.

Resultados recientes de un estudio fase III realizado en 6.635 lactantes prematuros ≤ 35 semanas de edad gestacional, randomizados a recibir palivizumab vs. motavizumab (anti-

cuerpo monoclonal frente al VRS derivado de palivizumab con mayor actividad neutralizante) ha confirmado la eficacia de los anticuerpos monoclonales para la prevención de la infección severa por VRS⁸³. Además, el tratamiento con motavizumab redujo significativamente el número de visitas (50% menos comparado con palivizumab) que exigieron atención médica debido a infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por VRS.

CONCLUSIONES

Las infecciones virales respiratorias están íntimamente ligadas al desarrollo de bronquiolitis y sibilancias recurrentes así como un gran número de exacerbaciones asmáticas. Es posible que la persistencia del virus en el tracto respiratorio inferior contribuya al desarrollo de las secuelas pulmonares que se observan tras la infección del tracto respiratorio inferior por VRS y otros virus respiratorios. Es importante que los nuevos estudios enfocados a caracterizar la relación entre infecciones virales y sibilancias incorporen las nuevas técnicas diagnósticas y las modalidades terapéuticas dirigidas a la prevención y tratamiento de las infecciones virales no sólo durante la fase aguda de bronquiolitis sino también durante la fase crónica de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *Jama*. 1999; 282(15): 1440-6.
2. Tristram DA WRC. Bronchiolitis. En: Long SS PLK, Prober CG, editores. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2.^a ed. Churchill Livingstone. 2003. p. 213-9.
3. Leader S, Kohlhase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003; 143(5 Suppl): S127-32.
4. Rodríguez R. Bronquiolitis. Actualización. *Acta Pediatr Esp*. 2006; 64: 316-22.
5. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(2): 137-41.
6. 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(9178): 541-5.
7. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(8): 733-9.
8. Nolte FS, Marshall DJ, Rasberry C, Schievelbein S, Banks GG, Storch GA, et al. MultiCode-PLx system for multiplexed detection of seventeen respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(9): 2779-86.
9. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol*. 2006; 78(11): 1498-504.
10. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5(5): 482-9.
11. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006; 368(9532): 312-22.
12. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001; 7(6): 719-24.
13. Deffrasnes C, Hamelin ME, Boivin G. Human metapneumovirus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28(2): 213-21.
14. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ramilo O. Human metapneumovirus: a not so new virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(1): 1-7; quiz 8-10.
15. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008; 15(2): 111-8.
16. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(8): 680-6.
17. Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis*. 2007; 195(6): 773-81.
18. García ML, Calvo C, Pozo F, Pérez-Brena P, Vázquez MC, Casas I. Detection of human bocavirus in ill and healthy Spanish children. A 2-year study. *Arch Dis Child*. 2008.
19. Jacques J, Moret H, Renois F, Leveque N, Motte J, Andreoletti L. Human Bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J Clin Virol*. 2008; 43(2): 142-7.
20. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118(4): 1774-93.
21. Chávez-Bueno S, Mejías A, Merryman RA, Ahmad N, Jafri HS, Ramilo O. Intravenous Palivizumab and Ribavirin Combination for Respiratory Syncytial Virus Disease in High-Risk Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(12): 1089-93.
22. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(3): 571-7.
23. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(2 Suppl): S21-32.
24. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caeselele P, et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect*. 2007; 135(7): 1077-90.

25. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004; 350(5): 443-50.
26. Glezen WP, Frank AL, Taber LH, Kasel JA. Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis.* 1984; 150(6): 851-7.
27. Lee MS, Mendelman PM, Sangli C, Cho I, Mathie SL, August MJ. Half-life of human parainfluenza virus type 3 (hPIV3) maternal antibody and cumulative proportion of hPIV3 infection in young infants. *J Infect Dis.* 2001; 183(8): 1281-4.
28. Glezen WP, Paredes A, Taber LH. Influenza in children. Relationship to other respiratory agents. *Jama.* 1980; 243(13): 1345-9.
29. Martínez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(2 Suppl): S76-82.
30. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics.* 2002; 109(2 Suppl): 362-7.
31. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 284(6330): 1665-9.
32. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(5): 1501-7.
33. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr.* 1971; 79(5): 744-7.
34. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med.* 2001; 344(25): 1917-28.
35. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1997; 76(4): 315-9.
36. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(11): 1070-6.
37. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Fonseca-Aten M, Gómez AM, Jafri HS, et al. Asthma and respiratory syncytial virus. New opportunities for therapeutic intervention. *An Pediatr (Barc).* 2004; 61(3): 252-60.
38. McBride JT. Pulmonary function changes in children after respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Pediatr.* 1999; 135(2 Pt 2): 28-32.
39. Pardos Martínez C LCV, González Pérez-Yarza E, Isanta Pomar C, Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J. Risk factors for asthma, allergy and bronchial hyperresponsiveness in children aged 6-8 years old. *An Esp Pediatr.* 2001; 55(3): 205-12.
40. Castro J, Tellería JJ, Blanco-Quirós A. Susceptibility genes for asthma and allergy: hits and questions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001; 11(2): 73-8.
41. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Thomson A, Kwiatkowski D, Hull J. Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(5): 801-3.
42. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Jr., Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(2): 108-19.
43. Ermers MJ, Hoebee B, Hodemaekers HM, Kimman TG, Kimpen JL, Bont L. IL-13 genetic polymorphism identifies children with late wheezing after respiratory syncytial virus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(5): 1086-91.
44. Awomoyi AA, Rallabhandi P, Pollin TI, Lorenz E, Szein MB, Boukhalova MS, et al. Association of TLR4 Polymorphisms with Symptomatic Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants and Young Children. *J Immunol.* 2007; 179(5): 3171-7.
45. Estripeaut D TJ, Somers C, Tagliabue C, Grube S, Wozniakowski A, Gómez AM, et al. Respiratory Syncytial Virus Persistence in the Lungs Correlates with Airway Hyperreactivity in the Mouse Model. *J Infect Dis.* 2008; 198(10): 1435-43.
46. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(9): 1618-23.
47. Mejías A, Chávez-Bueno S, Gómez AM, Somers C, Estripeaut D, Torres J, et al. Respiratory Syncytial Virus Persistence: Evidence in the Mouse Model. *Pediatric Infect Dis J.* 2008; 27(10)(10): S60-2.

48. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38(2): 155-60.
49. Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(4): 540-6.
50. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis*. 2002; 185(9): 1222-8.
51. Somers C, Naveed A, Mejías A, Buckingham SC, Carubelli C, Katz-Gaynor K, et al. Effect of dexamethasone on RSV-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Ped Allergy and Immunol*. 2008 (en prensa).
52. Corneli HM, Zorc JJ, Majahan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2007; 357(4): 331-9.
53. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, Swenson C, Busse WW. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(6): 2226-31.
54. 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(9): 1023-6.
55. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(3): 785-90.
56. Jafri HS, Chávez-Bueno S, Mejías A, Gómez AM, Ríos AM, Nassi SS, et al. Respiratory syncytial virus induces pneumonia, cytokine response, airway obstruction, and chronic inflammatory infiltrates associated with long-term airway hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis*. 2004; 189(10): 1856-65.
57. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Aten MF, Raynor B, Peromingo E, et al. Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: time versus potency. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(11): 4700-7.
58. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Saavedra-Lozano J, Fonseca Aten M, Hatfield J, et al. Anti-respiratory syncytial virus (RSV) neutralizing antibody decreases lung inflammation, airway obstruction, and airway hyperresponsiveness in a murine RSV model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(5): 1811-22.
59. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007; 151(1): 34-42, 42 e1.
60. Relman DA. The human body as microbial observatory. *Nat Genet*. 2002; 30(2): 131-3.
61. Ramilo O, Allman W, Chung W, Mejías A, Ardura M, Glaser C, et al. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood*. 2007; 109(5): 2066-77.
62. Chaussabel D, Quinn C, Shen J, Patel P, Glaser C, Baldwin N, et al. A modular analysis framework for blood genomics studies: application to systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2008; 29(1): 150-64.
63. Mejías A, Allman W, Long K, Chung W, Ardura, Torres, E, et al. Differential Gene Expression Profiles in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) of Children with Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Influenza Virus (Flu) Infections. En: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, US. 2005.
64. Mejías A, Ardura MI, Glaser C, Estripeaut D, Torres E, Banchereau J, et al. Transcriptional signatures as a new approach for assessing disease severity in children with Respiratory Syncytial Virus (RSV) bronchiolitis. En: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, US. 2006.
65. Heidema J, Kimpem JLL, van Bleek GM. Pathogenesis of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Immunology and Genetics. En: Kimpem JLL, Ramilo O, editores. *The Microbe-Host Interface in Respiratory Tract Infections: Horizon Bioscience*; 2005. p. 233-53.
66. Bennett BL, Garofalo RP, Cron SG, Hosakote YM, Atmar RL, Macías CG, et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2007; 195(10): 1532-40.
67. Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, Hintz KH, Avendano L, Sánchez K, et al. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis*. 2007; 195(8): 1126-36.
68. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(5): 1518-23.

69. Ermers MJ, Hoebee B, Hodemaekers HM, Kimman TG, Kimpfen JL, Bont L. IL-13 genetic polymorphism identifies children with late wheezing after respiratory syncytial virus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2007.
70. Gill MA, Palucka AK, Barton T, Ghaffar F, Jafri H, Banchereau J, et al. Mobilization of plasmacytoid and myeloid dendritic cells to mucosal sites in children with respiratory syncytial virus and other viral respiratory infections. *J Infect Dis.* 2005; 191(7): 1105-15.
71. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5(Suppl A): S119-26.
72. Sheeran P, Jafri H, Carubelli C, Saavedra J, Johnson C, Krisher K, et al. Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(2): 115-22.
73. Johnson TR, Varga SM, Braciale TJ, Graham BS. Vbeta14(+) T cells mediate the vaccine-enhanced disease induced by immunization with respiratory syncytial virus (RSV) G glycoprotein but not with formalin-inactivated RSV. *J Virol.* 2004; 78(16): 8753-60.
74. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2003; 349(1): 27-35.
75. Martinon-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martinon-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics.* 2008; 121(5): e1190-5.
76. De Vincenzo JP, Leombruno D, Soiffer RJ, Siber GR. Immunotherapy of respiratory syncytial virus pneumonia following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17(6): 1051-6.
77. Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, Crawford SW, Balsley J, Corey L. Phase 1 evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *J Infect Dis.* 2001; 184(3): 350-4.
78. Malley R, Vernacchio L, Devincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay to assess respiratory syncytial virus concentration and correlate results with inflammatory mediators in tracheal secretions. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(1): 1-7.
79. Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest.* 2002; 122(3): 935-9.
80. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(3): 379-83.
81. Bisgaard H, Flores-Núñez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study Of Montelukast for the Treatment of Respiratory Symptoms of Post-RSV-Bronchiolitis in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008.
82. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, Simoes EA. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. *Am J Med.* 2002; 112(8): 627-33.
83. Carnonell-Estrany X LG, Hultquist M, Connor E y el Motavizumab Study Group. Phase III Trial of Motavizumab (MEDI-524), an Enhanced Potency Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Specific Monoclonal Antibody (Mab) for the Prevention of Serious RSV Disease in High-Risk Infants. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting; Toronto, Canadá.* 2007.

DE LA BRONQUIOLITIS AL ASMA

OLAIA SARDÓN PRADO

PAULA CORCUERA ELÓSEGUI

JAVIER KORTA MURUA

EDUARDO GONZÁLEZ PÉREZ-YARZA

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa de la vía respiratoria inferior que afecta fundamentalmente a niños menores de tres años¹. No existe un consenso sobre el concepto de bronquiolitis, aunque el más extendido es el propuesto por McConnochie²: “El primer episodio agudo de sibilancias, precedido de un cuadro respiratorio de origen viral que afecta a niños menores de dos años y preferentemente dentro del primer año de edad”. Recientemente, se ha propuesto el concepto siguiente: “Sujetos menores de dos años con aparición rápida de rinofaringitis (24-48 horas) y asociación de alguno de los síntomas siguientes: disnea espiratoria con polipnea, tiraje subcostal, intercostal o supraesternal, distensión torácica (clínica o radiológica), dificultad respiratoria y/o sibilancias y/o crepitantes de predominio espiratorio y primer episodio, coincidiendo con el periodo epidémico del virus respiratorio sincitial (VRS)”³.

Tras el primer episodio de bronquiolitis, el 50% de los niños tendrá al menos otro episodio y el 30% de los niños hospitalizados por bronquiolitis aguda presentará recurrencias en los años siguientes a la infección⁴. Esto hace que en los últimos años se haya estudiado la relación entre la bronquiolitis aguda inducida por virus y el desarrollo subsiguiente de hiperrespuesta bronquial y asma. El desarrollo de asma puede ser consecuencia de la infección directa del virus (efecto citopático) o consecuencia de los cambios que éste produce en la fisiología pulmonar y en la respuesta inmunitaria celular y humoral en individuos genéticamente redispuestos.

EPIDEMIOLOGÍA

El VRS es la primera causa de infección respiratoria aguda grave en forma de bronquiolitis y/o neumonía y es además la principal causa de hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior en menores de dos años en los países desarrollados⁵. Entre el 1-4% de los lactantes con edad inferior a 12 meses son hospitalizados por infección por VRS⁶. Asimismo, existen otros virus responsables de bronquiolitis, como son los rinovirus (RV)⁷, virus *Parainfluenza* (1, 2 y 3), *Influenza*, adenovirus (3, 7 y 21), coronavirus (HCoV-NH, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1)^{8,9}, metapneumovirus (hMPV) y bocavirus humano.

La forma de presentación predominante de la bronquiolitis inducida por virus es epidémica estacional durante los meses fríos, desde noviembre a abril, con máxima incidencia de noviembre a febrero de cada año. Alrededor de la mitad de los lactantes susceptibles presenta la infección primaria durante cada epidemia y, por tanto, la mayoría de los niños han pasado la infección al cumplir los tres años¹⁰, aunque no todos desarrollarán posteriormente hiperrespuesta bronquial y asma.

El diagnóstico de asma en lactantes y preescolares sigue presentando dificultades; en 1998 el III Consenso Pediátrico Internacional¹¹ define el “asma del lactante”, 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 (consenso PRACTALL, 2008)¹², 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)¹³.

La mayoría de los estudios realizados consideran el asma como una enfermedad inflamatoria heterogénea con diferentes fenotipos y expresión clínica, y esta disparidad se relaciona con la edad, el sexo, la genética y la exposición ambiental. El conocimiento de la existencia de diversos fenotipos en el asma, con independencia de la edad^{14,15}, amplía el concepto de la enfermedad como síndrome y abre el debate a modificaciones en las intervenciones terapéuticas. En general, se distinguen tres fenotipos epidemiológicos en lactantes según los datos obtenidos a partir de la cohorte de Tucson¹⁶⁻¹⁸:

- Los sibilantes precoces transitorios presentan, en el primer año de edad, episodios de sibilancias recurrentes que normalizan antes de los 3-5 años¹⁹, con independencia de las intervenciones terapéuticas realizadas. Generalmente no tienen antecedentes familiares de asma ni sensibilización alérgica. Se ha descrito la existencia de una función pulmonar anormal al nacimiento (medidas mediante espirometría parcial forzada, $V_{máx}FRC$), análisis del asa flujo-volumen a respiración corriente (t_{pTEF}/t_E) o pletismografía corporal antes de los tres años de edad, con *software* adecuado para medir las resistencias específicas de la vía aérea (sRaw) sin interrumpir el flujo aéreo²⁰. Esta función pulmonar anormal persiste durante años²¹. 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 durante el embarazo y la exposición posnatal al humo del tabaco²².
- Los sibilantes no atópicos debutan antes del año de edad y se prolongan más allá de los 3-5 años. El inicio de la clínica se relaciona con infecciones virales, destacando RV y VRS, además de hMPV. A diferencia del grupo anterior, la función pulmonar es normal al nacimiento y se deteriora posteriormente²³. Se ha descrito la existencia de hiperrespuesta bronquial (HRB) a la metacolina y se asume que en este grupo podría existir una respuesta exagerada del sistema inmune, junto con alteraciones histológicas o funcio-

nales de las vías aéreas²⁴. Este fenotipo expresa menos gravedad, persistencia y prevalencia que el asma atópica clásica, sobre todo en países desarrollados²⁵ donde se ha comunicado que al menos el 40% de los escolares asmáticos no son atópicos.

- Los sibilantes persistentes atópicos se manifiestan a partir del primer año de edad y tienen antecedentes personales de atopía y/o antecedentes familiares en primer grado. La función pulmonar es normal al nacimiento pero, en general, se deteriora de forma significativa antes de los seis primeros años de vida, se prolonga a lo largo de los 18 años y puede no recuperarse en la vida adulta²⁶. Se ha descrito la existencia de hiperrespuesta bronquial en este grupo, y se ha considerado que la sensibilización alérgica precoz incrementa el riesgo de la morbilidad obstructiva e inflamación de la vía aérea e implica un mayor riesgo de deterioro de la función pulmonar²⁷.

Actualmente no disponemos de marcadores biológicos sensibles y específicos que permitan distinguir los lactantes con sibilancias recurrentes que van a ser futuros asmáticos atópicos y que son, además, los que habiendo nacido con una función pulmonar normal presentarán un deterioro irreversible de la misma en los primeros cinco años de la vida. Asimismo, son los que presentarán mayor persistencia y gravedad de la enfermedad, así como mayor número de recaídas. Para identificar a este grupo de lactantes, Castro-Rodríguez *et al.*²⁸ propusieron el índice predictivo de asma (IPA) (tabla I). Aquellos lactantes con más de tres episodios de sibilancias o bronquitis obstructivas al año, durante los tres primeros años de vida, que además cumplieran con un criterio mayor o dos criterios menores, los denominaron "IPA positivos". Dichos lactantes tienen una sensibilidad del 16%, especificidad del 97%, valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 68% para desarrollar asma. Además, los lactantes con un IPA positivo tuvieron siete veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar que aquellos con un índice negativo (OR 7,1; IC 95%: 3,5-14,1). Dada la dificultad para diagnosticar rinitis alérgica en niños pequeños, Guilbert *et al.*²⁹ modificaron el IPA, añadiendo la sensibilización a uno o más neuroalérgenos como criterio mayor, y la alergia alimentaria a huevo, leche o frutos secos como criterio menor (tabla I). Del mismo modo, Goksor *et al.*³⁰ estudiaron 101 casos menores de dos años hospitalizados por sibilancias, y han comunicado que la exposición al humo del tabaco, tanto prenatal como posnatal, aumenta el riesgo de desarrollar asma entre los 17 y 20 años de edad, con un OR de 3,5 (IC 95%: 1,1-11,3) y 3,4 (IC 95%: 1,2-10,1) respectivamente. También Piippo-Savolainen *et al.*³¹ han observado que el tabaquismo familiar y especialmente el tabaquismo materno son un criterio mayor en el índice predictivo de asma de lactantes con sibilancias recurrente (tabla I).

Existen pocos estudios prospectivos realizados en lactantes pequeños afectados por bronquiolitis aguda que analicen el riesgo de desarrollar asma en la edad escolar o adulta. En este sentido, Stein *et al.*³² estudiaron 472 lactantes menores de tres años, incluidos en la cohorte de Tucson, afectados de bronquiolitis aguda inducida por virus que no requirieron ingreso hospitalario y encontraron que la bronquiolitis inducida por VRS era factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma a los seis y a los once años (OR 4,3; IC 95%: 2,2-8,7; $p < 0,001$). Sin embargo, el riesgo disminuía con la edad y no era significativo a los 13 años. Comunicaron una disminución significativa del FEV₁ (OR 2,11; IC 95%: 2,05-2,15; $p < 0,001$) a los 11 años independientemente de si presentaban o no sibilancias recurrentes a esa edad y un incremento de la HRB a metacolina en aquellos que sí presentaban sibilancias. No encontraron asociación entre la infección temprana por VRS y la sensibilización alérgica en la edad escolar.

Asimismo, los lactantes menores de tres años que han requerido ingreso por bronquiolitis aguda inducida por virus forman un importante grupo de riesgo para desarrollar asma y otras enfermedades respiratorias en la edad adulta. Numerosos autores³³⁻³⁶ han estudiado esta cuestión de forma prospectiva durante un tiempo superior a diez años y han observado

TABLA I

Índice Predictivo de Asma (IPA) para lactantes con sibilancias recurrentes

	IPA original (Castro-Rodríguez <i>et al.</i> ²⁸)	IPA modificado (Guilber <i>et al.</i> ²⁹)	IPA modificado (Piippo-Savolainen <i>et al.</i> ³¹)
Criterios mayores	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres	Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres
	Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los primeros tres años de vida	Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los primeros tres años de vida	Diagnóstico médico de dermatitis atópica en los primeros tres años de vida y/o alergia alimentaria
		Sensibilización alérgica a ≥ 1 neumoaérgeno	Tabaquismo familiar ¹
Criterios menores	Diagnóstico médico de rinitis alérgica en los primeros tres años de vida	Alergia alimentaria a leche, huevo o cacahuete	Sensibilización alérgica a neumoaérgenos ²
	Sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros tres años de vida	Sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros tres años de vida	Sibilancias asociadas a virus distintos del VRS en los primeros tres años de vida
	Eosinofilia periférica $\geq 4\%$ en los primeros años de vida	Eosinofilia periférica $\geq 4\%$ en los primeros años de vida	Eosinofilia periférica $\geq 4\%$ en los primeros años de vida \geq

¹Sobre todo tabaquismo materno.

²También se considera criterio menor prick-test positivo e IgE específica en sangre periférica.
VRS: Virus respiratorio sincitial.

que más del 50% de los lactantes presentaban sibilancias recurrentes entre los dos y los tres años de edad y que entre el 25-54% presentaba sintomatología entre los cuatro y los seis años. Asimismo, entre el 15% y el 30% eran asmáticos entre los siete y los diez años y entre el 14% y el 40% lo eran en la adolescencia. Sigurs *et al.*³³ comunicaron que el ingreso por bronquiolitis inducida por VRS en lactantes menores de 12 meses era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma en la edad escolar (OR 10,1; IC 95%: 3,4-29,8) ($p < 0,001$) con mayor prevalencia de *prick-test* positivos (50% *versus* 28% para los controles) ($p = 0,002$) e IgE positiva para neumoaérgenos (45% *versus* 26% para controles) ($p = 0,038$) en la adolescencia temprana. Asimismo, describían un valor significativamente inferior de FEV₁, FEV₁/FVC y FEF₇₅ obtenidas por espirometría forzada, tanto pre como pos-broncodilatación, y mayor HRB en los casos que en los controles. Henderson *et al.*³⁷, en una población similar de lactantes menores de 12 meses ingresados por bronquiolitis inducida por VRS, encontraron también un incremento significativo de sibilancias recurrentes y/o asma en la edad escolar (OR 3,5; IC 95%: 1,8-6,6); sin embargo, no encontraron asociación con sensibilización alérgica a neumoaérgenos a los siete años. Korppi *et al.*³⁴ comunicaron que el ingreso por bronquiolitis o neumonía inducida por VRS en menores de 24 meses era un factor de riesgo independiente para el deterioro significativo de la función pulmonar (dis-

minución de FEV₁/FVC y MEF₅₀) a los 18-20 años (OR 5,27; IC 95%: 1,60-17,36; p < 0,05); sin embargo, no encontraron asociación con rinitis alérgica ni hiperrespuesta bronquial. También, Kotaniemi-Syrjanen *et al.*³⁸ comunicaron que el 40% de los lactantes menores de 24 meses ingresados por bronquitis sibilantes inducidas por virus eran asmáticos a los siete años. Hallaron que la dermatitis atópica (OR 4,11; IC 95%: 1,42-11,84), la eosinofilia en sangre periférica ($\geq 0,45 \times 10^9/l$) (OR 7,02; IC 95%: 2,26-21,79), IgE > 60 KU/l y la historia de sibilancias recurrentes antes de los tres años independientemente del virus identificado (OR 4,29; IC 95%: 1,02-17,99) eran factores de riesgo predictores y significativos para el desarrollo de asma en la edad escolar (p < 0,05). Recientemente, Pérez-Yarza *et al.*³⁹ concluyeron, tras una revisión sistemática de la literatura, que existía una asociación significativa entre la infección de vía respiratoria inferior por VRS en lactantes menores de tres años y el desarrollo subsiguiente de sibilancias recurrentes y/o asma en la edad escolar, disminuyendo el riesgo a medida que aumentaba la edad.

Rinovirus, que pertenece a la familia *Picornaviridae*, se ha propuesto como segundo agente causal más relevante en las bronquiolitis inducidas por virus y en lactantes menores de dos años⁴⁰. Korppi *et al.*⁴¹ estudiaron 50 lactantes menores de 24 meses hospitalizados por bronquiolitis aguda inducida por virus, 26 por RV y 24 por VRS. Encontraron que los lactantes infectados por RV eran significativamente mayores que los afectados por VRS (edad media 13 meses respecto a cinco meses), presentaban más dermatitis atópica (OR 16,7; IC 95%: 2,22-100) y más eosinofilia en sangre periférica (OR 2,22; IC 95%: 1,04-50). No encontraron diferencias significativas en los *scores* de gravedad ni en los niveles de IgE en sangre periférica. En este sentido, se ha descrito la bronquiolitis inducida por RV como factor de riesgo para el desarrollo de asma en la época escolar (OR 4,14; IC 95%: 1,02-16,77; p < 0,05)⁴². Esto podría explicar el hecho de que aquellos lactantes con edad inferior a 24 meses que fueron hospitalizados por bronquiolitis inducida por RV, presentan mayor riesgo para desarrollar asma fenotipo eosinófilo entre los 11 y los 13 años (OR 1,41; IC 95%: 0,40-4,93) mientras que el riesgo disminuiría al alcanzar dicha edad (OR 0,40; IC 95%: 0,11-1,45) en aquellos con bronquiolitis inducidas por VRS⁴³.

El hMPV, descrito por primera vez por Van den Hoogen *et al.*⁴⁴, pertenece a la familia Paramixoviridae y al género *Metaneumoviridae*. Se trata de un virus ARN de cadena simple negativa y no segmentada con dos genotipos, tipo A (subgrupos A1 y A2) y B (subgrupos B1 y B2), que circulan simultáneamente en los meses fríos de invierno; entre ellos, se ha descrito que el genotipo A es más prevalente y significativamente más virulento que el B⁴⁵. Recientemente García-García *et al.*⁴⁶ comunicaron que la bronquiolitis inducida por hMPV, que precisó ingreso hospitalario en lactantes menores de 24 meses, era un factor de riesgo significativo tanto o más relevante que la bronquiolitis inducida por VRS para el desarrollo de asma (OR 5,21; IC 95%: 2,01-13,51 v.s. OR 4,68; IC 95%: 1,81-12,13, respectivamente) y sibilancias recurrentes a los tres (OR 3,1; IC 95%: 1,28-7,62 v.s. OR 3,0; IC 95%: 1,25-7,17, respectivamente) y a los cinco años (OR 2,9; IC 95%: 1,24-7,04 v.s. OR 1,7; IC 95%: 0,70-4,41, respectivamente).

En 2005, Allander *et al.*⁴⁷ identificaron un nuevo parvovirus humano en el 3,1% de niños y lactantes hospitalizados por enfermedad respiratoria aguda: el bocavirus humano (HBoV). Es un virus ADN de cadena lineal y de hebra sencilla y se han descrito distintos genes que codifican una proteína no estructural (NS1), una proteína conocida como NP-1 y dos proteínas virales de la cápside (VP-1 y VP-2), donde se encuentran la mayoría de polimorfismos genéticos del virus. Distintos autores han comunicado la asociación significativa entre la infección por HBoV en lactantes menores de dos años hospitalizados con enfermedad aguda del tracto respiratorio inferior, tipo bronquiolitis o neumonía (prevalencia 3% a 6%), con una distribución estacional de predominio en los meses fríos de invierno^{48,49}. Los factores de riesgo para la infección grave por HBoV son similares a los descritos para el VRS⁵⁰. Por

el contrario, la infección por bocavirus humano sería más frecuente en lactantes con edad superior a seis meses, a diferencia de las infecciones por VRS. Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos longitudinales que analicen la relación entre los lactantes infectados por HBoV y el desarrollo posterior de HRB y/o asma en la edad escolar.

Recientemente, Goskor *et al.*⁵¹ estudiaron una cohorte de 101 lactantes con edad inferior a 24 meses que precisaron ingreso por sibilancias recurrentes y los estudiaron hasta los 20 años. Documentaron que el ingreso por bronquitis sibilante en lactantes pequeños era un factor de riesgo independiente para el deterioro significativo de la función pulmonar (disminución de FEV₁/FVC y MEF₅₀) tanto pre como posbroncodilatación a los 20 años (OR 3,3; IC 1,3-8,7; $p < 0,05$). Asimismo, publicaron que el sexo femenino se comportaba como un factor de riesgo independiente para el deterioro de la misma tanto pre como posbroncodilatación (OR 4; IC 95%: 1,4-11,3 y OR 8,8; IC 95%: 1,8-42; $p < 0,05$, respectivamente) y que la HRB se asociaba a la reducción de la función pulmonar posbroncodilatación, en relación a una posible remodelación de la vía aérea (OR 7,3; IC 95%: 2,0-26,6; $p < 0,05$).

INMUNOPATOGENIA

Tres hipótesis intentan explicar el papel de las infecciones virales en la patogénesis del asma⁵². Las infecciones virales actuarían alterando el desarrollo de la respuesta inmunitaria o interfiriendo en el patrón normal de desarrollo pulmonar y/o la regulación del tono de la vía aérea. En este caso los virus serían los responsables del inicio de las sibilancias recurrentes y/o asma y controlar la exposición viral podría disminuir la incidencia de la enfermedad. Por otra parte, los virus podrían ser desencadenantes de las sibilancias recurrentes en sujetos con una alteración funcional o estructural previa de la vía aérea o en aquellos susceptibles de desarrollar respuestas inmunitarias que predispongan a la obstrucción de la vía respiratoria. En este caso, el control de las infecciones virales disminuiría la morbilidad asociada al asma pero no su incidencia. Por último, la respuesta a diferentes virus dependería del genotipo del sujeto, de la exposición medioambiental concomitante y del momento en que ocurren las infecciones virales, en relación con el grado de maduración del sistema inmunitario y de las vías aéreas de los individuos.

Se han descrito distintos mecanismos etiopatogénicos que ayudan a comprender mejor esta asociación (figura 1)⁵³. En primer lugar, se ha demostrado en diversos estudios que el tamaño de la vía aérea está inversamente relacionado con un mayor riesgo de sibilancias durante las infecciones respiratorias agudas bajas de los primeros años de vida⁵⁴. Distintos estudios longitudinales comunicaron que la exposición a tabaquismo materno durante la gestación también disminuye el calibre de la vía aérea, lo que explicaría la mayor prevalencia de sibilancias recurrentes en los niños expuestos al humo de tabaco⁵⁵. Existe, por tanto, sinergismo entre la infección respiratoria y la polución ambiental, ya que ambas lesionan el epitelio, generan disfunción ciliar con aumento del estrés oxidativo, alterando así la inmunidad local⁵⁶.

En segundo lugar, estudios como el realizado en la cohorte de Tucson¹⁶ ponen de manifiesto que una disregulación del tono de la vía aérea podría predisponer a los niños a presentar sibilancias durante las infecciones virales en los primeros años de vida y a continuar haciéndolo hasta los 11 años de edad, independientemente de la atopía.

Finalmente, las alteraciones de la respuesta inmunitaria del huésped a la infección suponen el tercer gran mecanismo etiopatogénico. Estudios recientes demostraron una asociación entre la señal del IFN- α , IFN- β e INF- γ inducidos por la infección viral, la transcripción del p53 y la inducción de genes proapoptosis en las células infectadas⁵⁷. En relación a esto, distintos autores^{58,59} demostraron que existía una deficiencia marcada de inducción de IFN- β ,

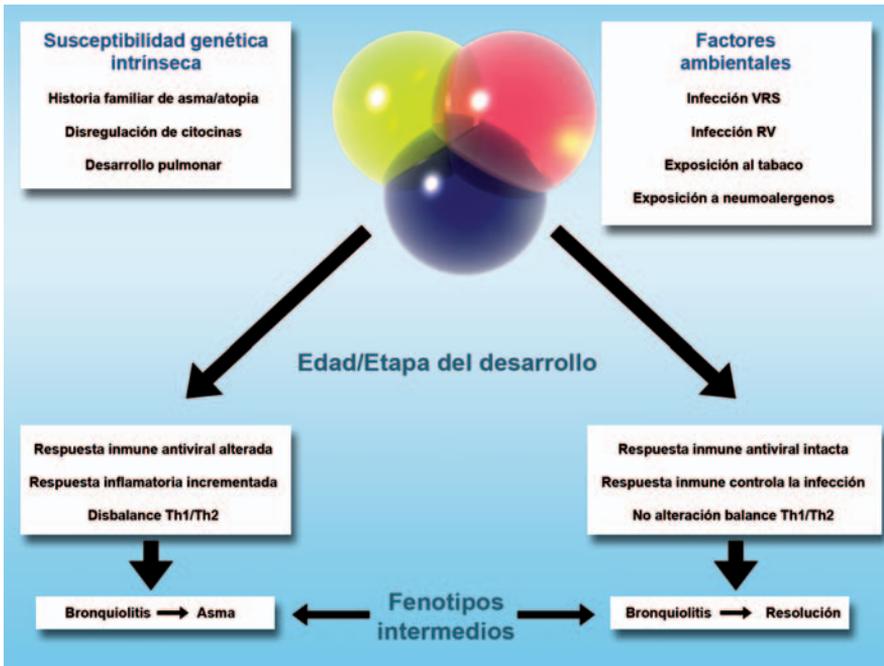


Figura 1. Interacción entre factores genéticos y medioambientales relevantes para el desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma. (Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr., Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 108-19).

un fallo en la apoptosis, un aumento en la replicación viral y un desbalance de la respuesta Th1/Th2 en los tejidos de los asmáticos atópicos. Esto explicaría, en parte, por qué los asmáticos son más susceptibles a las infecciones y sugiere que aquellos factores que aumenten la respuesta inmunitaria innata podrían prevenir las exacerbaciones asmáticas desencadenadas por infecciones virales. Guerra *et al.*⁶⁰ publicaron que aquellos lactantes con niveles bajos de IFN- γ tenían 4,5 veces más riesgo de tener cuadros de sibilancias recurrentes, generalmente inducidas por infecciones virales, durante el primer año de vida. Sin embargo, Van Schaik *et al.*⁶¹ comunicaron que los niños infectados con el VRS que tenían niveles altos de IFN- γ en muestras de secreción nasofaríngea, tenían mayor riesgo de desarrollar cuadros obstructivos posteriormente. En este sentido, Aberle *et al.*⁶² demostraron que la respuesta del IFN- γ varía según la naturaleza del virus que causa la infección; así, en la infección por VRS y los casos severos por rinovirus, documentaron una escasa respuesta del IFN- γ ; mientras que en la infección por adenovirus, *Parainfluenza* y en la mayoría de infecciones por rinovirus, la respuesta del IFN- γ era mayor. Además, los casos en que existía una respuesta escasa del IFN- γ se asociaban a cuadros clínicos más graves.

El VRS, como se ha comentado previamente, es uno de los patógenos más relevantes en las bronquiolitis agudas y su relación con las sibilancias recurrentes y/o asma ha sido ampliamente estudiada. El asma podría ser una consecuencia directa de la infección primaria del VRS o bien actuar como un desencadenante de cambios fisiopatológicos a nivel pulmonar en individuos susceptibles para desarrollar la enfermedad. El efecto citopático directo del virus en el epitelio respiratorio y su efecto en la respuesta inflamatoria local juegan un importante papel en el des-

arrollo de los signos y síntomas de la enfermedad y en la respuesta inmunitaria del huésped, tanto humoral como celular⁶³. Además, existen tres factores sobre los cuales la infección por VRS podría actuar modificando la susceptibilidad individual para desarrollar asma: la respuesta inmunitaria, los factores genéticos y el control neural de la vía respiratoria⁶⁴. Modelos experimentales han demostrado la persistencia durante largo tiempo de copias del ARN del VRS en el epitelio de las células del tracto respiratorio⁶⁵. Se ha sugerido que tras la fase aguda obstructiva, el VRS podría persistir de forma latente en bajo grado de replicación en distintas áreas pulmonares evitando la eliminación completa por el sistema inmunitario, manteniéndolo así en constante estimulación, lo cual sería responsable de la inflamación crónica pulmonar, de actuar como reservorio de la infección, producir reinfecciones y de los cambios en el patrón de dicha respuesta observados en los lactantes con HRB inducida por VRS^{66,67}. Sin embargo, todavía resulta incierto si la infección por VRS es la única causa de la alteración de la función pulmonar observada en estos pacientes o si, por el contrario, es el resultado de la interacción de la infección por VRS a edad temprana en un individuo predispuesto. En este sentido, se han propuesto distintos mecanismos que intentan explicar la relación entre la infección por VRS en etapas tempranas de la vida y el desarrollo posterior de HRB⁶⁸. Por un lado, los neuropéptidos y la hipersensibilización de ciertos receptores (sustancia P y neurocina 1), prostaglandinas, leucotrienos y distintas citocinas (IL-4, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa) contribuirían al desarrollo de la HRB, además de actuar como moléculas proinflamatorias^{69,70}. Asimismo, un desbalance de la respuesta Th1/Th2 hace que aumente la inflamación pulmonar con el desarrollo subsiguiente de sibilancias recurrentes y HRB.

Recientemente, se ha demostrado que la infección sintomática por RV en lactantes predispuestos durante el primer año de vida se comporta como factor de riesgo significativo (OR 6,6) para el desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma a los tres años⁷¹. Asimismo, se ha descrito que las células del epitelio respiratorio de niños asmáticos infectadas por RV son deficientes en la producción de IFN- γ , por lo que no serían capaces de eliminar de forma efectiva las células infectadas, pudiéndose encontrar copias del ARN viral a las seis semanas de la infección aguda primaria^{72,73}. En este sentido, Contoli *et al.*⁷⁴ encontraron además que dicha deficiencia se correlacionaba significativamente con una mayor severidad de las exacerbaciones asmáticas inducidas por RV.

Respecto a la genética, existen pocos estudios realizados en lactantes que determinen si ciertos genotipos se asocian a sibilancias recurrentes y/o asma en sujetos con infecciones virales recurrentes en la infancia. Hull *et al.*⁷⁵ publicaron que el alelo A del nucleótido (SNP) de la región promotora encargada de la transcripción de la IL-8 se asociaba a infección grave por VRS. Asimismo, describieron que dicho alelo, asociado a un aumento de la transcripción de la IL-8, se traducía en un mayor riesgo de desarrollar asma en la edad escolar en aquellos sujetos con infección grave por VRS que había requerido hospitalización. Sin embargo, otros investigadores⁷⁶ comunicaron que el mismo nucleótido (SNP) del alelo T se asociaba a mayor riesgo de desarrollar asma en la edad escolar. Estos datos que parecen contradictorios sugieren que la IL-8 podría tener efectos opuestos en la susceptibilidad a desarrollar asma dependiendo del sujeto en el que se expresen.

Por último, distintos autores^{77,78} han publicado que un déficit de vitamina D durante el embarazo podría actuar como factor de riesgo para desarrollar sibilancias recurrentes en la edad preescolar. En este sentido, observaron que un suplemento materno de 400 UI de vitamina D reducía el riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes entre los tres y los cinco años hasta en un 40% (OR 0,45). Sin embargo, el suplemento de vitamina D en el recién nacido no resultaba ser protector.

En resumen, el desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma es el resultado de una interacción entre distintos mecanismos en un mismo individuo, como la disregulación del desarrollo de distintas respuestas inmunitarias y de la vía aérea, en un contexto de distintas

exposiciones medioambientales que tienen lugar durante los primeros años de la vida, y que además, parece estar mediado genéticamente.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los resultados de distintos estudios epidemiológicos y revisiones sistemáticas revelan la existencia de una asociación entre la infección por VRS en lactantes menores de tres años y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes o asma. Como consecuencia de ello, se plantea la cuestión de si los fármacos antiinflamatorios pudieran tener algún efecto para prevenir o modificar las sibilancias recurrentes posbronquiolitis.

Se ha podido constatar que el tratamiento con glucocorticoides orales durante la fase aguda no modifica la evolución posterior⁷⁹. Distintas revisiones no han demostrado que el tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI) durante la fase aguda tenga efecto para prevenir los episodios de sibilancias posbronquiolitis ni los ingresos hospitalarios de los mismos⁸⁰. Asimismo, tres ensayos clínicos controlados han estudiado el efecto de la introducción precoz de GCI en lactantes con alto riesgo de desarrollar asma. En dos de ellos, los estudios PAC e IFWING, no se encontraron beneficio de tal intervención ni a corto ni a medio plazo^{81,82}. Un tercero, el estudio PEAK, comunicó un beneficio discreto mientras se administraban, desapareciendo el efecto al interrumpir el tratamiento, sin modificar la historia natural hacia el asma⁸³. Por tanto, los GCI no parecen prevenir ni modificar la evolución de las sibilancias recurrentes posbronquiolitis⁸⁴.

Se han ensayado otras moléculas, como los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), que actuarían disminuyendo la obstrucción bronquial, el edema y la inflamación de la mucosa, así como la HRB de la vía aérea en las agudizaciones respiratorias inducidas por virus⁸⁵. Bisgaard *et al.*⁸⁶ publicaron los resultados de un estudio piloto en el que se observó que la administración de montelukast diario durante 28 días en preescolares (edad media, nueve meses) ingresados por bronquiolitis inducida por VRS, aumentaba de forma significativa el periodo libre de síntomas y disminuía la tos diurna y las exacerbaciones respiratorias frente a placebo. Un ensayo clínico posterior dirigido por el mismo autor⁸⁷, de ámbito multicéntrico en el que fueron aleatorizados 979 lactantes entre 3 y 24 meses de edad con bronquiolitis inducida por VRS, para recibir montelukast a 4 y 8 mg frente a placebo, contradice los estudios preliminares, de tal forma que montelukast no mejoraría los síntomas respiratorios postbronquiolitis. En un análisis post-hoc de 523 pacientes con síntomas persistentes sí se apreciaron diferencias entre montelukast y placebo. Estas diferencias habrán de ser confirmadas en estudios posteriores. El mismo grupo investigador (estudio PREVIA)⁸⁸ publicó que el tratamiento diario con ARLT durante 12 meses en niños entre dos y cinco años afectados de asma intermitente, disminuía de forma significativa las exacerbaciones respiratorias inducidas por virus (31,9%) y el uso de agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta y GCI (40% y 30%, respectivamente) frente a placebo, independientemente de la edad, el sexo y la atopía personal. De igual modo, Hakim *et al.*⁸⁹ comunicaron que el tratamiento diario durante cuatro semanas con ARLT en niños preescolares entre tres y seis años afectados de asma leve intermitente, disminuía de forma significativa la HRB frente a placebo (PC_{20} para metacolina $4,79 \pm 4,69$ mg/ml y $2,07 \pm 2,37$ mg/ml, respectivamente). Sin embargo, se necesitan estudios más amplios, controlados y longitudinales para conocer si el tratamiento con ARLT en lactantes con bronquiolitis pudiera prevenir el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y/o asma.

También se ha estudiado el papel de los macrólidos en la bronquiolitis aguda inducida por virus. Se ha descrito un efecto inmunomodulador sobre la IL-8, tanto *in vitro* como *in vivo*, dis-

minuyendo la inflamación neutrofílica durante las infecciones agudas producidas por los virus⁹⁰. Los macrólidos también actuarían disminuyendo el número de otras citocinas proinflamatorias como la IL-3, la IL-4, la IL-5, el LTB₄ y, por tanto, la hipersecreción mucosa que tiene lugar en toda la vía respiratoria, disminuyendo así el daño del epitelio respiratorio^{91,92}. En este sentido, Tahan *et al.*⁹³ publicaron que en lactantes con edad igual o inferior a siete meses ingresados por bronquiolitis aguda inducida por virus, el tratamiento durante tres semanas con claritromicina oral frente a placebo, disminuía significativamente los niveles de IL-4, IL-8, eotaxina y la duración del tratamiento con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta, suponiendo que el efecto supresor de la inflamación por la claritromicina podría jugar un papel en la disminución de la HRB de dichos pacientes y además producir una inhibición significativa de la transmisión colinérgica neuroefectora en el músculo de la vía respiratoria, disminuyendo así la contractilidad del mismo durante la infección. Sin embargo, Kneyber *et al.*⁹⁴ comunicaron que en lactantes con edad igual o inferior a 24 meses ingresados por bronquiolitis inducida por VRS y tratados con azitromicina frente a placebo, no existían diferencias significativas en el tiempo de estancia hospitalaria ni en la gravedad de la infección respiratoria. Por tanto, se necesita mayor número de estudios longitudinales para analizar los efectos de los macrólidos a largo plazo y documentar si son capaces de disminuir el número de sibilancias posbronquiolitis y/o asma.

En resumen, en la actualidad no se dispone de pruebas suficientes que apoyen el uso de tratamiento farmacológico para prevenir el desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma posbronquiolitis inducida por virus⁹⁵. Todo esto ha implicado un desarrollo paralelo de profilaxis activa y pasiva contra uno de los virus más prevalentes en nuestro medio, el VRS.

La caracterización genética y antigénica del VRS ha permitido identificar dos grupos mayores, A y B, que pueden cocircular en la comunidad durante el periodo epidémico. Las diferentes respuestas inmunitarias a ambos grupos A y B han dificultado la obtención de una vacuna única. En este sentido, se ha hecho hincapié en el desarrollo de la inmunoprofilaxis pasiva de la infección por VRS. De acuerdo con el Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología⁹⁶ y el Consenso Multidisciplinar Español⁹⁷ sobre la profilaxis de la infección respiratoria por VRS, ésta se basa principalmente en medidas higiénicas y en la administración de palivizumab, anticuerpo IgG monoclonal humanizado que inhibe específicamente el epítipo del sitio antigénico A de la glucoproteína F, muy estable en todos los serotipos del VRS. La AAP y el Comité de Estándares español han establecido las indicaciones para su administración y los factores de riesgo para la infección⁹⁸. La administración de esta molécula ha supuesto claros beneficios, como muestra el descenso de la tasa de hospitalizaciones por bronquiolitis inducidas por VRS en lactantes de riesgo^{99,100}. Asimismo, Simoes *et al.*¹⁰¹ publicaron que la profilaxis con palivizumab (> 3 dosis en los primeros 12 meses de vida) en recién nacidos pretérmino (> 35 semanas de gestación), edad media 19 meses, sin displasia broncopulmonar disminuía de forma significativa (50%) el número de sibilancias recurrentes en los dos años siguientes a la inmunización.

Recientemente, se ha demostrado en modelos experimentales que un nuevo anticuerpo monoclonal, motavizumab, presenta una mayor actividad contra la replicación del VRS en comparación con el palivizumab¹⁰², reduciendo el número de citocinas y quemoquinas proinflamatorias a nivel respiratorio y sistémico, producidas por la infección viral, disminuyendo así la severidad de la infección por el VRS¹⁰³. Sin embargo se necesita mayor número de estudios longitudinales para analizar efectos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sardón O, Korta J, Pérez-Yarza EG. Bronquiolitis. *An Pediatr Contin.* 2007; 5: 332-42.
2. McConnochie KM. Bronquiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child.* 1983; 173: 11-3.

3. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006; 368: 312-22.
4. Reverté C, Cobos N. De la infección respiratoria al asma. *An Pediatr Contin*. 2007; 5: 343-51.
5. Leader S, Kohlhasse K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalización, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 629-32.
6. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the pediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003; 131: 867-72.
7. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 571-7.
8. Garbino J, Crespo S, Aubert JD, Rochat T, Ninet B, Deffernex C, et al. A prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome (Non-SARS)-related human coronavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 1009-15.
9. Esper F, Weibel C, Ferguson C, Landry JS, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus. That is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis*. 2005; 191: 492-8.
10. Black CP. Systematic Review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care*. 2003; 48: 208-31.
11. 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.
12. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63: 5-34.
13. Saglani S, Lenney W. Difficult asthma in the pre-school child. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5: 199-206.
14. 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.
15. 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.
16. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995; 332: 133-8.
17. 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.
18. 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: 661-75.
19. Martínez F. Clinical features of the wheezy infant. En: Martínez F, Godfrey S, editores. *Wheezing disorders in the preschool child*. New York: Martin Dunitz. 2003. p. 55-72.
20. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 231-7.
21. 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.
22. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000; 343: 538-43.
23. Castro-Rodríguez JA. ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 453-6.
24. Stein RT, Martínez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5: 155-61.
25. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suárez-Varela MM, Garrido JB, Hernández GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 471-7.
26. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Douglas JG. Wheezy bronchitis in childhood. A distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest*. 2003; 124: 18-24.
27. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 189-94.
28. Castro-Rodríguez JA, Holberg CL, 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: 1403-06.
29. 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.
30. Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 1030-5.
 31. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies-wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr*. 2008; 97: 5-11.
 32. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. *Lancet*. 1999; 354: 541-45.
 33. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 137-41.
 34. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38: 155-60.
 35. Wennergren G, Kristjánsson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J*. 2001; 18: 1044-58.
 36. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000; 106: 1406-12.
 37. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shamari N, Thomas HM, et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 386-92.
 38. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Coronen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002; 13: 418-25.
 39. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 733-9.
 40. Pierangeli A, Gentile M, Di Marco P, Pagnotti P, Scagnolari C, Trombetti S, et al. Detection and typing by molecular techniques of respiratory viruses in children hospitalized for acute respiratory infection in Rome, Italy. *J Med Virol*. 2007; 79: 463-8.
 41. Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, Vainionpää R, Reijonen TM. Rhinovirus associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 995-9.
 42. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus induced wheezing in infancy-the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 66-71.
 43. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatric Pulmonol*. 2005; 40: 316-23.
 44. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001; 7: 719-24.
 45. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human metapneumovirus infection in children. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: e111-3.
 46. 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.
 47. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 12891-6.
 48. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 904-10.
 49. Pozo F, García-García ML, Calvo C, Cuesta I, Pérez-Breña P, Casas I. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol*. 2007; 40: 224-8.
 50. Bastien N, Chui N, Robinson JL, Lee BE, Dust K, Hart L, et al. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 610-3.
 51. Goskorp E, Gustafsson PM, Alm B, Amark M, Wennergren G. Reduced airway function in early adulthood among subjects with wheezing disorder before two years of age. *Pediatric Pulmonol*. 2008; 43: 396-403.

52. Martínez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2: 157-61.
53. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr., Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 108-19.
54. Murray CS, Pipis SD, McArdle EC, Lowe LA, Custovic A, Woodcock A. Lung function at one month of age as a risk factor for infant respiratory symptoms in a high risk population. *Thorax.* 2002; 57: 388-92.
55. Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology.* 2003; 8: 266-85.
56. Papadopoulos NG, Konstantinou GN. Antimicrobial strategies: an option to treat allergy? *Biomed Pharmacother.* 2007; 61: 21-8.
57. Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, Stoiber D, Negishi H, Kikuchi H, et al. Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature.* 2003; 424: 516-23.
58. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri 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; 201: 937-47.
59. Brandenburg AH, Groen J, Van Steensel-Moll HA, Claas EC, Rothbarth PH, Neijens HJ, et al. Respiratory syncytial virus specific serum antibodies in infants under six months of age: limited serological response upon infection. *J Med Virol.* 1997; 52: 97-104.
60. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martínez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 70-6.
61. Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC II, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 630-6.
62. Aberle JH, Aberle W, Rebhandl W, Pracher E, Pupow-Kraup T. Decreased interferon-gamma response in respiratory syncytial virus compared to other respiratory viral infections in infants. *Clin Exp Immunol.* 2004; 137: 146-50.
63. Schaller M, Hogaboam CM, Luckas N, Kunkel SL. Respiratory viral infections drive chemokine expression and exacerbate the asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 295-302.
64. Mejías A, Ramilo O. Asma y virus respiratorio sincitial: ¿mito o realidad? *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 199-204.
65. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJ. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 801-5.
66. Chávez-Bueno S, Mejías A, Gómez AM, Olsen KD, Ríos AM, Fonseca-Aten M, et al. Respiratory syncytial virus-induced acute and chronic airway disease is independent of genetic background: an experimental murine model. *Viol J.* 2005; 2: 46.
67. Mejías A, Chávez-Bueno S, Jafri HS, Ramilo O. Respiratory syncytial virus infections: old challenges and new opportunities. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: S189-S197.
68. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Fonseca-Aten M, Gómez AM, Jafri HS, et al. Asthma and respiratory syncytial virus. New opportunities for therapeutic intervention. *An Pediatr (Barc).* 2004; 61(3): 252-60.
69. Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 (3 Pt 2): S18-21.
70. Silvestri M, Sabatini F, Defilippi AC, Rossi GA. The wheezy infant-immunological and molecular considerations. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5(Suppl A): 81-7.
71. Malmström K, Pitkäranta A, Carpen O, Pelkonen A, Malmberg LP, Turpeinen M, et al. Human rhinovirus in bronchial epithelium of infants with recurrent respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 591-6.
72. Holgate ST. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: the bronchial epithelium as a major disease target. *Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 587-90.
73. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri 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; 201: 692-8.
74. 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.

75. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with de interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax*. 2000; 55: 1023-7.
76. Heinzmann A, Ahlert I, Kurz T, Berner R, Deichmann KA. Association study suggests opposite effects of polymorphisms within IL-8 on bronchial asthma and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 671-6.
77. Grigg J. Asthma year in review 2006-7. *Paediatr Respir Rev*. 2008; 9: 134-8.
78. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(5): 1031-5.
79. Berger Y, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26: 162-6.
80. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr*. 1998; 132: 849-53.
81. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Bulchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infant with episodio wheezing. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1998-2005.
82. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A; 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.
83. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1985-97.
84. Saglani S, Wilson N, Bush A. Should preschool wheezers ever be treated with inhaled corticosteroids? *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28: 272-85.
85. Wahn U, Balachandra Dass S. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther*. 2008; 30: 1026-35.
86. Bisgaard H; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 379-83.
87. Bisgaard H, Flores-Núñez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 854-60.
88. Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 315-22.
89. 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.
90. Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest*. 2004; 125: 705-78S.
91. Shimizu T, Shimizu S, Hattori R, Gabazza EC, Majima Y. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 581-7.
92. Ou XM, Feng YL, Wen FQ, Wang K, Yang J, Deng ZP, et al. Macrolides attenuate mucus hypersecretion in rat airways through inactivation of NF-kappaB. *Respirology*. 2008; 13: 63-72.
93. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2007; 29: 91-7.
94. Kneyber MC, van Woensel JB, IJtendaal CS, Kimpen JL. Dutch Antibiotics in RSV Trial (DART) Research Group. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43: 142-9.
95. Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Korta Murua J. Sibilancias recurrentes en menores de tres años: evidencias y oportunidades. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(4): 369-82.
96. Figueras Aloy J, Quero J, y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 357-62.
97. Figueras Aloy J, López J, Medrano C, Bermúdez-Cañete R, Fernández L, Bonillo A, et al. Consenso multidisciplinar español sobre la profilaxis de la infección respiratoria pediátrica por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69: 63-71.

98. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ; Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial Study Group; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study Group. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: S193-201.
99. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 823-7.
100. Yanney M, Vyas H. The treatment of bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 793-8.
101. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr.* 2007; 151: 34-42.
102. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Aten MF, Raynor B, Peromingo E, et al. Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: time versus potency. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 4700-7.
103. Mejías A, Chávez-Bueno S, Raynor MB, Connolly J, Kiener PA, Jafri HS, et al. Motavizumab, a neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibody significantly modifies the local and systemic cytokine responses induced by Rsv in the mouse model. *Virology.* 2007; 4: 109.

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE POSINFECCIOSA

ALEJANDRO J. COLOM

ALEJANDRO M. TEPER

RESUMEN

La bronquiolitis obliterante (BO) es una infrecuente y severa enfermedad pulmonar crónica que se produce a consecuencia de una injuria del tracto respiratorio inferior. La BO puede ocurrir luego de un trasplante de medula ósea o de pulmón, luego de enfermedades infecciosas o, menos frecuentemente, secundario a otras injurias, como inhalaciones tóxicas o enfermedades del colágeno. Durante los últimos años, se han reportado un mayor número de estudios de casos de bronquiolitis obliterante posinfecciosa, lo cual expresa un mayor interés en aumentar el conocimiento en diferentes áreas de esta enfermedad.

El conocimiento sobre la patología, la patogenia y la biología molecular, como así también el mejor tratamiento en BO, son áreas que se encuentran aún en investigación. Esta revisión discutirá la BO secundaria a una injuria infecciosa, describirá el conocimiento actual sobre las diferentes áreas y, para finalizar, expondrá sobre aquellas cuestiones que requieren futuros estudios para poder prevenir el desarrollo de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis obliterante (BO) es una infrecuente y severa enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debida a una severa injuria de la vía aérea inferior¹. Se han publicado casos de BO secundarios al síndrome de Stevens-Johnson, como así también luego del trasplante de medula ósea, o como expresión de un rechazo crónico en pacientes con trasplante pulmonar^{2,3}. En muchas partes del mundo, la BO es más frecuente en niños secundaria a una injuria viral severa del tracto respiratorio inferior⁴⁻⁸. Diferentes virus respiratorios, especialmente adenovirus (AV), han sido asociados con el desarrollo de esta enfermedad⁹⁻¹⁷ (tabla I).

TABLA I

Entidades clínicas asociadas a bronquiolitis obliterante

Trasplante	Injerto vs. huésped postrasplante de médula ósea Rechazo crónico postrasplante pulmonar	
Infecciones	Virus	Adenovirus: 3, 5, 7 h, 21 <i>Influenza</i> <i>Parainfluenza</i> Sarampión
		<i>Mycoplasma</i>
Misceláneos	Enfermedades del colágeno Inhalación de tóxicos (NH ₃ , NO ₂) Polvos minerales Drogas Aspiración Neumonitis por hipersensibilidad	

Esta revisión se basará en los diferentes aspectos de la BO asociada a una infección viral. El lector se podrá referir a otras publicaciones para el estudio de otras formas de BO.

HISTORIA Y PREVALENCIA

La primera descripción de las características histológicas de bronquiolitis obliterante fue publicada por el anatomopatólogo alemán Lange en 1901, quien describe una serie de pacientes con tos seca y disnea de tórpida evolución¹⁸. Años más tarde, en 1941, se publica un reporte retrospectivo de 42.000 autopsias con un único hallazgo de BO¹⁹. En 1988 Hardy *et al.* publican otro estudio retrospectivo sobre 2.897 autopsias y 244 biopsias/lobectomías, confirmando un total de 19 casos de BO¹. Estos estudios, entre otros, intentaron describir la prevalencia de la enfermedad, que aún es incierta.

El interés sobre esta entidad aumentó con la publicación de diferentes infecciones asociadas a BO. Murtagh P. *et al.* publican los primeros casos de infección respiratoria severa por adenovirus en Argentina en el año 1979²⁰. En los últimos años se reportan casuísticas de diferentes países, tales como Chile⁶, Brasil⁵, Corea⁸, Turquía⁷ y Argentina^{4,21}.

Estas publicaciones revelan las diferencias en la prevalencia de esta enfermedad en las distintas partes del mundo. En tanto que en Europa y Estados Unidos la mayoría de los casos son secundarios a trasplantes de médula ósea y pulmonar, en el sur de Sudamérica los casos son principalmente secundarios a infecciones, en especial por adenovirus.

El primer reporte de BO postrasplante data de 1968, cuando Hardy *et al.* publican el desarrollo de la enfermedad luego de un autotrasplante pulmonar en perros²². Años más tarde, en 1984 Burke *et al.* publican el primer reporte en humanos²³. Con el aumento del número

de trasplantes la publicación de casos de BO fue incrementándose; una búsqueda en Medline nos muestra que durante el año 2007 se publicaron 96 reportes de BO postrasplante.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La bronquiolitis obliterante se caracteriza por la oclusión parcial o total del lumen de los bronquiolos respiratorios y terminales por tejido inflamatorio y fibrosis¹.

Es interesante destacar la similitud de los hallazgos patológicos en las diferentes etiologías de BO, sugiriendo que la BO sería el proceso final de respuesta a diferentes injurias del tracto respiratorio inferior.

La BO puede ser dividida, desde la patología, en dos categorías mayores. La primera es la BO *proliferativa*, caracterizada por la obstrucción del lumen de la pequeña vía aérea por pólipos constituidos por tejido de granulación²⁴. En los casos en que el tejido de granulación se extiende a los alvéolos, la lesión se denomina "BO con neumonía organizada" (BOOP). La segunda categoría es la BO *constrictiva*^{25,26}, que se caracteriza por fibrosis peribronquiolar con diferentes grados de estrechamiento del lumen¹⁶.

La BO posinfecciosa se caracteriza principalmente por un patrón de BO constrictiva, con diferentes grados de inflamación y obliteración de la vía aérea. Otros signos de enfermedad de la vía aérea, como la inflamación bronquiolar, mucostasis, acumulación de macrófagos, distorsión y dilatación bronquiolar, son frecuentes en estos pacientes¹. El análisis de la histología en estos pacientes se encuentra limitada por el carácter multifocal de la enfermedad.

ETIOLOGÍAS

La BO posinfecciosa se observa frecuentemente luego de una infección viral. Diferentes virus respiratorios –incluidos el virus respiratorio sincitial (VRS)¹⁰, *Parainfluenza*¹¹, *Influenza*¹² y especialmente el adenovirus (AV)¹³– han sido asociados con una severa injuria viral produciendo BO. Otras etiologías incluyen el *Mycoplasma*⁸, sarampión¹⁴, *Legionella*¹⁵, pertussis¹⁶, y el virus de la inmunodeficiencia humana-1¹⁷. La infección por citomegalovirus en trasplante pulmonar también se asocia con el desarrollo de BO^{2,3}.

Adenovirus

Realizamos un estudio caso control que incluyó 109 casos (con bronquiolitis que produjeron BO) y 99 controles (pacientes con bronquiolitis que no desencadenaron BO), que demostró que los mayores factores de riesgo para desarrollar BO fueron la infección por adenovirus (odds ratio 49) y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (odds ratio 11). A pesar de que los requerimientos de asistencia ventilatoria mecánica fueron un factor de riesgo independiente, los resultados no identifican si la asistencia ventilatoria causa la injuria por sí misma o si sólo sirve como un indicador de la severidad de la enfermedad⁴. El rol central de la infección por adenovirus en el desarrollo de la BO fue ampliamente documentado. En nuestro estudio, el 72% de los pacientes que desarrollaron la enfermedad presentó infección por AV⁴. Desde 1984 un nuevo genotipo de adenovirus, AV7h, fue descrito como uno de los serotipos de mayor virulencia, pero otros AV, como los serotipos 3, 5 y 21, pueden también causar BO²⁷.

El adenovirus 7 se presenta en el 20% de todas las infecciones por AV reportados a la Organización Mundial de la Salud. El hemisferio sur muestra una mayor incidencia de AV 4 y 7, y subgénero B (sin AV 3 y 7)²⁸. Estudios epidemiológicos fueron realizados entre

1991 y 1994 en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en Argentina, Chile y Uruguay, e identificaron que el 71% de las infecciones por AV eran miembros del subgénero B, mientras el 61,2% de ellos correspondieron al genoma 7h²⁹. Otros estudios muestran que la prevalencia global de los genotipos de AV cambia durante el tiempo y según las regiones geográficas, lo que hace difícil el desarrollo de una nueva vacuna con aplicabilidad global³⁰.

Se describen tres tipos diferentes de epidemias de AV³¹: 1) epidemias que ocurren durante los meses de invierno entre lactantes institucionalizados (en general, menores de dos años) que producen altas tasas de infecciones severas y muerte; 2) periódicos brotes epidémicos no estacionales en forma comunitaria que comprometen a niños mayores y adultos con infrecuentes secuelas respiratorias; y 3) brotes epidémicos de enfermedades respiratorias agudas entre reclutas militares.

Los pacientes con infección severa por AV presentan complejos inmunes conteniendo antígenos de AV en el pulmón, como también altos niveles séricos de interleucina-6, interleucina-8 y factor de necrosis tumoral- α ^{32,33}.

La susceptibilidad para desarrollar BO parece estar asociada al origen geográfico de los grupos humanos. Las poblaciones de niños de Nueva Zelanda, Canadá, Alaska y Sudamérica muestran mayor incidencia de BO posinfecciosa que las poblaciones de Europa y otras regiones de América^{34,35}. Recientes estudios desarrollados en Argentina en pacientes con BO posinfecciosa muestran que el HLA haplotipo DR8-DQB1*0302 y los ancestros nativos americanos, determinados por marcadores ADNmt, se encuentran aumentados con respecto a un grupo control^{21,36}.

A pesar de que los estudios son limitados, la respuesta inmunológica innata jugaría un rol preponderante en la severidad de la infección por AV, en el desarrollo de BO en poblaciones predisuestas^{32,33,37}.

Mycoplasma

La infección por *Mycoplasma* es una frecuente causa de neumonía atípica en niños mayores, y fue identificada como etiología de BO en 1986, pero el desarrollo de BO en pacientes con infección por *Mycoplasma* es una rara complicación. Estudios realizados en Malasia y Corea muestran la infección por *Mycoplasma* como la segunda etiología de BO detrás de la infección por AV, presente en esa serie de pacientes en el 20% de todas las BO, la mayoría de ellas secundarias a brotes epidémicos de *Mycoplasma* en la década de 1990^{8,38}.

Virus respiratorio sincitial

La infección por VRS ocurre en forma epidémica durante los meses de invierno y es la etiología más frecuente de bronquiolitis, a pesar de que la asociación entre BO y VRS fue publicada en raras ocasiones. La patogénesis de BO en estos pacientes no ha sido aclarada, y es causa de escepticismo, debido a que la infección por VRS es tan frecuente y el desarrollo de BO es sólo excepcional. La infección simultánea de VRS y AV ha sido informada. En estos casos parece más probable que el desarrollo de BO se deba a la infección por AV^{39,40}.

Influenza

El 20% de los pacientes con *Influenza* desarrolla complicaciones, sobre todo en niños pequeños (0-4 años). A pesar de ello, la BO es una rara complicación de la infección por *Influenza*, con sólo pocos casos informados en lactantes y niños pequeños¹².

Sarampión

La BO es una infrecuente pero reconocida complicación del sarampión. La carga viral y el estado inicial de la inmunidad, así como la persistencia del virus en el parénquima pulmonar, probablemente determinen el daño pulmonar crónico¹⁴.

HALLAZGOS CLÍNICOS

En nuestra cohorte de pacientes con BO posinfecciosa⁴, la enfermedad comenzó en niños a muy temprana edad, menores de seis meses; a pesar de ello la edad no demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de BO posinfecciosa.

Inicialmente, los pacientes comienzan con síntomas que no difieren de una bronquiolitis típica por VRS. Durante el examen inicial la mayoría de los pacientes presentan severa obstrucción bronquial con hipoxemia y en muchos casos se requiere asistencia ventilatoria mecánica. Los hallazgos al examen físico no son específicos. La auscultación presenta sibilancias y rales.

Cuando se detecta una infección por AV y el paciente no mejora al cabo de tres semanas, el desarrollo de BO debería ser sospechado.

Luego de que las condiciones clínicas del paciente sean estables, se observa taquipnea persistente, tórax rígido, sibilancias y tos productiva permanente. La oximetría de pulso revela que la saturación de oxígeno se encuentra disminuida⁴.

Otros pacientes, inicialmente, adquieren una neumonía por AV en forma intrahospitalaria con severo compromiso respiratorio (uso de músculos accesorios y rales) y presentan similar evolución, requiriendo largas hospitalizaciones y cuidados intensivos⁶.

DIAGNÓSTICO

Las imágenes de las *radiografías de tórax* no son específicas, muestran atrapamiento aéreo, atelectasias, engrosamiento peribronquial y áreas con patrón en panal de abejas (figura 1). Algunos pacientes muestran compromiso unilateral de un lóbulo/pulmón, con un área de hiperclaridad y un lóbulo/pulmón más pequeño, conocido como "síndrome de Swyer-James"⁴¹ o "MacLeod"⁴². Estas imágenes son debidas a la pérdida de la estructura vascular y atrapamiento aéreo (figura 1).

La *centellografía pulmonar* muestra defectos de perfusión, con patrón subsegmentario, segmentario o lobar⁶. Comparando la perfusión pulmonar con la radiografía de tórax, los defectos en el centellograma corresponden a áreas más afectadas, con engrosamiento bronquial y bronquiectasias. El centellograma de perfusión pulmonar puede no describir la naturaleza de la anomalía broncopulmonar; a pesar de ello, este estudio provee una evaluación objetiva sobre la extensión, la distribución y la severidad de la lesión.

Los signos más característicos de BO en la *tomografía axial computarizada de alta resolución* (TACAR) son las áreas con patrón en mosaico. Estas áreas pueden ser debidas al *shunt* vascular desde las zonas hipoventiladas a áreas normales o sobreventiladas, donde la perfusión está disminuida en áreas de atenuación del parénquima debido a la vasoconstricción por hipoxia pulmonar (figura 2). Otros signos tomográficos incluyen atrapamiento aéreo, especialmente observado en espiración, y anomalías bronquiales. El atrapamiento aéreo se puede detectar en espiración en la TACAR; a este método de estudio se lo considera más sensible y precoz cuando se sospecha BO, y fue descrito en la BO asociada a trasplante⁴³. En pacientes pequeños, que no colaboran, la posición en decú-



Figura 1. Radiografía de tórax de una paciente con bronquiolitis obliterante posinfecciosa, con atrapamiento aéreo, atelectasias y bronquiectasias.

bito lateral podría resultar de utilidad para identificar atrapamiento aéreo en pacientes con patrón de atenuación pulmonar en mosaico⁴⁴.

En pacientes con BO posinfecciosa, la *función pulmonar de lactantes* muestra obstrucción severa y fija de la vía aérea, disminución de la *compliance* y aumento de la resistencia de la vía aérea^{4,45}. Estos pacientes muestran un compromiso de la pequeña vía aérea más severo que otras patologías, tales como la displasia broncopulmonar o el asma, las cuales habitualmente responden a broncodilatadores. Estos hallazgos representan la expresión funcional del daño histopatológico de la BO.

Otro factor asociado con BO es el *reflujo gastroesofágico* (RGE), el cual es frecuente en los pacientes con BO (54%) y puede deteriorar la función pulmonar. Por el momento no se cuenta con estudios publicados sobre la prevalencia de RGE en pacientes con BO; a pesar de ello, el RGE debe ser estudiado en pacientes con BO posinfecciosa.

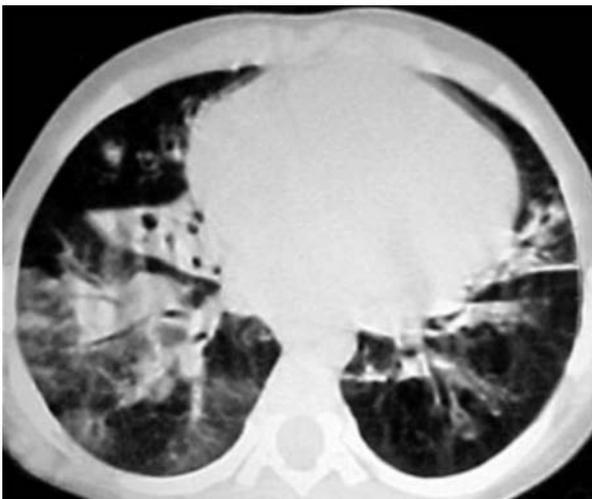


Figura 2. Tomografía computada de una paciente con bronquiolitis obliterante posinfecciosa, con patrón en mosaico, atelectasias y bronquiectasia.

TABLA II

BO-score*

Variable predictorora	Valor	
	Presente	Ausente
Historia clínica típica	4	0
Infección por adenovirus	3	0
TACAR con patrón en mosaico	4	0

*Rango del score de 0 a 11

Cuando otras causas de enfermedad pulmonar crónica han sido descartadas, la historia clínica, la radiografía de tórax y la TACAR son suficientes en la mayoría de los casos para confirmar el diagnóstico y diferenciar esta entidad de otras. Esta evaluación debería ser considerada en tándem con la función pulmonar. Si persisten dudas sobre el diagnóstico, se requiere la realización de una biopsia pulmonar.

Los criterios diagnósticos para BO postrasplante fueron claramente definidos, no así para la BO posinfecciosa.

El diagnóstico definitivo de BO lo constituye la biopsia de pulmón; su realización en estos pacientes presenta alta morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes severamente enfermos. La función pulmonar tiene un gran valor debido a su patrón característico, pero éste no se encuentra disponible para la mayoría de los neumólogos pediatras. Por ello recientemente realizamos un estudio para validar los criterios diagnósticos, y establecer la precisión de estos criterios para evaluar pacientes con enfermedad pulmonar crónica en pediatría. Se desarrolló y validó un *score* (BO-*score*), donde se privilegió la especificidad sobre la sensibilidad, para aumentar su confiabilidad de los casos positivos. Evaluamos 125 pacientes con enfermedad pulmonar crónica. El resultado fue un *score* que se construyó asignando puntos a las siguientes variables: "historia clínica típica" (4 puntos), definida como: paciente previamente sano, con un severo episodio de bronquiolitis que desarrolla hipoxemia crónica (O_2 sat < 92%), por más de 60 días; "historia de infección por adenovirus" (3 puntos), y "TACAR con patrón en mosaico" (4 puntos) (tabla II). Un *score* > 7 predice el diagnóstico de BO posinfecciosa con alta precisión (especificidad 100% y sensibilidad 67%). Se debe enfatizar que un *score* negativo (< 7) no descarta con certeza el diagnóstico de BO, ya que sólo incluimos en su desarrollo pacientes severamente enfermos⁴⁶.

CURSO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes con BO requieren oxígeno suplementario; en nuestra serie la duración media de este tratamiento fue de un año luego del alta. Las reinternaciones son frecuentes y son debidas a las infecciones de la vía aérea inferior. El número de las internaciones y los requerimientos de oxígeno disminuyen progresivamente durante los años de evolución de la enfermedad⁴.

Se realizó una segunda prueba de la función pulmonar, un año después del diagnóstico, y no fue diferente de la primera prueba de función pulmonar⁴⁷. Las espirometrías muestran limitación al flujo aéreo, y la pletismografía, atrapamiento aéreo con volumen pulmonar total normal o alto. A pesar de que la función pulmonar se mantiene severamente comprometida, mos-

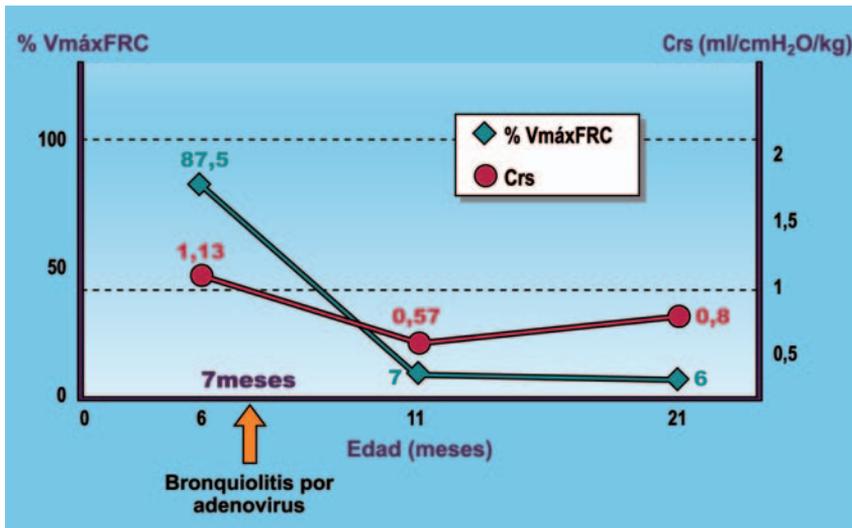


Figura 3. Función pulmonar de un niño previamente sano que desarrolló bronquiolitis obliterante.

trando moderada a severa obstrucción de la vía aérea⁴⁸, durante la niñez sólo pocos pacientes requieren oxígeno suplementario. La mecánica respiratoria medida con técnica de oscilación forzada muestra baja *compliance* y alta resistencia⁴⁹.

En la mayoría de los pacientes, los defectos de perfusión observados al inicio de la enfermedad persisten y ocasionalmente mejoran.

La mejoría clínica que se observa en estos pacientes puede ser debida al crecimiento pulmonar, probablemente no sea un signo de regresión de la patología de la pequeña vía aérea. El pronóstico general de la función pulmonar fue pobre en la mayoría de los estudios de cohorte publicados^{4,5,6} (figura 3).

PRONÓSTICO

La mortalidad de BO posinfecciosa aún no se determinó en forma cierta, varía en las diferentes series reportadas, debido al diferente grado de severidad de los pacientes incluidos.

El pronóstico individual en un paciente determinado podría estar relacionado con diferentes factores, tales como el tiempo de requerimiento de oxígeno, la severidad de las reinfecciones de la vía aérea y probablemente otros.

Son necesarios estudios multicéntricos para aportar conocimientos en estas áreas.

TRATAMIENTO

La mayoría de las evidencias sugieren que el daño pulmonar en los pacientes con BO posinfecciosa es mediado por inmunidad, por ello las intervenciones terapéuticas se han dedicado a suprimir la respuesta inflamatoria. Tratamientos antiinflamatorios, como los corticosteroides, cloroquina, e hidroxil-cloroquina, fueron reportados como tratamientos en pequeños estudios o reportes de casos con resultados poco exitosos⁵⁰. Debido a que la BO

es una enfermedad infrecuente, estudios controlados y randomizados han sido imposibles de realizar.

Diferentes citocinas fueron identificadas en la patogénesis de la BO posinfecciosa, entre ellas el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) que cumpliría un rol central en la reacción inflamatoria y en la producción de fibroblastos^{32,33}. Se reportó un caso de tratamiento exitoso de BO postrasplante de medula ósea con un bloqueador del TNF- α (infiximab) en un niño de ocho años⁵¹.

Otros estudios sugieren el rol potencial del tratamiento de mantenimiento con macrólidos en pacientes con BO por sus propiedades antiinflamatorias reduciendo los mediadores de la inflamación como las interleucinas (IL)-8, TNF- α e IL-1 β ⁵².

Cuando la enfermedad está establecida, sin embargo, el principal tratamiento es de apoyo, e incluye broncodilatadores, fisioterapia respiratoria, antibióticos para las infecciones respiratorias agudas y, en algunos pacientes, diuréticos. El reflujo gastroesofágico ha sido reconocido cada vez más como un factor que puede contribuir significativamente a la BO, por lo que cuando se reconoce, el tratamiento es mandatorio.

FUTURAS INVESTIGACIONES

La BO posinfecciosa se ha reportado con mayor prevalencia en ciertas áreas, donde su impacto es significativo. Aunque se han identificado factores de riesgo para desarrollar BO, el conocimiento de factores inherentes a la población, tales como la predisposición genética, es aún escaso.

Los ensayos clínicos de posibles agentes terapéuticos deberían ser estudios multicéntricos con el fin de incluir un número significativo de pacientes. Factores importantes a considerar son el momento, la dosis y la mejor opción de un agente inmunosupresor para evitar el desarrollo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 1988; 93: 460-6.
2. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J Monogr*. 2003; 26: 158-78.
3. Jaramillo A, Fernández FG, Kuo EY, Trulock EP, Patterson GA, Mohanakumar T. Immune mechanisms in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005; 9(1): 84-93.
4. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. 2006; 61: 503-6.
5. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 341-50.
6. Castro-Rodríguez J, Daszencies C, García M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus Pneumonia in Infants and Factors for Developing Bronchiolitis Obliterans: A 5-Year Follow-Up. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41: 947-53.
7. Yağın E, Dogru D, Haliloluğlu M, Özçelik U, Kiper N, Göçmen A. Postinfectious Bronchiolitis obliterans in Children: Clinical and Radiological Profile and Prognostic Factors. *Respiration*. 2003; 70: 371-5.
8. Chang A, Masel J, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. 1998; 28: 23-9.
9. Becroft DM. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol*. 1971; 24: 72-82.
10. Krasinski K. Severe respiratory syncytial virus infection: clinical features, nosocomial acquisition and outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 1985; 4: 250-7.
11. Welliver R, Wong D, Sun M, et al. Parainfluenza virus bronchiolitis. *Am J Dis Chile*. 1986; 140: 34-40.
12. Laraya-Cuasay LR, DeForest A, Huff D, et al. Chronic pulmonary complications of early influenza virus infection in children. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 116: 617-25.
13. Simila S, Linna O, Lanning P, et al. Chronic lung damage caused by adenovirus type 7: a ten year follow up study. *Chest*. 1981; 80: 127-31.
14. Wiebcke W, Seidenberg J. Obliterating bronchiolitis following measles. *Pneumologie*. 1990 Oct; 44(10): 1220-2.
15. Sato P, Madtes DK, Thorning D, Albert RK. Bronchiolitis obliterans caused by Legionella pneumophila. *Chest*. 1985; 87: 8402.
16. Trimis G, Theodoridou M, Mostrou G, Kakavakis K. Swyer-James (MacLeod's) syndrome following pertussis infection in an infant. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35: 197-9.
17. Díaz F, Collazos J, Martínez E, Mayo J. Bronchiolitis obliterans in a patient with HIV infection. *Respir Med*. 1997; 91: 171-3.
18. Lange K. Ueber eine eigenthümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis et Bronchiditis obliterans). *Dtsch Arch Klin Med*. 1901; 70: 342-64.
19. LaDue JS. Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Arch Med*. 1941; 68: 372-6.
20. Murtagh P, Ortellao G, Siminovich M. Bronquiolitis necrotizante en la infancia. *Revista del Hospital de Niños*. 1979; 85: 78-81.
21. Teper AM, Marcos CY, Theiler G, Colom AJ, Fainboim L. Association between HLA and the incidence of bronchiolitis obliterans (BO) in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 382 (resumen).
22. Hino K. Viability of stored lungs. *Transplantation*. 1968; 6: 25-32 [Medline].
23. Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest*. 1984; 86: 824-9 [resumen].
24. Bryan C. Diseases characterized by airflow limitation. En: Bryan C, editor. *Pathology of the lungs*. London: Churchill Livingstone/Hartcourt Publishers, Ltd.; 2000. p. 79-120.
25. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*. 1993; 14: 611-22.
26. Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 1998; 2: 321-34.
27. Kajon A, Mistchenko A, Videla C, et al. Molecular epidemiology of adenoviruses associated with acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol*. 1996; 48: 151-6.

28. Schmitz H, Wigand R, Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *Am J Epidemiol.* 1983; 117: 455-66.
29. Kajon A, Mistchenko A, Videla C, et al. Molecular epidemiology of adenoviruses associated with acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol.* 1996; 48: 151-6.
30. Purkayastha A, Su J, McGraw J, et al. Genomic and bioinformatics analyses of HAdV-4vac and HAdV-7vac, two human adenovirus (HAdV) strains that constituted original prophylaxis against HAdV-related acute respiratory disease, a reemerging epidemic disease. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 3083-94.
31. Wadell G, Varsanyi TM, Lord A, Sutton RN. Epidemic outbreaks of adenovirus 7 with special reference to the pathogenicity of adenovirus genome type 7b. *Am J Epidemiol.* 1980; 112: 619-28.
32. Mistchenko AS, Lenzi HL, Thompson FM, et al. Participation of immune complexes in adenovirus infection. *Acta Paediatr.* 1992; 81: 983-8.
33. Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr.* 1994; 124: 714-20.
34. Lang W, Howden C, Laws J, et al. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *BMJ.* 1969; 1: 73-9.
35. Wenman W, Pagtakhan R, Reed M, et al. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba. Epidemiologic, clinical and radiologic features. *Chest.* 1982; 81: 605-9.
36. Teper A, Colom A, Bailliet G, Martínez-Marignán V, Bianchi N. Association between the Incidence of Bronchiolitis Obliterans (BO) in Argentine Children and Their Native-American Maternal and Paternal Lineage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 998 (resumen).
37. Kajon A, Gigliotti A, Harrod K. Acute Inflammatory Response and Remodeling of Airway Epithelium After Subspecies B1 Human Adenovirus Infection of the Mouse Lower Respiratory Tract. *J Med Virol.* 2003; 71: 233-44.
38. Leong, MA, Nachajon, R, Ruchelli, E, et al. Bronchitis obliterans due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 23: 375-81.
39. Massie R, Armstrong D. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again. *J Paediatr Child Health.* 1999; 35: 497-8.
40. Hirschheimer M, Silva P, Giudici R, et al. Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. *Braz J Infect Dis.* 2002; 6: 146-8.
41. Swyer PR, James GCW. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax.* 1953; 8: 133-6.
42. MacLeod VVM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax.* 1954; 9: 147-53.
43. Leung A, Fisher K, Valentine V, Girgis R, Berry G, Robbins R, Theodore J. Bronchiolitis Obliterans After Lung Transplantation, Detection Using Expiratory HRCT. *Chest.* 1998; 113: 365-70.
44. Choi SJ, Choi BK, Kim HJ, Lee SH, Choi SH, Park SJ, et al. Lateral decubitus HRCT: a simple technique to replace expiratory CT in children with air trapping. *Pediatr Radiol.* 2002; 32: 179-82.
45. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, et al. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr.* 1999; 134: 730-3.
46. Colom AJ, Andrada G, Teper A. Development of a Clinical Prediction Rule To Diagnose Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: A703 (resumen).
47. Maffey A, Colom A, Kofman C, Vidaurreta S, Teper A. Longitudinal Study of Pulmonary Function in Infants with Postviral Chronic Pulmonary Disease (PCPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 498 (resumen).
48. Colom AJ, Maffey A, Navarra F, Teper A. Pulmonary Function in Children with Post-Viral Chronic Pulmonary Disease (PCPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, 163; 3: A159 (resumen).
49. Colom AJ, Navarra F, Kofman C, Teper A. Respiratory Mechanics in Children with Post-Viral Chronic Pulmonary Disease (PCPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, 163; 3: A159 (resumen).
50. Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest.* 2001; 120: 1101-6.
51. Fullmer J, Fan L, Dishop M, Rodgers C, Krance R. Successful Treatment of Bronchiolitis Obliterans in a Bone Marrow Transplant patient with tumor necrosis factor- α blockade. *Pediatrics.* 2005; 116: 767-70.
52. Gerhardt S, McDyer J, Girgis R, Conte J, Yang S, Orens J. Maintenance Azithromycin Therapy for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. Results of a Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 121-5.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA CRÓNICA EN EL PREMATURO

GUADALUPE PÉREZ PÉREZ

MARTÍN NAVARRO MERINO

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es la causa más frecuente de morbilidad respiratoria en el niño pretérmino que sobrevive a los 28 días de vida.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Northway en 1967¹ al observar un nuevo síndrome pulmonar en niños prematuros nacidos entre 31 y 36 semanas con enfermedad de la membrana hialina (EMH), tratados con ventilación mecánica y altas concentraciones de oxígeno. Estos niños eran relativamente grandes y maduros en relación con los que se ventilan sistemáticamente hoy día, y se creyó que las causas de la DBP estaban relacionadas con las presiones altas del respirador y con las concentraciones elevadas de oxígeno. Los hallazgos post mórtem revelaban un cuadro mixto de sobredistensión y atelectasias alveolares, bronquiolitis obstructiva, hipertrofia del músculo liso bronquial y fibrosis peribronquial.

Bancalari *et al.*², en 1979, propusieron tres criterios básicos para definir la DBP: 1) requerimiento de oxígeno a los 28 días de edad posnatal en un prematuro que había necesitado al menos tres días de ventilación mecánica tras el nacimiento; 2) anomalías en la radiografía de tórax, y 3) taquipnea y/o retracciones torácicas con estertores.

Estos criterios se han ido modificando con el paso del tiempo, de hecho, se ha observado que muchos niños prematuros que a los 28 días necesitan oxígeno, no han sido ventilados mecánicamente durante los primeros días de vida, o no tienen alteraciones radiográficas de DBP, y que sólo el simple requerimiento de oxígeno a los 28 días de vida en un niño nacido con menos de 1.500 gramos podría ser usado como criterio para definir la DBP³. Con la mejora de la asistencia pre y posnatal, sobreviven cada vez niños de menor edad gestacional y en 1988, Shennan *et al.*⁴ tras comprobar que la mayoría de las DBP se observaban en niños menores de 30 semanas de gestación, propusieron el término "enfermedad pulmonar crónica" para referirse a una serie de niños que todavía a las 36 semanas de edad pos-

concepcional necesitaban suplemento de oxígeno, ya que esto era más predictivo de posteriores anomalías pulmonares. Este término, que ha sido utilizado en los últimos años de forma casi generalizada, ha vuelto a cuestionarse, y en 2001 en una conferencia de consenso, se planteó la necesidad de unificar criterios para definir la enfermedad, proponiéndose una serie de modificaciones según la edad gestacional de los niños y evaluándolos en momentos distintos; así, se clasificaría la enfermedad en leve, moderada y severa (figura 1). Esta nueva clasificación no tiene en cuenta los cambios radiológicos por los problemas de interpretación que puedan tener y se vuelve de nuevo a utilizar el término DBP que parece ser más específico de la patología pulmonar del prematuro, mejor que el de enfermedad pulmonar crónica (EPC)⁵. Posteriormente se ha podido comprobar cómo este sistema de clasificar la DBP en distintos grados de gravedad ofrece una mejor descripción de la enfermedad pulmonar y se correlaciona bien con la madurez del niño y la comorbilidad asociada (mayor o menor velocidad de crecimiento, días de estancia hospitalaria, edad posconcepcional al alta, etc.), si bien aún es pronto para conocer su utilidad en el pronóstico a largo plazo de estos niños⁶.

No está muy claro si la prevalencia de DBP ha aumentado, disminuido o permanece constante, ya que las distintas definiciones y criterios usados hasta ahora lo hacen muy difícil. La mayor supervivencia de niños muy inmaduros y con muy bajo peso al nacer en los que la incidencia de DBP es mayor, favorecería un incremento en la prevalencia de la enfermedad. Este incremento en la supervivencia puede ser atribuido a la introducción generalizada de los esteroides antenatales, al uso de surfactante, a los nuevos modos de ventilación mecánica para reducir el baro y el volutrauma, a las mejores intervenciones nutricionales y a una cuidadosa monitorización de la oxigenoterapia.

Sin embargo, independientemente de la definición y criterios que se utilicen, el incremento de supervivientes nacidos con menos de 32 semanas en los últimos años ha condicionado un incremento en la incidencia de DBP en estos niños. En cuanto a los menores de 25 semanas de gestación en los que la mortalidad ha descendido en los últimos años de forma significativa (era postsurfactante), se ha podido comprobar un aumento proporcional de la DBP⁷. Se estima que

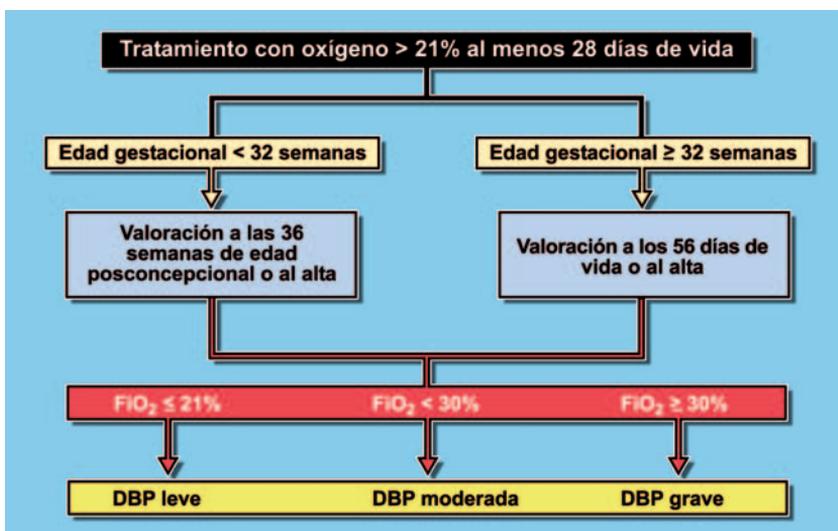


Figura 1. Clasificación de la DBP (Jobe AH, Bancalari AM. J Respir Crit Care Med. 2001).

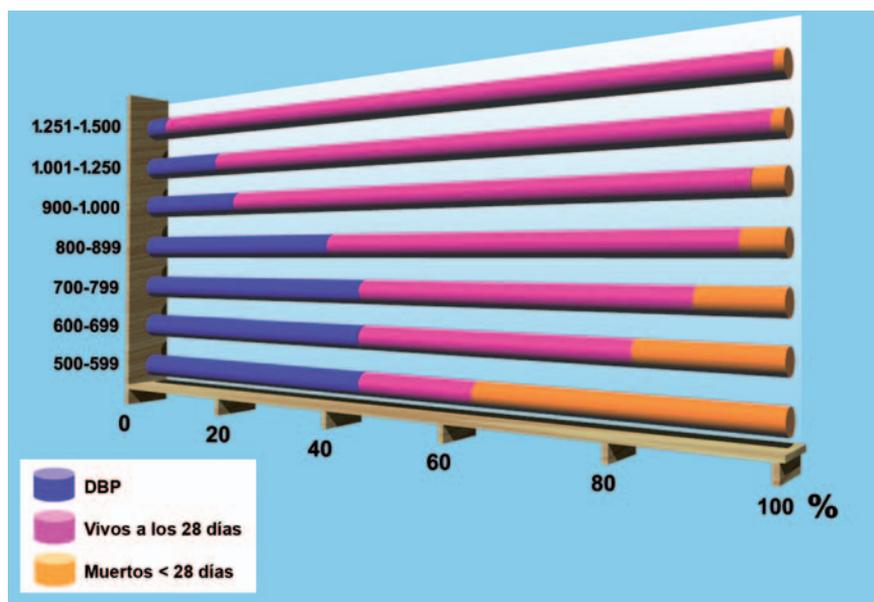


Figura 2. Supervivencia neonatal e incidencia de DBP entre 1995-2008.

entre el 30% y el 50% de los pretérmino nacidos con menos de 1.000 g desarrollarán DBP, mientras que en los mayores de 1.500 g puede estar alrededor del 5% (figura 2)⁸.

Por otra parte, la supervivencia de niños de muy bajo peso puede afectar no sólo a la "cantidad" sino a la "calidad" de la enfermedad pulmonar crónica subsiguiente, como veremos más adelante al referirnos a la patogénesis (formas "nuevas" y "clásicas" de DBP).

Puede que estén disminuyendo las formas "clásicas", frente a un aumento de las formas "nuevas", y lo que aún no está claro es el pronóstico a largo plazo de estas últimas.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Daño pulmonar

La patogénesis de la DBP es multifactorial. Al principio se pensó que era debida sobre todo a la toxicidad del oxígeno, y realmente la exposición prolongada a altas concentraciones de oxígeno provoca alteraciones bioquímicas, microscópicas y anatómicas en el tejido pulmonar. Los radicales libres de oxígeno pueden dañar la membrana celular y provocar alteraciones en el ADN. El neonato vive en un ambiente rico en oxígeno si lo comparamos con el del feto. Todos los mamíferos disponen de unos sistemas antioxidantes para defenderse o mitigar las acciones de los radicales libres, pero el niño prematuro tiene poco desarrollados los sistemas antioxidantes y, por tanto, tiene mayor riesgo de sufrir daño por dichos radicales. Las enzimas antioxidantes (AOE) más importantes en los humanos son la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa y la catalasa. Los niveles de estas enzimas tienden a incrementarse en el último trimestre de la gestación, como ocurre con el surfactante. El incremento en el tamaño y número de los alvéolos, la producción de surfactante y las AOE

preparan al feto para la transición desde una relativa hipoxia placentaria hacia un ambiente extrauterino relativamente hiperóxico. El parto pretérmino expone al neonato a altas concentraciones de oxígeno, y éste tendrá bajas reservas de AOE, por lo que se incrementará el riesgo de daño pulmonar por radicales libres de oxígeno.

Otros de los factores que se han considerado importantes en la patogénesis de la DBP son el barotrauma y el volutrauma: el tratamiento básico del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) ha sido la administración de surfactante, unido a la administración de oxígeno mediante ventilación mecánica (VM). Las presiones requeridas para reclutar alvéolos y prevenir atelectasias en el pulmón inmaduro pueden causar injuria pulmonar y poner en marcha la cascada inflamatoria. Esta afectación es lo que conocemos como "barotrauma". Últimamente se ha podido comprobar cómo no sólo la presión sino los altos volúmenes utilizados en la VM son responsables del daño pulmonar (volutrauma). La VM distiende las vías aéreas terminales debido al menor número de alvéolos y a la escasa *compliance* de los mismos; si se perpetúa esta sobredistensión puede producirse un daño isquémico en las paredes bronquiales y, por otra parte, pueden romperse los alvéolos terminales permitiendo la salida de aire al intersticio, con el subsiguiente enfisema intersticial que aumentará el riesgo de DBP. También la membrana alvéolo-capilar, poco estable en el prematuro, se lesionará fácilmente aumentando la permeabilidad de la misma.

Todos los factores considerados hasta ahora actúan en el pulmón del prematuro al mismo tiempo, cuando éste tiene una relativa insuficiencia adrenocortical, que potenciará los efectos inflamatorios⁹.

Aunque la toxicidad del oxígeno y el volu/barotrauma son los factores que mayormente contribuyen al desarrollo de la DBP, hay otros factores que también son importantes.

Muchos estudios han demostrado una asociación clara entre el ductus arteriovenoso persistente (DAP) y la DBP, particularmente en niños de peso al nacer extremadamente bajo. La sepsis, especialmente si está asociada en el tiempo, potencia los efectos del DAP y aumenta, por tanto, el riesgo de DBP. Incluso parece ser que hay gérmenes, como el *Estafilococo* coagulasa-negativo, que constituyen un factor de riesgo mayor para el desarrollo de DBP¹⁰. Se ha podido comprobar que los episodios tardíos de DAP asociados a infecciones nosocomiales son importantes en el desarrollo de la DBP en niños que inicialmente no tuvieron SDR o fue muy leve¹¹.

La relación entre el balance hídrico y la DBP es controvertida, si bien parece que la restricción de líquidos desde el nacimiento y mantenida en el periodo neonatal es efectiva para evitar la aparición de la DBP¹².

Una gran variedad de infecciones prenatales, incluyendo el citomegalovirus y la colonización cervical materna por *Ureaplasma urealyticum*¹³, se han asociado con un incremento de la DBP, si bien son discordantes algunos de los estudios publicados. Además de la importancia de la infección posnatal, la corioamnionitis antenatal puede desempeñar un papel importante en la producción de una respuesta inflamatoria fetal que puede contribuir al daño pulmonar precoz, sustrato del desarrollo posterior de la DBP¹⁴.

A pesar de la etiología multifactorial de la DBP, existe una respuesta inflamatoria precoz que persiste durante las primeras semanas de vida.

Muchos estudios han demostrado que los niños que desarrollan DBP se diferencian de los que no la desarrollan por un proceso inflamatorio continuo en el pulmón, que aumenta y perpetúa el daño pulmonar.

Durante la fase aguda de la injuria pulmonar, los factores etiológicos que hemos descrito anteriormente inician una respuesta del huésped. Las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y moléculas de adhesión intercelular) se demuestran en el lavado broncoalveolar (LBA) ya desde el primer día, y van aumentando progresivamente hasta presentar un pico al final de la segunda semana¹⁵. La IL-1 β desempeña un papel importante en la inflamación, induciendo la liberación de mediadores inflamatorios. También hay altas concentraciones de otras

citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α). Ambos, el TNF- α y la IL-1, inducen la producción de colágeno por los fibroblastos y causan fibrosis en modelos animales.

El neutrófilo es importante para iniciar y perpetuar la respuesta inflamatoria (en los niños con SDR hay un gran número de neutrófilos en el LBA, que irán disminuyendo cuando vaya mejorando el proceso agudo, pero se ha visto que en los que desarrollarán DBP persisten elevados los neutrófilos del LBA). Los neutrófilos activados en el pulmón generan radicales libres y elastasa que pueden dañar el pulmón. En condiciones normales, la acción de la elastasa del neutrófilo, fuera del neutrófilo, es controlada o terminada por la α -1-inhibidor proteasa. Pero esta antiproteasa, por un lado, está disminuida debido a la inmadurez pulmonar, y por otro, es dañada oxidativamente por la mayor PaO₂ del espacio alveolar y se inactiva, y no es capaz de inhibir la actividad de la elastasa del neutrófilo; esto crea un desbalance en la actividad proteasa-antiproteasa que resulta en una actividad aumentada de la elastasa libre en el espacio alveolar y, posiblemente, en el pulmón. Las fibras de elastina que son el soporte de los septos alveolares se verán destruidas por la actividad descontrolada de la elastasa, provocando consecuencias graves para el pulmón.

El proceso reparador comenzará con el reclutamiento de macrófagos y el aumento local de TGF- β (*transforming growth factor*-beta) que aumenta la síntesis de enzimas proteolíticas, pero también la transcripción de fibronectina y procolágeno, habiéndose asociado los niveles más elevados de TGF- β con la presencia de fibrosis pulmonar intensa.

En resumen, en los niños que no desarrollan DBP, después de la injuria pulmonar inicial existe una resolución del proceso inflamatorio habitualmente al final de la primera semana de vida, pero en los niños que desarrollarán DBP persiste el proceso, teniendo como resultado una inflamación crónica con acumulación de nuevas células inflamatorias y producción de mediadores.

Pero últimamente se ha podido comprobar cómo todos los factores etiopatogénicos descritos pueden ser modificados según la edad gestacional a la que nazca el niño, existiendo dos patrones patológicos distintos ("formas nuevas" y "formas clásicas" de DBP).

Los hallazgos patológicos en los pulmones de niños con las formas "nuevas" de DBP son muy diferentes de los encontrados en las formas "clásicas". Los cambios histológicos representan la injuria del pulmón en una fase muy precoz del desarrollo (fase canalicular, 16-28 semanas de gestación), por lo que el patrón histopatológico predominante es una detención en el desarrollo alveolar¹⁶ (figura 3). Tanto las grandes como las pequeñas vías aéreas muestran menos metaplasia epitelial, hipertrofia de músculo liso y fibrosis, y en modelos animales se ha demostrado no sólo reducción en el número de alvéolos sino también aumento de los espacios aéreos, con disminución de la superficie alveolar y, por tanto, alteración del intercambio gaseoso. En niños que han muerto con DBP se observa una reducción del lecho vascular, y no está claro si las anomalías en la angiogénesis provocan una reducción de la alveolarización, o si la reducción en el número de alvéolos es la causa de la alteración en la angiogénesis. En modelos animales, estos hallazgos permanecen a lo largo de la vida⁹.

La forma "clásica" de DBP, que ocurre en niños de más edad gestacional, se caracteriza por distintos grados de fibrosis pulmonar que afectan a porciones proximales y distales de la vía aérea, bronquiolitis necrotizante, hipertrofia del músculo liso peribronquial, metaplasia escamosa, pérdida del epitelio ciliado, hipertrofia glandular con excesiva producción de moco en la vía aérea e hipertrofia de la musculatura vascular, contribuyendo todos a la formación de atelectasias, fibrosis y variación en el tamaño y forma de los alvéolos. En esta forma de DBP habrá afectación severa de la vía aérea, daño alveolar variable y fibrosis. Hay zonas de atelectasia alternando con enfisema. Los alvéolos de las vías aéreas más dañadas son los mejor conservados, posiblemente porque son protegidos de la toxicidad del oxígeno y del baro/volutrauma por la obstrucción que existe en los bronquios y los bronquiolos que los preceden¹⁵.

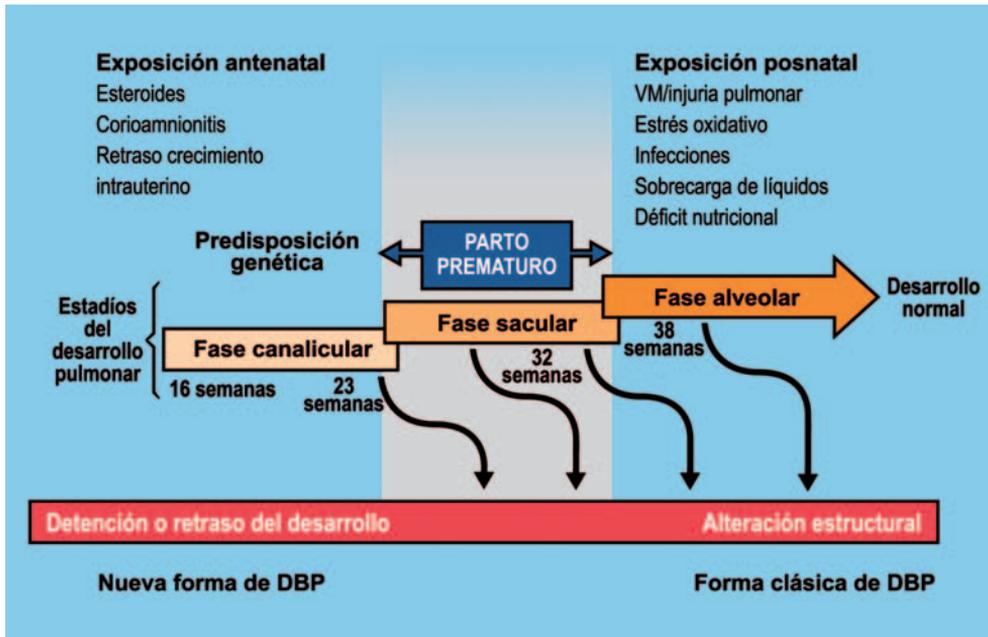


Figura 3. Desarrollo pulmonar, daños potenciales y tipos de injuria pulmonar¹⁵.

Vías aéreas centrales y superiores

La obstrucción de las vías centrales (desde la glotis hasta los bronquios segmentarios) ha sido asociada con episodios de cianosis con compromiso vital, sibilancias recurrentes que no responden bien a broncodilatadores, atelectasias recurrentes o enfisema lobar y fallo en el destete del respirador con intolerancia a la extubación traqueal.

Es común cierto grado de daño epitelial tras la intubación endotraqueal, variando desde una necrosis focal epitelial sobre los cartílagos aritenoides o las cuerdas vocales hasta una necrosis extensa de la mucosa traqueal. Cuando las lesiones son superficiales suelen resolverse sin secuelas en el tiempo, pero a veces ocurrirá una estenosis subglótica secundaria a la intubación endotraqueal que es variable según las distintas publicaciones, si bien oscila entre un 1,7% y un 8% en los estudios retrospectivos, y entre un 9,8% y un 12,8% en los estudios prospectivos¹⁷. Las manifestaciones clínicas incluyen estridor posextubación, llanto disfónico, apnea y bradicardia, fallo para tolerar la extubación y cianosis o palidez.

El estridor posextubación es un marcador importante de la presencia de estenosis subglótica o injuria laríngea, aunque a veces la apnea puede sustituir al estridor en niños muy prematuros debido a su fatigabilidad y paradójica respuesta a la hipoxemia.

Los factores de riesgo relacionados con el daño laríngea y la estenosis subglótica incluyen la intubación durante siete o más días y tres o más intubaciones. Los esfuerzos para reducir el tiempo de intubación, o incluso evitarla, se han asociado con una disminución de las estenosis subglóticas. De hecho, en 201 niños prematuros sometidos a CPAP nasal en lugar de ventilación mecánica con intubación endotraqueal, no se encontró ningún caso de estas

patologías¹⁸. El tamaño demasiado grande del tubo endotraqueal se ha relacionado con las estenosis subglóticas.

La mucosa traqueal puede sufrir también lesiones relacionadas sobre todo con la aspiración mediante catéteres, que deberán ser lo suficientemente pequeños para no obstruir totalmente la vía aérea, evitando así la excesiva presión negativa. Los catéteres con varios agujeros de succión en distintos lugares son mejores que los que sólo tienen un orificio al final.

La traqueobroncomalacia ha sido documentada en algunos pacientes afectados de DBP, aunque la incidencia actual de esta complicación no es bien conocida. Los niños con colapso de la vía aérea central pueden estar asintomáticos o pueden tener sibilancias muy evidentes con mayor esfuerzo espiratorio y cianosis. Parece estar relacionada más con la inmadurez en la mecánica de los cartílagos que con las propiedades pasivas de la mucosa.

Control cardiorrespiratorio durante el sueño

En niños con DBP han sido documentados episodios de hipoxemia durante el sueño, no sospechados clínicamente¹⁹. Los episodios de desaturación con valores menores de 90% fueron más frecuentes durante la fase REM del sueño que durante la fase no-REM. En un estudio de niños entre tres y cinco años con historia de DBP severa, Loughlin *et al.*²⁰ encontraron episodios prolongados de desaturación durante el sueño a pesar de tener cifras de SatO₂ durante la vigilia superiores al 93%. Los episodios más severos ocurrieron durante la fase REM. Estos mismos hallazgos han sido descritos por otros autores, que encontraron aumento de la presión transcutánea de CO₂ y asincronía toracoabdominal en dicha fase del sueño¹⁵.

En definitiva, parecen existir trastornos en la estructura y el patrón del sueño en niños con DBP. Estos niños tienen mayor asincronía de los movimientos toracoabdominales que los niños prematuros sin DPB y los niños de edad gestacional normal²¹.

Riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante en niños con displasia broncopulmonar

Los niños afectados de DBP severa tienen mayor mortalidad que el resto de niños prematuros. Sin embargo, en cuanto a un mayor riesgo de muerte súbita, no hay unanimidad entre los distintos autores.

A principios de los años ochenta, Werthammer *et al.*²² encontraron asociación entre el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y la DBP, pero en otras publicaciones no parece confirmarse dicha asociación.

Gray y Rogers²³ publicaron el seguimiento de 78 niños dados de alta con el diagnóstico de DBP (20 de ellos con oxigenoterapia domiciliaria) y un grupo control de otros 78 niños del mismo peso y edad gestacional sin DBP. No hubo ningún caso de SMSL. Siete niños (8,9%) del primer grupo y ocho del segundo grupo (10,5%) tuvieron un episodio aparentemente letal (EAL). Ninguno de los niños con DBP que tenían oxígeno domiciliar tuvo EAL. Estos hallazgos sugieren que los niños con DBP pueden no tener mayor riesgo de SMSL ni EAL si reciben un manejo apropiado, incluyendo atención muy estrecha de la oxigenación.

El tratamiento de la DBP ha cambiado considerablemente en los últimos años, en los que se hace mayor énfasis en asegurar una adecuada oxigenación, no sólo en el hospital sino también después del alta.

Probablemente los niños que murieron en las series publicadas anteriormente tenían episodios no reconocidos de hipoxemia.

Sistema cardiovascular

- *Cor pulmonale*. La hipertensión pulmonar y, secundariamente, el *cor pulmonale* que están presentes en algunos niños con DBP son debidos a cambios funcionales y estructurales del pulmón. Además de la vasoconstricción aguda causada por la hipoxia alveolar, la hipercapnia o la acidosis, los pacientes con DBP tienen alteraciones estructurales en las vías aéreas y en las arterias²⁴. En necropsias de niños muertos por DBP se ha observado proliferación de células endoteliales, hipertrofia del músculo liso y obliteración vascular. Como consecuencia de estas alteraciones vasculares, en los casos de DBP severa pueden aparecer hipertensión pulmonar, *cor pulmonale*, hipertensión arterial sistémica e hipertrofia ventricular izquierda. La hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* serán signos de mal pronóstico.
- Hipertensión sistémica. Los niños con DBP pueden desarrollar hipertensión arterial, y se ha demostrado que existe mayor incidencia en ellos, al compararlos con un grupo control de niños prematuros que sólo tuvieron SDR²⁵.

La patogénesis de la hipertensión puede explicarse por los potenciales efectos de la hipoxia o por medicaciones que estimulen el sistema renina-angiotensina o el sistema adrenérgico. Los catéteres umbilicales utilizados en el periodo neonatal no parecen tener relación con la hipertensión; sin embargo, el uso de corticoides sistémicos sí se ha relacionado con la misma²⁶. La hipertensión en estos niños suele ser transitoria, y no persiste más allá de los 3,7 meses de media (rango, 1 a 10 meses)¹⁵.

- Hipertrofia ventricular izquierda. Los niños con DBP pueden desarrollar hipertrofia ventricular izquierda (HVI), por razones no bien determinadas. Su incidencia es difícil de conocer, dado que no suele ser detectada por electrocardiograma, y los casos que se han documentado han sido por ecocardiografía o bien por necropsia. Si la HVI es lo suficientemente severa puede causar aumento de la presión en la aurícula izquierda, con el consiguiente edema pulmonar y el empeoramiento del curso de la DBP. La patogénesis de la HVI ha sido atribuida a los efectos metabólicos de la hipoxemia crónica, la hipercapnia y la acidosis, ya que pueden incrementar el gasto cardíaco²⁷.

En los niños con DBP será conveniente monitorizar el grado de hipertrofia y la función miocárdica mediante ecocardiogramas seriados.

Nutrición

Los niños con DBP tienen una curva pondoestatural lenta en relación con niños pretérmino sin DBP y con niños sanos. La causa de este fallo de crecimiento suele ser debida a múltiples factores, entre los que se pueden incluir la disfunción de otros órganos o sistemas (alteraciones cardíacas, insuficiencia renal, etc.), el menor aporte nutricional (secundario a restricción de líquidos, disfunción de la deglución, cansancio o fatiga durante las tomas y/o disfagia debida a reflujo gastroesofágico, RGE), la hipoxemia y el mayor requerimiento de energía debido al trabajo respiratorio.

El balance hidroelectrolítico desempeña un papel importante en estos niños, ya que la retención hídrica puede limitar o empeorar su función pulmonar.

Algunos nutrientes de los que son deficitarios los niños pretérmino, como ocurre con las vitaminas A y E, pueden proteger el parénquima pulmonar y ayudar a la regeneración del tejido dañado debido, entre otras, a su acción antioxidante. La vitamina A desempeña un papel fundamental en la integridad de células epiteliales como son las del tracto respiratorio. Los pretérmino tienen niveles bajos de la misma, por lo que su administración podría ser de gran utilidad²⁸. Los posibles efectos tóxicos y lo doloroso de su administración hace que su uso no esté generalizado.

Existe también un mayor riesgo de desmineralización ósea y osteopenia del prematuro, sobre todo por la hipercalciuria secundaria al uso crónico de diuréticos.

El RGE está presente en un gran número de niños con DBP y en ocasiones puede complicar la alimentación enteral y empeorar la función respiratoria ya comprometida, causando aspiraciones asintomáticas o favoreciendo el broncoespasmo. Aunque está claro que el RGE puede dificultar el manejo del niño con DBP, el papel que desempeña en la patogénesis de la DBP es muy controvertido²⁹.

Sistema renal

Múltiples factores, incluyendo la inmadurez renal, el compromiso respiratorio, la cantidad y calidad de los líquidos administrados, así como las pérdidas no renales, desempeñan un papel importante en el balance hidroelectrolítico y, secundariamente, en la posible alteración del sistema renal.

La insuficiencia respiratoria pone en marcha una serie de procesos fisiopatológicos que afectarán directa o indirectamente a la función renal.

La furosemida, usada habitualmente en el tratamiento de la DBP, ha demostrado ser eficaz en el aumento de la *compliance* pulmonar y en la disminución de la resistencia de la vía aérea, pero su administración a largo plazo puede tener una serie de efectos sobre la depleción de sodio y cloro que pueden condicionar un mayor riesgo de hipertensión arterial y menor desarrollo somático. También condicionarán un mayor riesgo de nefrocalcinosis por la mayor excreción de calcio.

Desarrollo neurológico

La prematuridad es un factor de riesgo para trastornos del neurodesarrollo. Aunque algunos estudios no han encontrado mayor incidencia de esta afectación en los niños con DBP³⁰, otros, por el contrario, han encontrado que la DBP está asociada a un peor desarrollo neurológico entre los tres y los quince años^{31,32}. Este efecto persiste cuando otros factores están controlados, y también parece persistir en niños nacidos en la era del surfactante.

ANOMALÍAS EN LA FUNCIÓN PULMONAR

Los prematuros y niños de bajo peso al nacer, y especialmente los niños con DBP, suelen tener anomalías en su función pulmonar que pueden persistir hasta la adolescencia e incluso hasta la edad adulta. Durante los primeros años de vida, estos niños tienen menores volúmenes pulmonares, escasa *compliance* pulmonar, menor capacidad residual funcional (FRC) y aumento de las resistencias pulmonares con obstrucción al flujo aéreo³³. Aunque muchas de estas anomalías se resuelven en los primeros meses o años de vida, la obstrucción de la vía aérea y el atrapamiento aéreo pueden persistir hasta la infancia tardía o la adolescencia en casi la mitad de los niños, teniendo incluso hiperrespuesta bronquial³³⁻³⁵.

En cuanto a la valoración de los volúmenes pulmonares, concretamente la FRC, hay discrepancia entre los distintos estudios, debido sobre todo a la técnica de estudio utilizada. Wauer *et al.* compararon las dos técnicas de estudio más usadas, el lavado de nitrógeno y la pletismografía, en un grupo de niños prematuros a las 36 semanas de edad posconcepcional y comprobaron que la FRC en niños con DBP estaba descendida cuando se medía con la técnica de lavado de nitrógeno, pero era mayor que en los controles cuando se medía por pletismografía³⁶. Estudios longitudinales han demostrado una desviación desde valores bajos

de FRC hasta valores relativamente elevados entre uno y tres años de edad³⁸. Las medidas pletismográficas de los volúmenes pulmonares en niños con DBP demuestran que, aunque la capacidad pulmonar total (TLC) es normal, la FRC, el volumen residual (RV) y el cociente RV/TLC están elevados en el primer año de edad; estos hallazgos sugieren que existe una enfermedad obstructiva de la vía aérea con atrapamiento aéreo en el primer año de vida en los niños con DBP³⁷.

En general, la mayoría de los estudios han mostrado que los volúmenes pulmonares son más bajos en los primeros meses y van aumentando progresivamente a lo largo de la lactancia y la primera infancia, y esto podría ser debido (independientemente de la técnica utilizada) a que la fibrosis pulmonar puede ser menos importante con el tiempo que la afectación de la vía aérea y, además, los volúmenes pulmonares pueden aumentar desproporcionadamente con el crecimiento.

Los cambios en las propiedades elásticas del pulmón pueden justificar por sí solos los valores disminuidos de la *compliance* en los niños prematuros con DBP. La medida de la *compliance* tras la fase aguda del SDR puede tener un valor predictivo: la *compliance* de los niños que después desarrollan DBP es menor, casi en un 50%, que la de los niños que no desarrollan DBP; además, la menor *compliance* a los 10-20 días de vida se relacionó con menores flujos espiratorios máximos a la edad de dos años en niños con DBP^{38,39}. La *compliance*, en general, va aumentando hasta valores del 80-90% de los teóricos a los 2-3 años de edad⁴⁰.

En cuanto a la resistencia pulmonar en niños con DBP, las cifras son más del doble que las de sujetos controles, tanto si se miden por la técnica del balón esofágico como si se valoran por la técnica de oclusión pasiva. Con el crecimiento la resistencia al flujo aéreo va disminuyendo, aunque no llega a normalizarse en todos los casos. Gerhardt *et al.*⁴⁰ encontraron que la resistencia pulmonar media disminuyó desde 160 a 33 cm H₂O/l por segundo entre las edades de 1 y 36 meses, sin embargo no aumentó de forma tan evidente la conductancia específica. Otros estudios confirman que los flujos espiratorios máximos permanecen bajos en el primero⁴¹, el segundo³⁸ y el tercer⁴² año de vida. Comparados con los niños del grupo control, pretérmino sin DBP, y niños normales nacidos a término, Korhonen⁴³ encuentra que los niños con DBP tienen menor FEV₁, mayor cociente entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total y mayores cifras de resistencia de la vía aérea (Raw) en la edad escolar que los niños de los otros dos grupos.

Los niños con DBP tienen hipertrofia del músculo liso bronquial, por lo que suelen tener mayor respuesta a los broncodilatadores que los niños sanos. Esta respuesta ha sido demostrada en múltiples estudios llevados a cabo desde los años ochenta, donde se ha estudiado la respuesta a salbutamol, bromuro de ipratropio, terbutalina e isoproterenol⁴⁴. Se ha confirmado la respuesta a los broncodilatadores en niños con DBP, ya a los tres días de vida y con edad gestacional tan baja como 26 semanas⁴⁵.

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LA FUNCIÓN PULMONAR

En la mayoría de los estudios de seguimiento de niños prematuros con DBP se confirma la alteración de los parámetros de función pulmonar, persistiendo la obstrucción de la vía aérea y la hiperrespuesta bronquial más allá de los tres primeros años de vida⁴⁶⁻⁴⁹. En general existe una disminución del flujo espiratorio en el primer segundo (FEV₁), así como de la capacidad vital forzada (FVC). El patrón suele ser obstructivo, con un bajo cociente FEV₁/FVC y un aumento de la relación entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total. Suele haber una mejoría de la función pulmonar a medida que van pasando los años^{50,35}, si bien

hay estudios en los que se demuestra que aún en la edad adulta pueden existir alteraciones de la misma⁵¹.

Hakulinen *et al.*⁴⁶ analizaron la morbilidad respiratoria y la función pulmonar en 72 niños prematuros con y sin DBP cuando tenían entre seis y nueve años de edad y los compara con niños nacidos a término sin ninguna enfermedad. El 40% de los niños con DBP tuvo sibilancias recurrentes hasta los seis años, y un 50% tuvo algún ingreso por causa respiratoria; también en este grupo se encontraron valores más bajos de conductancia específica (sGaw) y más elevados de FRC y RV.

Gross⁴⁹, en un estudio longitudinal prospectivo de 96 niños pretérmino con y sin DBP, comparados con un grupo control de niños nacidos a término y seguidos hasta los siete años, encuentra que en los dos primeros años de vida, el 53% de los niños con DBP requirió hospitalización por causa respiratoria frente al 26% del grupo de prematuros sin DBP ($p < 0,005$), si bien en ambos grupos los niños ingresaron más que en el grupo control, en el que sólo ingresó un 3% de los niños. A los siete años, un 47% de los niños con antecedentes de DBP tiene intolerancia al ejercicio y mejor respuesta a los broncodilatadores que los niños de los otros dos grupos. A conclusiones parecidas llegan otros autores^{37,43} al estudiar niños hasta siete años.

En cuanto a la relación que pueda existir entre función pulmonar, sibilancias y atopía en los niños prematuros con o sin DBP, no hay unanimidad, si bien la mayoría de los trabajos demuestran que el asma en este grupo de niños tiene poca relación con la alergia, sobre todo en los primeros años.

En un estudio realizado en Finlandia⁵² se valoró la asociación entre atopía, sibilancias y alteración de la función pulmonar en niños pretérmino comparados con niños nacidos a término hasta la edad de diez años. La prevalencia de las sibilancias a lo largo de los diez años en los pretérmino fue de un 43% frente a un 17% en los nacidos a término ($p < 0,001$). En este último grupo, el 64% de los sibilantes tuvieron atopía, frente al 23% de los pretérmino. Los niños nacidos pretérmino tuvieron peor función pulmonar (patrón obstructivo) que los nacidos a término, y en ellos (los pretérmino) se vio una correlación entre sibilancias y afectación en la función pulmonar, pero no se encontró correlación con atopía. Por el contrario, la mayoría de los nacidos a término que tuvieron historia de asma tenían una gran correlación con atopía. Pero sí se observó que a medida que pasaban los años, las sibilancias o síntomas de asma iban disminuyendo en el grupo de pretérmino, más que en el grupo a término, y que los niños pretérmino que aún a los diez años tenían sibilancias tenían más atopía que los que no tuvieron sibilancias a esta edad (62% vs. 9%). Esto les lleva a concluir que la predisposición atópica es un factor de riesgo para la persistencia de las sibilancias en prematuros más allá de los primeros años de vida.

Mai *et al.*⁵³ siguieron prospectivamente hasta los 12 años a 74 niños pretérmino y 64 nacidos a término y observaron que las sibilancias recidivantes fueron dos veces más frecuentes en el primer grupo que en el segundo y que en el grupo de niños pretérmino, el mayor suplemento de oxígeno y la ventilación mecánica en el periodo neonatal eran factores de riesgo para la prevalencia de las mismas y la hiperrespuesta bronquial a los 12 años. Sin embargo, en este grupo de niños no se comprobó relación entre la historia de asma y alergia.

En los últimos años se han realizado en pacientes con antecedentes de DBP estudios sobre el óxido nítrico exhalado (FE_{NO}), que como sabemos es un marcador de inflamación de la vía aérea, habitualmente elevado en los pacientes asmáticos⁵⁴. Todos coinciden al encontrar valores bajos de FE_{NO} en los niños con antecedentes de DBP. Baraldi⁵⁵ estudia a 31 niños en edad escolar (edad media: 8,6 años) con antecedentes de DBP y los compara con tres grupos de niños: 31 nacidos pretérmino sin DBP, 31 niños con asma bronquial y un cuarto grupo de 31 niños sanos. En todos ellos estudian la función pulmonar y le hacen una medición de FE_{NO} para valorar la inflamación de las vías aéreas. El grupo de niños con DBP mostró distintos gra-

dos de obstrucción de la vía aérea (FEV_1 : 77,8%) y no hubo respuesta a los agonistas β -2 en el 72% de los casos. Sus valores de FE_{NO} fueron significativamente ($p < 0,05$) más bajos ($7,7 \pm 1,1$ ppb) que los del grupo de niños normales nacidos a término ($10 \pm 1,1$ ppb) y que los del grupo de niños pretérmino sin DBP ($9,9 \pm 1,1$ ppb). Al compararlos con el grupo de niños asmáticos cuyo grado de obstrucción bronquial era similar (FEV_1 : 80,2%), la diferencia fue aún mayor, ya que los niños asmáticos tuvieron cifras de FE_{NO} de $24,9 \pm 1,2$ ppb ($p < 0,001$). Concluye que, a diferencia de los niños asmáticos, los supervivientes de DBP en edad escolar tienen limitación al flujo aéreo no asociado a incremento de FE_{NO} . Las bajas cifras de FE_{NO} y la falta de reversibilidad tras los agonistas β -2 en muchos de estos niños sugieren que en los niños con DBP existe un mecanismo fisiopatológico distinto al del asma.

Los valores bajos de FE_{NO} en los pacientes con DBP puede tener una explicación, basada en la "hipótesis vascular", propuesta recientemente para explicar algunos hallazgos de la DBP^{56,57}, según la cual el daño pulmonar precoz en estos niños condiciona un crecimiento vascular dismórfico, con una reducción del lecho vascular. Como resultado, existirá menor liberación y difusión del NO desde el endotelio hacia la luz de la vía aérea, con menores niveles de FE_{NO} . La remodelación de la vía aérea podría explicar la falta de respuesta a los broncodilatadores⁵⁸.

La mayoría de los pacientes con antecedentes de DBP evolucionan hacia la mejoría de la obstrucción bronquial durante la pubertad temprana y la adolescencia^{59,35,50}, si bien hay un porcentaje no despreciable que tanto en la adolescencia como en la edad adulta sigue teniendo alteraciones en la función pulmonar^{60,51}.

MORBILIDAD RESPIRATORIA TRAS EL ALTA DE LA UNIDAD NEONATAL

Debido a las alteraciones del pulmón y de la vía aérea, los niños con DBP van a tener una morbilidad respiratoria considerable, sobre todo en los dos primeros años de vida. La afectación de su función pulmonar se traducirá en un mayor riesgo de sibilancias recidivantes, así como en una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias de vías bajas, sobre todo víricas.

Los niños que aparentemente se recuperan bien de su DBP, tienen un alto riesgo de rehospitalización por enfermedades intercurrentes en los dos primeros años de vida⁶¹. Este riesgo se incrementa si los niños siguen teniendo síntomas persistentes de DBP, siendo las infecciones de las vías aéreas inferiores la principal causa de ingreso, asociadas la mayoría de las veces a sibilancias y exacerbación de su patología respiratoria de base. Existen estudios de seguimiento de estos niños tras el alta de las unidades neonatales y encuentran episodios repetidos de sibilancias e infecciones de vías respiratorias altas y bajas con mayor frecuencia que en el resto de los prematuros y niños a término^{46,49,62,63}. El 80% tendrá alguna infección de vías respiratorias bajas en el primer año de vida y alrededor de un 50% requerirá ingreso hospitalario en el primer año de vida⁶⁴⁻⁷⁰. Las cifras varían de unas series a otras sobre todo por la diferente definición de DBP, y según se considere la necesidad de oxígeno a los 28 días o a las 36 semanas de edad gestacional, siendo esto último lo más predictivo de la evolución de estos niños^{4,6,68}.

En nuestra experiencia⁷¹, tras un seguimiento longitudinal durante dos años de niños menores de 1.500 gramos con y sin DBP, comparándolos con un grupo control de niños nacidos a término, hemos comprobado cómo el número de ingresos por causa respiratoria fue del 41,4% en los niños con DBP, frente a un 27,6% en los prematuros sin DBP, sin producirse el ingreso de ningún niño del grupo control. En cuanto a los episodios de sibilancias acompañados o no de infección de vías respiratorias, el 86,25% de los niños con DBP tuvieron dos o más episodios de sibilancias en los dos primeros años, frente al 41,4% de los pre-

TABLA I

Morbilidad respiratoria en los dos primeros años de vida⁷¹

	DBP (n = 29)	Pretérmino (n = 29)	Término (n = 32)	p
Episodios sibilancias	25 (86,2%)*	12 (41,4%)**	6 (18,8%)	< 0,001
Broncodilatadores	25 (86,2%)*	12 (41,4%)**	6 (18,8%)	< 0,001
Glucocorticoides inhalados	26 (89,7%)*	10 (34,5%)**	3 (9,4%)	< 0,001
Glucocorticoides inhalados > 6 meses	19 (65,5%)*	0 (0%)	0 (0%)	< 0,001
Ingresos por causa respiratoria	12 (41,4%)	8 (27,6%)	0 (0%)	< 0,001

*DBP/Pretérmino-término; **Pretérmino/término.

maturados sin DBP y al 18,8% del grupo control; la diferencia, tanto en el número de ingresos como en los episodios de sibilancias, fue muy significativa (tabla I). Como es evidente, también la necesidad de broncodilatadores y glucocorticoides inhalados fue menor en el grupo de prematuros sin DBP y en el grupo control (figura 4).

La mejoría parece evidente a partir de los dos años de edad en la mayoría de los estudios publicados, disminuyendo el número de rehospitalizaciones, los episodios de sibilancias y la necesidad de broncodilatadores, aunque sin llegar a desaparecer del todo^{49,70}. En nuestro estudio, donde seguimos a los niños con DBP hasta los cuatro años, vimos cómo disminuyó

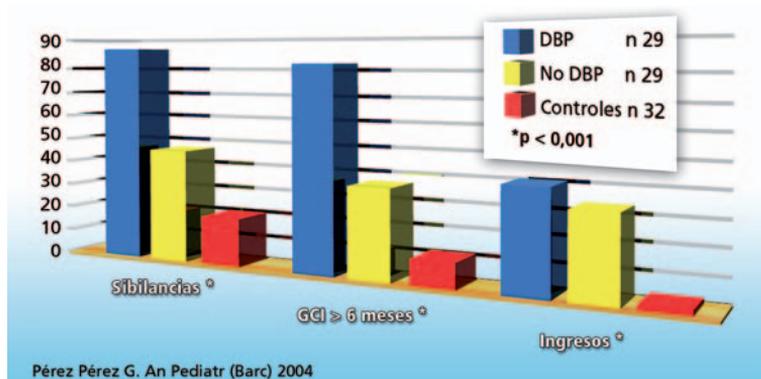


Figura 4. Morbilidad respiratoria en los dos primeros años de vida en RN ≤ 32 semanas⁷¹.

TABLA II

Morbilidad respiratoria en los primeros cuatro años en niños con DBP⁷¹

	0-1 año	1-2 años	2-3 años	3-4 años	p
Sibilancias	88,2%	64,7%	47%	41%	< 0,001
N.º episodios (media)	2,76	1,47	0,71	0,69	< 0,001
Broncodilatadores	88,2%	64,7%	47%	41%	< 0,001
Corticoides > 6 meses	88,2%	41,2%	0%	0%	< 0,001
Ingresos	58,8%	17,6%	0%	0%	< 0,001
N.º ingresos (media)	0,94	0,24	0	0	0,009

la morbilidad respiratoria de forma muy significativa, si bien a los cuatro años un porcentaje no despreciable de niños seguían teniendo sibilancias (tabla II).

INFECCIONES RESPIRATORIAS POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

Como hemos comentado anteriormente, las causas más comunes de ingreso en estos niños son las infecciones de vías respiratorias, siendo los virus los agentes etiológicos más frecuentes, aunque el principal protagonista es el VRS. El riesgo de hospitalización por infección VRS es muy elevado en los menores de 32 semanas de gestación, estimándose entre el 11% y el 13% en la mayoría de las series, incluido el estudio multicéntrico IRIS realizado por la Sociedad Española de Neonatología⁷², pero este riesgo aumenta a medida que disminuye el peso al nacer y la edad gestacional, y sobre todo si los niños desarrollan DBP. El riesgo de hospitalización por VRS se estima según Joffe *et al.*⁷³ en un 24% para los niños menores de 32 semanas que han necesitado oxígeno a los 28 días de vida o más y que son dados de alta en los meses previos a la estación epidémica del VRS. El riesgo va disminuyendo y llega al 1,2% en los niños que no requieren oxígeno a los 28 días y además son dados de alta en el resto de los meses del año. En la serie de Stevens⁷⁴, el riesgo de hospitalización por VRS en niños menores de 32 semanas con DBP fue de un 24,4% frente al 9% para los prematuros sin DBP (tabla III). En nuestra serie, la hospitalización por VRS en los niños con DBP fue del 27,7%.

Por otra parte la gravedad de la infección también está relacionada con la menor edad gestacional y por supuesto con la existencia o no de DBP. En un trabajo reciente⁷⁵ donde se estudian 151 niños con bronquiolitis severa por VRS que necesitaron desde ventilación mecánica hasta oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), se comprueba cómo la mayor gravedad está asociada de forma significativa a la prematuridad (< 32 semanas), a la DBP, a los días de oxigenoterapia y a la colonización traqueal por *Haemophilus influenzae*. Sólo la DBP se asoció a la necesidad de ECMO.

Desde que se utiliza el palivizumab para la profilaxis del VRS, la infección por este virus ha disminuido de forma notable, con el consiguiente descenso en el número de rehospitalizaciones^{76,77}. En el estudio multicéntrico IRIS⁷⁸ se ha confirmado el efecto del palivizumab en prematuros con un gran descenso en las cifras de hospitalización por VRS (13,2% *versus*

TABLA III

Riesgo de hospitalización por infección VRS en niños prematuros⁷⁴

		N.º niños	N.º ingresos por VRS	% (IC 95%)
Edad gestacional	≤ 26	165	30	21% (14-27)
	27-28	171	25	15% (9-20)
por semanas	29-30	240	27	11% (7-15)
	31-32	453	29	6% (4-9)
	TOTAL	1.029	115	11% (9-13)
DBP (O ₂ 36 semanas)	SÍ	131	32	24% (17-31)
	NO	898	83	9% (7-11)

3,95%). El palivizumab ha supuesto un gran avance en el manejo de niños prematuros con y sin DBP, siendo recomendado su uso, entre otros, para todos los prematuros menores de 32 semanas si tienen menos de seis meses al inicio de la estación epidémica y para todos los niños con DBP menores de dos años^{79,80}.

MANEJO DEL NIÑO CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR TRAS EL ALTA DE LA UNIDAD NEONATAL

Si bien están muy bien definidas las medidas para evitar o disminuir el riesgo de DBP, no ocurre lo mismo con las pautas de tratamiento una vez establecida la enfermedad, ya que casi todos los fármacos que se consideran útiles para la enfermedad pulmonar en sí (glucocorticoides, diuréticos, etc.), tienen una serie de efectos adversos que hay que tener en cuenta, por lo que el manejo del paciente con DBP se convierte en un continuo ejercicio de balance riesgo-beneficio, con estrategias de tratamiento hechas “a medida” según la situación clínica y el grado de severidad de cada niño.

La mejora de los cuidados perinatales y la situación sociosanitaria, así como el conocimiento que existe del impacto negativo de la hospitalización prolongada en el desarrollo del pretérmino, ha influido en el planteamiento de altas cada vez más precoces. Está documentado que el alta precoz de la Unidad Neonatal con un seguimiento adecuado no sólo es menos costosa, sino que también es segura y beneficiosa para el niño y su familia, incluso en el caso de niños que requieren cuidados más complejos (oxigenoterapia, aerosolterapia, etc.)⁸¹. Por ello, un aspecto fundamental en su manejo es la preparación para ser dados de alta, ya que hay que tener en cuenta, en primer lugar, factores relacionados con el niño, pero también, y muy importante, hay que conocer la capacidad y aptitud de los padres para hacerse cargo del paciente, así como la situación socioeconómica de los mismos, valorando los cuidados sanitarios extrahospitalarios de que van a disponer, así como la ayuda social en caso de que la necesiten.

Entre los factores del propio paciente, es fundamental que exista una estabilidad fisiológica y que esté resuelta cualquier enfermedad aguda antes del alta.

El niño debe llevar algún tiempo sin haber tenido exacerbaciones respiratorias, episodios de apnea ni cambios en la medicación que va a seguir en su domicilio. Es importante minimizar y hacer lo más fácil posible el tratamiento, para conseguir un mejor cumplimiento y no interferir demasiado en la dinámica familiar.

Por otra parte, debe existir una adecuada ganancia ponderal desde unos días antes, y se proporcionarán los aportes adecuados para conseguir un crecimiento óptimo; lo ideal será que la alimentación pueda hacerla por boca, pero en algunos casos habrá que plantearse el alta incluso en niños que aún hacen las tomas por sonda nasogástrica, y si se prolongara su uso será necesario plantearse la colocación de un tubo de gastrostomía.

La oxigenación debe ser adecuada en todos los momentos del día y en las distintas situaciones del niño (despierto, durante el sueño, mientras come, cuando llora, etc.). En caso de necesitarlo, debe recibir un suplemento adecuado de oxígeno para mantener saturaciones de alrededor del 95%¹⁶. La práctica habitual es administrar el oxígeno suplementario mediante cánulas nasales.

Una vez decidida el alta y de acuerdo con los padres o cuidadores, es fundamental asegurarse un seguimiento adecuado por parte de los distintos especialistas (neumólogos, neurólogos especialistas en atención temprana, oftalmólogos, etc.), estableciendo un plan de visitas con una frecuencia variable según la situación del niño.

En cuanto al seguimiento respiratorio propiamente dicho hay una serie de aspectos fundamentales que no pueden obviarse:

- Información exhaustiva a los padres:
 - Pronóstico y evolución natural de la enfermedad.
 - Explicar los signos precoces de descompensación respiratoria y medidas que deben tomar.
 - Recomendar la evitación de humos e irritantes ambientales.
- Prevención de las enfermedades respiratorias:
 - Aconsejar lavado de manos a las personas que cuidan al niño.
 - Evitar contacto con personas afectas de infecciones respiratorias.
 - Demorar en lo posible la asistencia a guarderías.
 - Programar o continuar la profilaxis frente al VRS con anticuerpos monoclonales.
 - Recomendar vacunación antigripal en el niño a partir del 6.º mes de vida, así como en los familiares que conviven en el mismo domicilio.
 - Evitar en lo posible ingresos hospitalarios reglados para cirugía reparadora, sobre todo en los meses de otoño-invierno.
- Oxigenoterapia domiciliaria: es habitual que los niños con DBP sufran desaturaciones cuando respiran oxígeno ambiental, y las consecuencias fisiológicas incluyen broncoespasmo e hipertensión pulmonar. Los niños hipoxémicos tienen falta de energía para comer y estar alerta, por lo que también se afectarán su crecimiento y desarrollo. Observaciones a largo plazo han demostrado un mejor estado general y nutricional en los niños bien oxigenados⁸². A pesar de estos conocimientos, existe todavía una tendencia a restringir los suplementos de oxígeno, ya que a veces cuesta reconocer que el niño es "oxigenodependiente" y así privamos al niño de una ayuda que puede ser fundamental para su mejor desarrollo. Se ha demostrado que los niños con DBP tienen una relación inversa entre los niveles de oxigenación y ambas, presión pulmonar y resistencia vascular pulmonar^{83,84}. La presión pulmonar llega a sus valores más bajos cuando

la saturación de oxígeno supera el 95%. También el mantenimiento de saturaciones adecuadas de oxígeno reducirá la frecuencia de apneas y el riesgo de EAL⁸⁵.

El objetivo de la oxigenoterapia es múltiple: ayudar al crecimiento y la reparación del pulmón en desarrollo, garantizar una tolerancia adecuada al ejercicio y disminuir la hipertensión pulmonar y la sobrecarga del ventrículo derecho. Estos objetivos se cumplen manteniendo niveles de saturación de alrededor del 95%⁸⁶, aunque en algunas ocasiones habrá que recurrir al uso de vasodilatadores para reducir la hipertensión pulmonar.

La administración de oxígeno domiciliario se hace habitualmente mediante el uso de cánulas nasales (flujos entre 0,25 l/min y 3 l/min) y su retirada se hará tras comprobar que el paciente puede ir requiriendo menos concentraciones de oxígeno. Se considera que si el niño despierto mantiene saturaciones mayores al 97%, esto nos va a indicar que es capaz de mantener saturaciones iguales o superiores al 92% mientras duerme⁸⁷.

Se aconseja realizar la monitorización previa a la retirada definitiva en periodos largos de varias horas, y mucho mejor si se puede hacer una monitorización durante el sueño. La decisión de iniciar la retirada de oxígeno se tomará cuando la SatO₂ sea $\geq 95\%$ en todos los momentos del día.

- **Nutrición:** optimizar el crecimiento y el desarrollo constituye el principal objetivo del soporte nutricional en los niños con DBP⁸⁰. Las técnicas de alimentación y la composición de las fórmulas enterales son aún objeto de investigación. Sin embargo, conocemos bien que estos niños requieren: 1) mayor aporte energético que los niños sanos de su misma edad; 2) especial atención para detectar trastornos en la coordinación deglutoria y reflujo gastroesofágico, y 3) restricción de fluidos, sobre todo en los niños en los que la terapia diurética es insuficiente para evitar el edema pulmonar.

Para administrar las calorías adecuadas (120-150 kcal/kg/día) es conveniente recurrir a fórmulas especiales para prematuros, y en ocasiones será necesario suplementar con hidratos de carbono o grasas, aunque este aspecto es aún motivo de investigación. Habrá que prestar atención a los suplementos minerales y vitamínicos, necesarios en todos los prematuros.

La monitorización rutinaria de las medidas antropométricas de longitud, peso y perímetro cefálico ajustados a la edad gestacional nos será de gran información para valorar el estatus nutricional, si bien en ocasiones habrá que recurrir a estudios y valoraciones más complejos.

- **Fármacos:** una vez que el niño es dado de alta, el tratamiento farmacológico va a ir dirigido a corregir los síntomas respiratorios que presente, por lo que no se deben usar de forma rutinaria, como hemos comentado anteriormente, sino valorando la situación de cada niño. Entre los más utilizados destacamos:

- **Diuréticos:** son medicamentos que se han usado desde décadas para el tratamiento de la DBP ya que mejoran la resistencia de la vía aérea y la *compliance* del pulmón, a la vez que ayudan a prevenir el edema pulmonar; además, por su efecto diurético nos van a permitir aportar más cantidad de volumen, y así poder administrar las calorías necesarias. Los más utilizados son la furosemida y la asociación tiazida-espironolactona. Su uso prolongado tiene una serie de efectos que ya se han comentado anteriormente, por lo que es preciso ser cautos. No hay evidencias suficientes para recomendar su uso de forma rutinaria⁸⁸.

- **Broncodilatadores:** los broncodilatadores forman parte del tratamiento habitual de los niños con DBP, ya que se ha demostrado mejoría de la función pulmonar tras su administración, como hemos comentado anteriormente. Los agonistas β -2 y los anticolinérgicos administrados en aerosol pueden incrementar la conductancia específica, dismi-

nir la resistencia de la vía aérea y aumentar los flujos espiratorios. Pero estos resultados sólo se han comprobado a corto plazo, y no existen estudios suficientes que valoren sus efectos a largo plazo⁸⁹. En general, se aconseja su uso en los niños en los que se sospeche obstrucción de la vía aérea y siempre que la repuesta sea favorable.

- Glucocorticoides: de la eficacia de los glucocorticoides sistémicos en el tratamiento de la DBP no hay duda, ya que mejoran la función pulmonar y, sobre todo, facilitan el destete del respirador. El que más se ha empleado es la dexametasona; pero, además de los efectos secundarios conocidos de los corticoides, en los últimos años se ha observado que aumentan el riesgo de trastornos del neurodesarrollo, por lo que se ha restringido su uso sólo para los casos en que falle el destete del respirador y el niño lleve más de siete días con ventilación mecánica y concentraciones elevadas de oxígeno⁹⁰. No se contempla su uso tras el alta de la Unidad Neonatal.

En cuanto a los glucocorticoides inhalados, su uso es cada vez más generalizado debido a su actividad antiinflamatoria y a sus menores efectos secundarios⁹¹⁻⁹³. Ayudan a prevenir los episodios recidivantes de sibilancias y se usarán con los mismos criterios que se siguen en el asma del lactante.

- Controles y visitas de seguimiento: tras lo expuesto anteriormente podemos deducir que estos niños van a requerir una serie de cuidados y controles muy rigurosos para evitar su empeoramiento o deterioro a lo largo de los primeros años de vida. Por ello, siguiendo las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Displasia Broncopulmonar de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica⁹⁴ se realizarán una serie de visitas programadas, con controles clínicos, analíticos, radiológicos y funcionales que exponemos a continuación (tablas IV y V).

TABLA IV

Controles clínicos y seguimiento⁹⁴

- Primera visita a las 2-4 semanas tras el alta
- Cada 3-4 meses el primer año
- Cada seis meses entre el primer y el segundo año
- Una vez al año hasta los seis años (opcional)

Primera visita:

- Situación clínica/respiratoria del niño
- Alimentación (técnica, cantidad...)
- Normas higiénico-ambientales
- Asegurar una adecuada actitud paterna ante la situación
- Contactar con el pediatra de Atención Primaria
- Programar o iniciar profilaxis frente a infecciones respiratorias por VRS

Visitas posteriores:

- Situación respiratoria: clínica, funcional, radiológica
- Curva de crecimiento (valoración nutricional)
- Vacunación antigripal en otoño a partir del sexto mes de vida
- Calendario vacunal
- Exámenes complementarios

TABLA V

Exámenes complementarios recomendados⁹⁴

- 6-12 meses:
 - Radiografía de tórax
 - Analítica sanguínea (si diuréticos)
 - Ecocardiografía (si signos de hipertensión pulmonar)
 - Función pulmonar (según medios técnicos)

- 3 años:
 - Radiografía de tórax
 - TACAR opcional (si sintomatología severa)
 - Función pulmonar
 - Estudio inmunoalérgico
 - Otros (según sintomatología)

- 6 años (según sintomatología):
 - Función pulmonar:
 - Espirometría/pletismografía:
 - * Test de provocación inespecífica (ejercicio, metacolina)
 - * Test de broncodilatación
 - Estudio inmunoalérgico según sintomatología:
 - *Prick-test*
 - IgE específica a neumoalérgenos
 - TACAR en inspiración y espiración para valorar posibles secuelas

CONCLUSIONES

La DBP sigue siendo una de las mayores secuelas de la prematuridad. Es un desorden multisistémico, que no sólo afecta al pulmón y que puede permanecer durante un periodo prolongado de la vida, aunque su severidad va disminuyendo con el crecimiento. La prevalencia de la enfermedad ha cambiado poco en los últimos años, a pesar de los mejores cuidados perinatales, ya que están aumentando las “nuevas” formas de DBP en los extremadamente prematuros que antes no sobrevivían.

Aunque hay múltiples ensayos clínicos randomizados que han investigado los efectos de los diversos tratamientos para la DBP en desarrollo y para su prevención, hay muy pocos trabajos de este tipo que nos aporten información del tratamiento de la DBP ya establecida, de lo que se deriva aún más la importancia de un seguimiento por profesionales especializados en el manejo de estos niños y la necesidad de estudios controlados para optimizar el tratamiento de la misma.

El pronóstico a largo plazo y las secuelas respiratorias hacen que el control y seguimiento de la función pulmonar sea de gran importancia hasta llegar, como mínimo, a la edad escolar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med.* 1967; 276: 357-68.
2. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J Pediatr.* 1979; 95: 819-23.
3. Sinkin RA, Cox C, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics.* 1990; 86: 728-36.
4. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988; 82: 527-32.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001; 163: 1723-9.
6. Sahni R, Ammari A, Suri MS, Milisavljevic V, Ohira-Kist K, Wung J. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol.* 2005; 25: 41-6.
7. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2001; 85: F33-F35.
8. Bancalari E, Claire N, Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonat.* 2003; 8: 63-71.
9. Huysman MW, Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Sauer PJ. Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatr Res.* 2000; 48: 629-33.
10. Liljedahl M, Bodin L, Chollin J. Coagulase-negative staphylococcal sepsis as a predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 211-5.
11. Rojas MA, González A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 1995; 126: 605-10.
12. Tammela OK. Appropriate fluid regimens to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr.* 1995; 154: S15-S18.
13. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, Rudd PT, Canupp KC, Stagno S, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very- low-birth- weight infants. *Lancet.* 1988; 2: 240-5.
14. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998; 53: 81-94.
15. American Thoracic Society Documents. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 356-96.
16. Baraldi E, Filippone MD. Chronic lung disease after premature birth. *N Eng J Med.* 2007; 357: 1946-55.
17. Downing GJ, Kilbride HW. Evaluation of airway complications in high-risk preterm infants: applications of flexible fiberoptic airway endoscopy. *Pediatrics.* 1995; 95: 567-72.
18. Gaynor EB, Danoff SF. The role of gentle ventilation in prevention of subglottic stenosis in newborn. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993; 109: 701-6.
19. Zinman R, Blanchard PW, Vachon F. Oxygen saturation during sleep in patients with bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate.* 1992; 61: 69-75.
20. Loughlin GM, Allen RP, Pyzik P. Sleep-related hypoxemia in children with bronchopulmonary dysplasia and adequate oxygen saturation awake. *Sep.* 1987; 16: 486.
21. Gaultier C. Cardiorespiratory adaptation during sleep in infants and children. *Pediatr Pulmonol.* 1995; 19: 105-17.
22. Werthammer J, Brown ER, Neff RK, Taeusch HW. Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1982; 69: 301-4.
23. Gray PH, Rogers Y. Are infants with bronchopulmonary dysplasia at risk for sudden infant death syndrome? *Pediatrics.* 1994; 93: 774-7.
24. Bush A, Busst CM, Knight WB, Hislop AA, Haworth SG, Shinebourne EA. Changes in pulmonary circulation in severe bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 739-45.
25. Alagappan A, Mallory MH. Systemic hypertension in very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Am J Perinatol.* 1998; 15: 3-8.
26. Abman SH, Groothuis JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current issues. *Pediatr Clin North Am.* 1994; 41: 277-315.

27. Malnick G, Pickoff AS, Ferrer PL, Peyser J, Bancalari E, Gelband H. Normal pulmonary vascular resistance and left ventricular hypertrophy in young infants with bronchopulmonary dysplasia: an echocardiographic and pathologic study. *Pediatrics*. 1980; 65: 589-96.
28. Eichenwald E, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Eng J Med*. 2008; 358: 1700-11.
29. Radford PJ, Stillwell PC, Blue B, Hertel G. Aspiration complicating bronchopulmonary dysplasia. *Chest*. 1995; 107: 185-8.
30. Luchi JM, Bennett FC, Jackson JC. Predictors of neurodevelopmental outcome following bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child*. 1991; 145(7): 813-7.
31. D'Angio CT, Sinkin RA, Stevens TP. Longitudinal, 15 year follow-up of children born at less than 29 weeks' gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics*. 2002; 110(6): 1094-102.
32. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M. Functional assesment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years: Newborn Lung Project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000; 154(1): 23-30.
33. Eber E, Zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax*. 2001; 56: 317-23.
34. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 219-26.
35. Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich RL. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 1996; 21(1): 28-34.
36. Wauer RR, Maurer T, Nowotony T, Schmalisch G. Assesment of functional residual capacity using nitrogen washout and plethysmographic techniques in infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 469-75.
37. Robin B, Kim Y-J, Huth J, Klocksieben J, Torres M, Tepper RS, Castille RG, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 37: 236-42.
38. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zachello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 149-55.
39. Snepvangers Y, de Winter P, Burger H, Brouwers H, Van der Ent CK. Neonatal respiratory mechanics and development of bronchial hyperresponsiveness in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2004; 78: 105-18.
40. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalari E. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1987; 110: 448-56.
41. Iles R, Edmunds AT. Assesment of pulmonary function in resolving chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 76: F113-F117.
42. Mallory GB, Chaney H, Mutich RL, Motoyama EK. Longitudinal changes in lung function during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1991; 11: 8-14.
43. Korhonen P, Laitinen J, Hyödynmaa E, Tammela O. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 316-21.
44. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 1178-84.
45. Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW, Mutich RL, Guthrie RD. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 50-7.
46. Hakulinen AL, Heinonen K, Lansimies E, Kiekara O. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol*. 1990; 8: 226-32.
47. Doyle LW, Fors GW, Olinsky A, Knoches AM, Callanan C. Bronchopulmonary dysplasia and very low birthweight: lung function at 11 years of age. *J Pediatr Child Health*. 1996; 32: 339-43.
48. Greenough A. Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology*. 2008; 93(4): 324-7.
49. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr*. 1998; 133: 188-92.
50. Blayney M, Kerem E, Whyte H, O'Brodovich H. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J Pediatr*. 1991; 118: 201-6.

51. Northway WH, Moss RB, Carlisle SB, Parker BR, Popp RI, Pitlick P, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Eng J Med.* 1990; 323: 1793-9.
52. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37: 43-9.
53. Mai XM, Gáddlin P, Nilsson L, Finnström O, Björkstén B, Jenmalm M, et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: A prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003; 14: 184-92.
54. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1693-72.
55. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 68-72.
56. Bhatt AJ, Pryhhuber G, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1 and Tie-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1755-6.
57. Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: "a vascular hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1971-80.
58. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adult. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1480-8.
59. Doyle LW, Chavasse R, Ford GW, Olinsky A, Callanan C. Changes in lung function between age 8 and 14 years in children with birth weight of less than 1501 g. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 27: 185-90.
60. Halvorsen T, Skadberg BT, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: A regional cohort study. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1294-300.
61. de Reignier RA, Roberts D, Ramsey D. Association between the severity of chronic lung disease and first-year outcomes of very low birth weight infants. *J Perinatol.* 1997; 17(5): 375-82.
62. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization of respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics.* 1991; 88(3): 527-32.
63. Fernández Nieves F, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (Chronic lung disease of infancy). An update for the pediatrician. *Clin Pediatr.* 2002; 41: 77-85.
64. D'Angio CT, Maniscalco W. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Pathophysiology and management strategies. *Pediatr Drugs.* 2004; 6(5): 303-30.
65. Cambonie G, Counil F. Devenir respiratoire des prématurés: évolution jusqu'à l'âge de 2 ans. *Arch Pédiatr.* 2002; 9(Suppl. 2): 74-7.
66. Furman L, Baley J, Borsioski-Clark E. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* 1996; 128: 447-9.
67. Greenough A, Giffin FJ, Yüksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 772-7.
68. Gómez Llorente MA, Pérez Pérez G, Navarro Merino M, Sáenz Reguera C, Ramos Sánchez I. Morbilidad respiratoria y secuelas neurosensoriales en recién nacidos menores de 1.500 gramos. Seguimiento durante los 2 primeros años de vida. Resumen. *An Esp Pediatr.* 2000; 52(Suppl. 2): 42.
69. Yüksel B, Greenough A. Birthweight and hospital readmission of infants born prematurely. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994; 18: 489-94.
70. Hennessy EM, Bracewell M, Wood N, Wolke D, Costeloe KL, Gibson AT, Marlow N. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child.* 2008; Jun 18.
71. Pérez Pérez G, Navarro Merino M, Romero Pérez MM, Sáenz Reguera C, Pons Tubío A, Polo Padillo J. Morbilidad respiratoria tras el alta hospitalaria en prematuros (≤ 32 semanas) con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc).* 2004; 60(2): 117-24.
72. Carbonell Estrany X, Quero J and the IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infections in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 874-9.
73. Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Armstrong MA, Lieu TA. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics.* 1999; 104: 894-9.
74. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 week's gestation of earlier. *Arch Pediatr Adolesc.* 2000; 154: 55-61.

75. Flamant C, Hallalel F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr.* 2005; 164(2): 93-8.
76. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB; Burgundy Perinatal Network. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Epidemiology and variation associated with the initiation of palivizumab in severe premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(12): 1081-5.
77. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpaa R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for RSV infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Chil Fetal Neonatal.* 2005; 90(1): F64-8.
78. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing RSV hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(9): 823-7.
79. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr.* 2000; 52: 372-4.
80. Bancalari E, Wilson-Costello D, Ibsen SC. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. *Early Hum Dev.* 2005; 81(2): 171-9.
81. Howard-Glenn L. Transition to home: discharge planning for the oxygen-dependent infant with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol Neonatal Nurs.* 1992; 6: 85-94.
82. Groothuis JR, Rosenberg AA. Home oxygen promotes weight gain in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child.* 1987; 141: 992-5.
83. Newth CJ, Gow RM, Rowe RD. The assessment of pulmonary arterial pressures in bronchopulmonary dysplasia by cardiac catheterization and M-mode echocardiography. *Pediatr Pulmonol.* 1985; 1: 58-62.
84. Palmisano JM, Martin JM, Krauzowicz BA, Truman KH, Meliones JN. Effects of supplemental oxygen administration in an infant with pulmonary artery hypertension. *Heart Lung.* 1990; 19: 627-30.
85. Sekar KC, Duke JC. Sleep apnea and hypoxemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 10: 112-6.
86. Poets CF, Samuels MP, Southall DP. Hypoxemia in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1993; 92: 186-7.
87. Vermeulen MJ, Weening FT, Battistutta D, Masters IB. Awake daytime oximetry measurements in the managements of infants with chronic lung disease. *J Pediatr Child Health.* 1999; 35: 553-7.
88. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD001453.
89. Ng GY, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD003214.
90. Vincer MJ, Allen AC. Double blind randomized controlled trial of 6-day pulse of dexamethasone for very low birth weight infants who are ventilator dependent at 4 weeks of age (resumen). *Pediatr Res.* 1998; 43: 201.
91. Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme F. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003. CD002311.
92. Cole CH. Inhaled glucocorticoid therapy in infants at risk for neonatal chronic lung disease. *J Asthma.* 2000; 37(7): 533-43.
93. Beresford MW, Primhak R, Subhedar NV, Shaw NJ. Randomized double blind placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2002; 87(1): F62-3.
94. Pérez Pérez G, Barrio Gómez de Agüero I, Luna Paredes C, Rueda Esteban S, Pérez Tarazona S, Gartner S, et al. Displasia Broncopulmonar. Enfermedad Pulmonar Crónica. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. 2003; 7: 235-44.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y SIBILANCIAS EN EL LACTANTE

MARÍA DOLORES PASTOR VIVERO

MANUEL SÁNCHEZ-SOLÍS DE QUEROL

PEDRO MONDÉJAR LÓPEZ

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) consiste en el paso de contenido gástrico hacia el esófago. Puede ocurrir en individuos sanos y a cualquier edad. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) aparece si la capacidad defensiva de la mucosa esofágica es superada por la agresión causada por el ácido, la pepsina o el contenido biliar del material refluído, provocando sintomatología¹. Esta patología da lugar a manifestaciones clínicas propias del tracto digestivo, pero también puede afectar a otros órganos, principalmente al respiratorio, produciendo sinusitis, otitis, laringitis y neumopatías como el asma, bronquiectasias y neumonías recurrentes².

La relación entre el RGE y la patología respiratoria es conocida desde hace años. Su relación con el asma ya fue sugerida por Osler en 1892³, mientras que en la década de los años ochenta surgió interés por el riesgo de broncoaspiración que suponen los trastornos de la motilidad esofágica, del tono del cardias y del vaciado gástrico y se reconocieron como causas frecuentes de patología respiratoria aguda y crónica en la infancia⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de RGE en la población general pediátrica es desconocida. Si tenemos en cuenta los síntomas relacionados, el 50% de los niños menores de tres años ha tenido, al menos, un episodio de regurgitación. El pico máximo se presenta hacia los cuatro meses (67% de los niños) pero desciende rápidamente al 5% al año de edad⁵. Entre los tres y nueve años la prevalencia de síntomas relacionados oscila alrededor del 2%, y en la adolescencia los propios niños contestan de modo afirmativo aproximadamente en un 5% de los casos⁶.

Un estudio realizado en 600 niños menores de dos años mediante un cuestionario previamente validado, evaluó la prevalencia en un 10%, en la mitad de los cuales la esofagoscopia mostraba esofagitis⁷.

Aunque no es bien conocida por las dificultades diagnósticas, se piensa que la prevalencia en aquellos niños con síntomas respiratorios es muy superior. Así, en niños asmáticos se estima entre el 50-60%⁸, el 48% en lactantes pequeños con apneas⁹, el 53-87% en lactantes con laringomalacia, traqueomalacia o laringotraqueomalacia^{10,11}, el 53% en pacientes con estenosis o colapso supraglótico¹² y el 63% en los niños diagnosticados de sinusitis crónica¹³.

Foroutan estudió mediante pHmetría la existencia de RGE en niños sanos y con problemas respiratorios, y comprobó que el 42% de éstos tenía RGE; además, en el 45,7% de los niños con tos crónica, en el 39,9% de los que presentaban neumonías recurrentes y en el 50% de los asmáticos, la pHmetría era patológica¹⁴.

Un estudio epidemiológico caso-control realizado en niños de entre 2 y 18 años en el que se identificaron 1.980 casos y 7.980 controles, muestra que tras el ajuste para la edad, el sexo y la etnia, el RGE es un factor de riesgo para sinusitis (OR: 2,3; 95% IC: 1,7-3,2; $p < 0,0001$), laringitis (OR: 2,6; 95% IC: 1,2-5,6; $p = 0,0228$), asma (OR: 1,9; 95% IC: 1,6-2,3; $p < 0,0001$), neumonía (OR: 2,3; 95% IC 1,8-2,9; $p < 0,0001$) y bronquiectasias (OR: 2,3; 95% IC 1,1- 4,6; $p 0,0193$)¹⁵.

Tampoco resulta despreciable la prevalencia de RGE en pacientes con neumonías recurrentes, que es del 5,4-15%¹⁶⁻¹⁸. Esta asociación es más frecuente en niños con patología neurológica y alteraciones anatómicas del tracto digestivo superior^{19,20}.

Un 3-18,4% de las bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística se han asociado a episodios de broncoaspiración, aunque no se hace distinción entre las diferentes causas de aspiración bronquial^{21,22}.

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismos protectores del aparato respiratorio frente al reflujo

La adecuada función del esófago es la primera medida protectora contra el reflujo del contenido gástrico, mientras que la unión esofagogastrica dispone de varios mecanismos que impiden el RGE. La porción de esófago intraabdominal actúa como válvula, ya que la presión intraabdominal es superior a la intratorácica y además forma con el fundus del estómago el ángulo de Hiss, cuya ausencia también se relaciona con el RGE.

El esófago tiene dos esfínteres, el esfínter esofágico superior (EES) y el inferior (EEl). El EES sólo debe relajarse en coordinación con la deglución. El EEl se relaja sólo para permitir el paso rápido del material deglutido hacia el estómago. Se han descrito relajaciones transitorias del EEl, en ausencia de peristaltismo esofágico o deglución, que pueden tener carácter fisiológico especialmente en estados posprandiales y con una duración de 5-30 segundos, pero también pueden ser causa de RGE patológico.

La motilidad esofágica permite la progresión adecuada del alimento que, junto a la saliva deglutida, aclara el esófago. La alteración de este aclarado prolonga el tiempo de reflujo y sus consecuencias. Finalmente, se hace también necesario un buen vaciado gástrico para que no se dificulte el paso de alimento desde el esófago al estómago²³.

Si se produce RGE, la protección del aparato respiratorio contra la aspiración del material refluído radica en la integridad del reflejo asociado con la deglución, consistente en la aproximación epiglotis-aritenoides y, sobre todo, la aducción de las cuerdas vocales, para sellar la entrada del aparato respiratorio.

¿Por qué el reflujo gastroesofágico puede provocar enfermedad respiratoria?

El RGE se presenta con mayor frecuencia en sujetos en los que se produce relajación del esfínter esofágico inferior –no asociado con la deglución– o cuando existe presión intraabdominal aumentada que consigue forzar la integridad del EEI.

La patogenicidad del RGE se relaciona con su elevada frecuencia y/o con la duración prolongada. La naturaleza del material refluído puede ser jugo gástrico ácido u otras sustancias como pepsina, tripsina o sales biliares si existe reflujo duodeno-gástrico.

El RGE se relaciona con los síntomas respiratorios a través de varios mecanismos: 1) microaspiración; 2) reflejo vagal por la presencia de ácido en esófago, y 3) hiperreactividad de la vía aérea inducida por el RGE²⁴. Pero también la enfermedad respiratoria puede contribuir al RGE por cambios en la presión del EEI (tabla I).

Microaspiración

Una vez producido el episodio de RGE, el material refluído puede permanecer en el esófago o pasar a la faringe; desde esta última puede a su vez expulsarse al exterior o volver a ser deglutido. En cualquier caso, si fallan los mecanismos protectores del aparato respiratorio, el material puede ser aspirado.

Se ha demostrado que la infusión de 0,05 ml de ácido clorhídrico 0,2 N en tráqueas de gatos, produce un incremento de casi cinco veces en la resistencia pulmonar total, mientras que el suero salino no tiene dicho efecto; esta respuesta al ácido desaparece rápidamente, es pH dependiente y está mediada por el nervio vago²⁵.

Jack demostró mediante monitorización simultánea del pH de la tráquea y el esófago que si únicamente descendía el pH esofágico, el pico de flujo espiratorio (PIF) disminuía 8 l/min, pero si se acompañaba de un descenso del pH traqueal, el PIF disminuía 84 l/min, lo cual demuestra que la aspiración de contenido gástrico se sigue de una obstrucción al flujo aéreo o de hiperreactividad bronquial²⁶.

En algunos casos, la gammagrafía puede demostrar la presencia pulmonar del trazador deglutido previamente, lo que demuestra este mecanismo²⁷.

Por otra parte, puede demostrarse la presencia de macrófagos cargados de lípidos en el líquido del lavado broncoalveolar (LBA) en los pacientes con RGE^{28,29}. Además se ha publicado tam-

TABLA I

Asociación de RGE y enfermedad respiratoria

1. El RGE como causa de enfermedad respiratoria:
 - Efecto directo del material aspirado
 - Reflejo desencadenado por la presencia de ácido en esófago
 - Efecto indirecto: inflamación que predispone a hiperreactividad bronquial
2. La enfermedad respiratoria como causa de RGE:
 - Cambios de gradiente de presión abdomen-tórax .
 - Aumento de presión abdominal
 - Disminución de la presión negativa torácica
 - Esfínter esofágico inferior intratorácico por atrapamiento aéreo
 - Disminución de la presión del esfínter esofágico inferior

bién la presencia de pepsina en LBA de niños con RGE y síntomas respiratorios³⁰, lo que se considera demostrativo del paso de contenido gástrico al árbol bronquial en estos enfermos.

Reflejo vagal por la presencia de ácido en el esófago

El esófago y el árbol bronquial tienen un origen embrionario común y ambos comparten la inervación por el nervio vago. La estimulación mecánica, a través de la dilatación, o la química, secundaria a la acidez, de esófago distal como consecuencia del reflujo de material procedente del estómago, estimula a su vez los receptores del vago y, reflejamente, produce broncoconstricción. Se ha demostrado que la instilación de 10 ml de ácido en el esófago de gatos aumenta la resistencia pulmonar en 1,5 veces, y además por tiempo prolongado²². Esta broncoconstricción también se ha demostrado en niños con asma tras la infusión de ácido clorhídrico en esófago distal³¹. Mediante la realización del test de Bernstein y de función pulmonar se ha comprobado que el descenso del pH en el tercio inferior del esófago altera ciertos parámetros de la espirometría forzada, aumenta la resistencia de la vía aérea, así como la hiperrespuesta bronquial a la histamina y a la metacolina³²⁻³⁴. Este efecto se puede suprimir por vagotomía bilateral en perros y en humanos mediante tratamiento previo con atropina^{35,36}. Se trata, por tanto, de un efecto neural mediado por el vago.

Cambios en la hiperreactividad de la vía aérea inducidos por el reflujo gastroesofágico

Algunos autores creen que más que producir broncoconstricción, lo que origina este mecanismo es un aumento de la reactividad bronquial³⁷. La instilación de ácido clorhídrico en el esófago aumentó la hiperreactividad bronquial a la metacolina³⁸. Parece que para que se produzca este tipo de respuesta no es imprescindible la presencia de esofagitis previa. Se ha especulado, en este sentido, que en los estadios iniciales de la enfermedad, los síntomas respiratorios como consecuencia de la aspiración ocurren con poca frecuencia. Con el tiempo, la aspiración puede hacerse más frecuente, por lo que el árbol bronquial se vuelve hipersensible⁸. Un reciente trabajo³⁹, si bien realizado en conejos, muestra que la aspiración recurrente de leche de vaca produce un aumento de la liberación de acetilcolina y una disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa, lo que sugiere un tono colinérgico aumentado.

Pero si el reflujo puede causar enfermedad respiratoria, lo opuesto también es cierto, o sea, que muchas enfermedades respiratorias producen o agravan el reflujo. Esto puede producirse por un aumento de gradiente de presión entre el abdomen y el tórax o por inhibición del tono del esfínter esofágico inferior²³. Si la espiración difícil o la tos aumentan la presión intraabdominal, ésta se transfiere al esfínter esofágico aumentando su función antirreflujo. Pero si el esfínter está desplazado por encima del diafragma, situación que es frecuente en enfermedades con atrapamiento aéreo, la función antirreflujo se pierde.

Hay un último factor que puede resultar importante en algunos niños sometidos a tratamiento con medicación que altera el tono del EEI. Fármacos tan habituales para el tratamiento del asma como las teofilinas, los β -adrenérgicos o los anticolinérgicos tienen este efecto sobre el EEI⁴.

CLÍNICA

Los síntomas son difíciles de definir en la anamnesis, ya que pueden ser muy sutiles incluso en niños mayores capaces de percibir y expresar lo que les ocurre.

Algunos síntomas se consideran específicos, como la regurgitación, la náusea o los vómitos, y otros son síntomas posiblemente relacionados con el RGE, tales como anemia

ferropénica, hematemesis y/o melenas, disfagia, pérdida o estancamiento de peso, dolor epigástrico o retroesternal, e incluso “angor-like”, pirosis o irritabilidad. Finalmente, hay algunas presentaciones poco frecuentes, como el síndrome de Sandifer, la rumiación o las manifestaciones respiratorias⁴⁰.

Nos centraremos, pues, en los síntomas respiratorios (tabla II)⁴¹.

Vías aéreas superiores

- Otitis y sinusitis.
- Estridor: se conoce la asociación temporal entre RGE y estridor⁴²; incluso se ha demostrado una disminución del estridor por tratamiento del reflujo⁴³. Es probable que se requiera, para que ello se produzca, la presencia de esofagitis, laringitis o un tracto respiratorio superior anómalo²³. Se supone que la producción de laringoespasma se debe al menor calibre de las vías aéreas superiores, a la inmadurez del control neurológico del aparato respiratorio o a una tendencia a mayor laxitud de las vías aéreas superiores. No obstante hay dos hechos importantes en la patogenia de este estridor que conviene considerar; de un lado, hay pacientes con episodios de *croup* recurrente en los que puede demostrarse reflujo faríngeo patológico mediante electrodo de doble canal (uno en el esófago inferior y otro en la faringe), por lo que, probablemente, la microaspiración sea la causa del estridor⁴⁴. Por otro lado, también puede demostrarse estridor en algunos pacientes mediante la instilación de ácido en el esófago inferior⁴⁵; en ellos probablemente la causa sea refleja. Como se ha comentado, el 53-87% de los lactantes con laringomalacia, traqueomalacia o laringotraqueomalacia^{10,11}, el 53% de los pacientes con estenosis o colapso supraglótico¹² y el 78% de los pacientes con estenosis subglótica o traqueal⁴⁶ sufren RGE.

Vías respiratorias bajas

Aunque los cuadros clínicos relacionados con RGE son varios (tabla II), los más habituales son el asma, la tos crónica, las neumonías recurrentes y, en recién nacidos y lactantes pequeños, el episodio aparentemente letal⁴⁷.

En el 45-70% de los niños con asma se detecta RGE^{8,48} y en el 12% de los pacientes con RGE hay manifestaciones de asma mal controlada, especialmente con tos y sibilancias de predominio nocturno⁴⁷. El RGE ocurre más frecuentemente durante el sueño activo que en el

TABLA II

Patología respiratoria asociada y probablemente causada o agravada por RGE^{5,41}

Frecuente	Infrecuente	Excepcional
Asma	Apnea	Bronquiectasias
Tos crónica nocturna	Episodio aparentemente letal	Neumopatía intersticial
Bronquitis recurrente	Estridor recurrente	Bronquiolitis obliterante
Neumonía recurrente	Afonía	Fibrosis pulmonar
Otitis media recurrente	Laringo/traqueomalacia	
	Estenosis subglótica	

sueño tranquilo⁴⁹. Como durante el sueño activo en el niño las reservas pulmonares de oxígeno están disminuidas⁵⁰, hay una reducción del tono de los músculos intercostales, una disminución de la presión del EES y una menor deglución de saliva; se disminuye el aclarado del esófago y aumenta la vulnerabilidad del aparato respiratorio al RGE.

Se ha demostrado que la tos, especialmente la tos nocturna, puede ser la única manifestación del RGE y puede responder, por tanto, a la terapia antireflujo^{5,51}.

La bronconeumonía recurrente es una manifestación hallada en aproximadamente el 6% de 1.153 niños con RGE⁴⁷. En un estudio se encontró que 21 de 23 niños con neumonías recurrentes tenían pHmetrías patológicas⁵².

DIAGNÓSTICO

Se deben realizar una historia y exploración física detalladas. Se preguntará por la relación entre los síntomas y las comidas, los cambios de posición, las regurgitaciones o los vómitos, el dolor epigástrico en niños mayores y también por la presencia de síntomas respiratorios de predominio nocturno que mejoran a lo largo del día.

El "gold standard" para el diagnóstico del RGE es la pHmetría esofágica de 24 horas^{40,53}. Entre las indicaciones propuestas por la Sociedad Americana de Gastroenterología Pediátrica para esta técnica nos interesan las siguientes⁵³:

- Ciertos síntomas no digestivos causados por RGE, como los síntomas laríngeos o dolor torácico atípico, pueden presentarse sin otra manifestación clínica de RGE. Si tales síntomas se dan frecuentemente, la pHmetría puede ser útil para demostrar la relación temporal entre el reflujo y los síntomas.
- La óptima evaluación de la hiperreactividad de las vías aéreas no se ha establecido; la pHmetría puede ser útil en ciertos casos dependiendo de las características clínicas.
- Neumonías de causa desconocida.

Los síntomas respiratorios son una de las indicaciones más frecuentes⁵⁴ de la pHmetría.

Pocos estudios han analizado las distintas variables de esta técnica en niños asmáticos, y en ellos no se ha encontrado relación entre la severidad de los parámetros de la pHmetría y los síntomas respiratorios⁵⁵, aunque sí se ha encontrado relación con una peor aclaración esofágica⁵⁶. Por ello se ha sugerido que son consecuencia de una mala respuesta del esófago al RGE, más que indicar la gravedad del mismo.

Tampoco se ha conseguido demostrar que la monitorización del pH en la hipofaringe sirva para distinguir aquellos pacientes sólo con RGE de los que tienen RGE y síntomas respiratorios⁵⁷.

Entre las pruebas complementarias útiles está el tránsito gastroesofágico con papilla bariada (figura 1), que puede demostrar trastornos de la deglución, reflujo en la nasofaringe o aspiración directa a tráquea, y que también permite detectar defectos estructurales del esófago, la hernia hiatal, la movilidad del cardias y el vaciamiento gástrico. Lamentablemente la presencia de episodios fisiológicos de RGE hace poco específica esta prueba. De hecho, el tránsito puede arrojar un 30% de falsos positivos y un 14% de falsos negativos⁴. Otros autores⁵⁸ evalúan su sensibilidad en un 86% pero con una especificidad de únicamente el 21% y, esto es lo que más nos interesa, es por tanto poco útil para detectar episodios de microaspiración.

La gammagrafía de reflujo tiene menos sensibilidad (79%) pero más especificidad (93%) para detectar RGE⁵⁸, y permite realizar estudios tardíos que pueden identificar la presencia del

Figura 1. Tránsito gastroesofágico que muestra la presencia de RGE y aspiración secundaria.



trazador en el árbol traqueobronquial. En los niños es un método que tiene mucha menos utilidad que en los adultos. Aunque es más fisiológico y tiene mayor sensibilidad para la detección de RGE que el tránsito baritado, entre sus inconvenientes destacan que detecta menos episodios de microaspiración que en adultos, y la poca sensibilidad para detectar anomalías anatómicas, por lo que su generalización es controvertida^{59,60}. No obstante, en un estudio reciente se concluye que la realización de un estudio gammagráfico tardío, a las 18-20 horas de la ingestión de alimento marcado con tecnecio 99, permite atribuir a la presencia de aspiraciones por RGE las manifestaciones respiratorias de un 49% de los niños⁶¹.

Más recientemente, el estudio de la impedancia esofágica ha ido desarrollándose como un método que permite identificar no sólo RGE de carácter ácido, sino también los reflujos no ácidos. La técnica se realiza mediante la colocación de una sonda nasoesofágica que permite medir la frecuencia, la duración y la altura que alcanzan, en el esófago, los episodios de reflujo independientemente del pH de los mismos⁶². La técnica aún tiene una pobre reproductibilidad⁶³, pero permite obtener información de los reflujos no ácidos que suponen alrededor del 50% de los que se producen⁶⁴. Algunos autores han encontrado relación entre estos reflujos no ácidos y la sintomatología respiratoria^{65,66}.

El contenido gástrico incluye material graso, animal y vegetal, que si es aspirado, los macrófagos lo fagocitarán. La presencia de macrófagos cargados de lípidos es sugestiva de aspiración de material deglutido. En los últimos años, la cuantificación de macrófagos cargados de lípidos (MCL) en el líquido del LBA se está imponiendo como el mejor método diagnóstico de microaspiración^{28,67-70}. Los primeros en describirlo fueron Corwin e Irwin⁷¹, y el primero en utilizarlo en niños fue Colombo⁷². Esta técnica semicuantitativa se realiza mediante tinción para lípidos y asignando una graduación de 0 a 4 puntos a cada macrófago, que se puntúa de manera que 0 = "no hay lípidos en el citoplasma", 1 = "los fagosomas con lípidos ocupan menos de 1/4 del citoplasma", 2 = "ocupan entre

1/4 y 1/2, 3 = "ocupan entre 1/2 y 3/4 y 4 = "ocupan la totalidad del citoplasma". Se puntúan 100 macrófagos obteniéndose el llamado "Índice de macrófagos cargados de lípidos" (IMCL), cuyo valor oscila entre 0 y 400 puntos. Los niños que realizan aspiraciones recurrentes tienen un *score* muy superior. Esta técnica tiene el inconveniente de que en ocasiones puede haber solapamiento⁷².

Hay varios estudios que establecen la relación entre el RGE y la presencia de MCL en el líquido del LBA. Nussbaum *et al.*⁷³ encontraron macrófagos cargados de lípidos en el 85% de los niños con patología respiratoria y RGE, y sólo en el 19% de 41 pacientes con patología respiratoria pero sin RGE. Ahrens *et al.*²⁹ estudian el IMCL en 66 niños y encuentran un aumento significativo del IMCL en los pacientes con RGE y patología crónica respiratoria, respecto de pacientes con neumonía recurrente sin RGE y los controles sanos. Un aspecto importante es que ningún paciente sin RGE o sin sospecha de aspiración tuvo una puntuación elevada. Por otro lado, hay que destacar que sólo 11 de los 32 pacientes del grupo RGE/enfermedad pulmonar tuvieron puntuaciones elevadas, aunque la explicación de este hecho puede ser que no todos los pacientes con RGE sufren aspiración.

Por el contrario, Knauer-Fischer y Ratjen⁶⁸ demostraron que el IMCL puede encontrarse elevado en pacientes sin enfermedad pulmonar, lo que les sugiere que este índice no es un parámetro específico de aspiración; sin embargo, en ninguno de los niños evaluados se había realizado pHmetría esofágica, por lo que no puede excluirse la posibilidad de aspiración subclínica. Algunos autores⁷⁴ han hecho énfasis en el hecho de que el IMCL o el porcentaje de MCL no tiene correlación con parámetros de la pHmetría, especialmente con el porcentaje de tiempo con pH < 4 en el caso de pacientes asmáticos con RGE; sin embargo, otros autores sí han encontrado esta asociación⁷⁵, lo que sugiere que a mayor gravedad de RGE, más probabilidades de microaspiraciones.

La técnica, aún útil, presenta algunos problemas para ser considerada óptima e incluso diagnóstica de aspiración. La presencia de los MCL no es exclusiva de la aspiración, y pueden encontrarse en niños normales⁶⁸. Además, también se han descrito en otras enfermedades pulmonares no relacionadas con el síndrome aspirativo como las neumonías lipoides endógenas^{28,67}. Puede haber solapamiento en el valor del índice de MCL entre pacientes con y sin RGE^{29,70}, pero ya vimos que los síntomas respiratorios relacionados con RGE no siempre están ocasionados por la microaspiración. Finalmente, no es posible saber si la presencia de estos MCL en el líquido del LBA es por aspiración desde orofaringe o por RGE.

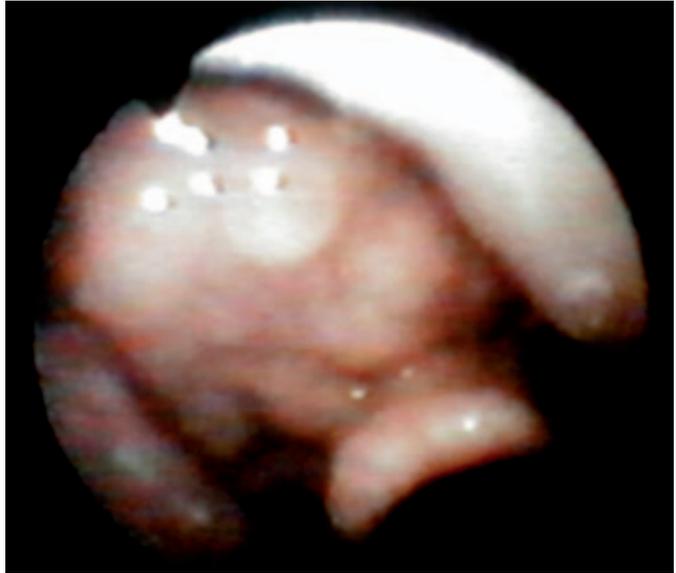
Aun con todo ello, siguiendo las consideraciones de Colombo²⁸, pocas pruebas biológicas tienen una sensibilidad y una especificidad del 100%, y el IMCL no es una de ellas; no obstante, y junto al resto de datos clínicos, puede ser útil para ayudar al diagnóstico y el tratamiento de estos enfermos.

En los últimos años se ha ido describiendo la utilidad de la fibrobroncoscopia como método para describir lesiones halladas en conjunción con RGE. La combinación de edema posglótico, de aritenoides y de cuerdas vocales tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 67%, y el edema posglótico asociado a cualquier otra anomalía de cuerdas o ventrículo laríngeo tiene un valor predictivo positivo del 100%⁷⁶. Ciertas lesiones como el edema de aritenoides, cuando es severo, el edema subglótico y el agrandamiento de la amígdala lingual se consideran muy características del RGE⁷⁷ (figuras 2 y 3).

TRATAMIENTO

El tratamiento de las sibilancias ocasionadas por RGE en lactantes está poco claro y no hay estudios al respecto. Sí podemos extrapolar los datos de estudios realizados en niños en edad escolar y adolescentes, pero en éstos también existe discordancia.

Figura 2. Hipertrofia de la amígdala lingual.



Estudios realizados con ranitidina y omeprazol no han demostrado que mejoren la calidad de vida, los síntomas del asma ni la función pulmonar^{78,79}. No obstante, la utilización de inhibidores de la bomba de protones debe hacerse a mayores dosis de las habituales, y durante al menos tres meses, ya que los síntomas respiratorios mejoran posteriormente a los digestivos. También se aconseja administrarlos cada doce horas para intentar controlar mejor los síntomas nocturnos^{80,81}.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, aunque hay estudios que demuestran buenos resultados tras la realización de la funduplicatura de Nissen⁸², sólo se recomienda en aquellos casos en los que la sospecha diagnóstica sea muy importante⁸³.

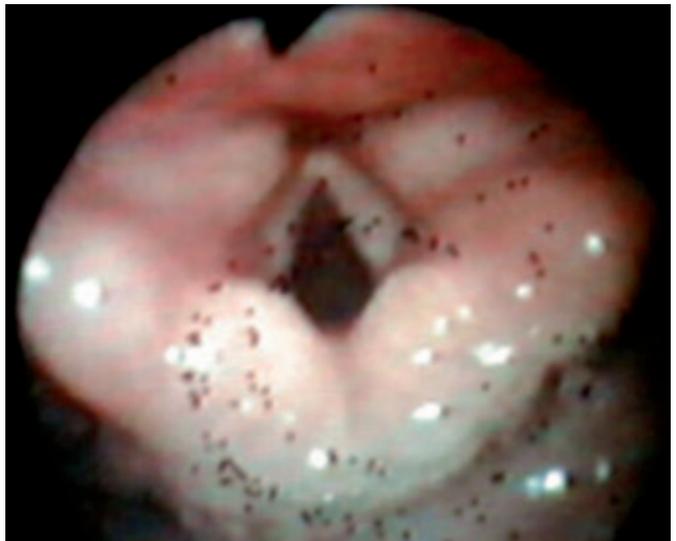


Figura 3. Edema retroglótico y de aritenoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32(Suppl 2): S1-31.
2. Rudolph CD. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2003; 115(Suppl 3A): 150S-156S.
3. Astarita C, Gargano, D, Cutajar M, Napolitano A, Manguso F, Abate GF. Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. *Allergy.* 2000; 55(Suppl 61): 52-5.
4. Platzker ACG. Gastroesophageal reflux and Aspiration syndromes. En: Chernick V & Boat TF, editores. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* Philadelphia: Saunders Elsevier. 2006. p. 592-609.
5. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151: 569-72.
6. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154: 150-4.
7. De S, Rajeshwari K, Kalra KK, Gondal R, Malhotra V, Mittal SK. Gastroesophageal reflux in infants and children in north India. *Trop Gastroenterol.* 2000; 22: 99-102.
8. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30(Suppl 3): S9-S30.
9. Sheikh S, Stephen TC, Sisson B. Prevalence of gastroesophageal reflux in infants with recurrent brief apneic episodes. *Can Respir J.* 1999; 6: 401-4.
10. Bibi H, Khvolis E, Shoesevov D, Ohaly M, Ben Dor D, London D, et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia. *Chest.* 2001; 119: 409-13.
11. Giannoni C, Sulek M, Friedman EM, Duncan NO 3rd. Gastroesophageal reflux association with laryngomalacia: a prospective study. *Int J Otorhinolaryngol.* 1998; 43: 11-20.
12. Walner DL, Holinger LD. Supraglottic stenosis in infants and children. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123: 337-41.
13. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children. A prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126: 831-6.
14. Oroutan HR, Ghafari M. Gastroesophageal reflux as cause of chronic respiratory symptoms. *Indian J Pediatr.* 2002; 69: 137-9.
15. El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, Rabenek L. Extraesophageal Associations of Gastroesophageal Reflux Disease in Children Without Neurologic Defects. *Gastroenterology.* 2001; 121: 1294-9.
16. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154: 190-4.
17. Lodha R, Puranik M, Natchu UC, Kabra SK. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 1170-3.
18. Ciftçi E, Güneş M, Köksal Y, Ince E, Dogru U. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a university hospital. *J Trop Pediatr.* 2003; 49: 212-5.
19. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Fonkalsrud EW, et al. Gastroesophageal reflux-associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics.* 1981; 68: 29-35.
20. Euler AR, Byrne WJ, Ament ME, Fonkalsrud EW, Strobel CT, Siegel SC, et al. Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 1979; 63: 47-51.
21. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J.* 2005; 26: 8-14.
22. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax.* 2004; 59: 324-7.
23. Orenstein DM, SR. Gastroesophageal reflux and dysfunctional swallowing. En: Loughlin GM, Eigen H, editores. *Respiratory diseases in children.* Baltimore: Williams and Wilkins. 1994. p. 563-86.

24. Astarita C, Gargano, D, Cutajar M, Napolitano A, Manguso F, Abate GF. Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. *Allergy*. 2000; 55(Suppl 61): 52-5.
25. Tuchman, DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology*. 1984; 87: 872-81.
26. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 1995; 50: 201-4.
27. Chernow B, Johnson LF, Janowitz WR, Castell DO. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux: a diagnostic approach. *Dig Dis Sci*. 1979; 24: 839-44.
28. Colombo JL. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: in search of gold (standard). *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28: 79-82.
29. Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D. Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): A useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28: 83-8.
30. Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields M, McCallion W. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Ped Surg*. 2006; 41: 289-93.
31. Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunology*. 1983; 72: 393-8.
32. Wilson NM, Charette L, Thomson AH, Silverman M. Gastro-oesophageal reflux and childhood asthma: the acid test. *Thorax*. 1985; 40: 592-7.
33. Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and management. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 798-803.
34. Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest*. 1994; 106: 731-7.
35. Andersen L, Schmidt A, Bundgaard A. Pulmonary function and acid application in the esophagus. *Chest*. 1986; 90: 358-63.
36. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology*. 1990; 99: 71-3.
37. Herve P, Denjean A, Jian R, Simonneau G, Duroux P. Intraesophageal infusion of acid increases the bronchomotor response to methacoline and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134: 986-9.
38. Wu DN, Tanifuji Y, Kobayashi H, Yamauchi K, Kato C, Suzuki K, et al. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest*. 2000; 118: 1553-6.
39. Larse GL, Loader J, Nguyen DD, Colasurdo GN. Mechanisms of cholinergic dysfunction in rabbits following recurrent aspiration of cow's milk. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32: 409-17.
40. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranet S, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on oesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 704-11.
41. Colombo JL, Sammut PH. Aspiration Syndromes. En: Taussig LM & Landau LI, editores. *Pediatric Respiratory Medicine*. St Louis, Missouri: Mosby In. 1999. p. 435-43.
42. Orenstein S, Orenstein D, Whittington PF. Gastrointestinal reflux causing stridor. *Chest*. 1983; 84: 301-2.
43. Nielson D, Heldt G, Tooley W. Stridor and gastroesophageal reflux in infants. *Pediatrics*. 1990; 85: 1034-103.
44. Contencin P, Narcy P. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992; 118: 1028-30.
45. Orenstein SR, Kocoshis SA, Orenstein DM, Proujansky R. Stridor and gastroesophageal reflux: diagnostic use of intraluminal acid perfusion (Berstein test). *Pediatr Pulmonol*. 1987; 3: 420-4.
46. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope*. 1991; 101(Suppl 53): 1-78.
47. Andze GO, Brandt ML, St Vil D, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg*. 1991; 26: 295-9.
48. Martin M, Grunstein M, Larsen G. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann Allergy*. 1982; 49: 318-22.

49. Kahrilas P, Dodds W, Dent J, Haerle B, Hogan W, Arndorfer R. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology*. 1987; 92: 466-71.
50. Henderson-Smart D, Read D. Reduced lung volume during behavioral active sleep in the newborn. *H Appl Physiol*. 1979; 46: 1081-5.
51. Feranchack A, Orenstein S, Cohn J. Behaviors associated with gastroesophageal reflux episodes in infants: A study using pH probe and split-screen video. *Pediatr Res*. 1990; 27: 9A.
52. Chen PH, Chang MH, Hsu SC. Gastroesophageal reflux in children with chronic recurrent bronchopulmonary infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 13: 16-22.
53. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of North American Society for Pediatric Gastroenterology And Nutrition (NASPGN). Indications for Pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 21: 253-62.
54. Goldani HA, Silveria TR. Predominant respiratory symptoms in indications for prolonged esophageal pH-monitoring in children. *Arq Gastroenterol*. 2005; 42: 173-7.
55. Hampton FJ, MacFadyen UM, Beardsmore CS, Simpson H. Gastro-oesophageal reflux and respiratory function in infants with respiratory symptoms. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 848-53.
56. Gorenstein A, Levine A, Boaz M, Mandelberg A, Serour F. Severity of Acid Gastroesophageal Reflux Assessed by pH Metry: Is It Associated With Respiratory Disease? *Pediatric Pulmonology*. 2003; 36: 330-4.
57. Ramaiaha R, Stevenson R, McCalliona W. Hypopharyngeal and distal esophageal pH monitoring in children with gastroesophageal reflux and respiratory symptoms. *J Pediatr Surg*. 2005; 40: 1557-61.
58. Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, Latture T, Leach M, Campbell M. Gastroesophageal reflux-the acid test: scintigraphy or pH probe? *AJR*. 1983; 140: 1087-90.
59. Veyrac M, Bories P, Collet H, Parelou G, Fauroux P, Godard P, et al. Esophageal scintigraphy and pH measurement in asthmatic adults suspected of having gastroesophageal reflux. *Gastroenterol Clin Biol*. 1986; 10: 400-4.
60. Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, Swischuk LE. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr Radiol*. 1988; 18: 311-3.
61. Ravelli A. Pulmonary aspiration shown By scintigraphy in gastroesophageal reflux relates respiratory disease. *Chest*. 2006; 130: 1520-6.
62. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker, T Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 956-62.
63. Dalby K, Nielsen RG, Markoew S, Kruse-Andersen S, Husby S. Reproducibility of 24-hour combined multiple intraluminal impedance (MII) and pH measurements in infants and children. Evaluation of a new diagnostic procedure for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 2159-65.
64. Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V, Caponcelli E, Avanzini S, Parodi S, et al. Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 2341-7.
65. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 2452-8.
66. Magistà AM, Indrio F, Baldassarre M, Bucci N, Menolascina A, Mautone A, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. *Digest Liv Dis*. 2007; 39: 216-21.
67. Kajetanowicz A, Stinson D, Laybolt KS, Resch L. Lipid-laden macrophages in the tracheal aspirate of ventilated neonates receiving Intralipid™: A pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28: 109-16.
68. Knauer-Fischer S, Ratjen F. Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 27: 419-22.
69. Krishnan U, Mitchell JD, Messina I, Day AS, Bohane TD. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 303-8.
70. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M, Sabatini F, Mattioli G, Rossi GA. Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with "difficult to treat" respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30: 313-9.
71. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 576-81.

72. Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol.* 1987; 3: 86-9.
73. Nussbaum E, Maggi JC, Mathis R, Galant SP. Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr.* 1987; 110: 190-4.
74. Putnam P, Orenstein S. Hoarseness in a child with gastroesophageal reflux. *Acta Paediatr Scand.* 1992; 81: 635-6.
75. Pastor MD, Sánchez-Solís M, Mondéjar P, Valverde J, Sola J, Pérez V, et al. Usefulness of fiberbronchoscopy in asthmatic children with gastroesophageal reflux. *Eur Respir J.* 2005; 26(Suppl 49): 43s.
76. Carr MM, Nguyen A, Poje C, Pizzuto M, Nagy M, Brodsky L: Correlation of findings on direct laryngoscopy and bronchoscopy with presence of extraesophageal reflux disease. *Laryngoscope.* 2000; 110: 1560-2.
77. Carr MM, Nagy M, Pizzuto MP, Poje CP, Brodsky LS. Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127: 369-74.
78. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J.* 1992; 5: 201-6.
79. Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 956-60.
80. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr.* 2005; 146: S13-20.
81. Guimarães EV, Marguet C, Camargos PA. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82: S133-45.
82. Ahrens P, Heller K, Beyer P, Zielen S, Kühn C, Hofmann D, et al. Antireflux surgery in children suffering from reflux-associated respiratory diseases. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28: 89-93.
83. Mattioli G, Sacco O, Repetto P, Pini Prato A, Castagnetti M, Carlini C, et al. Necessity for surgery in children with gastroesophageal reflux and supraesophageal symptoms. *Eur J Pediatr Surg.* 2004; 14: 7-13.

FUNCIÓN PULMONAR EN EL LACTANTE Y PREESCOLAR

GLORIA GARCÍA HERNÁNDEZ

ANTONIO MARTÍNEZ GIMENO

INTRODUCCIÓN

Como en cualquier otra edad, la medición de la función pulmonar en los lactantes (0-3 años) y preescolares (4-6 años) tiene por objeto cuantificar el crecimiento y el desarrollo de la función respiratoria, evaluar qué aspectos de la función pulmonar están más dañados, cuantificar el grado de afectación, evaluar su evolución temporal y la respuesta al tratamiento¹⁻⁶. En niños de más de seis años las pruebas de función pulmonar pueden realizarse de forma rápida, sencilla y fiable y forman parte de la evaluación clínica sistemática en todas las enfermedades respiratorias. Por el contrario, en los lactantes y niños preescolares existen diversas dificultades que hacen que todavía estas pruebas no formen parte sistemática de la evaluación clínica (tabla I). En los últimos años se ha seguido trabajando en este campo, pero aún no disponemos de una técnica sencilla y rápida que permita su uso en la práctica clínica habitual. La mayor parte de los trabajos publicados provienen de centros especializados, aunque éstos son cada vez más numerosos. La mejor forma de clasificar las técnicas disponibles para la evaluación de la función pulmonar del lactante y el niño preescolar es según el aspecto de la función pulmonar que miden (tabla II). Como puede comprobarse, el número y la complejidad de las pruebas disponibles son grandes, y superan con mucho los objetivos de este capítulo, por lo que nos centraremos en las técnicas más importantes.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN LOS LACTANTES

La peculiaridad más importante de las técnicas de función pulmonar en los lactantes es que, prácticamente todas, deben realizarse bajo sedación. El fármaco más utilizado para ello es el hidrato de cloral por vía oral (75-100 mg/kg, dosis única) que induce el sueño en 20-45

TABLA I

Dificultades para la realización de las pruebas de función pulmonar en lactantes y preescolares

	Lactantes	Preescolares
Falta de colaboración	<ul style="list-style-type: none"> Falta de colaboración Resistencia activa 	<ul style="list-style-type: none"> Sólo falta de colaboración
Pequeñez de las magnitudes respiratorias generadas	<ul style="list-style-type: none"> Precisa de aparataje especial más sensible 	<ul style="list-style-type: none"> Pueden utilizarse también los aparatos de niños mayores
Labilidad del aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> Importante Precisa de sala especial y personal experimentado 	<ul style="list-style-type: none"> No precisa nada especial (no hay sedación)

TABLA II

Pruebas de función pulmonar disponibles en lactantes, preescolares (*cursiva*) y en ambos (**negrita**), según el aspecto de la función pulmonar que miden

Aspecto de la función pulmonar	Técnicas disponibles: lactantes, <i>preescolares</i> y ambos
Determinación de la capacidad residual funcional	<ul style="list-style-type: none"> Pletismografía Dilución de helio Lavado de nitrógeno
Estudio de la función espiratoria	<ul style="list-style-type: none"> Compresión torácica externa a volumen corriente Compresión torácica externa con insuflación previa <i>Espirometría adaptada</i>
Estudio de las propiedades mecánicas (distensibilidad y resistencia)	<ul style="list-style-type: none"> Registro dinámico Técnicas de oclusión Oscilometría Pletismografía
Otras	<ul style="list-style-type: none"> Análisis del volumen corriente Estudio de la inhomogeneidad de la ventilación mediante lavado en múltiples respiraciones

minutos durante 60-90 minutos, tiempo suficiente para realizar un estudio completo. Este fármaco tiene mal sabor y los niños suelen rechazarlo, siendo éste su mayor inconveniente⁷. No obstante, la experiencia adquirida con su uso durante años y la infrecuencia de las complicaciones producidas hacen que continúe siendo el fármaco de elección para sedar a los niños en este tipo de pruebas. Para realizar una sedación con las suficientes garantías hay que dis-

poner de una fuente de oxígeno, un aspirador de secreciones y el material para realizar una reanimación cardiopulmonar. El personal sanitario debe estar familiarizado con las técnicas de reanimación, y el paciente estará sometido a la monitorización de la frecuencia cardiaca y de la saturación de oxígeno durante toda la prueba^{3,8,9}. Una vez finalizada la misma el lactante suele despertarse a los pocos minutos y puede regresar a su domicilio.

Pletismografía

La pletismografía es la prueba de función pulmonar del lactante más clásica¹⁰. Se emplea una variante de la técnica utilizada en niños mayores y adultos, cuyo fundamento es similar. Para llevarla a cabo se introduce al niño en una caja rígida y se le deja respirar normalmente a través de una mascarilla unida a un neumotacógrafo. Al final de una espiración normal se ocluye una válvula que fuerza al niño a respirar en contra de la oclusión, dando lugar a una especie de jadeo. El análisis de los cambios de presión (o volumen) de la caja, en relación al flujo medido en la boca, proporciona dos variables esenciales: la resistencia de las vías respiratorias (Raw) y el volumen de gas intratorácico (ITGV), que es el equivalente de la capacidad residual funcional (FRC). Existen muchos estudios, tanto en niños sanos como enfermos. En particular, en niños con sibilancias, se observa un aumento de las resistencias de las vías respiratorias y también del volumen de gas intratorácico debido al atrapamiento aéreo. También se ha observado la disminución de estas alteraciones tras la administración de broncodilatador¹¹.

En el momento actual se dispone de aparatos comerciales que facilitan la realización de la técnica. No obstante, al igual que ocurre en niños mayores y adultos, la pletismografía da una información indirecta de la obstrucción de la vía aérea, por lo que no constituye la prueba de elección para valorar al lactante con sibilancias.

Medida de resistencias y distensibilidad

Las dos propiedades mecánicas más importantes del aparato respiratorio son la resistencia (cociente entre la presión motriz y el flujo creado) y la distensibilidad (cociente entre el incremento de volumen y la presión motriz)¹². La medida directa de ambas variables exige el registro de un sustituto de la presión pleural. En este caso se utiliza la presión esofágica medida mediante un balón intraesofágico. Esta forma de determinación está muy desarrollada desde el punto de vista técnico, pero exige la inserción de un catéter-balón esofágico que es incómodo para el niño, incluso si está sedado. Por ese motivo se han ideado métodos en los que, mediante una oclusión, puede realizarse una aproximación al cálculo de la resistencia (cociente entre el flujo posterior a la oclusión y la presión generada durante la oclusión, con diversas formas de cálculo) y de la distensibilidad (cociente entre el volumen corriente previo y la presión generada durante la oclusión). Este sistema de medición es sencillo y proporciona valores muy similares a los obtenidos con la técnica de medición directa¹³.

Oscilometría

Con esta técnica se miden las propiedades de conducción de una onda de sonido generada por un altavoz sobre las vías respiratorias, y proporciona información sobre la parte real (en el sentido matemático) de la impedancia (resistencia) y la parte imaginaria (reactancia) a diversas frecuencias, lo que permite separar el comportamiento mecánico del tejido pulmonar, las vías respiratorias pequeñas y las vías respiratorias grandes⁴. Se realiza a volumen corriente y es bien tolerada por el niño¹⁴. El principal inconveniente es que los resultados son poco intuitivos por su sofisticación matemática y no comparables a los obtenidos con otras técnicas de función pulmonar.

Espiración parcial forzada

Los lactantes son incapaces de realizar una espiración forzada ante las órdenes del explorador. Para conseguir que realicen una maniobra similar a la efectuada en la espirometría que se practica con adultos y niños colaboradores, se puede recurrir a aplicar una presión negativa en la boca o realizar una compresión torácica externa.

Para realizar la técnica de aspiración torácica forzada se requiere que el paciente esté anestesiado y paralizado. A continuación se insufla, mediante una bolsa de anestesia, un volumen de aire que se considere igual a la capacidad pulmonar total, con una presión de + 40 cm H₂O. Esta maniobra se efectúa cuatro veces, para así reclutar las zonas del pulmón que pudieran estar atelectasiadas. Después de la última insuflación, se conecta el tubo endotraqueal a un neumotacógrafo y a un sistema de vacío con el que se ejerce una presión de - 40 cmH₂O y se mantiene durante tres segundos o hasta que cesa el flujo. De esta manera se obtiene una curva similar a la de la espirometría. Finalmente, se ventila al niño con aire rico en oxígeno¹⁵. Los flujos espiratorios máximos, medidos a diversos niveles de la capacidad vital forzada (FVC) son los parámetros más útiles, especialmente el MEF₁₀ y el MEF₂₅, así como sus cocientes MEF₁₀/FVC y MEF₂₅/FVC. El principal inconveniente de este procedimiento es que se precisa anestesiarse al paciente, por lo que ha tenido una escasa difusión¹⁶.

La técnica de la compresión torácica rápida (*rapide thoracoabdominal compression technique*, RTC) con chaquetilla inflable intenta reproducir la maniobra de la capacidad vital forzada que se utiliza en los adultos y los niños colaboradores para realizar la espirometría¹⁷. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la compresión del tórax del lactante se realiza al final de una inspiración normal y no desde la capacidad pulmonar total (TLC). Por ello, a este tipo de espiración se lo denomina "parcial", además de "forzada", pues está provocada por la compresión torácica externa que se ejerce con la chaquetilla.

Para su realización es necesario que el niño esté sedado. Sólo en el neonato es posible intentar realizar la prueba durante el sueño natural. La sedación con hidrato de cloral tiene un efecto relajante sobre los músculos faríngeos, lo que favorece el colapso de la vía respiratoria superior. Por ello su uso está contraindicado en casos de apnea por obstrucción de las vías respiratorias superiores. También se recomienda cautela si se emplea en recién nacidos, cardiopatas o pacientes con insuficiencia respiratoria, enfermedad hepática o renal.

Es necesario disponer de un laboratorio convenientemente dotado y dos facultativos entrenados^{18,19}. El aparataje necesario consiste en:

- Mascarilla facial de tamaño adecuado y que disponga de un espacio muerto mínimo.
- Neumotacógrafo que se caliente a temperatura corporal para evitar condensaciones sobre el mismo.
- Chaquetilla inflable con dos paredes. La externa debe ser de plástico duro, para evitar desplazamientos hacia el exterior durante la maniobra de insuflación. Además, debe disponer de una conexión para su unión a la unidad de compresión. La cara interna, también de plástico, debe ser lo suficientemente blanda para transmitir la presión al tórax del niño. Se aconseja disponer de chaquetillas de varios tamaños para explorar a lactantes cuyos pesos pueden variar entre 2 y 12 kilos.
- Unidad de compresión torácica externa que consta de un reservorio de aire a presión (10-100 cm H₂O) y una válvula solenoide, que al ser accionada permite transmitir la presión deseada a la chaquetilla. La válvula debe abrirse en 10 milisegundos y la presión se transmitirá rápidamente a la chaquetilla.

- Unidad central, con monitor y teclado, que integre la información recibida desde el neumotacógrafo y sea capaz de realizar los cálculos pertinentes. Además, controlará la unidad de compresión torácica externa para que se abra y cierre oportunamente.

Antes de realizar cualquier prueba de función respiratoria al lactante, se debe informar a los padres acerca del procedimiento y obtener su consentimiento. El día antes se confirmará que el niño está en situación basal y que no ha presentado una infección respiratoria de vías altas en las dos semanas previas. Si no es así, es mejor demorar la prueba.

Una vez inducido el sueño con hidrato de cloral se coloca al lactante en decúbito supino, con el cuello y los hombros en ligera extensión. Se rodea el tórax y el abdomen con una chaquetilla inflable de tamaño adecuado al niño, dejando los brazos fuera. A continuación se coloca la mascarilla facial sobre la cara, de tal manera que abarque la nariz y la boca. El explorador se asegurará de que la mascarilla queda unida firmemente a la cara del niño y no se producen pérdidas de aire durante la realización de la prueba.

Se recogen las respiraciones a volumen corriente durante 5-10 ciclos respiratorios, para asegurarse de la estabilidad del final de la espiración y establecer la posición de la FRC. Al final de una inspiración normal se acciona la válvula de la unidad de compresión torácica externa que transmite la presión, programada previamente, a la chaquetilla. Ésta se infla y comprime el tórax del niño, produciéndose su espiración forzada. Un segundo más tarde se desactiva la válvula y la chaquetilla se desinfla.

La presión inicial que se utiliza depende del equipo empleado, pero se suele comenzar con una presión de 2-3 kPa (20-30 cm H₂O). Esta presión se va aumentando 1-2 kPa (10-20 cm H₂O) en cada paso hasta alcanzar una presión con la que no se consigue más incremento del flujo (\dot{V}). Con esta presión se deben obtener 3-5 curvas flujo-volumen de buena calidad. Se consideran así las curvas que cumplan los siguientes requisitos²⁰:

- Inicio de la espiración cerca del final de la espiración a volumen corriente.
- Alcanzar el pico máximo antes de espirar el 50% del volumen corriente.
- No haber iniciado la inspiración antes de alcanzar la FRC.
- No haberse producido cierre de la glotis durante la espiración.

Las curvas normales son convexas y los valores de $V_{\text{máxFRC}}$ (flujo máximo a nivel de la FRC) son muy superiores a los logrados con la espiración normal. El patrón obstructivo se identifica por la presencia de una curva cóncava y los valores de $V_{\text{máxFRC}}$ disminuidos (figura 1).

Los resultados de la prueba deben recoger la curva de mejor trazado, además del $V_{\text{máxFRC}}$ mejor obtenido, expresado en ml/s, y la media de las tres mejores mediciones. También resulta útil la referencia a los valores normales calculados para la misma edad, peso, talla y sexo del paciente²¹⁻²³ y el cociente de variación intrasujeto que se calcula utilizando las 3-5 mejores curvas de la prueba²⁰.

Esta técnica ha servido para objetivar el crecimiento del aparato respiratorio del lactante sano²⁴, así como la influencia que sobre éste pudieran ejercer el tabaco o las infecciones respiratorias²⁵⁻²⁶. También se han realizado estudios en niños con bronquiolitis²⁷⁻²⁹, sibilancias de repetición³⁰, enfermedad pulmonar crónica neonatal^{31,32} y fibrosis quística³³. Asimismo, ha servido para cuantificar la respuesta a diferentes tratamientos^{34,35} y para cuantificar la respuesta bronquial tras la inhalación de broncodilatadores o sustancias broncoconstrictoras³⁶.

A diferencia de lo que sucede con la espirometría normal, en la que la espiración forzada se inicia desde la TLC y termina al alcanzar el volumen residual (RV), con la técnica de la RTC se carece de un volumen de referencia de buena reproducibilidad. La FRC varía de una medición a otra y esto condiciona que el coeficiente de variación del $V_{\text{máxFRC}}$ oscile entre el

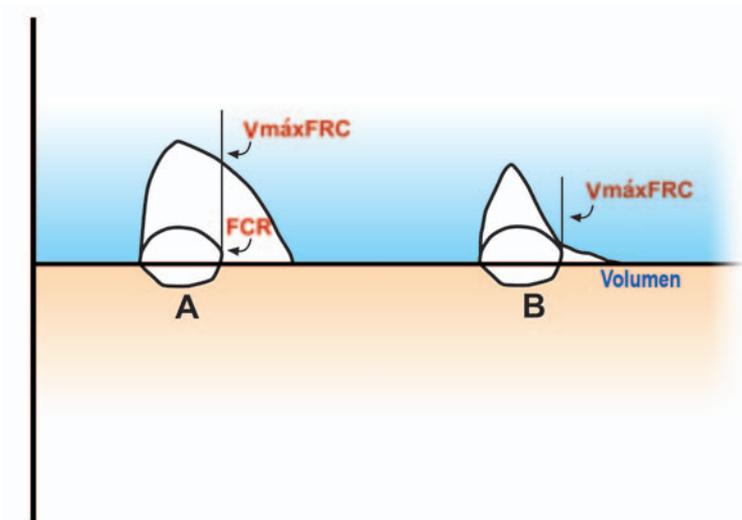


Figura 1. Trazados obtenidos con espiración parcial forzada a volumen corriente. En A, gráfica normal, con trazado espiratorio muy por encima del trazado de volumen corriente y de forma convexa. En B, patrón obstructivo, con trazado cóncavo y disminución del flujo a nivel de la capacidad residual funcional ($V_{máxFRC}$).

11% y el 36%. En un intento de obviar este problema se ha desarrollado la técnica de la espiración forzada con volúmenes elevados (*raised volume forced expiration, RVFA, technique*)³⁷. Para llevarla a cabo, además del equipo antes mencionado, se precisa disponer de un sistema que se interpone entre la mascarilla facial y el neumotacógrafo, mediante el cual se insufla aire en los pulmones con una presión de 2,6-4 kPa (20-30 cm H₂O). Con ello se trata de alcanzar la TLC. A continuación se permite que el niño espire de forma espontánea. La operación se repite 4-5 veces, y tras la última insuflación se activa la chaquetilla neumática, obteniéndose así una curva flujo-volumen de espiración máxima (figura 2). Esto permite calcular la FVC y los volúmenes espiratorios, al igual que sucede con la espirometría del adulto. En general no se dispone del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), pues los lactantes no suelen espirar durante tanto tiempo, siendo más útil el cálculo del volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos ($FEV_{0,5}$) y a los 0,4 segundos de espiración ($FEV_{0,4}$).

Con esta técnica se observa una menor variabilidad de una medición a otra, dentro del mismo sujeto (5-10%), y una mejora de la correlación entre los resultados y el tamaño del niño. Además, permite medir los mismos parámetros desde el nacimiento hasta la vida adulta. También se dispone de valores de referencia³⁸, y se ha empleado para valorar el efecto que diversos factores ejercen sobre el crecimiento del aparato respiratorio, como el bajo peso al nacimiento^{39,40}. Asimismo, se han realizado estudios en lactantes afectados de diversas patologías, como la fibrosis quística^{41,42}, y se ha utilizado para realizar pruebas de provocación bronquial⁴³.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS PREESCOLARES

En esta franja de edad no puede utilizarse la sedación, por la incomodidad que supondría para el niño, y se recurre a emplear técnicas que exijan sólo un mínimo de colaboración.

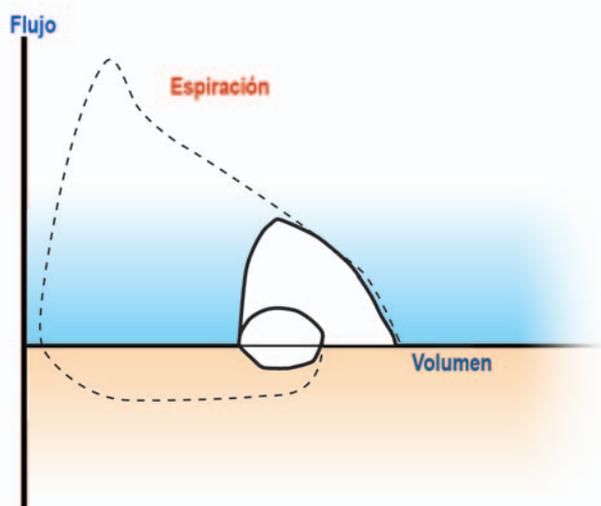


Figura 2. Trazado obtenido con espiración forzada con volúmenes elevados o insuflación previa (línea discontinua). Compárese con la obtenida a volumen corriente (línea continua).

Es un campo en el que se ha investigado poco, aunque en los últimos años han aumentado los trabajos publicados.

Espirometría

Esta técnica, que es la reina de las pruebas de función pulmonar en los niños mayores y adultos, se desechaba a esta edad por la dificultad de obtener la colaboración del paciente y porque prácticamente nunca se alcanzaban los estrictos criterios de calidad establecidos para los mayores; en particular, la espiración prolongada de al menos 3 s en niños y 6 s en adultos⁴⁴. A esta edad la caja torácica es mucho más distensible (o comprimible) que en la edad adulta, por lo que se vacía con mayor rapidez. Esto implica que raramente la espiración llega a durar un segundo, aunque el niño presente incluso patología respiratoria⁴⁵. Por ese motivo se han realizado modificaciones en los criterios de calidad⁴⁶⁻⁵⁰ y en las variables estudiadas, estableciendo como referencia los volúmenes espiratorios forzados a 0,5 s y 0,75 s ($FEV_{0,5}$ y $FEV_{0,75}$, respectivamente) y aceptando como capacidad vital forzada aquella que el niño realmente hace. Con estas adaptaciones, y con una buena dosis de paciencia, se obtienen maniobras espirométricas voluntarias y aceptables en más de la mitad de los niños de dos a seis años, una proporción que aumenta a medida que lo hace su edad. Esta modificación de la espirometría ha abierto un campo nuevo de aplicación verdaderamente interesante, aunque todavía tenemos el problema de la escasez de datos de referencia, aunque posiblemente este problema se solucione en un futuro muy próximo⁵¹.

Al igual que sucede en otras edades, los preescolares con asma presentan un patrón obstructivo en las fases sintomáticas, con disminución del $FEV_{0,5}$ y del $FEV_{0,75}$ que mejora tras la administración de un broncodilatador. En los periodos asintomáticos, la mayoría tienen una espirometría normal.

Medida de resistencia por oclusión

En los últimos años se ha prestado gran atención a esta modalidad de medición de la resistencia, pues precisa muy poca colaboración del niño. Su fundamento es prácticamente el mismo que el expuesto en el apartado referido a la exploración en el lactante. El niño sólo precisa respirar a volumen corriente y aguantar las oclusiones sin realizar esfuerzos voluntarios. En nuestro país se han obtenido valores de normalidad y se ha validado convenientemente uno de los métodos comerciales existentes, por lo que constituye una buena opción de medida de función pulmonar a esta edad⁵². Existen estudios que muestran un aumento de la resistencia en preescolares con asma con una modificación significativa tras la administración de un broncodilatador⁵³.

Pletismografía

En preescolares se puede utilizar la misma caja que en los adultos, y la medición puede realizarse con el niño sentado en brazos del padre o de la madre, puesto que la frecuencia de la respiración de ambos es diferente y el aparato puede distinguir entre las variaciones ocasionadas por el niño y por el adulto. No obstante, el cierre de la caja plantea dificultades en muchos niños, pues no toleran esta circunstancia. En este caso puede realizarse una maniobra parcial, sin cierre de la caja, utilizando una mascarilla especial que permite medir la resistencia de las vías respiratorias, pero no el volumen de gas intratorácico. Con este sistema se han obtenido datos interesantes en preescolares con asma^{54,55}.

Otras técnicas

También a esta edad son aplicables las técnicas ya descritas para los lactantes, como la oscilometría y el análisis del volumen corriente.

TÉCNICAS BRONCODINÁMICAS

Además de las pruebas de función pulmonar basales, es muy interesante poder conocer cómo responde el aparato respiratorio a estímulos broncodilatadores o broncoconstrictores. Con los primeros se realiza la prueba de broncodilatación y con los segundos, las pruebas de provocación bronquial.

El efecto de los broncodilatadores sobre los niños pequeños con sibilancias es una controversia clásica. Está claro que el efecto es menor que en los niños mayores, posiblemente porque dentro de los motivos anatómicos que producen la obstrucción bronquial a todas las edades, a saber, la contracción del músculo liso, el engrosamiento de la pared bronquial y la ocupación de la luz bronquial por moco y restos celulares, el componente de contracción de músculo liso es proporcionalmente menor a esta edad. Por ese motivo, es difícil encontrar una modificación de la función pulmonar en lactantes con sibilancias tras la administración de broncodilatadores⁵⁶. Aunque se han empleado muchas técnicas para valorar el efecto de los broncodilatadores en los lactantes, la que mejor lo detecta es sin duda la espiración parcial forzada con preinsuflación⁵⁷.

La medición de la hiperreactividad bronquial es otro aspecto sumamente interesante en el estudio de la función pulmonar del lactante y el preescolar. No obstante, estas pruebas se enfrentan con la dificultad de tener que repetir mediciones, ya de por sí difíciles, tras la administración de fármacos broncoconstrictores potencialmente peligrosos, como la metacolina. A pesar de esto, hay numerosos estudios en los que se ha realizado y demostrado la presen-

cia de hiperreactividad bronquial en lactantes con sibilancias. En la mayoría de ellos se ha utilizado la metacolina o la histamina como agentes productores de la broncoconstricción en dosis crecientes. Como criterio de valoración se han utilizado técnicas de función pulmonar, principalmente la pletismografía, la técnica de la espiración parcial forzada a volumen corriente y con insuflación previa⁵⁸ y la determinación transcutánea de presión parcial de oxígeno (tcPO₂)⁵⁹. También se han empleado otros métodos prometedores y sencillos, como la auscultación, utilizando como criterio de finalización de la prueba la auscultación de sibilancias^{60,61}, la detección de éstas mediante un sistema informatizado de micrófonos⁶² o la pulsioximetría.

USO CLÍNICO DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN LOS LACTANTES CON SIBILANCIAS

Desgraciadamente, ninguna de las técnicas de función pulmonar del lactante descritas ha pasado del ámbito de la investigación clínica, y su uso en laboratorios de función pulmonar sofisticados de centros de atención terciaria tampoco ha pasado al ámbito de la práctica clínica habitual. Por ese motivo el pediatra e incluso el neumólogo pediátrico deben atender a sus pacientes sin la ayuda de estas técnicas. No obstante, en caso de disponer de ellas, pueden ser muy útiles en caso de duda diagnóstica y para cuantificar el grado de afectación. De hecho, en ensayos clínicos muy recientes sobre el efecto de corticoides inhalados en esta población de lactantes con sibilancias (asma del lactante) se han utilizado pruebas de función pulmonar como criterio de valoración del efecto del fármaco, con resultados diversos^{34,35}.

Es posible que las técnicas que precisan sedación no puedan pasar nunca a la práctica habitual, a no ser que se desarrollara un método de sedación más rápido que el actual. Posiblemente el futuro está en el diseño de técnicas nuevas, poco invasivas, de resultado intuitivo, que reflejen bien la función pulmonar y que puedan realizarse de forma rápida y sencilla sobre el lactante despierto. Hoy por hoy estamos lejos de este objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Respiratory Mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 474-96.
2. Quanjer PH, Sly PD, Stocks J. Respiratory function measurements in infants: symbols, abbreviations and units. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1039-56.
3. Gaultier C, Fletcher ME, Beardsmore C, England S, Motoyama E. Respiratory function measurements in infants: measurement condition. Working Group of the European Respiratory Society and the American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1057-66.
4. Janet Stocks. Infant respiratory function testing. New York: Wiley-Liss. 1996.
5. Braggion C, Carli M, Polese G. Pulmonary function testing in infants. *Eur Respir Mon.* 1999; 4: 203-35.
6. Martínez Gimeno A, García Hernández G, Luna Paredes C. Estudio de la función pulmonar en lactantes. *An Esp Pediatr.* 2000; 53(Suppl 1): 28-35.
7. Castile R. Novel techniques for assessing infant and pediatric lung function and structure. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: S246-S253.
8. Kraus B, Green S. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Eng J Med.* 2000; 342: 938-45.
9. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation and therapeutic procedures. *Pediatrics.* 1992; 89: 1110-5.
10. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. *Eur R J.* 2001; 17: 302-12.
11. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajoasaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 722-7.
12. Martínez Gimeno A, Marín Ferrer M, García Hernández G. Estudio de la función pulmonar en neumología pediátrica: pruebas especiales. *Monografías de Pediatría.* 1993; 85: 32-49.
13. Martínez Gimeno A, García Hernández G, Medina Alarcón A, López-Silvarrey A, Villa Asensi JR, Marín Ferrer M. Comparación de una técnica estática y otra dinámica para la medida de las propiedades mecánicas respiratorias en lactantes. XV Reunión de la Sección de Neumología Pediátrica de la A.E.P. Maspalomas. 1993.
14. Oostveen E, Macleod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Marchal F. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003; 22: 1026-41.
15. Motoyama EK. Pulmonary mechanics during early postnatal years. *Pediatr Res.* 1977; 11: 220-3.
16. Jones MH, Stein TR, Condessa Pitrez PM. Pruebas de función pulmonar en niños no colaboradores. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG. *Tratado de Neumología Infantil.* Madrid: Ergon. 2003. p. 183-92.
17. Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, Arad I. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol.* 1982; 53: 1220-7.
18. Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 2000; 16: 731-40.
19. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specifications for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 2000; 16: 1016-22.
20. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J. Tidal forced expirations. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 2000; 16: 741-8.
21. Tepper RS, Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr Pulmonol.* 1993; 15: 357-61.
22. Martínez Gimeno A, López Silvarrey A, Villa Asensi JR, Marín Ferrer M, García Hernández G, Nogales Espert A. Normal values of partial forced expiratory flow volume curves in spanish infants. *Eur Respir J.* 1994; 7(Suppl 18): 220s.
23. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for $V'_{\max\text{FRC}}$ in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1084-92.

24. Hanrahan JP, Tager IB, Castile RG, Segal MR, Weiss ST, Speizer FE. Pulmonary function measures in healthy infants. Variability and size correction. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 1127-35.
25. Oung S, Sherrill DL, Arnott J, Diepeveen D, LeSouef PN, Landau LI. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 29: 331-40.
26. Adler A, Ngo L, Tosta P, Tager IB. Association of tobacco smoke exposure and respiratory syncytial virus infection with airways reactivity in early childhood. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32: 418-27.
27. Martínez Gimeno A. Alteraciones de la función pulmonar en los lactantes con bronquiolitis. Valoración de la mecánica pulmonar y espiración parcial forzada con chaquetilla neumática. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 995.
28. González Caballero D, Villa Asensi JR, García Hernández G, Martínez Gimeno A, López-Silvarrey A, Olivares A. Clinical and functional response to salbutamol in acute bronchiolitis. *Pediatr Res.* 1994; 36: 48A.
29. González Caballero MD, Martínez Gimeno A, García G, Luna C, Marín Ferrer M, Nogales Espert A. Lung function assessed by rapid thoracic compression in infants within twelve months after an episode of acute bronchiolitis. *Eur Respir J.* 1998; 12(Suppl 28): 83-4s.
30. Lagerstrand L, Ingemansson M, Bergstrom SE, Lidberg K, Hedlin G. Tidal volume forced expiration in asthmatic infants: reproducibility and reversibility tests. *Respiration.* 2002; 69: 389-96.
31. Talmaci I, Ren CL, Kolb SM, Hickey E, Panitch HB. Pulmonary function in technology-dependent children 2 years and older with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33: 181-8.
32. Lum S, Hülskamp G, Merkus P, Baraldi E, Hoffhuis W, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41: 199-214.
33. Ranganathan SC, Goetz I, Hoo AF, Lum S, Castle R, Stocks J, et al. Assessment of tidal breathing parameters in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2003; 22: 761-6.
34. Hoffhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WCJ, Affourtit MJ, Smit FJ, et al. Efficacy of Fluticasone Propionate on Lung Function and Symptoms in Wheezy Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 328-33.
35. 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.
36. Delacourt C, Benoist MR, Waenestyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J. Repeatability of lung function tests during methacholine challenge in wheezy infants. *Thorax.* 1998; 53: 933-8.
37. Lum S, Hulskamp G, Hoo AF, Ljungberg H, Stocks J. Effect of raised lung volume technique on subsequent measures of V_{max}FRC in infants. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 38: 146-54.
38. Jones M, Castile R, Davis S. Forced expiratory flows and volumes in infants: normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 353-9.
39. Dezateux C, Lum S, Hoo AF, Hawdon J, Costelos K, Stocks J. Low birth weight for gestation and airway function in infancy: exploring the fetal origins hypothesis. *Thorax.* 2004; 59: 60-6.
40. Hoo AF, Stocks J, Lum S, Wade AM, Castle RA, Costeloe KL, et al. Development of lung function in early life: influence of birth weight in infants of nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 527-33.
41. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 928-33.
42. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008.
43. Loland L, Bisgaard H. Feasibility of repetitive lung function measurements by raised volume rapid thoracoabdominal compression during methacholine challenge in young infants. *Chest.* 2008; 133: 115-22.
44. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J.* 2001; 18: 655-60.
45. Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, et al. Spirometry in 3 to 6 year old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 67-71.
46. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 619-23.
47. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparaidis G, et al. Quality Control for Spirometry in Preschool Children with and without Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1152-9.

48. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*. 2002; 57: 1021-7.
49. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35: 200-7.
50. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32: 56-61.
51. Turner SW, Craig LC, Harbour PJ, Forbes SH, McNeill G, Seaton A, et al. Spirometry in 5 years old validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42: 1144-51.
52. Zuriarrain Reyna Y. Estudio de validación del método de interrupción para la medición de la función pulmonar en el niño. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 2004.
53. Beydon N, Pin I, Matran R, Cahussain M, Boule M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 640-4.
54. 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.
55. Nielsen KG, Bisgaard H. Hyperventilation with Cold versus Dry Air in 2- to 5-Year-Old Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 238-41.
56. Beardsmore CS, Page C, Silverman M. The response to beta-agonists in wheezy infants: three methods compared. *Respir Med*. 2004; 98: 1138-45.
57. Sheikh S, Castile R, Hayes J, McCoy K, Eid N. Assessing bronchodilator responsiveness in infants using partial expiratory flow-volume curves. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 36: 196-201.
58. Tepper RS, Williams-Nkomo T, Martínez T, Kislíng J, Coates C, Daggy J. Parental smoking and airway reactivity in healthy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 78-82.
59. Loland L, Buchvald FF, Halkjaer LB, Anhoj J, Hall GL, Persson T, et al. Sensitivity of bronchial responsiveness measurements in young infants. *Chest*. 2006; 129: 669-75.
60. Springer C, Godfrey S, Picard E, Uwytyed K, Rotschild M, Hananya S, et al. Efficacy and Safety of Methacholine Bronchial Challenge Performed by Auscultation in Young Asthmatic Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 857-60.
61. Moreno A, Mir I, Cobos N, Liñán S, Gartner S, Cardona A, et al. Bronchial responsiveness in recurrently wheezy infants under 4 year old. *Eur Respir J*. 2004; 24(Suppl 48): 4211.
62. Bentur L, Beck R, Berkowitz D, Hasanin J, Berger I, Elias N, et al. Adenosine bronchial provocation with computerized wheeze detection in young infants with prolonged cough: correlation with long-term follow-up. *Chest*. 2004; 126: 1060-5.

TRATAMIENTO DEL ASMA EN EL NIÑO PEQUEÑO

MARÍA LUZ GARCÍA GARCÍA

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de lactantes y niños pequeños con episodios recurrentes de sibilancias es una tarea compleja debido a los problemas específicos que plantea este grupo de edad en cuanto a la identificación de los pacientes que precisan intervención farmacológica, la dificultad en la administración de los tratamientos, la escasez de estudios amplios y bien diseñados realizados en niños pequeños y la falta de medidas objetivas para diagnosticar y valorar el control de la enfermedad. Además, la mayor tasa de hospitalización por asma se produce precisamente en los niños menores de cinco años, siendo dos veces más elevada que en los niños de cinco a diez años y cinco veces mayor que en adolescentes o adultos jóvenes¹.

La prevalencia de sibilancias es especialmente elevada en el niño preescolar, pudiendo llegar a cifras del 40-50%. En una famosa cohorte prospectiva con más de 1.200 niños seguidos desde el nacimiento, Martínez *et al.*² encontraron que aproximadamente el 34% de los niños presenta algún episodio de sibilancias en los primeros tres años de vida, aunque el 60% ha dejado de tener síntomas a la edad de seis años. Por otro lado, hay que tener en cuenta que a pesar de que la mayoría de los lactantes con sibilancias recurrentes no son verdaderos asmáticos, el 25% de los niños con asma persistente comienza con síntomas en los primeros seis meses de vida y el 75%, antes de su tercer cumpleaños^{2,3}. Por todo ello, a la hora de abordar el tratamiento del lactante con sibilancias recurrentes se nos plantean, entre otras, las siguientes cuestiones:

- ¿Se trata de un niño con asma persistente, o por el contrario estamos ante un lactante con sibilancias transitorias, que estará libre de síntomas simplemente con el paso del tiempo?
- Una vez establecido el diagnóstico de asma persistente, ¿cuáles son el momento y el fármaco más apropiados para iniciar el tratamiento de control?

- La introducción precoz de tratamiento antiinflamatorio, ¿puede tener un efecto modificador de la enfermedad?

A continuación se comentarán algunos de los aspectos más relevantes relativos a estas cuestiones.

Asma persistente *versus* sibilancias transitorias

Desafortunadamente, distinguir estas dos manifestaciones de síntomas asmáticos sobre la base únicamente de su presentación clínica es muy difícil. Una anamnesis detallada puede ser de ayuda, ya que las sibilancias recurrentes de los lactantes que no presentarán asma persistente posterior suelen estar asociadas a las infecciones respiratorias virales y se acompañan con frecuencia de síntomas respiratorios de las vías altas y de fiebre. Si los episodios de sibilancias aparecen exclusivamente en relación con las infecciones respiratorias, y el niño está asintomático entre los episodios, el diagnóstico de asma probablemente es erróneo y la administración de glucocorticoides inhalados como tratamiento de control puede estar injustificada. La mayoría de estos niños estará libre de síntomas a los 3-6 años de edad independientemente del tratamiento recibido². Sin embargo, aunque las infecciones respiratorias son también el desencadenante más frecuente de las exacerbaciones en el asma atópica, los niños con asma persistente pueden presentar sibilancias en ausencia de procesos infecciosos desencadenantes y suelen referir síntomas entre los episodios. La utilidad de estos datos es limitada, ya que los lactantes pueden presentar hasta 12 infecciones respiratorias al año, agrupadas fundamentalmente en los meses de invierno⁴. Cada episodio infeccioso puede desencadenar sibilancias, por lo que la identificación de periodos libres de síntomas entre uno y otro puede ser difícil. El grupo de Tucson, sobre la base de los datos observados en su cohorte, ha elaborado un Índice Predictivo de Asma (IPA) para intentar predecir el riesgo de asma persistente en los niños con sibilancias recurrentes en los primeros tres años de vida (tabla I)⁵. Según este estudio, los niños que presentan sibilancias infrecuentes en los primeros tres años, más un criterio mayor o dos menores, tienen tres veces más riesgo de tener asma a los 13 años que los niños sin estos criterios y, por tanto, se podrían beneficiar de una intervención terapéutica precoz. La principal limitación de este índice es el escaso valor predictivo positivo, es decir, muchos lactantes con sibilancias recurrentes, que finalmente no desarrollarán asma, presentan un índice positivo. Por el contrario, si se aplica un criterio más estricto, incluyendo sólo a los niños que tienen sibilancias frecuentes en los primeros tres años, el índice es capaz de identificar con bastante exactitud (75%) a los niños que tendrán asma persistente en los años escolares, pero deja sin diagnosticar a muchos niños que, aunque desarrollarán asma persistente posterior, sólo tienen sibilancias leves en los primeros años.

TABLA I

Índice clínico para predecir el riesgo de asma (IPA)⁵

Criterios mayores

Asma en alguno de los padres*
Dermatitis atópica*

Criterios menores

Rinitis alérgica*
Sibilancias fuera de los catarros
Eosinofilia $\geq 4\%$

*Diagnosticados por un médico

Se ha evaluado también el papel de algunos marcadores no invasivos de inflamación de la vía aérea, como la proteína catiónica eosinófila (PCE), el óxido nítrico en el aire exhalado (ONe) o la eosinofilia en esputo inducido, como predictores de asma persistente. Con respecto a la PCE, aunque un estudio sugiere que el hallazgo de niveles elevados fuera de los episodios de sibilancias se relaciona con la persistencia de los síntomas⁶, existe un considerable solapamiento entre los grupos que limita su utilidad. Se han observado niveles elevados de ONe en lactantes con sibilancias recurrentes, especialmente cuando son atópicos^{7,8} y su presencia, en el contexto de síntomas compatibles, apoya el diagnóstico de asma sensible a glucocorticoides incluso en niños preescolares. Sin embargo, la presencia de atopia puede incrementar por sí sola los niveles de ONe, la medición no está estandarizada en menores de cuatro años y se han descrito problemas metodológicos en lactantes, que pueden dificultar la interpretación de los resultados. La determinación de eosinofilia en el esputo inducido es una técnica cada vez más empleada en niños mayores y en adultos, ya que puede reflejar el grado de control de la enfermedad y puede predecir futuras recaídas⁹. Sin embargo, en los lactantes hay que recurrir a la aspiración nasofaríngea para la obtención de la muestra y, aunque podría ser una técnica útil para valorar si el tratamiento con glucocorticoides es adecuado o no, se necesitan estudios que lo confirmen.

Otras medidas de inflamación de la vía aérea, como el estudio de las células inflamatorias en muestras obtenidas mediante lavado broncoalveolar o la biopsia bronquial en niños con síntomas especialmente graves, no han mostrado de forma consistente un predominio claro de inflamación eosinofílica vs. neutrofílica o un engrosamiento de la membrana basal reticular^{10,11}. Además, por tratarse de técnicas invasivas con necesidad de sedación, no pueden ser recomendadas rutinariamente en el manejo de lactantes.

Por tanto, a la luz de los conocimientos actuales se puede afirmar que los lactantes con sibilancias recurrentes constituyen un grupo heterogéneo, con factores de riesgo y pronósticos diferentes, y que establecer el diagnóstico definitivo de asma y consecuentemente la indicación de tratamiento, puede ser muy difícil en este grupo de edad.

Entonces, ¿quién debe recibir tratamiento de control? En los últimos dos años las principales guías nacionales e internacionales para el tratamiento del asma han actualizado sus ediciones, incluyendo la mayoría de ellas recomendaciones específicas para los niños menores de 3-4 años¹²⁻¹⁷. El informe del panel de expertos del National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP-EPR-3)¹⁷ considera indicado iniciar tratamiento de control en lactantes y niños pequeños cuando:

- Requieren tratamiento sintomático más de dos veces por semana por un periodo superior a cuatro semanas.
- Han presentado cuatro o más episodios de sibilancias en el año previo, de más de un día de duración, que afectaron al sueño y que tienen factores de riesgo de presentar asma persistente (antecedentes paternos de asma o dermatitis atópica diagnosticada por un médico, o dos de los siguientes: rinitis alérgica diagnosticada por un médico, sibilancias fuera de las infecciones respiratorias y eosinofilia en sangre periférica).
- Presentan una segunda exacerbación asmática con necesidad de corticoides orales en un plazo de seis meses.

¿Cuándo iniciar el tratamiento de control?

Diversos estudios han mostrado que, en el caso del asma persistente, los síntomas iniciales y la pérdida de función pulmonar ocurren predominantemente en los primeros años de la

vida¹⁸. Por ello, y dado que la inflamación crónica es la característica fundamental del asma, se especulaba que la introducción precoz del tratamiento antiinflamatorio podía modificar la progresión de la enfermedad y la evolución natural del asma. Sin embargo, los resultados de un estudio reciente en el que se ha comparado la evolución de los niños de 2-3 años con el riesgo de asma persistente, tratados durante dos años con fluticasona o placebo, han mostrado que aunque los corticoides inhalados disminuyen los síntomas y la frecuencia de exacerbaciones durante el tratamiento, una vez suspendido éste la frecuencia de síntomas asmáticos persistentes es similar en ambos grupos¹⁹. Por tanto, la introducción del tratamiento de mantenimiento se debe basar fundamentalmente en la intensidad y la frecuencia de los síntomas, es decir, en el grado de control de la enfermedad, sin que se justifique la introducción precoz cuando tiene como objetivo modificar la progresión de la enfermedad a largo plazo.

¿Cómo iniciar el tratamiento de control?

Todos los consensos de tratamiento del asma proponen tratar la enfermedad de manera escalonada, subiendo de escalón cuando el control es insuficiente y bajando para intentar mantener el control con la menor medicación posible. La selección del tratamiento de control en niños pequeños depende en gran medida de la frecuencia de síntomas diurnos y nocturnos, ya que en la mayoría de los casos no es posible la realización de pruebas de función pulmonar. El Consenso Pediátrico Español, actualizado en 2007, propone una clasificación de la gravedad del asma en cuatro categorías (tabla II), cuya utilidad reside en orientar el tratamiento en un primer momento, comenzando en el escalón adecuado al nivel de gravedad del paciente¹⁵. Posteriormente, el tratamiento debe guiarse en función del control de los síntomas y de la consecución de los objetivos de control recomendados por las guías de tratamiento (tabla III)¹³. La última revisión de la Global Initiative for Asthma (GINA) hace especial hincapié en que una vez pautado el tratamiento de mantenimiento, la reducción o el aumento del mismo debe estar fundamentada no tanto en el estadio de gravedad, sino en el grado de control, distinguiendo para ello el asma completamente controlado, parcialmente controlado y no controlado (tabla IV). La tabla V recoge el tratamiento escalonado de mantenimiento en el niño menor de tres años según la propuesta del Consenso Pediátrico Español¹⁵.

Algunas de las consideraciones del EPR-3¹⁷ y de la GINA¹³ para el tratamiento del asma en el niño pequeño incluyen:

- Los GCI son el tratamiento de elección para iniciar tratamiento de mantenimiento en niños de todas las edades a pesar de que existen pocas evidencias para el tratamiento en los niños menores de dos años.
- Los glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis bajas son seguros incluso si se administran durante periodos de tiempo prolongados.
- La introducción precoz de los GCI no modifican la progresión de la enfermedad.
- Los antagonistas de los leucotrienos (ALTR), el cromoglicato y el nedocromil son alternativas a los GCI en el asma leve persistente.

GLUCOCORTICOIDES INHALADOS

Glucocorticoides inhalados en lactantes con sibilancias recurrentes asociadas a virus

El término “sibilancias recurrentes asociadas a virus”, en el lactante y el niño pequeño, hace referencia a la presencia de episodios de sibilancias con las infecciones respira-

TABLA II

Clasificación de la gravedad del asma¹⁵

Episódica ocasional

- Episodios de pocas horas o días de duración < de una vez cada 10-12/semanas
- Máximo 4-5 crisis al año
- Asintomático en la intercrisis con buena tolerancia al ejercicio

Exploración funcional respiratoria:

- Normal en las intercrisis (FEV₁ > 80%, variabilidad PEF < 20%)

Episódica frecuente

- Episodios < de una vez cada 5-6 semanas (máximo 6-8 crisis/año)
- Sibilancias a esfuerzos intensos
- Intercrisis asintomáticas

Exploración funcional respiratoria:

- Normal en las intercrisis (FEV₁ > 80%, variabilidad PEF < 20%)

Persistente moderada

- Episodios > de una vez cada 4-5 semanas
- Síntomas leves en las intercrisis
- Sibilancias a esfuerzos moderados
- Síntomas nocturnos ≤ 2 veces por semana
- Necesidad de agonistas β-2 ≤ 3 veces por semana

Exploración funcional respiratoria:

- FEV₁ entre el 70% y el 80% del valor predicho
- Variabilidad del PEF entre el 20-30%

Persistente grave

- Episodios frecuentes
- Síntomas en las intercrisis
- Requerimientos de agonistas β-2 > 3 veces por semana
- Síntomas nocturnos > 2 veces por semana
- Sibilancias a esfuerzos mínimos

Exploración funcional en la intercrisis:

- FEV₁ < 70% de su valor predicho
- Variabilidad del PEF > 30%

En menores de seis años no es preciso valorar la función pulmonar a efectos de clasificación. En el lactante, las intercrisis se valorarán por su repercusión en su actividad normal diaria (llanto, risa, juego y alimentación). FEV₁: volumen forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

torias, sin síntomas entre los episodios. Una revisión sistemática de la Cochrane Library evaluó el papel de los GCI administrados a diario o de forma intermitente en niños con episodios recurrentes de sibilancias asociadas a infecciones virales²⁰. La conclusión de la revisión fue que el uso intermitente de dosis altas de GCI (1.600-2.200 µg/día de budesonida) reduce la gravedad de los síntomas, aunque no tienen ningún efecto en su duración o en la necesidad de ingreso hospitalario. Con respecto al tratamiento con dosis bajas mantenidas de GCI (400 µg/día de budesonida), no se objetivó mejoría ni en la gravedad de los síntomas ni en la necesidad de corticoides sistémicos. Resultados similares han sido obtenidos en el estudio PAC²¹ y en otra revisión sistemática publicada con pos-

TABLA III

Objetivos del tratamiento del asma en la infancia (GINA)¹³

- Conseguir que los síntomas crónicos sean mínimos o inexistentes
- Prevenir las exacerbaciones
- Mantener la función pulmonar lo más próxima posible a los niveles normales
- Mantener niveles normales de actividad, incluyendo ejercicio
- Evitar los efectos adversos de la medicación antiastmática
- Prevenir la evolución hacia la limitación irreversible del flujo aéreo
- Prevenir la mortalidad por asma

TABLA IV

Grados de control del asma (GINA)¹³

Característica	Totalmente controlada	Parcialmente controlada	No controlada
• Síntomas diarios	Ninguno (≤ 2 /sem)	Ninguna (> 2 /sem)	> 3 características de parcialmente controlado en alguna semana
• Limitación de las actividades	Ninguna	Alguna	
• Síntomas nocturnos	Ninguno	Alguno	
• Necesidad mediación de rescate	Ninguna (≤ 2 /sem)	> 2 /sem	
• Función pulmonar	Normal	$< 80\%$ del predicho ³	
• Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año ¹	Una en alguna semana ²

¹Cualquier exacerbación obliga a revisar el tratamiento de mantenimiento para asegurar que es adecuado.

²Por definición, una exacerbación en cualquier semana la define como semana no controlada.

³Los tests de función pulmonar no son fiables en niños ≤ 5 años.

terioridad a la revisión Cochrane²². Por tanto, el tratamiento de mantenimiento o episódico con GCI en lactantes con sibilancias intermitentes inducidas por virus parece ser de poca utilidad.

En la actualidad no hay evidencias suficientes que justifiquen la administración de un ciclo de glucocorticoides orales al comienzo de las infecciones respiratorias para prevenir una exacerbación asmática, ya que los resultados son contradictorios^{23,24} y una reciente revisión Cochrane no ha encontrado beneficios con esta estrategia terapéutica en cuanto a la necesidad de ingreso, scores clínicos, utilización de broncodilatadores, o pérdida de días de trabajo o de colegio²⁵.

TABLA V

Tratamiento inicial de mantenimiento en el niño menor de tres años¹⁵

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

IPA: Índice predictivo de asma; AA-β-2-AC: agonista β-2-adrenérgico de corta duración; AA-β-2-AL: agonista β-2-adrenérgico de larga duración; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoide; GCI: glucocorticoide inhalado.

Glucocorticoides inhalados en lactantes con asma persistente o episodios frecuentes de sibilancias

La eficacia del tratamiento con GCI administrados mediante presurizador con cámara y mascarilla facial está sobradamente comprobada y se recomienda como tratamiento de control en todos los estadios de gravedad del asma. Desde que Bisgaard *et al.*²⁶ en un estudio aleatorio, doble ciego, mostrara la superioridad de 400 mg dos veces al día de budesonida, administrada con cámara espaciadora y mascarilla, sobre placebo en el tratamiento de las sibilancias recurrentes de lactantes y preescolares, se han publicado diversos estudios con budesonida y fluticasona, con resultados similares^{27,28}. Una revisión sistemática en la que se evaluó la eficacia de los GCI en el asma pediátrico, incluyendo a 377 niños preescolares, concluyó que el tratamiento con GCI mejoraba los síntomas, la necesidad de broncodilatadores y de corticoides orales²⁹. Los datos de varios ensayos randomizados, doble ciego, controlados con placebo publicados posteriormente confirmaron estos resultados^{30,31}, mostrando además mejoría en la función pulmonar³².

Con respecto a la dosis óptima de GCI en niños pequeños, hay muchos menos estudios que hayan analizado la relación dosis-respuesta de los GCI en esta edad. Bisgaard *et al.*²⁸, en un estudio que incluía 237 niños de uno a tres años con asma moderada, observaron que las dosis de fluticasona de 100 y 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ eran significativamente más eficaces que el placebo. La respuesta a la fluticasona, con respecto a los parámetros clínicos, resultó ser dosis-dependiente, y se observó mejoría en ocho de los diez parámetros clínicos (incluidos tos, sibilancias y dificultad respiratoria) con fluticasona 200 $\mu\text{g}/\text{d}$, mientras que fluticasona 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ produjo mejoría en cinco parámetros. Según las recomendaciones de la GINA una dosis diaria $\leq 400 \mu\text{g}$ de budesonida o equivalente alcanza, en niños menores de cinco años, una eficacia máxima en la mayoría de los pacientes¹³.

La respuesta al tratamiento con GCI no es igual en todos los lactantes asmáticos. Las dos características clínicas que con mayor probabilidad predicen una respuesta positiva a los GCI en este grupo de pacientes son: edad > 2 años, presencia de síntomas frecuentes (≥ 3 días a la semana) y/o antecedentes familiares de asma. La presencia de ecema predispone claramente al desarrollo de sibilancias recurrentes, pero no parece predecir la respuesta al tratamiento con GCI³¹. Por ello, cada vez se recomienda más la utilización de GCI en el asma del niño pequeño como un ensayo terapéutico de tres meses. Si no hay mejoría, se debería suspender el tratamiento y ampliar el estudio para descartar otras causas distintas al asma que justifiquen la mala evolución^{14,15,17}. Por el contrario, si hay mejoría evidente, dado que es difícil determinar si ésta se debe al tratamiento o a la evolución natural de la enfermedad, algunos autores proponen suspender el tratamiento y si los síntomas reaparecen y vuelven a responder a GCI, reiniciar el tratamiento¹⁴.

Glucocorticoides inhalados: efectos sistémicos

El impacto sobre el crecimiento de una dosis diaria de budesonida $\leq 400 \mu\text{g}/\text{d}$ para controlar el asma es menor que pertenecer a un nivel socioeconómico bajo³³. Una revisión Cochrane en la que se ha evaluado el efecto de los GCI sobre el crecimiento, concluyó que con dosis de beclometasona superiores a 400 $\mu\text{g}/\text{d}$, sí puede observarse un entecimiento en la curva de crecimiento a corto y medio plazo de unos 0,8 cm/año. Este entecimiento se asocia con frecuencia a retraso en el desarrollo puberal, por lo que la talla final suele ser la que corresponde genéticamente, si bien se alcanza más tarde³⁴.

Con respecto a los efectos sistémicos de los GCI sobre la función adrenal, existe evidencia de que dosis de hasta 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ no se asocian con supresión significativa del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA). Con dosis mayores y con la utilización de métodos diagnósticos muy sensibles se pueden detectar pequeños cambios en la función del eje que probablemente tienen escasa relevancia clínica. Sin embargo, se han publicado algunos casos pediátricos de insuficiencia adrenal sintomática e incluso de muerte tras tratamientos prolongados con dosis elevadas de GCI^{35,36}. Estos hallazgos subrayan la necesidad de utilizar la menor dosis posible de GCI, así como la obligatoriedad de reconsiderar el diagnóstico de asma en los pacientes que no responden a dosis medias de GCI. La *Guía Británica para el tratamiento del asma* recomienda que todos los niños que reciban dosis de GCI $\geq 800 \mu\text{g}/\text{d}$ de budesonida o equivalente deben disponer de un plan escrito en el que se advierta de la necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos en caso de enfermedad intercurrente grave¹².

ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos son potentes mediadores proinflamatorios que, además de inducir broncoespasmo, secreción de moco y edema en las vías aéreas, pueden participar en la atracción

de eosinófilos a las vías respiratorias asmáticas. Existen dos clases de modificadores de los leucotrienos: los inhibidores de la síntesis y los antagonistas de los receptores. En España sólo montelukast, un antagonista de los receptores de los leucotrienos, está comercializado en lactantes y preescolares.

Existen evidencias indirectas de la acción antiinflamatoria de los antagonistas de los leucotrienos (ALTR) en niños asmáticos. Se ha demostrado que los niveles de óxido nítrico en niños preescolares con asma atópica se reducen de forma significativa tras cuatro semanas de tratamiento con 4 mg diarios de montelukast³⁷. Resultados similares se habían descrito previamente en niños mayores^{38,39}.

Exacerbaciones asmáticas inducidas por virus

Los leucotrienos parecen desempeñar un papel importante en las infecciones respiratorias inducidas por virus. Se han detectado concentraciones significativamente más elevadas de leucotrieno C₄ en las secreciones nasofaríngeas de niños pequeños con sibilancias inducidas por virus, que en las de los niños con síntomas respiratorios de vías altas⁴⁰. Además las concentraciones se mantienen elevadas hasta 28 días después del comienzo de la enfermedad, lo cual sugiere la necesidad de un tratamiento prolongado.

Un estudio en el que 549 niños de dos a cinco años con asma leve intermitente fueron randomizados a recibir montelukast 5 mg/d o placebo durante 12 meses, comprobó que montelukast redujo de forma significativa el número de exacerbaciones asociadas a virus, el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación, así como la necesidad de agonistas β -2 y de corticoides orales⁴¹.

Montelukast en niños pequeños con asma persistente

El tratamiento con montelukast puede ser útil para reducir el número de exacerbaciones inducidas por virus, para disminuir la inflamación bronquial y la hiperrespuesta bronquial^{41,42}.

Diversos estudios han mostrado en niños mayores y en adultos que los ALTR reducen los síntomas de asma, la necesidad de agonistas β -2 a demanda y mejoran la función pulmonar⁴³⁻⁴⁵. El papel de los ALTR también ha sido evaluado en niños pequeños. En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, se comparó montelukast 4 mg/día con placebo durante 12 semanas, en 689 niños de dos a cinco años con asma persistente⁴⁶. Los pacientes tratados con montelukast presentaron mejoría significativa en múltiples parámetros clínicos (síntomas diurnos y nocturnos, porcentaje de días libres de síntomas, necesidad de agonistas β -2 a demanda y de corticoides orales) en comparación con los tratados con placebo.

El papel de los ALTR como terapia coadyuvante en niños no completamente controlados con GCI, ha sido evaluado en mayores de cinco años en un estudio multicéntrico, doble ciego, con diseño cruzado, en el que se comparó el beneficio de añadir montelukast (5 mg/día) o placebo a 400 μ g/día de budesonida. El tratamiento con montelukast se asoció con una discreta mejoría de la función pulmonar y una disminución clínicamente relevante de los días con exacerbaciones asmáticas⁴⁷.

Un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en lactantes de 10 a 26 meses, ha mostrado un efecto positivo del tratamiento con montelukast, no sólo en los síntomas asmáticos, sino también en la función pulmonar y en la inflamación de la vía aérea⁴⁸. Bisgaard y Nielsen⁴⁹ comprobaron el efecto broncoprotector de montelukast comparado con placebo, frente al estímulo con aire frío (medida por cambios en la resistencia específica de las vías respiratorias en pletismografía, sRaw) en un estudio aleatorio, con diseño cruzado en niños de tres a cinco años. El efecto broncoprotector fue independiente del tratamiento con esteroides.

Por todo ello, las recomendaciones del EPR-3¹⁷ y de GINA¹³ han posicionado a los ALTR como monoterapia alternativa a los GCI en niños con asma leve persistente y como tratamiento alternativo coadyuvante a los GCI en dosis medias y bajas en pacientes con asma persistente moderada, ya que ambos fármacos actúan de forma independiente y complementaria. En los menores de dos años con problemas de técnica inhalatoria y de cumplimiento terapéutico se puede valorar un ensayo terapéutico con montelukast.

Montelukast: efectos adversos

En el estudio publicado en niños de dos a cinco años no se observaron diferencias en la frecuencia de efectos adversos entre montelukast y placebo⁴⁶. La cefalea y el dolor abdominal son los efectos secundarios más frecuentemente descritos durante el tratamiento con montelukast⁵⁰.

GLUCOCORTICOIDES INHALADOS *VERSUS* ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS

Se ha llevado a cabo una revisión Cochrane con objeto de comparar la eficacia y la seguridad de los ALTR con los GCI en el tratamiento de niños y adultos con asma crónica⁵¹. Únicamente tres de los estudios evaluados eran pediátricos y el promedio de la edad de los niños incluidos era de 10 a 12 años. La probabilidad de presentar una exacerbación asmática con necesidad de corticoides orales, variable de resultado principal, fue mayor en los asmáticos adultos tratados con ALTR que en los que recibieron GCI. La superioridad de los GCI fue más evidente en los pacientes con obstrucción moderada de las vías aéreas (FEV₁ entre 50% y 80%). Entre los tres ensayos pediátricos, sólo un estudio abierto de 24 semanas comunicó alguna exacerbación que requiriera corticoides sistémicos, por lo que los autores concluyen que no hay datos suficientes para extraer conclusiones en niños.

La preferencia por los GCI procede, por tanto, de estudios que comparan la respuesta media de una serie de variables entre el grupo de tratamiento activo y el grupo control. Sin embargo, cada vez va tomando más peso la apreciación de que existe una considerable variabilidad interindividual en la respuesta tanto a GCI como a ALTR. En este sentido, se ha llevado a cabo un estudio patrocinado por el National Heart, Lung, and Blood Institute Childhood Asthma Research and Education Network, en niños de 6 a 17 años de edad, con asma persistente leve-moderada, con objeto de identificar características de los pacientes que pudieran ayudar a predecir la respuesta individual a uno u otro tratamiento⁵². Los pacientes, en un diseño cruzado, recibieron dos secuencias de tratamiento con fluticasona 100 µg dos veces al día y montelukast 5 o 10 mg/día, según fueran menores o mayores de 14 años. La variable principal del resultado fue el porcentaje de cambio en el FEV₁ prebroncodilatador sobre el valor basal, al final de cada periodo de tratamiento. Los resultados mostraron que los pacientes que sólo respondieron a fluticasona tuvieron al comienzo del estudio menor función pulmonar, valores más bajos de PC₂₀ en el test de metacolina y valores más altos de óxido nítrico en el aire exhalado, IgE sérica y proteína catiónica eosinofílica que los que no respondieron a ningún tratamiento. Por el contrario, el grupo que sólo respondió a montelukast estaba compuesto por niños con menor edad y menor duración de la enfermedad. Es posible que la inflamación derivada de los leucotrienos sea una característica importante en los niños pequeños o que incluso represente un fenotipo específico de la enfermedad. Los niños que respondieron a ambos tratamientos tuvieron niveles significativamente menores de función pulmonar y mayores concentraciones de LTE₄ urinarios.

AGONISTAS β -2 INHALADOS DE ACCIÓN PROLONGADA

Aunque en adultos y niños mayores está claramente establecido el papel de los agonistas β -2 inhalados de acción prolongada (LABA) como tratamiento adicional a los GCI en los casos de asma persistente moderada y grave^{12,13,17}, se ha estudiado muy poco su utilidad en preescolares por lo que actualmente existen evidencias suficientes en este grupo de edad.

CROMONAS

A pesar de que durante muchos años las cromonas han sido muy utilizadas en Pediatría debido al escaso número de efectos secundarios, últimamente su uso ha disminuido considerablemente debido, sobre todo, a su inferioridad con respecto a los GCI. El estudio CAMP, que incluyó más de mil niños asmáticos de entre 5 y 12 años, tratados con budesonida, nedocromil o placebo durante 4-6 años, demostró que aunque el nedocromil es superior al placebo en reducir las visitas a Urgencias y los ciclos de corticoides de rescate, la budesonida es claramente superior al nedocromil en el control del asma y en la función pulmonar⁵³. El mayor estudio randomizado, controlado con placebo publicado hasta ahora, que incluía 218 niños de uno a cuatro años con asma moderada, concluyó que el cromoglicato no era más eficaz que el placebo. Igualmente, los resultados de una revisión sistemática en la que se analizaron 24 ensayos con más de mil niños, de los que la mitad eran preescolares, mostraron que no hay evidencia suficiente del efecto beneficioso del cromoglicato como tratamiento de mantenimiento en niños con asma⁵⁴.

FÁRMACOS PARA LAS CRISIS AGUDAS DE SIBILANCIAS

Agonistas β -2 de acción corta

Actualmente se recomienda el uso de agonistas β -2 de acción corta en las exacerbaciones en todos los estadios de gravedad del asma. Las dos cuestiones que plantean interrogantes en este tema son si los lactantes y niños pequeños obtienen beneficio con este tratamiento y, de ser así, cuál es la mejor técnica para su administración.

La eficacia y la seguridad de los agonistas β -2 se han comprobado en niños menores de dos años con sibilancias recurrentes⁵⁵. Debido al rápido inicio de su efecto y a la duración bastante prolongada de éste (cuatro a seis horas), constituyen el tratamiento de elección en las exacerbaciones de asma. En la actualidad los agonistas β -2 se consideran medicación de rescate y sólo deben usarse en pacientes sintomáticos. Sin embargo, una reciente revisión Cochrane⁵⁶ en la que se evaluó el papel de los agonistas β en las sibilancias recurrentes de los niños menores de dos años concluyó que no hay beneficios claros de la utilización de estos fármacos en el tratamiento de pacientes con sibilancias recurrentes en los dos primeros años de vida, aunque las pruebas son contradictorias. Se necesitan más estudios, en los que se puedan diferenciar claramente los participantes con sibilancias virales episódicas de los participantes con sibilancias persistentes para aclarar la eficacia de los agonistas β -2.

En relación a cuál es el método de inhalación preferido para la administración de broncodilatadores en niños pequeños, una reciente revisión sistemática con metaanálisis⁵⁷ no deja lugar a dudas: los niños que recibieron agonistas β -2 mediante presurizador de dosis

medida (MDI) con cámara espaciadora en el servicio de Urgencias, precisaron ingreso hospitalario con una frecuencia significativamente menor que los que los recibieron con un nebulizador (OR = 0,42; IC 95%: 0,24-0,72). Esta reducción del ingreso fue incluso mayor en los niños con exacerbaciones moderadas y graves (OR = 0,27; IC 95%: 0,13-0,54). Los pacientes con asma grave, potencialmente mortal, no han sido incluidos en estos estudios y, por tanto, los resultados no deben extrapolarse a este grupo de pacientes.

La siguiente cuestión que se plantea es cuáles son la dosis y la frecuencia de administración recomendada para los agonistas β -2 de acción corta con MDI y cámara espaciadora, así como cuál es la cámara más apropiada. En el metaanálisis mencionado no se pudieron realizar comparaciones entre las distintas cámaras debido a la gran variabilidad de dispositivos empleados. Con respecto a la frecuencia de administración, se recomienda la administración de múltiples dosis de agonistas β -2 en intervalos cortos de tiempo, dependiendo, por supuesto, de la respuesta individual del paciente (3-6 *puffs* cada 10-20 minutos en la primera hora de tratamiento)^{58,59}.

Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos, se usan ampliamente para el tratamiento de niños pequeños que padecen obstrucción de las vías respiratorias con sibilancias asociadas, aunque hay pocas pruebas que apoyen esta práctica. Una revisión sistemática⁶⁰ indicó que el uso del bromuro de ipratropio en monoterapia, para tratar a los niños hospitalizados con sibilancias, no dio lugar a una reducción de la duración del ingreso en comparación con placebo. De igual manera, su uso junto con un agonista β -2 no acertó la hospitalización comparado con el uso de un agonista β -2 solo, pero sí produjo una mejoría más rápida de la puntuación clínica a las 24 horas que el placebo solo.

Por tanto, la revisión no pudo identificar que hubiera beneficios claros en resultados como la duración de la hospitalización o la mejoría en la oxigenación, aunque hubo sugerencias de que algunos pacientes podrían beneficiarse, particularmente los niños con sibilancias recurrentes tratados en casa. Se requieren estudios bien diseñados para aclarar la función de estos fármacos en niños pequeños con sibilancias.

En cambio, en niños escolares la incorporación de dosis múltiples de anticolinérgicos a las inhalaciones del agonista β -2 está indicada en el tratamiento inicial de las exacerbaciones graves del asma (< 55% del valor predicho del FEV₁), ya que este protocolo intensivo mejora la función pulmonar, reduce el riesgo de ingreso en el hospital en un 25% y la necesidad de inhalaciones broncodilatadoras adicionales en un 19%. Una vez que el niño es ingresado tras la terapia inicial, los beneficios de los anticolinérgicos no son tan evidentes⁶¹.

Corticoides sistémicos

Se recomienda la introducción precoz de corticoides orales en la crisis aguda si no hay respuesta inmediata a la administración de salbutamol, si el paciente estaba recibiendo previamente tratamiento con corticoides orales o si ha presentado crisis anteriores con necesidad de los mismos¹³. La vía oral es tan efectiva como la intravenosa y la dosis recomendada en niños es 1 mg/kg/día durante 3-5 días.

SISTEMAS DE INHALACIÓN RECOMENDADOS EN NIÑOS PEQUEÑOS

Existen cuatro sistemas posibles para la inhalación de fármacos: nebulizadores, pMDI con

cámara espaciadora, pMDI activados por la inspiración e inhaladores de polvo seco. En el caso de lactantes y niños pequeños las posibilidades se limitan a la administración mediante nebulización o pMDI con cámara (tabla VI).

El uso de los nebulizadores debería limitarse a aquellos fármacos que no pueden ser administrados mediante otro sistema de inhalación (DNasa, colimicina, etc.)⁶². La utilización de pMDI con cámara espaciadora es la opción preferida para el tratamiento antiastmático en niños menores de seis años. Los menores de cuatro años deberían utilizar una mascarilla en combinación con la cámara.

El principal problema que plantea esta técnica de inhalación es la escasa cooperación que puede esperarse sobre todo en los niños más pequeños. Es imprescindible que la mascarilla esté perfectamente adherida a la piel, ya que de no ser así, el depósito pulmonar del fármaco se reduce dramáticamente. Existe controversia acerca de si el llanto mejora o empeora el depósito pulmonar de los fármacos administrados por vía inhalada, ya que los resultados son contradictorios^{63,64}. Otra dificultad añadida es el rápido depósito de las partículas liberadas por el aerosol en las paredes de la cámara, especialmente en las de plástico por su mayor carga electrostática. Por ello, cualquier pequeño retraso entre la pulsación del presurizador y el comienzo de la inhalación, reduce de forma muy importante la dosis pulmonar del fármaco.

Como conclusión, hay evidencias suficientes de que tanto los broncodilatadores como los GCI se administran de forma más rápida, más eficiente y más segura mediante un pMDI con cámara que mediante un nebulizador. No obstante, es imprescindible que los padres conozcan la técnica de inhalación y sean instruidos en administrarla de la forma más confortable para el niño, para conseguir la máxima cooperación posible.

TABLA VI

Sistemas de inhalación¹⁶

Sistema de inhalación	Edad	Técnica de inhalación
Nebulizador	Todas	Respiración volumen corriente
Presurizador de dosis medida (pMDI)	0-2 años	5-10 respiraciones a volumen corriente con cámara espaciadora pediátrica y mascarilla facial
	3-7 años	5-10 respiraciones a volumen corriente con cámara espaciadora pediátrica o de adultos y pieza bucal
	> 7 años	Máxima inhalación lenta seguida por diez segundos de apnea (cámara pediátrica o de adultos) y pieza bucal
Inhalador de polvo seco	> 5 años	Inhalación profunda y rápida seguida de apnea de diez segundos

BIBLIOGRAFÍA

1. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics*. 2002; 110: 315-22.
2. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995; 332: 133-8.
3. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterisation of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 573-8.
4. Rosenstein N, Phillips WR, Gerber MA, Marcy SM, Schwartz B, Dowell SF. The common cold principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics*. 1998; 101: 181-4.
5. 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.
6. Villa JR, García G, Rueda S, Nogales A. Serum eosinophilic cationic protein may predict clinical course of wheezing in young children. *Arch Dis Child*. 1998; 78: 448-52.
7. Baraldi E, Dario C, Ongaro R, Scollo M, Azzolin NM, Panza N, et al. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1284-8.
8. Gabriele C, Nieuwhof EM, van der Wiel EC, Hofhuis W, Moll HA, Merkus PJ, et al. Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. *Pediatr Res*. 2006; 60: 461-5.
9. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1715-21.
10. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 722-7.
11. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 858-64.
12. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/>; 2008.
13. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2006: Global Initiative for Asthma [GINA]). Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>; 2006.
14. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1096-110.
15. Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. Consenso sobre el tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 253-73.
16. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63: 5-34.
17. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication N.º 02-5075. Updates the NAEPP Expert Panel Report 2 (NIH Publication N.º 97-4051). Disponible en: www.nhlbi.nih.gov.
18. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 23: 14-20.
19. Guilbert T, Morgan W, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1985-97.
20. McKean M, Ducharme F. Esteroides inhalados para las sibilancias virales episódicas de la infancia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
21. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *NEJM*. 2006; 354: 1998-2005.

22. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 407-20.
23. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2003; 143: 725-30.
24. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 362: 1433-8.
25. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19; 3: CD005311.
26. Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet.* 1990; 336: 649-51.
27. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1500-6.
28. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 126-31.
29. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: A systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 452-7.
30. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergada L. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37: 111-5.
31. 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.
32. 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.
33. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1064-9.
34. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 521-35.
35. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 457-61.
36. Todd G. High-dose inhaled fluticasone, adrenal crisis and a fatal accident inquiry. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 372-3.
37. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest.* 2005; 127: 509-14.
38. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1227-31.
39. Bratton DL, Lanz MJ, Miyazawa N, White CW, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school-age children with chronic asthma: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28: 402-7.
40. Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC 2nd, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 630-6.
41. Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 315-22.
42. Hakim F, Viložni D, Adler A, Livnat G, Tal A, Bentur L. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest.* 2007; 131: 180-6.
43. Knorr B, Matz J, Bernstein J, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14- year old children: a randomized, double blind trial. *JAMA.* 1998; 279: 1181-6.

44. Malmström K, Rodríguez-Gómez G, Guerra J, Villaran C, Piñeiro A, Wei LX, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 487-95.
45. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1213-20.
46. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics.* 2001; 108: E48.
47. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr.* 2001; 138: 694-8.
48. 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.
49. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 187-90.
50. Van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 971-9.
51. Ng D, Di Salvio F, Hicks G. Agentes antileucotrienos comparados con corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma recurrente y/o crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
52. Szeffler SJ, Phillips BR, Martínez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 233-42.
53. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000. p. 1054-63.
54. Van der Wouden JC, Tasche MJA, Bernsen RMD, Uijen JHJM, de Jongste JC, Ducharme FM. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 4, 2004.* Oxford: Update Software.
55. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuioh S, Reisman JJ, et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics.* 1992; 89: 133-7.
56. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Betaagonistas de acción rápida para las sibilancias recurrentes en niños menores de dos años de edad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
57. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr.* 2004; 145: 172-7.
58. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 76-80.
59. Rubilar L, Castro-Rodríguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 29: 264-9.
60. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F. Fármacos anticolinérgicos para las sibilancias en niños menores de dos años (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

61. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155: 1329-34.
62. Tiddens H. Matching the device to the patient. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 2004; 26: 26-9.
63. Janssens HM, van der Wiel EC, Verbraak AF, de Jongste JC, Merkus PJ, Tiddens HA. Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative? *J Aerosol Med.* 2003; 16: 395-400.
64. Esposito-Festen J, Ijsselstijn H, Hop W, Van Vliet F, de Jongste J, Tiddens H. Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to do or not to do? *Chest.* 2006; 130: 487-92.



 **univadis**.es
medicina y más



MSD

El lado humano de la medicina
www.msd.es