

I
Curso
Nacional de
Actualización
en

Neumología Pediátrica

I Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© 2004 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 84-8473-239-8
Depósito Legal: M-5783-2004

Autores

Bardallo Cruzado, Leonor

*Sección de Neumología Infantil. Unidad de Fibrosis Quística
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Bordoy Riera, Andrea

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

Cobos Barroso, Nicolás

*Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Escribano Montaner, Amparo

*Unidad de Neumología Infantil
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Universidad de Valencia*

González Pérez-Yarza, Eduardo

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

García Hernández, Gloria

*Sección de Neumología y Alergia Pediátricas
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

Gartner, Silvia

*Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Liñán Cortés, Santos

*Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Miner Canflanca, Izaskun

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

Moreno Galdó, Antonio

*Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Navarro Merino, Martín

*Sección de Neumología Infantil. Unidad de Fibrosis Quística
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Oliva Hernández, Concepción

*Unidad de Neumología Pediátrica
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife*

Oñate Vergara, Eider

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

Pérez Frías, Javier

*Unidad de Neumología Pediátrica
Hospital Materno Infantil Carlos Haya
Facultad de Medicina. Málaga*

Pérez Pérez, Guadalupe

*Sección de Neumología Infantil. Unidad de Fibrosis Quística
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Romero Pérez, María del Mar

*Sección de Neumología Infantil. Unidad de Fibrosis Quística
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Sardón Prado, Olaia

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

Sirvent Gómez, Josep

*Unidad de Neumología y Alergia Pediátricas
Hospital Materno-Infantil Juan Canalejo. A Coruña*

Villa Asensi, José Ramón

*Sección de Neumofisiología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid*

Prólogo

Para cualquier neumólogo pediatra, presentar una monografía sobre enfermedades respiratorias en el niño no representa solamente una satisfacción, sino también un gran orgullo. Permitidme pues que, en representación del grupo de neumólogos pediatras que hemos realizado este trabajo, asuma personalmente la satisfacción y el orgullo que nos corresponde a todos.

Todos trabajamos ilusionadamente en la concepción, planificación y ejecución de la obra, y nuestro máximo objetivo se centró en exponer y presentar a los Residentes de Pediatría de los diferentes hospitales de España una visión de los aspectos más representativos de la patología respiratoria del niño.

Así, las infecciones respiratorias más frecuentes, el asma, la fibrosis quística, las malformaciones broncopulmonares y la patología intersticial, son los temas en los

que basamos este primer curso de actualización en neumología pediátrica.

El segundo objetivo que nos planteamos fue el de que la redacción y presentación de cada uno de los temas aunara la actualidad con la practicidad. Creemos que la dilatada experiencia de los autores habrá conseguido que este curso cumpla adecuadamente con el deseo formativo y didáctico con el que se ha ideado, y que despierte el interés de nuestros próximos pediatras por las enfermedades respiratorias del niño.

Hemos de manifestar nuestro agradecimiento a AstraZeneca por el inmediato interés con que acogió nuestra idea, ya que su colaboración ha sido fundamental para la realización del curso.

Nicolás Cobos Barroso

Índice

Neumonía adquirida en la comunidad	1
<i>A. Escribano Montaner</i>	
Derrame pleural paraneumónico	21
<i>M. Navarro Merino, G. Pérez Pérez, L. Bardallo Cruzado, M.M. Romero Pérez</i>	
Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar	35
<i>C. Oliva Hernández</i>	
Bronquiolitis aguda	53
<i>E. González Pérez-Yarza, A. Bordoy Riera, I. Miner Canflanca, E. Oñate Vergara, O. Sardón Prado</i>	
Epidemiología del asma e historia natural	71
<i>G. García Hernández</i>	
Etiopatogenia del asma	79
<i>J.R. Villa Asensi</i>	
Diagnóstico del asma	91
<i>N. Cobos Barroso, A. Moreno Galdó, S. Gartner</i>	
Tratamiento del asma	103
<i>J. Sirvent Gómez</i>	
Fibrosis quística. Epidemiología, genética y fisiopatología de la enfermedad	131
<i>S. Liñán Cortés</i>	
Fibrosis quística. Métodos diagnósticos. Diagnóstico prenatal. Cribaje neonatal	143
<i>G. García Hernández</i>	

Fibrosis quística. Manifestaciones clínicas. Complicaciones más frecuentes	151
<i>M. Navarro Merino, L. Bardallo Cruzado, G. Pérez Pérez, M.M. Romero Pérez</i>	
Tratamiento de la fibrosis quística	167
<i>N. Cobos Barroso, S. Gartner, A. Moreno Galdó</i>	
Malformaciones broncopulmonares congénitas	177
<i>S. Liñán Cortés, J. Pérez Frías</i>	
Enfermedad pulmonar intersticial	195
<i>A. Escribano Montaner, J. Sirvent Gómez</i>	

Neumonía adquirida en la comunidad

A. Escribano Montaner

*Unidad de Neumología Infantil.
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia*

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las infecciones más frecuentes en la infancia. El uso universal de la vacuna conjugada frente a H. influenzae tipo b ha erradicado esta etiología en los niños de menor edad. Streptococcus pneumoniae es el patógeno bacteriano más común y el virus respiratorio sincitial el agente vírico más importante. El diagnóstico de neumonía se apoya habitualmente en criterios clínicos, siendo la taquipnea, el tiraje o la dificultad para alimentarse, signos típicos de esta enfermedad en el lactante. El diagnóstico etiológico es difícil y el porcentaje de resistencias de los patógenos más frecuentemente implicados, frente a los antibióticos de uso más común, muy alto en nuestro país. Factores que pueden ayudar a seleccionar los antibióticos más adecuados incluyen: conocimiento de los agentes etiológicos más frecuentes en cada edad y de su sensibilidad a los antibióticos, gravedad de la enfermedad, estado inmunitario y nutricional, uso previo de antibióticos, hospitalización y complicaciones. La amoxicilina oral es el fármaco de elección para una NAC típica, no complicada, pudiendo aumentar la dosis en lugares donde las resistencias son frecuentes. En pacientes hospitalizados, los antibióticos de elección por vía parenteral son penicilina, ampicilina, amoxicilina-clavulánico o cefuroxima. Los macrólidos no están indicados cuando se sospeche una etiología neumocócica, pero son los fármacos de elección en las neumonías atípicas.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), o neumonía comunitaria, se define como aquella que afecta a personas que conviven en la comunidad y no han sido hospitalizadas en los últimos siete días, o bien la que se presenta en un paciente en las primeras 48 horas de su ingreso en un centro hospitalario. Este término no se aplica a los pacientes inmunodeprimidos, aunque contraigan la enfermedad en un ambiente extrahospitalario, ya que su inmunodepresión los hace vulnerables a patógenos que muy raramente atacan al individuo sano⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía es una de las infecciones más frecuentes en la infancia. Su incidencia es difícil de establecer ya que, en la mayoría de los casos, se trata de un proceso benigno que puede ser tratado ambulatoriamente y no es de declaración obligatoria. Constituyen la principal causa de morbilidad respiratoria en el mundo, aunque es mucho más frecuente en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados; en ellos su incidencia es inversamente proporcional a la edad^(2,3), con 15-20 casos por 1.000 niños/año en los lactantes, 30-40/1.000 en los preescolares y 11-16/1.000 en los niños de 5 a 14 años de edad⁽⁴⁾.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de neumonías en la infancia se incluye: prematuridad, no recibir lactancia materna, malnutrición, bajo nivel socioeconómico, exposición pasiva al humo del tabaco, asistencia a guardería, existencia

de infecciones respiratorias recurrentes en el año anterior y antecedentes de episodios de sibilancias o de otitis medias^(5,6).

CLASIFICACIÓN

Las neumonías se clasifican en diversos tipos según las alteraciones histológicas y radiológicas que producen. Histológicamente se diferencian varios patrones morfológicos, aunque ninguno de ellos es absolutamente característico de una etiología determinada y lo más frecuente es la presencia de patrones mixtos^(3,7).

Neumonía lobar

Se caracteriza por la existencia de un infiltrado inflamatorio alveolar que se extiende a través de los poros de Köhn. Suele ser unilateral y progresa hasta detenerse en la proximidad de la pleura, aunque puede extenderse por vía linfática provocando un derrame pleural. En este caso, se incrementa todavía más el compromiso ventilatorio de la zona afectada, alterando localmente el gradiente ventilación-perfusión. Es el patrón característico de la neumonía neumocócica.

Bronconeumonía

Se caracteriza por la presencia de áreas de consolidación e inflamación que afectan a las pequeñas vías aéreas y a los bronquios principales. Suele ser múltiple y bilateral, y afecta preferentemente a los lóbulos inferiores.

En ambos casos existe una respuesta inflamatoria intraalveolar y suelen rela-

TABLA I. Etiología más frecuente según la edad del paciente

Neonato	1-3 meses	3 meses-5 años	> 5 años
Str. grupo B	Virus respiratorios	Virus respiratorios	<i>M. pneumoniae</i>
Varicela-herpes	Str. grupo B	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Citomegalovirus	<i>C. trachomatis</i>	<i>H. influenzae</i> b	<i>C. pneumoniae</i>
<i>E. coli</i>	Enterobacterias	<i>H. influenzae</i> NT	Virus
<i>L. monocytogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i> NT
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>Coxiella burnetti</i>
<i>C. trachomatis</i>	<i>M. catharralis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	
<i>S. aureus</i>		<i>S. aureus</i>	
		<i>M. tuberculosis</i>	

Adaptado de citas^(1,3,13).

cionarse con infecciones causadas por bacterias Gram (+) y Gram (-) aerobias.

Neumonía intersticial

Se diferencia de las anteriores en que, en ella, la inflamación suele confinarse al intersticio que rodea las paredes alveolares y las estructuras vasculares, sin afectar al alvéolo. Su extensión es variable y los patógenos que habitualmente la provocan son *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* sp, *Coxiella burnetti*, *Pneumocystis carinii*, y sobre todo, los virus. Se corresponde clínicamente con las llamadas neumonías atípicas.

ETIOLOGÍA

En la infancia la identificación del agente causal resulta difícil y limitada. En el niño es casi imposible obtener una muestra adecuada de esputo y el cultivo de secreciones nasofaríngeas no es útil, dado que la flora normal incluye las bacterias habitualmente responsables de la neumonía⁽⁸⁾. Esto explica que la mayor parte de los estudios sólo

alcancen el diagnóstico etiológico en el 40-60% de los casos^(9,10). Cuando se consigue, 1/3 están provocadas por virus, 1/3 son de origen bacteriano y otro 1/3 corresponden a infecciones mixtas⁽¹¹⁾.

Uno de los factores que permite predecir con mayor precisión la etiología de las NAC es la edad⁽³⁾. Durante los dos primeros años de vida los virus son los agentes más frecuentemente implicados. *S. pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común^(4,12-15), sobre todo en menores de 2 años pero, al contrario que los virus, mantiene estable su prevalencia a lo largo de los años⁽¹²⁾. Otras bacterias, como *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*, comienzan a adquirir importancia a partir de los 18 meses de edad, incrementándose desde entonces⁽¹⁶⁾. En la tabla I se exponen los agentes microbiológicos más frecuentes según la edad del paciente^(1,3,16).

Virus

Los principales virus causantes de neumonía en la infancia son virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, parainfluenza 1, 2 y 3, influenza A y B, adenovirus⁽¹⁶⁾.

De todos ellos, VRS es el más frecuente^(12,15,17), siendo responsable de más del 60% de las infecciones de las vías respiratorias bajas en los niños menores de 12 meses, según datos de un estudio de ámbito nacional realizado en nuestro país⁽¹⁸⁾.

Bacterias

Streptococcus pneumoniae

Es el agente bacteriano detectado con mayor frecuencia (hasta en el 37% de los casos)⁽¹²⁾, independientemente de la edad. Los serotipos más comunes por orden decreciente son el 14, 6, 19, 18, 9, 23, 7, 4, 1 y 15. La aparente reducción del 35% de los casos de neumonía asociada al uso de la vacuna antineumocócica conjugada puede proveer una clara estimación del papel de *S. pneumoniae* en la etiología de las neumonías infantiles en Europa y Estados Unidos⁽¹⁹⁾.

Haemophilus influenzae

Antes de la inclusión de la vacuna en el calendario, esta bacteria era tan frecuente como el neumococo, sobre todo en los menores de 5 años⁽²⁰⁾. En la actualidad su frecuencia ha disminuido mucho^(13,14) aunque, en algunas publicaciones, se describen *Haemophilus* no tipables como causa de neumonía⁽²¹⁾.

Mycoplasma pneumoniae

Es el principal agente causal de neumonía atípica en la infancia. En el estudio español antes citado, suponía el 60% de todas las infecciones respiratorias de vías bajas en niños de 5 a 14 años de edad⁽¹⁸⁾. Durante el primer año de vida es excepcional

pero, a partir de los 3 años, su frecuencia aumenta hasta tal punto de que, junto con el neumococo, es el agente etiológico más frecuente en los niños mayores^(14,15,17,21,22).

Chlamydia pneumoniae

Su incidencia global es del 3-6%^(12,14) pero es en los escolares y adolescentes donde ocasiona neumonía con mayor frecuencia (20-34%)^(13,15,23). En los menores de 4 años es rara, con una incidencia de sólo un 6%⁽¹³⁾.

Chlamydia trachomatis

En los lactantes pequeños (3 semanas-3 meses) produce el cuadro característico de “neumonía afebril del lactante” (tos seca intensa pertusoide, eosinofilia y un infiltrado difuso intersticio-alveolar en la radiografía de tórax), que va asociado frecuentemente a conjuntivitis⁽²⁴⁾.

Otras bacterias aisladas con menor frecuencia son:

Staphylococcus aureus

Aunque puede afectar a niños de cualquier edad, es más frecuente en los lactantes, en los que puede sobreinfectar una neumopatía previa por VRS o varicela. Se debe pensar en él ante una neumonía de rápida progresión, con derrame pleural o formación de neumatoceles.

Streptococcus pyogenes

Puede producir una infección grave como complicación de infecciones víricas previas, tales como varicela, sarampión o gripe. La fascitis necrotizante y la neumonía con empiema son dos formas comunes de presentación⁽³⁾.

Coxiella burnetti

Provoca una infección sistémica conocida como fiebre Q, en la que los síntomas respiratorios no son constantes y se manifiestan como una neumonía atípica. Es poco frecuente en niños y suele darse en ambientes rurales por contacto con animales ungulados (ovejas, cabras y ganado vacuno).

Mycobacterium tuberculosis

Sus manifestaciones clínicas pueden ser similares a los de una neumonía vírica o bacteriana⁽⁶⁾, por ello, hay que tenerlo presente, sobre todo en ambientes marginales o de bajo nivel socioeconómico, e investigar la posible existencia de contacto con un adulto afectado de tuberculosis pulmonar bacilífera.

Infecciones mixtas

Son bastante frecuentes, ya que cualquier bacteria puede asociarse a cualquier virus⁽¹⁵⁾, no es rara la asociación de dos virus o de dos bacterias⁽¹⁷⁾ y determinados patógenos, como *M. pneumoniae* o los virus respiratorios, pueden predisponer a una infección bacteriana secundaria⁽²⁵⁾. En las diversas series estudiadas se llega a objetivar coinfección en el 30-40% de los casos^(12,20), y en niños hasta un 10-30% de las neumonías neumocócicas se pueden asociar a *M. pneumoniae*⁽⁴⁾.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de la NAC es fundamentalmente clínico, por lo que una buena

anamnesis y exploración son la base en la que se apoyan las demás pruebas complementarias. Los síntomas son muy variables y dependen de la edad del niño, de su estado inmunitario y nutricional, del agente responsable y de la existencia o no de tratamientos previos. En ocasiones la neumonía puede presentarse en niños con buen aspecto general y con escasos síntomas.

Teniendo siempre en cuenta las peculiaridades propias de la edad (mayor sintomatología general en los lactantes: irritabilidad, insomnio, diarrea, vómitos, tos quintosa, etc.), los signos de trabajo respiratorio (quejido, aleteo nasal, tiraje costal) y especialmente la taquipnea, son los mejores predictores de la presencia de neumonía en un niño⁽²⁶⁾, siendo la edad el mejor indicador del agente etiológico de la misma⁽¹¹⁾.

La taquipnea es el signo clínico más fiable para diferenciar las infecciones de las vías respiratorias altas o bajas en los niños con fiebre y el que mejor predice la existencia de alteraciones radiológicas⁽²⁶⁾. Por eso algunos autores⁽²⁷⁾ aconsejan obviar el estudio radiológico en niños febriles, menores de 2 años, sin taquipnea. Palafox et al.⁽²⁸⁾, tras aplicar los criterios recomendados por la OMS⁽²⁹⁾ en niños que presentan tos y fiebre (Tabla II), concluyen que es el signo más útil para identificar neumonía en los niños de 3 meses a 5 años de edad, aunque con bajas sensibilidad y especificidad en los estadios tempranos de la enfermedad, si es lo único que se valora.

Los crepitantes son otro de los signos sugestivos de esta patología, con una sensibilidad de entre el 43 y el 76%⁽¹⁷⁾. La au-

TABLA II. Valores de corte para definir la taquipnea descritos por la OMS

<i>Lactantes < 2 meses</i>	<i>Lactantes 2-12 meses</i>	<i>Niños > 12 meses</i>
> 60 rpm	> 50 rpm	> 40 rpm

El registro de la frecuencia respiratoria debe realizarse durante un minuto completo. Adaptado de cita⁽²⁸⁾.

sencia combinada de taquipnea, crepitan-tes y áreas de hipoventilación excluyen, con una especificidad del 100%, la posibilidad de neumonía⁽³⁾.

En adultos se han propuesto unos criterios clínicos para clasificar las neumonías como típicas o bacterianas y atípicas (Tabla III)⁽³⁰⁾. En pediatría es frecuente que se solapen ambos tipos, pues ni la PCR, VSG, leucocitosis mayor de 15.000/mm³, ni el patrón radiológico, sirven para diferenciarlos certeramente. Sin embargo, la presencia de sintomatología extrarrespiratoria de comienzo gradual (pródromos catarrales, mialgias, artralgias, miringitis bullosa, citopenias periféricas, meningoencefalitis, tos coqueluchoide) orienta hacia una neumonía atípica.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Ningún hallazgo clínico aislado, o en combinación con otros, garantiza con seguridad la existencia de neumonía sin un examen radiológico que lo refuerce⁽³¹⁾. La radiografía simple de tórax permite confirmar la sospecha diagnóstica, orientar el tratamiento en función del patrón radiológico encontrado y de la edad del paciente, valorar la respuesta al mismo y detectar las posibles complicaciones. A pesar de ello, no debería practicarse de forma ru-

TABLA III. Criterios diagnósticos de neumonías típica y atípica

Neumonía típica o bacteriana

1. Fiebre alta, de presentación brusca
2. Dolor costal o equivalentes, como dolor abdominal o meningismo
3. Auscultación de condensación (hipoventilación focal, soplo tubárico)
4. Expectoración purulenta (en el niño tos muy húmeda)
5. Herpes labial
6. Radiografía de consolidación (especialmente con broncograma aéreo)
7. Leucocitosis con neutrofilia

Criterios diagnósticos: 3 de los 7

Neumonía atípica o no bacteriana

1. Buen estado general
2. Sin fiebre brusca $\leq 39,5$ °C
3. Sin auscultación de focalidad
4. Sin radiología de consolidación
5. Sin leucocitosis ni neutrofilia

Criterios diagnósticos: cumplir los 5

Adaptado de cita⁽³⁰⁾.

tinaria, ya que se ha demostrado que, cuando el diagnóstico clínico es correcto, su realización no influye en la respuesta terapéutica⁽³²⁾. Se podría prescindir de la misma siempre que se trate del primer episodio y afecte a niños previamente sanos con



Figura 1. Neumonía vírica: atrapamiento aéreo e infiltrados a nivel del lóbulo medio y lóbulo inferior izquierdo.



Figura 2. Neumonía redonda por neumococo. Patrón alveolar típico.

signos y/o síntomas claramente compatibles con este diagnóstico, que no estén gravemente enfermos, ni precisen medidas especiales (oxigenoterapia, hospitalización)^(3,33).

No existen datos radiológicos patognomónicos de una etiología concreta^(34,35) pues, aunque el patrón intersticial es propio de la etiología vírica (Figura 1) y el patrón alveolar más característico de la etiología bacteriana (Figura 2)^(3,36), el primero es también típico de *M. pneumoniae* y puede darlo *Chlamydia* sp. (Figura 3). Los distintos trabajos que tratan de correlacionar los hallazgos radiológicos con el agente causal ponen en duda la clásica distinción entre patrón bacteriano y vírico (Figura 4), por su escasa sensibilidad^(34,37). No obstante, la especificidad del patrón alveolar en la predicción de una neumonía bacteriana es elevada⁽³⁶⁾ y puede ser suficiente para indicar o descartar el tratamiento antibióti-



Figura 3. Neumonía por clamidia. Patrón intersticial bilateral con infiltrados perihiliares.

co⁽³¹⁾. Tampoco estaría indicada una radiografía de control tras el primer episodio de neumonía no complicada y con buena respuesta clínica al tratamiento⁽³⁸⁾. En los demás casos se recomienda un control a partir de las 4 semanas del primer estudio, si la evolución no obliga a realizarlo antes⁽³⁾.



Figura 4. Patrón de condensación basal izquierda por neumococo con derrame pleural asociado.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Las pruebas microbiológicas son útiles para confirmar la presencia de infección e identificar el agente causal de las neumonías. Sin embargo, la identificación del agente etiológico es excepcional en el medio comunitario y muy difícil en el medio hospitalario, donde la tasa de detección al comienzo del proceso, precisamente cuando más interesaría contar con esta información para decidir el tratamiento más adecuado, es menor del 10%^(9,17). Por ello, se recomienda reservar los tests microbiológicos para aquellas situaciones en las que sea importante identificar el agente causal^(33,39):

- Pacientes hospitalizados con formas moderadas o graves de enfermedad, o con mala evolución.
- Niños inmunodeprimidos o sometidos a tratamientos inmunosupresores.

- Brotes epidémicos, en domicilios o instituciones.

Las pruebas a efectuar en estos casos se deciden en función de la edad y tras considerar los posibles agentes causales, las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos y los factores epidemiológicos, sabiendo que el diagnóstico etiológico sólo es seguro cuando la detección del patógeno se efectúa en un líquido estéril (sangre o líquido pleural). La tabla IV recoge las principales técnicas disponibles para el diagnóstico de cada patógeno y el momento más rentable para su aplicación y en la tabla V se exponen las pruebas microbiológicas más apropiadas según el medio en que sea valorado el niño: atención primaria, servicio de urgencias o ingresado en el hospital^(1,3).

PRUEBAS ANALÍTICAS

Diversos estudios sobre NAC en la infancia^(33,40-42) llegan a la conclusión de que el recuento total y diferencial de leucocitos no es útil para conocer la etiología, ni siquiera combinando sus valores con otros marcadores inflamatorios o con los signos clínicos. Los reactantes de fase aguda no sirven para diferenciar la neumonía bacteriana de la vírica^(40,43,44), ni siquiera la PCR⁽⁴⁵⁾, cuyos valores elevados (≥ 60 mg/L)⁽⁴⁴⁾ se habían propuesto como sugestivos de neumonía bacteriana. La saturación de oxígeno es uno de los patrones más sensibles para valorar la gravedad de la neumonía⁽⁴⁶⁾.

TABLA IV. Diagnóstico microbiológico

	<i>Diagnóstico inmediato</i>	<i>Diagnóstico a corto plazo</i>	<i>Diagnóstico a largo plazo</i>
<i>S. pneumoniae</i>	Ag capsular (orina) PCR (suero)	Cultivos	Seroconversión
<i>H. influenzae</i>	Ag capsular (orina)	Cultivos	Seroconversión
<i>C. pneumoniae</i>	PCR (secr. respir.)	Serología (título IgM)	Seroconversión (30-45 días)
<i>C. trachomatis</i>	PCR (secr. respir.) Antígeno	Cultivos celulares (secr. respir.)	
<i>M. pneumoniae</i>	PCR (secr. respir.)	Serología (título IgM) (crioaglutininas)	Seroconversión (3-4 semanas)
<i>L. pneumophila</i>	Antígeno (orina) PCR (secr. respir.)	Serología (título IgM) Cultivos	Seroconversión (6-8 semanas)
Virus respiratorios	Antígenos	Aislamiento en cultivo (medios celulares)	Seroconversión (2-3 semanas)

TABLA V. Técnicas diagnósticas a realizar en cada medio

<i>Tests diagnósticos</i>	<i>A. Primaria</i>	<i>Urgencias</i>	<i>Hospital</i>
Hemocultivo	NR	+	++
Gram y cultivo de esputo (niños mayores)	NR	+	+
Cultivo secreciones nasofaríngeas	NR	NR	NR
Antígenos bacterianos	NR	+	++
Serología <i>M. pneumoniae</i>	NR	NR	+
Cultivo y antígenos virales	NR	NR	++
Serología vírica	NR	NR	++
Mantoux	+	+	+

NR: no recomendado; +: recomendado; ++: fuertemente recomendado. Adaptado de cita^(1,3).

RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

España se encuentra entre los países con mayor porcentaje de cepas de neumococos resistentes a antibióticos (penicilinas, ce-

falosporinas y macrólidos), fundamentalmente en las muestras procedentes de pacientes pediátricos⁽⁴⁷⁾, y con mayores tasas de cepas de *H. influenzae* productoras de β -lactamasas^(48,49). Por lo que respecta a estas últimas, tanto amoxicilina/clavulánico

como la mayoría de cefalosporinas de 2ª generación y las de 3ª y 4ª generación son estables frente a ellas y los nuevos macrólidos (claritromicina y azitromicina) se muestran eficaces frente a *H. influenzae*^(50,51), siendo azitromicina 2 a 8 veces más activa *in vitro* que la claritromicina⁽⁵¹⁾.

El neumococo, a pesar de su elevada resistencia a penicilina, sigue mostrando gran sensibilidad a la amoxicilina, que se considera el tratamiento oral de elección⁽⁴⁹⁾. Además, su resistencia a los betalactámicos puede subsanarse incrementando las dosis^(52,53), por lo que, en algunas circunstancias (zonas con una gran tasa de resistencias de alto grado, como sucede en España), se puede recurrir a esta medida, o al empleo de cefalosporinas de 2ª (cefuroxima) o 3ª generación (cefotaxima, ceftriaxona), por vía parenteral⁽⁵²⁾, cuando se trate de niños hospitalizados. En el caso de cepas altamente resistentes (CMI a penicilina y cefalosporinas de 3ª generación $\geq 4-8 \mu\text{g/mL}$) hay que considerar el empleo de vancomicina o meropenem⁽⁵⁴⁾. En nuestro medio, las altas tasas de resistencia del neumococo (30-60%) a los macrólidos (eritromicina, claritromicina o azitromicina, entre otros)⁽⁴⁸⁾ desaconsejan su uso para el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo^(50,55).

TRATAMIENTO

La dificultad que existe en la edad pediátrica para llegar al diagnóstico etiológico de la NAC y la ausencia de estudios bien diseñados que permitan determinar

con seguridad qué grupo de niños no precisa tratamiento antibiótico, obligan a utilizarlo en muchos casos, a pesar de que, como propone McCracken⁽³⁹⁾ y la Guía de la BTS⁽⁵⁶⁾, la administración de antibióticos podría evitarse en pacientes ambulatorios, con infección leve del tracto respiratorio inferior, en los que la infección vírica es lo más probable.

Idealmente el tratamiento antibiótico de las neumonías debería ser etiológico. Sin embargo, dado que el agente causal sólo puede conocerse en escasas ocasiones y casi nunca antes de las 48-72 horas del comienzo de la enfermedad, la antibioterapia inicial será habitualmente empírica, en base a los datos clínicos y analíticos, la radiología, el patrón epidemiológico local, las resistencias bacterianas, la situación vacunal y, sobre todo, la edad del niño, que es el mejor factor predictor de la etiología de estos procesos^(3,57). Otro de los factores a considerar en la elección del tratamiento es la gravedad de la enfermedad⁽⁵⁷⁾, ya que no es lo mismo tratar a un paciente ambulatorio, con enfermedad leve, en el que es posible cubrir sólo los agentes etiológicos más frecuentes y reevaluarlo a las 48-72 horas sin apenas riesgos, que a otro más grave que precisa hospitalización.

Dado que el mejor predictor de la etiología de la NAC en la infancia es la edad, se suelen plantear las pautas terapéuticas en función de ésta.

Primer mes de vida

Durante el primer mes de vida no suelen ser frecuentes las neumonías propiamente comunitarias. Predominan los pro-

TABLA VI. Tratamiento durante el primer mes de vida

Datos clínicos	Agentes más frecuentes	Actitud	Tratamiento
Neumonía generalmente afebril	<i>C. trachomatis</i> , <i>B. pertussis</i>	Ingreso hospitalario	Eritromicina iv (30-50 mg/kg/día, en 4 dosis) (administrar en más de 60 minutos por peligro de arritmia cardíaca)
Otra presentación clínica	<i>L. monocytogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , otras enterobacterias <i>S. aureus</i>	Ingreso hospitalario	Ampicilina iv (100-200 mg/kg/día, en 4 dosis) + aminoglucósido (amikacina: 15-30 mg/kg/día o gentamicina: 5-7,5 mg/kg/día, en 3 dosis) o ampicilina + cefotaxima iv* (100-200 mg/kg/día, en 3-4 dosis) Sospecha <i>S. aureus</i> . Añadir: vancomicina** (20-60 mg/kg/día, en 4 dosis) o teicoplanina** (8 mg/kg/día, doble el primer día, en 1 dosis)

*En general las cefalosporinas favorecen el kernicterus. La más usada en neonatos es la cefotaxima⁽⁵⁸⁾.
**Tras estudio microbiológico cambiar a cloxacilina, si el estafilococo es meticilin sensible, o suspenderla si no se precisa.

cesos sépticos con neumonía, debidos a la transmisión vertical de una infección materna. El tratamiento será, por tanto, igual al de la sepsis y deberá cubrir las bacterias más frecuentes del canal del parto: *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y otros Gram (-), enterococos, *Listeria monocytogenes* y *Chlamydia trachomatis* (Tabla VI). No se ha establecido el régimen terapéutico óptimo. En algunos casos se ha utilizado triple asociación (ampicilina, cefalosporinas de 3ª generación y aminoglucósidos)⁽⁵⁸⁾, pero la elección más recomendada es la doble asociación, de un aminoglucósido y ampicilina, o bien de cefotaxima y ampicilina^(1,59). La utilización de ampicilina junto a un aminoglucósido es más eficaz que la utilización de ampicilina sola en modelos animales de infección por *L. monocytogenes*, por lo que se recomienda en pacientes

graves en los que se sospeche esta infección, cubriendo así también los bacilos Gram (-). En los menos graves, inmunocompetentes, la ampicilina sola es eficaz frente a *L. monocytogenes*. Las cefalosporinas no son activas frente a este microorganismo, pero la combinación de cefotaxima y ampicilina ofrece cobertura frente a él, y amplía la de otros Gram (-)⁽⁶⁰⁾. Si se sospecha por la clínica *Chlamydia trachomatis*, el tratamiento debe incluir un macrólido⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. En el momento actual no existen datos sobre la seguridad de los nuevos macrólidos (claritromicina y azitromicina) en niños menores de 6 meses, por lo que no se recomienda su uso.

Lactantes de 1 a 3 meses

Todavía hay que considerar, aunque con menor frecuencia, los mismos micro-

TABLA VII. Tratamiento de la NAC en niños de 1 a 3 meses

Datos clínicos	Agentes más frecuentes	Gravedad	Actitud	Tratamiento
Neumonía generalmente afebril	<i>C. trachomatis</i> <i>B. pertussis</i>	Leve o moderada Grave	Ingreso hospital UCI	Eritromicina iv (30-50 mg/kg/día, en 4 dosis) (administrar en más de 60 minutos por peligro de arritmia cardíaca)
Otra presentación clínica	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , Otras enterobacterias, <i>S. aureus</i>	Leve o moderada Grave	Ingreso hospital UCI	Cefuroxima iv (150 mg/kg/día, en 3 dosis), o cefotaxima iv (150-200 mg/kg/día, en 3-4 dosis) + cloxacilina iv (100-150 mg/kg/día, en 4 dosis), si se sospecha <i>S. aureus</i> Cefotaxima iv (200 mg/kg/día, en 3-4 dosis)* Sospecha <i>S. aureus</i> . Añadir: vancomicina** (40-60 mg/kg/día, en 3-4 dosis) o teicoplanina** (< 2 meses: 1 ^{er} día 16 mg/kg/día, luego 8 mg/kg/día; > 2 meses: días 1 ^o -3 ^o : 10 mg/kg/día, luego 6 mg/kg/día, en 1 dosis)

*Algunos autores señalan la conveniencia de asociar un aminoglucósido con el fin de mejorar la actividad frente a los bacilos Gram (-). Sin embargo, dada la excelente actividad de las cefalosporinas de 3^a generación por vía iv y el potencial yatrógeno de los aminoglucósidos, esta medida parece innecesaria.

**Tras el resultado microbiológico, cambiar a cloxacilina si el estafilococo es meticilín sensible o suspenderlo si no se precisa.

organismos causales que en el grupo anterior (excepto *L. monocytogenes*)⁽⁶⁰⁾, cobrando mayor importancia los virus (VRS, adenovirus, parainfluenza) y otras bacterias como *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. El tratamiento debe ser siempre hospitalario, con cefuroxima o cefotaxima por vía intravenosa (Tabla VII). Se asociará cloxacilina si se sospecha *S. aureus*. Dos de los agentes más implicados en la neumonía a esta edad son sensibles a los macrólidos: *Chlamydia trachomatis*, que es uno de los más frecuentes, y *Bordetella pertussis* que, aunque no es muy común, provoca una enfermedad que puede ser muy grave⁽⁶¹⁾. La etiología por clamidia se debe sospechar ante una neumonía afe-

bril en un niño entre 2 semanas y 3 meses de edad, con tos como síntoma predominante.

Niños de 3 meses a 5 años

S. pneumoniae es la causa más frecuente de neumonía bacteriana en este grupo de edad, dado que casi todos los niños han sido vacunados frente a *H. influenzae*. Ya se ha comentado la aparente discrepancia entre las elevadas tasas de resistencia reflejadas en los estudios de vigilancia y la eficacia demostrada por la amoxicilina y otros β -lactámicos en el control de las infecciones por neumococo, por tanto debe seguir recomendándose su uso para el tratamiento de estas infecciones^(52,54,62) (Tabla VIII).

TABLA VIII. Tratamiento de la NAC en niños de 3 meses a 5 años

Actitud según gravedad	Datos clínicos	Agentes más frecuentes	Elección	Alternativo (sólo en casos muy seleccionados)
Régimen ambulatorio	Vacunado	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina oral (50-100 mg/kg/día, en 3-4 dosis)	Cefpodoxina proxetilo oral (10 mg/kg/día, en 2 dosis) o cefprozil oral (15-30 mg/kg/día, en 2 dosis) o ceftriaxona IM (50-100 mg/kg/día, en 1 dosis)
	No vacunado	<i>H. influenzae</i> y <i>S. pneumoniae</i>	Amoxi/clavulánico oral (50-100 mg/kg/día de amoxicilina y hasta 10 mg/kg/día de ac. clavulánico, en 3 dosis) o cefuroxima axetilo oral (30 mg/kg/día, en 2 dosis)	
Ingreso hospitalario	Vacunado	<i>S. pneumoniae</i>	Penicilina G iv (400 U/kg/día, en 4-6 dosis) o amoxicilina oral (50-100 mg/kg/día, en 3 dosis) o ampicilina iv (200-300 mg/kg/día, en 4 dosis)	
	No vacunado	<i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i>	Amoxi/clavulánico iv (concentración 10:1→100-200 mg/kg/día, en 4 dosis) o cefuroxima iv (150 mg/kg/día, en 3 dosis)	Cefotaxima iv (150-200 mg/kg/día, en 3-4 dosis) o ceftriaxona iv (50-100 mg/kg/día, en 1 dosis)
	Sospecha	<i>S. aureus</i>	Añadir cloxacilina iv (100-200 mg/kg/día, en 4 dosis)	Vancomicina iv (40-60 mg/kg/día, en 4 dosis) o teicoplanina iv o im (días 1°-3°: 10 mg/kg/día, luego 6 mg/kg/día, en 1 dosis)
UCI		Además <i>M. pneumoniae</i> y <i>C. pneumoniae</i>	Cefotaxima iv (200 mg/kg/día, en 3-4 dosis) o ceftriaxona iv (100 mg/kg/día, en 1 dosis) + eritromicina iv (30-50 mg/kg/día, en 4 dosis) (administrar en más de 60 minutos por peligro de arritmia cardíaca) o claritromicina iv (15 mg/kg/día, en 2 dosis)	
		Sospecha <i>S. aureus</i> o mala evolución	Añadir: vancomicina iv (40-60 mg/kg/día, en 4 dosis) o teicoplanina iv (días 1°-3°: 10 mg/kg/día, luego 6 mg/kg/día, en 1 dosis)	

En los pacientes ambulatorios la amoxicilina oral es el tratamiento de elección. Cuando interese cubrir también *H. influenzae*, se deberán emplear fármacos inhibidores de las β -lactamasas como amoxicilina-clavulánico, o cefalosporinas de segunda o tercera generación. Ceftriaxona, a dosis de 50-100 mg/kg intramuscular, una vez al día, es una alternativa cuando existen problemas de tolerancia o cumplimiento⁽⁶³⁾. En pacientes hospitalizados, los antibióticos de elección por vía parenteral son penicilina, ampicilina, amoxicilina-clavulánico o cefuroxima, en función de los microorganismos a cubrir. En caso de sospechar *S. aureus* se recomienda emplear cloxacilina (Tabla VIII).

Niños mayores de 5 años (6-18 años)

En esta edad los agentes etiológicos más frecuentes son: *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, virus respiratorios, *M. tuberculosis*, *C. burnetti* y *Legionella pneumophila*. El tratamiento recomendado varía ampliamente en función de la zona geográfica estudiada. En muchos países se indican los macrólidos como fármacos de primera elección ya que, en ellos, cubren todos los microorganismos citados^(3,17). En España, el 30 a 60% de los neumococos son altamente resistentes a los macrólidos^(50,64) y, como ya se ha comentado, esta resistencia no se evita incrementando sus dosis; por ello no están indicados cuando se sospeche una etiología neumocócica⁽⁵⁵⁾. En estos casos es más prudente utilizar penicilinas o cefalosporinas a dosis elevadas (Tabla IX), exceptuando las de 1ª generación y la ceftazidima⁽¹⁷⁾.

En el tratamiento ambulatorio de las neumonías atípicas, los nuevos macrólidos, claritromicina y azitromicina, son tan eficaces como la eritromicina^(65,66), tienen una dosificación más cómoda, menores efectos adversos⁽⁶⁷⁾ y alcanzan mayores concentraciones en el parénquima pulmonar.

Duración de la antibioticoterapia

Para las neumonías no complicadas, si no se conoce la etiología, el tratamiento debe ser de 7 días, mientras que para las formas graves se recomienda mantener la antibioticoterapia parenteral al menos 3 días después de haber apreciado mejoría clínica. Actualmente se propugna la denominada *terapia secuencial*, es decir, el paso precoz de la vía parenteral a la oral, ya que reduce la estancia hospitalaria, las complicaciones y el gasto de la enfermedad con la misma eficacia terapéutica^(3,68,69).

Para las neumonías de etiología conocida se recomienda la duración descrita en la tabla X⁽¹⁾.

MEDIDAS GENERALES

En los niños con neumonía se debe asegurar una correcta oxigenación e hidratación y se recomienda reposo relativo, tratamiento sintomático de la fiebre y fraccionamiento de las tomas o dieta absoluta, en función de la gravedad del caso. La fisioterapia respiratoria no está indicada en las neumonías no complicadas⁽⁵⁶⁾ y la tos no se debe tratar, salvo en aquellos casos de tos irritativa que interfiera con el sueño⁽⁷⁰⁾.

TABLA IX. Tratamiento de la NAC en niños mayores de 5 años (6-18 años)

Actitud según gravedad	Datos clínicos	Agentes más frecuentes	Elección	Alternativos
Régimen ambulatorio	Neumonía típica	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina oral (50-100 mg/kg/día, en 3-4 dosis)	Cefuroxima axetilo oral (30 mg/kg/día) Sólo en casos muy seleccionados: Cefpodoxina proxetilo oral (10 mg/kg/día, en 2 dosis) o cefprozil oral (15-30 mg/kg/día, en 2 dosis) o ceftriaxona im (50-100 mg/kg/día, en 1 dosis)
	Neumonía atípica	<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Azitromicina oral (10 mg/kg/día, en 1 dosis, 3 días) o claritromicina oral (15 mg/kg/día, en 2 dosis)	
	No clasific.	Cualquiera de los anteriores	Amoxicilina oral (40-50 mg/kg/día, en 3 dosis) + azitromicina oral (10 mg/kg/día, en 1 dosis, 3 días)* o claritromicina oral (15 mg/kg/día, en 2 dosis)	Cefuroxima axetilo oral (30 mg/kg/día) + azitromicina oral (10 mg/kg/día, en 1 dosis, 3 días)* o claritromicina oral (15 mg/kg/día, en 2 dosis)
Ingreso hospital	Neumonía típica	<i>S. pneumoniae</i>	Penicilina G iv (400 U/kg/día, en 4-6 dosis) o ampicilina iv (200-300 mg/kg/día, en 4 dosis)	Cefuroxima iv (150 mg/kg/día, en 3 dosis)
	Neumonía atípica	<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Eritromicina iv (40 mg/kg/día, en 4 dosis) o claritromicina iv (15 mg/kg/día, en 2 dosis) o azitromicina oral (10 mg/kg/día, en 1 dosis, 3 días)*	
	No clasific.	Cualquiera de los anteriores	Penicilina G iv (400 U/kg/día, en 4-6 dosis) o ampicilina iv (200-300 mg/kg/día, en 4 dosis) + eritromicina iv (40 mg/kg/día, en 4 dosis) o claritromicina iv (15 mg/kg/día, en 2 dosis)	Cefuroxima iv (150 mg/kg/día, en 3 dosis) + macrólido (iv)
UCI			Cefotaxima iv (200 mg/kg/día, en 1 dosis) o ceftriaxona (100 mg/kg/día) + claritromicina iv (15 mg/kg/día, en 2 dosis)	

*Alternativa: 10 mg/kg, primer día, 5 mg/kg/día los 4 días restantes.

TABLA X. Duración de la antibioticoterapia

Microorganismo	Duración (días)
<i>S. pneumoniae</i>	7-10
<i>M. pneumoniae</i> y <i>C. pneumoniae</i>	14-21 (azitromicina 5 días)
<i>S. aureus</i>	> 21
<i>C. trachomatis</i>	14-21
<i>H. influenzae</i>	7-10

CONTROL EVOLUTIVO Y CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

Una vez establecida la hipótesis diagnóstica de neumonía debe considerarse si el niño necesita, o no, hospitalización. Existen recomendaciones^(1,3,46,71) que pueden servir de guía, aunque la decisión última de ingresar, o no, al niño debe valorarse de forma individualizada, teniendo en cuenta todo el proceso en su conjunto. Los criterios a contemplar son los siguientes: edad inferior a 6 meses⁽³⁾ (aunque algunos autores incluyen hasta los 12 meses^(1,71)), intolerancia oral/digestiva que obligue a un tratamiento parenteral, enfermedades subyacentes (displasia broncopulmonar, fibrosis quística, malnutrición, inmunodeficiencia, síndrome de Down...), sospecha de sepsis o deshidratación, disfunción pulmonar significativa (requerimiento de oxígeno, distrés respi-

ratorio), signos de gravedad (inestabilidad hemodinámica, afectación de la conciencia, convulsiones), complicaciones pulmonares (derrame pleural, neumatocele, absceso, neumotórax), falta de respuesta al tratamiento empírico (48 horas), problema social familiar (drogadicción, incapacidad para el cuidado del niño...) y falta de seguridad en el cumplimiento del tratamiento.

En cualquier caso, tras el diagnóstico de neumonía debe efectuarse una nueva valoración clínica a las 48-72 horas: si la evolución no es favorable (persistencia de la fiebre, empeoramiento del estado general, presencia de disnea, etc.), debería realizarse una nueva radiografía de tórax y otros estudios complementarios (hemograma, VSG, PCR, hemocultivo, detección de antígenos virales, serología, test de tuberculina, fibrobroncoscopia, lavado broncoalveolar, TC, etc.) con el fin de conocer la etiología del proceso, valorar la existencia de complicaciones y replantear el tratamiento, sustituyendo o añadiendo un nuevo antibiótico. Si, por el contrario, el niño mejora, se puede plantear el alta hospitalaria si existe buena tolerancia oral, posibilidad de completar el tratamiento antibiótico en su domicilio y aceptación y comprensión, por parte de la familia, del tratamiento prescrito y de los planes de seguimiento⁽⁷²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo "Neumonías" de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de tratamiento de las neumonías en la infancia. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 189-95.
2. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 977-88.
3. Jadavji T, Law B, Lebel M, Kennedy W, Gold R, Wang E. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Can Med Assoc J* 1997; 156 (Suppl): S703-11.
4. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-91.
5. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Heinonen K. Risk factors for community-acquired pneumonia in children: a population-based case-control study. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 281-5.
6. Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999; 103: E28.
7. Baltimore RS. Pneumonia. En: Jenson HB, Baltimore RS, editores. *Pediatric Infectious Diseases. Principles and Practice*. Norwalk: Appleton and Langue; 1995. p. 983-1027.
8. McIntosh K. Community-Acquired Pneumonia in Children. *New Engl J Med* 2002; 346: 429-37.
9. Pérez G, Navarro M. Manejo de las neumonías de la comunidad. *An Esp Pediatr* 1999; 50 (Suppl 123): 17-24.
10. Brines J, Escribano A, Sánchez C, Úbeda MI, Peris M, Borrás R. Etiology of pneumonia in hospitalized infants and children based on bacterial and viral study. The 11th Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases. National Public Health Institute. Helsinki, 1993; 37.
11. Sinaniotis CA. Community-Acquired pneumonia: diagnosis and treatment. *Pediatr Pulmonol* 1999; S18: 144-5.
12. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-8.
13. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Laurila A, Jokinen C, Kleemola M, Saiku P. Chlamydia pneumoniae is an important cause of community-acquired pneumonia in school-aged children: serological results of a prospective population-based study. *Scand J Infect Dis J* 1999; 31: 255-9.
14. Wubbel L, Muñoz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 98-104.
15. McCracken Jr. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 373-7.
16. Gendrel D, Raymond J, Moulin F, Íñiguez JL, Ravilly S, Lebon P, et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 388-91.
17. Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood community-acquired pneumonia. *Sem Respir Infect* 1999; 14: 163-72.
18. Téllez A, Pérez-Breña P, Fernández MV, León P, Anda P, Nájera R. Acute respiratory disease in Spain: seven years of experience. *Rew Infect Dis* 1990; 12: 745-53.
19. Shinefield HR, Black S. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 394-7.

20. Ginsburg CM, Howard JB, Nelson JD. Report of 65 cases of *Haemophilus influenzae* type b pneumonia. *Pediatrics* 1979; 64: 283-7.
21. Marguet C, Bocquel N, Mallet E. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children. Current data. *Arch Pediatr* 1998; 5 (Suppl 1): 9s-13s.
22. Esposito S, Blasi F, Bellini F, Allegra L, Principi N, Mowgli Study Group. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 241-5.
23. Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae* and the lung. *Eur Respir J* 2000; 16: 1001-7.
24. Darville T. Chlamydia. *Pediatr Rev* 1998; 19: 85-91.
25. Toikka P, Juven T, Virkki R, Leinonen M, Mertsola J, Ruuskanen O. *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection in community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2000; 83: 413-4.
26. Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998; 279: 308-13.
27. Taylor JA, del Beccaro M, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Ped Adolesc Med* 1995; 149: 283-7.
28. Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Muñoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000; 82: 41-5.
29. Programme for the control of acute respiratory infections. Case management of acute respiratory infections in children in developing countries. Report of a working group meeting. Geneva: World Health Organisation; 1984. WHO/RSD/85.15.
30. Del Castillo Martín, García Miguel MJ, García S. Manejo racional de la neumonía aguda de la comunidad. *An Esp Ped* 1999; 51: 609-16.
31. Donnelly LF. Maximizing the usefulness of imaging in children with community-acquired pneumonia. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 505-12.
32. Swingler G, Hussey G, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351: 404-8.
33. Correa AG. Diagnostic approach to pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 131-8.
34. Millán A, Escorihuela R, Gadea I, Gómez P, Leal A, Soriano F. Utilidad de los estudios etiológicos en pacientes pediátricos hospitalizados por neumonía. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 493-8.
35. Swingler JH. Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 627-33.
36. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-41.
37. Bettenay F, de Campo J, McCrossin D. Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatr Radiol* 1988; 18: 453-4.
38. Gibson NA, Hollman AS, Paton JY. Value of radiological follow up of childhood pneumonia. *BMJ* 1993; 307: 1117.
39. McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 924-8.
40. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnostic of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 484-90.
41. Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acqui-

- red pneumonia-a prospective UK study. Arch Dis Child 2000; 83: 408-12.
42. Clements H, Stephenson T, Gabriel V, Harrison T, Millar M, Smyth A, et al. Rationalised prescribing for community acquired pneumonia: a closed loop audit. Arch Dis Child 2000; 83: 320-4.
 43. Lepage P. Are radiological and biological investigations useful for antibiotic treatment of pediatric community acquired pneumonia? Pediatr Pulmonol 1997; 16: 43-4.
 44. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. Eur Respir J 1997; 10: 1125-9.
 45. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and aetiology of community-acquired pneumonia in children in healthcare settings. Scand J Infect Dis 2000; 32: 399-402.
 46. Götz M, Ponhold W. Pneumonia in children. Eur Respir Mon 1997; 3: 226-62.
 47. García de Lomas J, López M, Gimeno C y Grupo Español para la Vigilancia de los Patógenos Respiratorios (GEVIPAR). Sensibilidad de los patógenos respiratorios de la Comunidad en España: Resultados del estudio SAUCE. An Esp Pediatr 2002; 56: 9-12.
 48. Marco F, García de Lomas J, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Fernández-Mazarrasa C. Antimicrobial susceptibility of 1,730 *Haemophilus influenzae* respiratory isolates in Spain in 1998-1999. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3226-8.
 49. Oteo J, Alós JI, Gómez-Garcés JL. Sensibilidad *in vitro* actual de los patógenos respiratorios bacterianos más frecuentes: implicaciones clínicas. Med Clin (Bar) 2001; 116: 541-9.
 50. Alós JI, Oteo J, Aracil B, Gómez-Garcés JL. Comparative *in vitro* study of the activity of moxifloxacin and other antibiotics against 150 strains of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and against 110 strains of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolated in 1999-2000 in Spain. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 145-8.
 51. Perea EJ. Actividad de los macrólidos sobre *Haemophilus influenzae*: una revisión crítica. Med Clin (Barc) 1998; 110 (Suppl 1): 60-4.
 52. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 885-90.
 53. Bradley JS, Kaplan SL, Klugman KP, Leggadro R. Consensus: management of infections in children caused by *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 1037-41.
 54. Manresa F, Dorca J. Microbial etiology and bacterial resistance. Sem Respir Infect 1999; 14: 115-27.
 55. Garau J. Impacto de la resistencia a los macrólidos en la infección neumocócica. An Esp Pediatr 2002; 56: 58-62.
 56. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in childhood. Thorax 2002; 57 (Suppl 1): 11-24.
 57. Nelson JD. Community-acquired pneumonia in children: guidelines for treatment. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 251-3.
 58. Albertini M. Neonatal pneumonia. Arch Pediatr 1998; 5 (Suppl 1): 57s-61s.
 59. Cloherty JP, Stark AR. Manual of neonatal care. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
 60. Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría. Red Book. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas, ed 25ª (Edición española). Barcelona: Medical Trends; 2001.
 61. Davies HD, Matlow A, Petric M, Glazier R, Wang EE. Prospective comparative study of viral, bacterial and atypical organisms identified in pneumonia and bronchiolitis in hospitalized Canadian infants. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 371-5.

62. Klugman KP, Feldman C. The clinical relevance of antibiotic resistance in the management of pneumococcal pneumonia. *Clin Pulm Med* 1997; 4: 190-3.
63. Harris JA. Antimicrobial therapy of pneumonia in infants and children. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 139-47.
64. Baquero F, García-Rodríguez JA, García DL, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-9.
65. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassell GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 471-7.
66. Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, Cassell GH, Hammerschlag MR. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 865-71.
67. Roord JJ, Wolf BH, Gossens MM, Kimpen JL. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-day course of azithromycin and a 10-day course of erythromycin in children with community-acquired acute lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2765-8.
68. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KE, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 709-15.
69. Olivier C. Clinical use of cefuroxime in paediatric community-acquired pneumonia. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 331-43.
70. Dubus JC. Non-antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in children. *Arch Pediatr* 1998; 5 (Suppl 1): 62s-66s.
71. Fayon M, Sarlangue J, Llanas B, Demarquez JL. Pneumopathies communautaires graves chez l'enfant non immunodéprimé. *Arch Pediatr* 1998; 5 (Suppl 1): 49s-56s.
72. Community Acquired Pneumonia Team 1999-2000 of Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, OH). Evidence-based clinical practice guideline of community-acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. *Children's Hospital Medical. www.cincinnatichildrens.org; 2000.*

Derrame pleural paraneumónico

M. Navarro Merino, G. Pérez Pérez, L. Bardallo Cruzado,
M.M. Romero Pérez

*Sección de Neumología Infantil.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

RESUMEN

La causa más frecuente de derrame pleural en los niños son las neumonías, estimándose que un 40% de las neumonías que requieren hospitalización presentan derrame pleural. Actualmente el germen aislado con mayor frecuencia es Streptococcus pneumoniae.

El tratamiento se basará en el empleo adecuado y precoz de los antibióticos así como en el manejo de las técnicas de imagen, toracocentesis, drenaje pleural, fibrinolíticos, toracoscopia y toracotomía.

El drenaje pleural estará indicado siempre que exista presencia de pus en el espacio pleural, tinción de Gram del líquido pleural positiva, glucosa en el líquido pleural < 50 mg/dL, pH del líquido pleural < 7, presencia de bandas o tabiques en el espacio pleural por ecografía.

Los fibrinolíticos intrapleurales disminuirán la necesidad de tratamiento quirúrgico y acortarán el tiempo de evolución del derrame.

El desbridamiento por toracoscopia será necesario cuando existan tabicaciones y adherencias pleurales (fase fibrinopurulenta).

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural es la acumulación de líquido en el espacio pleural⁽¹⁾ y las neumonías son una de las causas más frecuentes de derrame pleural en la infancia, estimándose que alrededor de un 40% de las neumonías que precisan hospitalización en niños presentan derrame pleural; de ellas, un 1-2% se complican con acúmulo de material purulento en la cavidad pleural^(2,3).

El término “derrame pleural paraneumónico” se refiere a cualquier derrame asociado a infección pulmonar, siendo las neumonías bacterianas la causa más frecuente de ello. También pueden ir asociadas a abscesos pulmonares y bronquiectasias.

En este capítulo se trata del manejo de los derrames paraneumónicos siguiendo, sobre todo, las recomendaciones del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica⁽⁴⁾.

ANATOMOFISIOLOGÍA DE LA PLEURA

La pleura es una fina membrana que recubre el pulmón, mediastino, diafragma y pared costal, de forma separada en cada hemitórax. Clásicamente se establece la distinción entre pleura parietal y pleura visceral, pero en realidad se trata de una membrana continua; la transición entre ambas se encuentra en el hilio. La pleura parietal se puede considerar subdividida en zona costal, diafragmática y mediastínica, que presentan distintas características clínicas en cuanto a la forma en que son afectadas, sobre todo por la influencia de los órganos próximos a ellas.

Desde el punto de vista histológico, está constituida por una capa mesotelial y una o más capas fibroelásticas. La capa mesotelial no sólo hace función de revestimiento sino que tiene una amplia actividad metabólica en relación con el pulmón vecino, pudiendo producir proteínas, fundamentalmente colágeno y elastina.

La vascularización pleural procede íntegramente de la circulación sistémica, tanto en la pleura parietal como en la visceral, y el líquido que se produce en la pleura se reabsorbe a través de la circulación linfática, desarrollada sobre todo en la mitad inferior de la pleura parietal.

En cuanto a la inervación, sólo las zonas costal y diafragmática de la pleura parietal reciben nervios sensitivos, por lo que son las únicas capaces de provocar dolor cuando se hallan afectadas o irritadas por cualquier estímulo. El dolor de la zona externa del diafragma se irradia hacia la zona costal y el de la zona interna se irradia hacia el hombro a través del nervio frénico.

Las dos capas pleurales actúan como membranas semipermeables, de forma que las pequeñas moléculas, como la glucosa, tienen paso libre al espacio pleural, mientras que las macromoléculas, como la albúmina, lo tienen impedido. De este modo, las concentraciones pleurales de glucosa son similares a las del plasma y la concentración de proteínas será mucho menor en el líquido pleural que en el plasma. El líquido pleural es un ultrafiltrado plasmático procedente de ambas hojas pleurales y su volumen no supera los 5-15 mL en el adulto sin patología. Su reabsorción se realiza vía linfática, en su mayor parte a través de la

pleura parietal, con un flujo de intercambio diario de sólo unos pocos mililitros al día⁽⁴⁾.

¿CÓMO SE PRODUCE EL DERRAME PLEURAL?

El derrame pleural se produce cuando hay un desbalance entre la producción y la reabsorción del líquido pleural, pudiendo existir varios mecanismos para ello⁽⁵⁾: aumento de las presiones hidrostáticas, descenso de la presión oncótica del plasma, aumento de la permeabilidad en la circulación pleural, alteraciones del drenaje linfático, movimiento de fluido desde el peritoneo.

Según el mecanismo de producción se clasifica en trasudado o un exudado, como se comenta más adelante.

EVOLUCIÓN NATURAL DE LOS DERRAMES PLEURALES

Los derrames pleurales paraneumónicos y los empiemas suelen evolucionar de acuerdo con los siguientes estadios⁽⁶⁾.

Fase de pleuritis seca

La inflamación del parénquima pulmonar se extiende a la pleura adyacente y produce una reacción pleurítica local, sin derrame. Esta fase va asociada a dolor torácico pleurítico y a la auscultación de un roce pleural.

Fase exudativa

Debido al aumento de la permeabilidad de los capilares de la pleura visceral,

pasa líquido desde el espacio intersticial al espacio pleural. Las características del líquido son: claro, estéril, escasas células con predominio de neutrófilos ($< 10.000/\text{mL}$), pH normal ($> 7,3$), lacticodehidrogenasa (LDH) descendida ($< 1.000 \text{ UI/L}$) y valores normales de glucosa ($> 60 \text{ mg/dL}$).

Fase fibropurulenta

Se debe al paso de bacterias al líquido pleural desde el proceso neumónico contiguo. Se desarrolla con rapidez si no se ha instaurado el tratamiento antibiótico adecuado y se acumula gran cantidad de líquido pleural con grandes cantidades de leucocitos polimorfonucleares, bacterias y detritus celulares. Aparecen depósitos de fibrina cubriendo las dos capas pleurales y a veces se producen tabicamientos y membranas; éstas pueden evitar la progresión del empiema, pero dificultan el drenaje. El líquido se caracterizará por: pH $< 7,2$, glucosa $< 50 \text{ mg/dL}$ y LDH $> 1.000 \text{ UI/L}$.

Fase organizativa

Crecen fibroblastos en el exudado a partir de las superficies de ambas pleuras y la fibrina se transforma en tejido grueso y no elástico, que provocará una retracción pulmonar desde el punto de vista funcional.

ETIOLOGÍA

A partir de los cultivos de líquido pleural o de la sangre se puede aislar el germen en un 40-75% de los derrames en niños⁽²⁾.

En nuestro medio las bacterias aisladas con más frecuencia en el empiema pleural

en niños son el *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*⁽⁷⁾. Otras causas infecciosas del derrame pleural son los virus (adenovirus, *influenzae*, *parainfluenzae*), *Mycoplasma pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*. Los bacilos gram-negativos son menos frecuentes que en los adultos.

En una revisión de 29 neumonías neumocócicas en niños, el 29% tenían derrame pleural, teniendo características de empiema el 13,8% de los pacientes. Se aisló el neumococo en el 67% de los casos en que se realizó toracocentesis⁽⁸⁾. En otra serie de 64 derrames pleurales complicados, se aisló un agente bacteriano en 26 casos, de los que 23 correspondían a *S. pneumoniae*⁽⁹⁾.

Al ser la neumonía neumocócica la neumonía bacteriana más frecuente en la infancia, es también la primera causa de empiema⁽¹⁰⁾.

Hay otros gérmenes como *Staphylococcus aureus* y anaerobios que, aunque son menos frecuentes, tienen más facilidad para producir derrames, por lo que son responsables de una mayor proporción de empiemas comparados con el pequeño número de neumonías que producen⁽³⁾.

En las neumonías por *Mycoplasma pneumoniae* se observan derrames en el 5-20% de los casos, pero suelen ser pequeños⁽¹¹⁾.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del derrame pleural paraneumónico son las mismas que las de la neumonía (fiebre, tos, dolor torácico, taquipnea). Hay que sospechar la

presencia de un derrame paraneumónico si la fiebre persiste más de 48 horas después de haber iniciado el tratamiento antibiótico de una neumonía, aunque el diagnóstico debería establecerse en el momento de la evaluación inicial del paciente. Si el derrame es importante puede aparecer disnea de esfuerzo o de reposo y signos de dificultad respiratoria.

DIAGNÓSTICO

Como la clínica no es específica, el diagnóstico se confirmará por técnicas de imagen.

Radiografía de tórax

La radiografía anteroposterior de tórax en bipedestación no es muy sensible para detectar pequeñas cantidades de líquido pleural, siendo la obliteración del seno costofrénico el signo más precoz de derrame.

Si el derrame es moderado, el aspecto característico es el de una opacificación en la base pulmonar ocupando el seno costofrénico y borrando el diafragma; dicha opacificación suele tener forma cónica, con la parte más alta en la pared lateral del tórax. En caso de derrames grandes, se produce ensanchamiento de los espacios intercostales y desplazamiento mediastínico (Figuras 1 a 3).

Cuando existe duda con la radiografía simple de tórax, nos puede ser de gran ayuda la radiografía en decúbito lateral sobre el lado afectado. Si la distancia entre el interior de la pared torácica y la zona inferior del pulmón es menor de 10 mm pue-



Figura 1. Derrame pleural izquierdo. Organización parcial. Lesión parenquimatosa en lóbulo inferior izquierdo (broncograma aéreo).



Figura 2. Derrame pleural izquierdo con organización.



Figura 3. Opacidad completa del hemitórax izquierdo por derrame pleural masivo. Desplazamiento contralateral de tráquea y bronquios.

de asumirse que el derrame es poco significativo y no estará indicada la toracocentesis diagnóstica.

Ecografía torácica

Actualmente es la exploración más útil para el manejo de los derrames pleurales paraneumónicos, ya que nos ayudará a:

- Localizar el sitio adecuado para realizar la toracocentesis o colocación de drenaje torácico.
- Identificar tabicaciones del líquido pleural.
- Diferenciar entre líquido pleural y engrosamiento pleural.

El aspecto ecogénico de los derrames paraneumónicos (Figura 4) se considera en la actualidad uno de los principales factores en que tiene que basarse la pauta terapéutica a seguir⁽¹²⁾.

Tomografía computarizada torácica

Es eficaz para demostrar alteraciones del parénquima pulmonar que están oscurecidas en la radiografía de tórax por el derrame pleural (Figura 5); es muy útil para diferenciar un empiema con colecciones hidroaéreas de un absceso pulmonar⁽¹³⁾. Aporta información sobre el efecto del derrame pleural en el pulmón, observándose con frecuencia atelectasias, sobre todo en el lóbulo inferior.

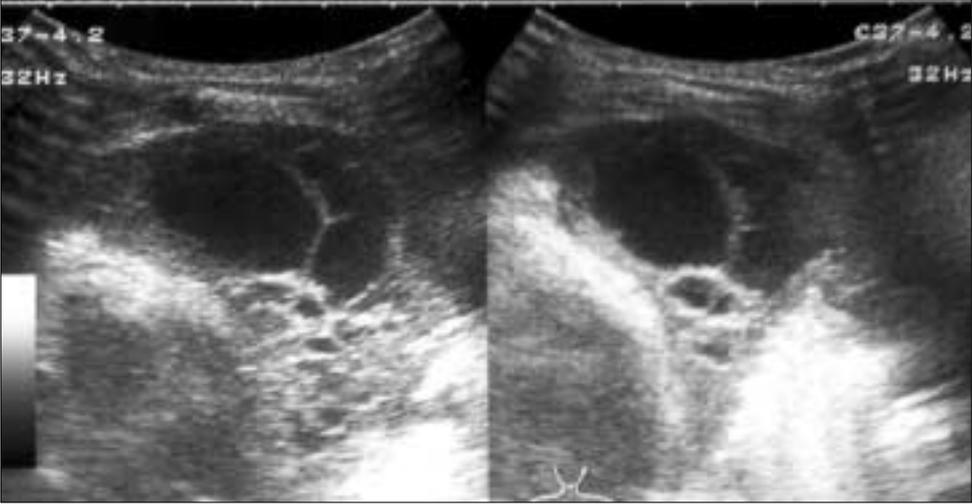


Figura 4. Ecografía de tórax: Derrame pleural izquierdo con múltiples tabicaciones por organización parcial del mismo.

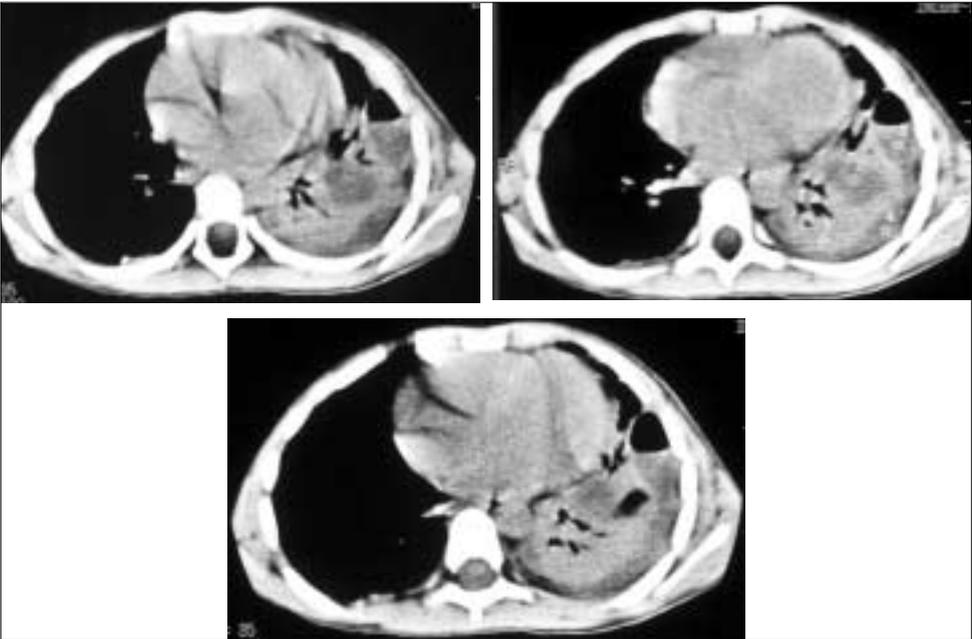


Figura 5. TC de tórax: Derrame pleural izquierdo organizado con condensación pulmonar acompañante (broncograma aéreo).

La TC no está indicada de forma sistemática en los pacientes con sospecha de enfermedad pleural.

TORACOCENTESIS

La toracocentesis es un pilar importante en el diagnóstico y el tratamiento del derrame pleural paraneumónico. Es una técnica que tiene escasas contraindicaciones y éstas suelen ser muy relativas ya que pueden corregirse (diátesis hemorrágica, ventilación mecánica con presiones elevadas, insuficiencia cardíaca).

En los niños debe realizarse en todos los derrames pleurales significativos.

Sobre la cantidad de líquido a extraer hay diversas opiniones. En general, se acepta extraer suficiente líquido para aliviar la disnea sin necesidad de vaciar el derrame completo ya que a veces se corre el peligro de provocar edema pulmonar unilateral o hipotensión si se evacúa un gran volumen de líquido pleural (al rellenarse de sangre los vasos sanguíneos del pulmón previamente colapsado)⁽¹⁴⁾.

Si el líquido es purulento, sí se debe extraer el mayor volumen posible, aunque se hará con la ayuda de un drenaje. El empiema tuberculoso constituye una excepción y no debe ser evacuado porque aumenta el riesgo de infección bacteriana.

La zona para realizar la toracocentesis estará en función de la localización del derrame, lo más declive posible. Una vez extraído el líquido se tomarán muestras para estudios citoquímicos (pH, glucosa, LDH, proteínas, recuento y fórmula celular, y se-

gún la clínica, amilasa, adenosindesaminasa, colesterol y triglicéridos) y microbiológicos (tinción de Gram y Zhiel, cultivos aerobios y anaerobios, Löwenstein y hongos).

Teniendo en cuenta el aspecto y los resultados citoquímicos, el primer paso para determinar la causa de un derrame será diferenciar si se trata de un exudado o un trasudado:

- Los **trasudados** son secundarios a enfermedades extrapulmonares y se producen por el desbalance entre las presiones hidrostáticas y oncóticas que permitirán la acumulación de líquido en el espacio pleural; este desbalance no altera la concentración de proteínas ni de LDH en el líquido pleural. Los trasudados pueden deberse a un incremento en la presión hidrostática capilar, como en la insuficiencia cardíaca congestiva (fallo ventricular izquierdo), a incapacidad de los linfáticos para drenar el fluido producido en el espacio pleural (fallo ventricular derecho), a disminución de la presión oncótica capilar (síndrome nefrótico), a disminución de la presión intrapleural (atelectasias) o a cualquier otra causa que altere el balance entre las distintas presiones que actúan en el espacio pleural.
- Los **exudados** están causados por incremento en la permeabilidad capilar lo que permite la llegada al espacio pleural de cantidades incrementadas de proteínas, LDH y otras sustancias. El aumento de la permeabilidad capilar puede estar causado por infección, neoplasia, colagenosis, afectación ab-

dominal, postoperatorio, drogas, traumatismos, lesiones esofágicas o del conducto torácico, etc.

Los criterios más utilizados para diferenciar un exudado de un trasudado siguen siendo los de Light, que se han mostrado eficaces para identificar una efusión como exudado en más del 95% de los casos si se cumple al menos uno de los siguientes parámetros; sería trasudado si no cumple ninguno de ellos:

- Relación concentración de proteínas en líquido pleural/proteínas en plasma > 0,5.
- Relación concentración LDH en líquido pleural/LDH en plasma > 0,6.
- Valor absoluto de LDH en líquido pleural superior a dos tercios de los máximos niveles considerados normales en el plasma (aunque dependerá de cada laboratorio, tiende a considerarse valor positivo para exudado > 1.000 U/L).

Si estas determinaciones son dudosas se recurrirá a la medición del colesterol, considerándose el punto de corte entre trasudado y exudado en 60 mg/dL.

La muestra de líquido debe obtenerse en condiciones de anaerobiosis; el pH hay que realizarlo de forma inmediata con la muestra en una jeringa heparinizada. Si no se puede realizar de forma inmediata se guardará la muestra en hielo.

El pH es el parámetro que tiene más precisión diagnóstica para los derrames paraneumónicos complicados^(15,16), en los que estarán descendidos, además del pH, la glucosa y habrá un aumento de LDH debido al aumento de actividad metabólica local de las células inflamatorias y las bacterias.

En las tablas I y II se exponen los parámetros diferenciales entre trasudados y exudados, y las características de los derrames paraneumónicos.

TRATAMIENTO

Para realizar un tratamiento adecuado de los derrames paraneumónicos es esencial diagnosticarlos en un estadio precoz que permita establecer el tratamiento adecuado y evite complicaciones.

La propuesta de clasificación hecha por Light⁽¹⁷⁾ constituye una buena aproximación al tratamiento de estos pacientes, tanto en la categorización del derrame paraneumónico como en la propuesta de calendario de tratamiento (Tabla III). Aunque este esquema se ha desarrollado para pacientes adultos y no se han realizado estudios equivalentes en la población pediátrica, proporciona un marco razonable de actuación que es seguido por muchos pediatras. Últimamente hay una tendencia al empleo precoz de la toracoscopia, basado en el aspecto ecográfico del derrame. En la figura 6 se representa el esquema propuesto recientemente por Grewal⁽¹⁸⁾.

Antibióticos

Hay que realizar tratamiento antibiótico intravenoso en todos los casos de derrame pleural, manteniéndolo al menos durante varios días después de haber cedido la fiebre y el drenaje de líquido pleural. Posteriormente se completará con antibióticos orales durante 1-2 semanas más.

TABLA I. Diagnóstico diferencial entre exudados y trasudados

	<i>Exudados</i>	<i>Trasudados</i>
Proteínas	≥ 3 g/dL	< 3 g/dL
Prot. pleurales/prot. plasma	> 0,5	≤ 0,5
Lacticodehidrogenasa (LDH)	> 200 U/L	< 200 U/L
LDH pleural/LDH sérica	≥ 0,6	< 0,6
pH	< 7,3	≥ 7,3
Glucosa	< 60 mg/dL	> 60 mg/dL
Colesterol	> 60 mg/dL	< 60 mg/dL
Leucocitos	> 1.000/μL	< 1.000/μL

TABLA II. Características bioquímicas de los derrames paraneumónicos

	<i>Simple</i>	<i>Complicado</i>	<i>Empiema</i>
pH	< 7,3	< 7,2	< 7,0
Leucocitos (μL)	> 10.000	> 10.000	> 15.000
Glucosa	< 60 mg/dL	< 40 mg/dL	< 40 mg/dL
Cultivo	Negativo	Positivo	Positivo
LDH	< 1.000 U/L	> 1.000 U/L	> 1.000 U/L

La respuesta al tratamiento se caracterizará por descenso gradual del número de leucocitos en sangre, de la frecuencia respiratoria y cardíaca, así como por una menor cantidad de líquido drenado y mejoría evidente de la auscultación con mejor entrada de aire a los pulmones.

La radiografía de tórax aislada no es útil para valorar la mejoría ya que la opacidad pleural puede persistir varias semanas después de haberse resuelto la infección y el derrame.

El tratamiento antibiótico se hará según la sospecha etiológica⁽¹⁹⁾, aunque en general el tratamiento empírico deberá incluir antibióticos efectivos frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. En los pacientes vacunados de forma com-

pleta frente a *Haemophilus influenzae* y en los que la tinción de Gram es negativa no se precisa cobertura contra este germen. Una **pauta empírica inicial** sería la combinación de cefotaxima (200 mg/kg/día) o ceftriaxona (100 mg/kg/día) con clindamicina (40 mg/kg/día) o vancomicina (40 mg/kg/día). Como alternativa se podría utilizar amoxicilina-clavulánico (100 mg/kg/día de amoxicilina). Si hay evidencia de *S. pneumoniae* el antibiótico a utilizar dependería de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a la penicilina: a) CMI < 0,06 mg/L: penicilina o amoxicilina a dosis convencionales; b) CMI: 0,12-1 mg/L: dosis elevadas de penicilina, ampicilina o amoxicilina; c) CMI: 2-4 mg/L o > 4 mg/L: habitualmente responden bien a cefotaxi-

TABLA III. Clasificación y esquema de tratamiento de los derrames paraneumónicos y empiema (Light⁽¹⁸⁾)

Clasificación	Características	Actuación
Derrame paraneumónico no significativo	Pequeño, < 10 mm en Rx decúbiteo lateral	Antibióticos
Derrame paraneumónico no complicado	> 10 mm, glucosa < 40 mg/dL, pH > 7,2, LDH < 1.000, Gram y cultivos negativos	Antibióticos
Derrame complicado leve	7,0 < pH < 7,2 y/o LDH > 1.000 y glucosa > 40 mg/dL, Gram y cultivos negativos	Antibióticos + toracocentesis seriadas
Derrame complicado simple	pH < 7,0, LDH > 1.000, glucosa < 40 mg/dL y/o Gram o cultivo positivos. Sin tabicaciones, sin pus	Antibióticos + drenaje pleural
Derrame complicado complejo	pH < 7,0, LDH > 1.000, glucosa < 40 mg/dL y/o Gram o cultivos positivos. Tabicaciones, sin pus	Antibióticos + drenaje + fibrinolíticos (toracoscopia si fracasa)
Empiema no complicado	Pus libre o loculación única	Antibióticos + drenaje pleural
Empiema complicado	Pus con loculaciones múltiples	Antibióticos + drenaje + fibrinolíticos Suele requerir toracoscopia o decorticación

LDH: lactodeshidrogenasa.

ma o ceftriaxona, aunque también puede utilizarse la vancomicina y, en último lugar los carbapenems.

Algunos autores recomiendan sólo tratamiento antibiótico en todos los derrames paraneumónicos, argumentando que incluso los derrames purulentos y con tabicaciones pueden resolverse sin drenaje; sin embargo, ello conlleva una mayor estancia hospitalaria y un más amplio riesgo de complicaciones.

En general, un número considerable de derrames paraneumónicos se resuelven con

la administración de antibióticos intravenosos y son los llamados derrames no complicados, indicando que el drenaje no es necesario.

Los derrames complicados son los que no se resuelven sólo con antibióticos y requieren drenaje para su resolución completa (Tabla II).

Manejo del drenaje pleural

Se colocará en todos los derrames pleurales complicados y se hará de forma precoz ya que, si se retrasa, será difícil reali-

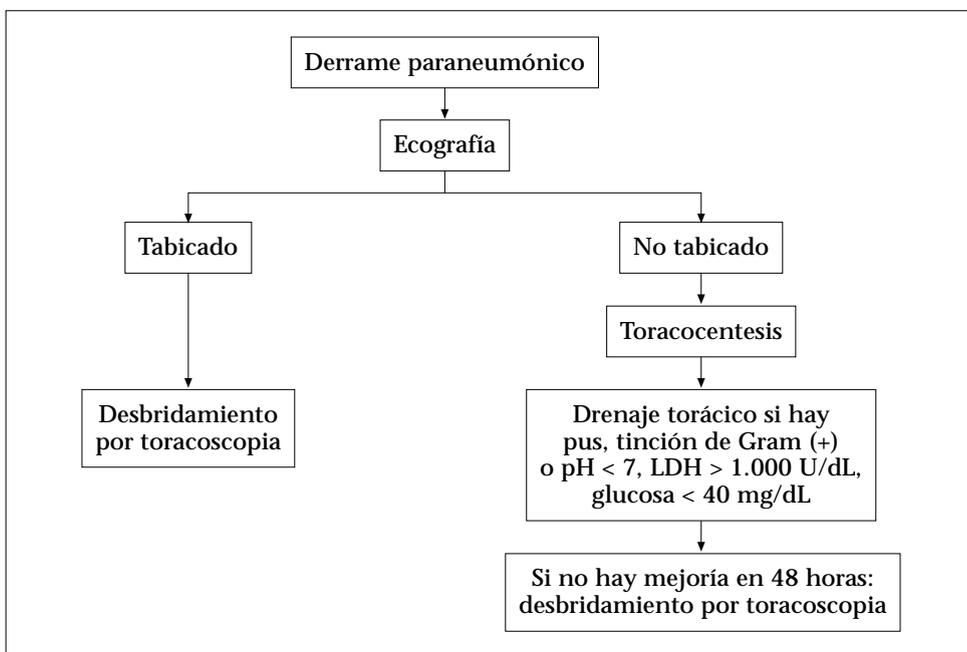


Figura 6. Esquema terapéutico propuesto por Grewal et al⁽¹⁸⁾.

zar un buen drenaje, pudiendo evolucionar hacia un derrame con tabicaciones.

Las indicaciones del drenaje torácico son:

- Presencia de pus en el espacio pleural.
- Tinción de Gram del líquido pleural positiva.
- Glucosa en el líquido pleural < 50 mg/dL.
- pH del líquido pleural < 7.
- Presencia de bandas o tabiques en el espacio pleural por ecografía.

El tubo se conectará inicialmente a aspiración, dado que la presión negativa facilita la reexpansión del pulmón y tiende a obliterar la cavidad del empiema.

Respecto al tamaño del tubo de drenaje, habitualmente se tiende a utilizar tubos

de gran calibre para evitar su obstrucción, sin embargo, si no existe empiema se pueden utilizar tubos de menor tamaño, que ocasionarán menos molestias y menos morbilidad. En ocasiones hay que colocar más de un tubo (derrames loculados).

A las 24 horas se valorará la utilidad del drenaje (mejoría clínica y radiológica) y si falla, se revisará la posición del tubo por ecografía o TC ya que puede haber líquido enquistado, obstrucción del tubo, acodamiento o mala posición del mismo. También puede existir una neumonía subyacente extensa o necrosante. Si no hay problema mecánico se valorará la utilización de fibrinolíticos o incluso el tratamiento quirúrgico.

Se mantendrá el drenaje hasta que el débito sea menor de 1-1,5 mL/kg/día.

Las complicaciones del tubo pueden ser laceración pulmonar, hemotórax, enfisema subcutáneo, lesión diafragmática o lesión de órganos intraperitoneales.

Fibrinolíticos

Se considerará su uso en pacientes con loculaciones o con líquido espeso o purulento; es tratamiento de elección cuando fracasa el tratamiento con antibióticos más drenaje pleural.

En numerosos trabajos se ha visto que la administración de fibrinolíticos en el espacio pleural es útil para el tratamiento de los derrames paraneumónicos complicados y los empiemas, disminuyendo la necesidad de tratamiento quirúrgico^(20,21).

La uroquinasa es preferible a la estreptoquinasa, ya que tiene menos efectos alérgicos y pirógenos⁽²²⁾. Con ninguna de ellas se ha visto efecto sobre la coagulación sanguínea⁽²³⁾.

Se administran por el tubo de drenaje diluidas en 50-100 mL de suero fisiológico. A continuación se clampa el drenaje durante unas horas, realizando cambios posturales al paciente durante ese tiempo. Finalmente, se desclampa y se conecta a aspiración. Si existe dolor al instilar la uroquinasa, puede administrarse un analgésico oral o bien introducir bupivacaína a través del drenaje (0,25 mg)⁽⁴⁾.

Hay distintas pautas de tratamiento^(20,21), una de ellas puede ser administrar 100.000 unidades de uroquinasa cada 24 horas, clampano el tubo 4-12 horas (mínimo 2 horas) durante 3-6 días. Otra pauta podría ser la siguiente: 100.000 unidades de uroquinasa cada 8 horas el primer

día, 100.000 U/12 horas el segundo día y 100.000 U/24 horas los días tercero a quinto. Clampar el tubo durante 2 horas.

Las contraindicaciones para su administración pueden ser las reacciones alérgicas, traumatismos o cirugía recientes, infarto hemorrágico cerebral, alteración de la coagulación, trombopenia, insuficiencia hepática, embarazo y fístula bronco-pleural.

Desbridamiento por toracoscopia

El desbridamiento por toracoscopia es útil en fase fibrinopurulenta con adherencias y tabicaciones. Para algunos autores está indicada de entrada, y otros la consideran cuando no se obtiene un resultado favorable con todo lo anterior y no hay mejoría en 48-72 horas. Se realizará no más tarde de la segunda semana del proceso, ya que las adherencias limitarán mucho la disección con esta técnica y su eficacia depende de la precocidad con que se realice^(18,24). Sólo se realizará en pacientes que toleren la ventilación selectiva de un pulmón. Sus ventajas respecto a la toracotomía son la menor agresividad y menor dolor postoperatorio, por lo que parece razonable su uso previo a la decorticación ya que el porcentaje de curaciones es considerable⁽²⁵⁾. No obstante, si falla la toracoscopia, habrá que recurrir a la realización de una toracotomía.

Decorticación por toracotomía

Para su realización se requiere la práctica de una incisión de toracotomía completa. Mediante esta técnica se elimina todo el tejido fibroso de la pleura visceral

y se drena todo el pus del espacio pleural. Lo ideal es realizarla en la fase aguda si no se controla la infección con las medidas anteriores y, si no, es mejor hacerla en fase crónica para retirar el tejido fibroso, que ocasiona restricción pulmonar.

No debe realizarse sólo porque quede engrosamiento pleural, porque éste se resuelve de forma espontánea en el curso de varios meses.

Su eficacia es muy elevada, resolviendo el 90-95% de todos los empiemas^(26,27).

BIBLIOGRAFÍA

- Segado A, Rodríguez Panadero F. Fisiopatología de la pleura: manejo del derrame pleural. En: Caminero JA, Fernández Fau L, editores. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: SEPAR; 1998. p. 1671-84.
- DeLuca A, Kurland G. Empyema in children: epidemiology, diagnosis and management. *Sem Pediatr Infect Dis* 1998; 9: 205-11.
- Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. En: Light RW, editor. *Pleural diseases*, 3ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 129-53.
- Asensio de la Cruz O, Blanco González A, Moreno Galdó A, Pérez Frías J, Salcedo Posadas A, Sanz Borrell L y Grupo de Trabajo de Técnicas Especiales en Neumología Pediátrica de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 272-82.
- Shan SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
- Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997; 10: 1150-6.
- Hardie WD, Bokulic R, García VF, Reising SF, Christie CD. Pneumococcal pleural empyemas in children. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1057-63.
- Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998; 102: 1369-75.
- Hardie WD, Roberts NE, Reising SF, Christie CD. Complicated parapneumonic effusion in children caused by penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998; 101: 388-92.
- Campbell JD, Nataro JP. Pleural empyema. *Ped Infect Dis J* 1999; 18: 725-6.
- Mansel JK, Rosenow EC III, Smith TF, Martin JW Jr. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989; 95: 639-46.
- Ramnath RR, Heller RM, Ben-Ami T, Miller MA, Campbell P, Neblett WW et al. Implications of early sonographic evaluation of parapneumonic effusions in children with pneumonia. *Pediatrics* 1998; 101: 68-71.
- Donnelly LF, Klosterman LA. CT appearance of parapneumonic effusions in children: findings are not specific for empyema. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 179-82.
- Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, Blaes P, Watson DC. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 340-5.
- Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700-8.
- Heffner JE. Indications for draining a parapneumonic effusion: an evidence-based approach. *Semin Resp Infect* 1999; 14: 48-58.

17. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995; 108: 299-301.
18. Grewal H, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics* 1999; 103: e63.
19. McIntosh K. Community-Acquired Pneumonia in Children. *N Eng J Med* 2002; 346: 429-37.
20. Krishnan S, Amin N, Dozor AJ, Stringel G. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusions in children. *Chest* 1997; 112: 1579-83.
21. Korneck A, Sivan Y. Treatment of loculated pleural effusion with intrapleural urokinase in children. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1473-5.
22. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chaldiakis G, Paragou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: a prospective, double-blind study. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 191-5.
23. Davies CW, Lok S, Davies RJ. The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 17: 328-30.
24. Merry CM, Bufo AJ, Shah RS, Scropp KP, Lobe TE. Early definitive intervention by thoracoscopy in pediatric empyema. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 178-80.
25. Steinbrecher HA, Najmaldin AS. Thoracoscopy for empyema in children. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 708-10.
26. Khakoo GA, Goldstraw P, Kansell DM, Bus A. Surgical treatment of parapneumonic empyema. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 348-56.
27. Gofrit ON, Engelhard D, Abu-Dalu K. Post pneumonic thoracic empyema in children: a continued surgical challenge. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 4-7.

Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar

C. Oliva Hernández

Unidad de Neumología Infantil. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

RESUMEN

*La tuberculosis (TBC) es una de las infecciones crónicas más importantes del mundo, constituyendo por tanto un gran problema de Salud Pública. Establecer el diagnóstico de TBC en el niño supone un gran reto. El abordaje diagnóstico se apoya en la evaluación conjunta de criterios epidemiológicos, clínicos, tuberculínicos, radiológicos, microbiológicos e histopatológicos, siendo fundamental llevar a cabo este abordaje de forma individualizada en cada paciente. El diagnóstico de certeza lo proporciona únicamente la identificación en muestras biológicas del *Mycobacterium tuberculosis* mediante cultivo. El tratamiento de la TBC pulmonar no complicada en el niño se efectúa habitualmente mediante la quimioterapia de corta duración (QCD), que consiste en la asociación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Las TBC resistentes constituyen actualmente un nuevo desafío. La prevención de la TBC en la infancia se lleva a cabo efectuando un buen control de la TBC del adulto, de los contactos de enfermos con TBC bacilífera, cumpliendo correctamente el tratamiento de la infección TBC y, por último, administrando la vacunación BCG cuando esté indicada.*

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una de las infecciones crónicas más importantes del mundo, siendo por tanto un gran problema de salud pública. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un tercio de la población mundial está infectada. Anualmente existen entre 8 y 10 millones de nuevos casos de TBC en el mundo, falleciendo aproximadamente tres millones de personas. La OMS estima que 1.300 millones de niños menores de 15 años en el mundo desarrollan la enfermedad tuberculosa cada año, siendo causa de la muerte de 450.000 niños en este período de tiempo^(1,2).

DIAGNÓSTICO

En la actualidad, establecer el diagnóstico de TBC en el niño continúa siendo un gran reto. Es tan importante diagnosticar la infección como la enfermedad tuberculosa, ya que ambas son etapas sucesivas de la agresión por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) y comportan, por tanto, actitudes terapéuticas diferentes. En la infección tuberculosa el paciente tiene una prueba de tuberculina (PT) positiva, pero está asintomático, con examen físico y radiografía de tórax normales, y se trata habitualmente con un sólo fármaco. En la enfermedad tuberculosa la PT es positiva, a la que se añaden sintomatología clínica, y/o alteraciones radiológicas, microbiológicas o anatómicas compatibles con la enfermedad TBC y se trata con varios fármacos^(3,4).

En el niño, el diagnóstico de TBC debe basarse en la evaluación conjunta de criterios epidemiológicos, clínicos, tuberculínicos, radiológicos, microbiológicos e histopatológicos.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Criterios epidemiológicos

La TBC del niño siempre es reflejo de una transmisión reciente, por lo que, detrás del niño enfermo, existe un adulto bacilífero que lo ha contagiado, siendo fundamental desde el punto de vista epidemiológico y de Salud Pública la búsqueda del mismo^(5,6).

Criterios clínicos

Las manifestaciones clínicas de la TBC no permiten diferenciarla de otras enfermedades broncopulmonares. Los niños menores de un año son los que presentan sintomatología con mayor frecuencia, por lo que en ellos se debe considerar este diagnóstico ante clínica de estridor y bronquitis espástica mantenida, con mala respuesta al tratamiento habitual. Los síntomas de TBC son inespecíficos: afectación del estado general, astenia, anorexia, palidez, dolores articulares, sudoración nocturna, estancamiento de la curva ponderal o pérdida de peso, irritabilidad, síndrome febril en muchas ocasiones prolongado, tos, dificultad respiratoria, dolor torácico y/o síntomas secundarios a la afectación de la vía aérea. La hemoptisis es poco frecuente en la infancia y aparece cuando hay gran destrucción parenquimatosa y, por último, existen manifestaciones de hipersensibili-

TABLA I. Respuestas tuberculínicas indicativas de infección tuberculosa según diversas situaciones⁽⁷⁾

<i>Situación</i>	<i>Infección tuberculosa</i>
• No vacunados con BCG	5 mm o más
• Vacunados con BCG que son contactos íntimos y frecuentes de un enfermo bacilífero	5 mm o más
• Vacunados con BCG sin contacto con enfermo, o contactos esporádicos de enfermo contactos íntimos y frecuentes de enfermo no bacilífero	15 mm o más (entre 5 y 15 mm, a más induración más probabilidad de infección)
• Infectados por el VIH	Cualquier induración
• Virajes tuberculínicos	5 mm o más

Fuente: Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona.

dad como el eritema nodoso (que sucede precozmente tras la primoinfección, aunque también puede obedecer a otras etiologías), el eritema indurado de Bazin y la queratoconjuntivitis flictenular. En la infancia, es más frecuente la diseminación hematógena y linfática. No obstante, entre un 30 y un 50% de niños con alteraciones importantes en la radiografía de tórax se encuentran asintomáticos.

Los hallazgos exploratorios son escasos. Los datos analíticos tienen poco valor diagnóstico por ser inespecíficos. El hemograma no aporta información y la VSG es muy variable al comienzo, aunque puede ser un parámetro útil para valorar la evolución y respuesta al tratamiento^(1,2,6,7).

Prueba de la tuberculina

La PT es uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico de la TBC en el niño. Con ella se pone de manifiesto una respuesta inmunológica mediada por células, de tipo retardado. Para su realización se deben utilizar 2 unidades de tuberculina (UT) de PPD RT-23 ó 5 UT de PPD CT-68, ambas

dosis equivalentes a 5UT de PPD-S, definida por la OMS como la tuberculina estándar internacional. La dosis recomendada en España es la de 2 UT de PPD RT-23 con Tween 80 por 0,1 mL. Se administra mediante la intradermoreacción de Mantoux, efectuada en la cara anterior del antebrazo, en piel libre de lesiones y lejos de las venas.

La interpretación correcta de la PT es fundamental. El resultado debe expresarse siempre en milímetros, midiendo la induración obtenida por el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo. Esta medición debe leerse a las 48-72 horas de su realización, siendo útil el intervalo entre el 2º y 5º días. En la tabla I se expone el dintel de positividad de la prueba de tuberculina aceptado en España en distintas circunstancias individuales y epidemiológicas. Puede que no sea el adecuado. Hasta que se establezca un nuevo dintel, se podría admitir que en situaciones de riesgo de infección o enfermedad (contactos de enfermos, infecciones recientes, enfermos con síntomas o radiología sugerentes, inmunodeprimidos, etc.)

TABLA II. Prueba de la tuberculina: falsos positivos

- Infecciones por micobacterias atípicas
- Vacunación con BCG previa
- Transfusión de sangre (concentrado de linfocitos o factor de transferencia) de donantes reactivos positivos
- Hematoma local
- Infección del punto de inyección
- Sensibilidad a los componentes de la tuberculina
- Mala preparación de la tuberculina (reacción precoz de menor duración)

TABLA III. Prueba de la tuberculina: falsos negativos***Relacionados con el paciente***

- Fiebre elevada
- Infecciones víricas (VIH, varicela, parotiditis, sarampión)
- Infecciones bacterianas (fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, lepra, TBC reciente, masiva o diseminada, pleuritis TBC)
- Infecciones fúngicas (blastomycosis)
- Vacunación con virus vivos en los dos meses previos: sarampión, parotiditis, polio, varicela y fiebre amarilla
- Vacunación oral antitifoidea
- Deterioros metabólicos: fallo renal crónico
- Hipoproteïnemia (depleción proteica severa, afibrinogenemia). Desnutrición
- Enfermedades que afectan a los órganos linfoides: enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia crónica, sarcoidosis
- Fármacos (corticosteroides e inmunosupresores)
- Edad (recién nacidos, ancianos)
- Estrés (cirugía, quemaduras, enfermedad mental, reacción injerto contra huésped)

Relacionados con la tuberculina

- Almacenamiento inadecuado (exposición a luz y calor)
- Dilución impropia
- Desnaturalización química
- Contaminación
- Adsorción (parcialmente controlado con la adicción de *Tween 80*)

Relacionados con el método de administración y lectura

- Menor dosis administrada
- Inyección subcutánea o en área inflamada o próxima a otros tests cutáneos
- Retraso en la administración tras su extracción en jeringa
- Inexperiencia, error en lectura, error en registro

la prueba de tuberculina se considera positiva con 5 mm o más y en el resto de los individuos con 10 mm o más.

Siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos (Tabla II) y falsos negativos (Tabla III). La negatividad de la PT nunca excluye el diagnóstico de infección o enfermedad tuberculosa. Aproximadamente un 10% de niños sanos con patología documentada mediante cultivo no reaccionan inicialmente a la PT^(1,4,6-14).

Técnicas de imagen

Radiografías de tórax póstero-anterior y lateral

Es imprescindible realizarlas, siendo conveniente efectuar las dos proyecciones: póstero-anterior y lateral. Es una técnica de alta sensibilidad y baja especificidad. La TBC pulmonar no presenta ningún signo radiológico patognomónico. Las lesiones pueden localizarse en cualquier lóbulo pulmonar, y en el 25% de los casos están presentes en múltiples lóbulos.

La TBC primaria presenta cuatro patrones radiológicos diferentes que pueden manifestarse de forma aislada o en combinación: patrón adenopático, hiliar o mediastínico, con mayor frecuencia unilateral, y que supone la forma más frecuente en los niños menores de tres años; afectación parenquimatosa (Figura 1), derrame pleural y patrón miliar. La atelectasia y el enfisema también pueden estar presentes, expresando en mayor o menor medida el compromiso de la vía aérea (Figura 2). Un 15% de pacientes con TBC primaria demostrada presentan radiografía de tórax normal^(4,15-18).

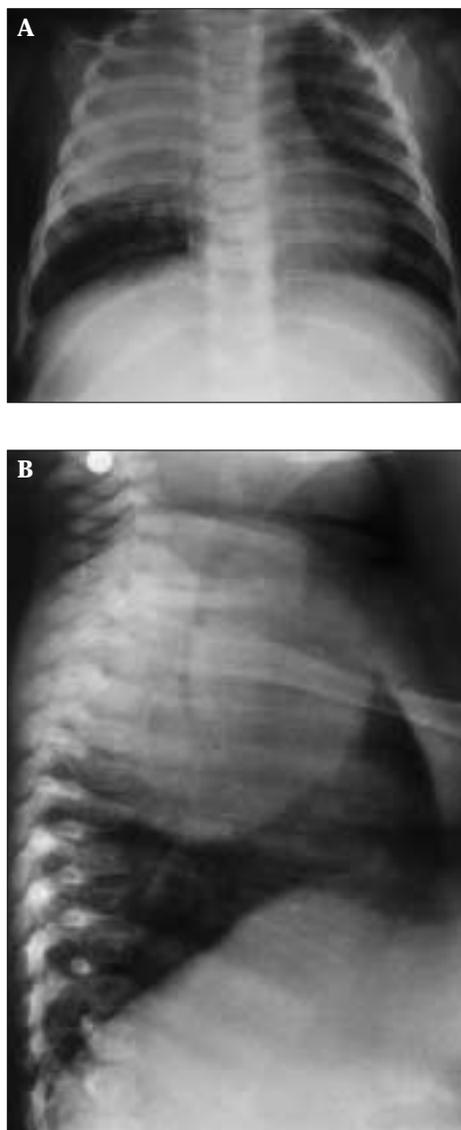


Figura 1. A. Radiografía póstero-anterior de tórax: aumento de densidad que ocupa todo el lóbulo superior derecho (LSD). B. Radiografía lateral de tórax: desplazamiento de la cisura mayor caudalmente, con componente atelectásico del LSD en sus segmentos apical y posterior que retrae la cisura menor.

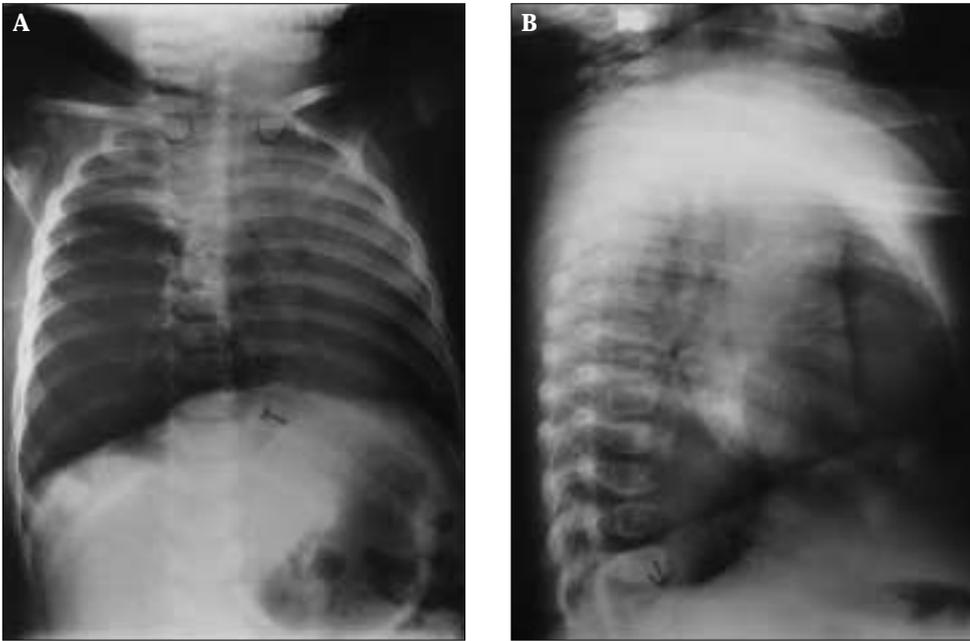


Figura 2. A. Radiografía pósterio-anterior de tórax en decúbito: aumento de densidad en LSD con elevación de la cisura menor hacia la zona afectada, que va acompañada de gran hiperclaridad del LID, con herniación contralateral del mismo y desviación de la silueta cardíaca hacia la izquierda. Atelectasia del LSD por compresión y enfisema compensador debidos a granuloma TBC en el bronquio principal derecho (broncoscopia). B. Radiografía lateral de tórax en decúbito: aumento de densidad en el vértice superior derecho con cisura menor convexa hacia dicho vértice. Hiperaireación de todo el LID, con eversion de la parte posterior del hemidiafragma derecho.

En la TBC post-primaria la afectación parenquimatosa pulmonar es un hallazgo constante. Suele presentarse en adolescentes y se caracteriza por su localización preferente en lóbulos superiores, ausencia de adenopatías y propensión a la formación de cavernas, pudiendo presentar también derrame pleural. A veces es necesario efectuar radiografía de tórax en hiperlordosis, para visualizar bien lesiones pequeñas en ambos vértices pulmonares.

El pronóstico y la respuesta al tratamiento no se pueden valorar decisivamente por la evolución radiológica, porque la regresión de las lesiones puede ser muy lenta. En los primeros meses de tratamiento puede haber un incremento paradójico de las imágenes radiológicas iniciales, fenómeno conocido como epituberculosis, sin que ello suponga fracaso terapéutico, y también es frecuente que la neumonía tuberculosa regrese lentamente desde la periferia hasta el hilio, demostrando todo ello

que la radiología nos aporta más información evolutiva que pronóstica^(7,19).

Tomografía axial computarizada de tórax

No está indicado efectuarlo de rutina, como tampoco lo está la resonancia magnética nuclear (RN). La TC puede ser de utilidad para la valoración de adenopatías mediastínicas, de lesiones parenquimatosas pulmonares silentes en la radiografía de tórax convencional, y también para demostrar enfermedad endobronquial (Figura 3), invasión pericárdica, cavitación precoz o para visualizar lesiones parenquimatosas ocultas tras un derrame pleural, bronquiectasias y pequeños nódulos miliares^(7,19-22).

Ecografía del mediastino

Es útil para el estudio de las adenopatías, siendo además una técnica inocua⁽⁷⁾.

Microbiología

Por microscopia directa se pueden demostrar bacilos ácido-alcoholo-resistentes (BAAR), aunque el único diagnóstico de certeza para la TBC lo proporciona la identificación del MT mediante cultivo. El diagnóstico microbiológico en el niño presenta dos problemas importantes: uno es la imposibilidad de obtener muestras biológicas adecuadas para estudio y otro, la escasa cantidad de bacilos que éstas contienen⁽⁶⁾. Dado que los niños expectoran con dificultad, las mejores muestras para la investigación del MT son los aspirados gástricos, obtenidos en ayunas, durante 3 días consecutivos, ya que esto mejora notablemente la rentabilidad del método. Los estudios microbioló-



Figura 3. TC de tórax: lóbulo inferior derecho (LID) con densitometría hipoatenuada, indicativa de la existencia de un enfisema en LID.

gicos de estas muestras han demostrado su rentabilidad, oscilando entre el 30 y el 50% ya que el niño, durante la noche, deglute sus secreciones respiratorias. Sin embargo, el gran inconveniente radica en que el aspirado gástrico debe obtenerse en el momento de despertar el niño, antes de que se levante de la cama y la peristalsis gástrica vacíe el estómago, siendo cuestionable el ingreso hospitalario del paciente pediátrico para efectuar dicho procedimiento, hecho en el cual no todos los autores están de acuerdo^(6,7,13,20). Las muestras deben procesarse para microscopia y cultivo procediendo a la identificación de la especie y antibiograma, dada la incidencia de cepas resistentes⁽⁷⁾.

Los medios de cultivo habituales son los cultivos en medios sólidos de Löwenstein-Jensen, Coletsos, Stonebrink y Middlebrook que necesitan de 3 a 8 semanas para su crecimiento, no pudiendo considerarse negativos hasta haber transcurrido

do 6 meses de la siembra. El tiempo de lectura de un antibiograma en medio de Löwenstein-Jensen es de 4-5 semanas, y en medios semisintéticos como 7H10 ó 7H11 de Middlebrook, de 2-4 semanas. Otros métodos de cultivo como los radiométricos (Bactec®) aportan la ventaja de obtener los resultados en 5-7 días^(1,6,7,23).

En ocasiones, puede ser necesario recurrir a la fibrobroncoscopia para la obtención de muestras biológicas como el broncoaspirado, lavado broncoalveolar, cepillado y biopsia, para demostrar lesiones endobronquiales, presencia de granulomas, compresión de la vía aérea por adenopatías, siendo de utilidad también para decidir la adicción de terapéutica esteroide, así como valorar la respuesta a la misma^(2,6,24). El rendimiento del cultivo de muestras obtenidas mediante FBC es generalmente inferior al obtenido mediante los aspirados gástricos, cuando son realizados en las mejores condiciones. Actualmente también se dispone de cultivos bifásicos no radiométricos (Roche- Mb-Chek System®), de técnicas especiales para la detección en hemocultivos y del análisis del polimorfismo de longitud de los fragmentos de inserción o huella genómica, que permite distinguir entre diversas cepas bacilares y así analizar su transmisión en la comunidad^(1,7).

Histopatología

En las muestras biópsicas se observan granulomas caseificantes. No obstante, el resto de micobacterias ambientales y algunos hongos pueden producir lesiones similares, por lo que es obligado enviar una

muestra de biopsia a anatomía patológica y otra a microbiología para cultivo^(2,6,9,25).

Serología

En la actualidad se desconoce aún la aparición y vida media de las inmunoglobulinas en el curso de la TBC, así como los antígenos (Ag), que pueden ser de mayor utilidad. Mediante diferentes tests serológicos se determina la cantidad de anticuerpos (IgG, IgM) que se ligan a determinados antígenos seleccionados previamente. Entre las sustancias antígenas más ampliamente estudiadas se encuentran: el Ag 5 (presente también en el *Mycobacterium bovis*) y el Ag 60 (presente en casi todas la micobacterias). En el momento actual la técnica que ofrece mejores perspectivas es el enzimo-inmunoanálisis (ELISA). La máxima rentabilidad se puede obtener en los casos en los que la baciloscopia es negativa como suele ocurrir en niños, donde, a pesar de que la sensibilidad es muy baja (21-40%), en el escaso porcentaje en que la técnica es positiva, va a corresponder casi siempre a enfermedad TBC. De todas formas, las determinaciones serológicas presentan aún importantes limitaciones, por lo que siempre deben interpretarse en el contexto clínico y con el resto de exámenes efectuados^(6,9,20,26-28).

OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Líquido pleural

El líquido pleural en la TBC es un exudado con pH ácido, recuento total de leucocitos inferior a 5.000/L, siendo caracte-

rístico que más del 50% de éstos sean linfocitos maduros, aunque en la primera fase de esta afección pueden predominar los polimorfonucleares. Las células mesoteliales son escasas. La concentración de proteínas es elevada y los niveles de glucosa generalmente son superiores a 60 mg/dL (3,3 mmol/L). Valores de glucosa disminuidos pueden obedecer a empiema concomitante, artritis reumatoide, enfermedad avanzada con fibrosis pleural y paquipleuritis, o bien a demora en el diagnóstico. Ante la sospecha de derrame pleural por TBC son obligados la realización de baciloscopia y cultivo en líquido pleural, así como valorar si es necesario llevar a cabo biopsia pleural.

La adenosina desaminasa (ADA) es una enzima que interviene en el metabolismo de las purinas de los linfocitos T activados. Niveles elevados en líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, pericárdico, articular y peritoneal, son compatibles con el diagnóstico de serositis TBC y tienen una elevada sensibilidad y especificidad. Niveles de ADA en líquido pleural entre 40 y 45 unidades internacionales son sugestivas de TBC. Para el líquido cefalorraquídeo este nivel se establece entre 9-10 unidades internacionales. Pueden existir falsos positivos en derrames metaneumónicos, empiemas, artritis reumatoide, lupus eritematoso y linfomas.

La determinación de lisozima (mura-midasa) y del cociente lisozima-líquido/lisozima-suero superior a 1,2 reporta unas excelentes sensibilidad y especificidad a favor de TBC, con posibilidad de falsos positivos en empiemas y artritis reumatoide.

Las linfocinas están incrementadas y, de ellas, el interferón es útil en el diagnóstico de TBC pleural.

Algunos marcadores tumorales, como son el IAP (*immunosuppressive acidic protein*) y el AGP (*alpha1-acid glycoprotein*), han dado niveles significativamente superiores en el líquido pleural por TBC con respecto a las pleuresías neoplásicas^(1,2,4,9,29).

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras clínicas permite la detección directa del MT. Detectan los ácidos nucleicos del MT vivo o muerto. En niños, una PCR positiva es indicativa de infección reciente o enfermedad, y es válido sobre todo en los más pequeños, inmunodeprimidos y en el diagnóstico de TBC extrapulmonar. No obstante, los pocos estudios realizados en niños no aportan resultados demasiado alentadores. Por tanto, la PCR tiene un lugar, aunque limitado, en la evaluación de la TBC en el niño. Un resultado negativo no excluye nunca esta posibilidad y un resultado positivo no significa necesariamente el estadio de enfermedad tuberculosa^(1,2,6,7,20,30-32).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son eliminar el MT de la comunidad, intentar que la persona sana no se infecte y que el paciente infectado no desarrolle la enfermedad, conseguir la curación completa del niño enfermo, evitar las recaídas en el paciente curado e impedir la fármaco-re-

TABLA IV. Tratamiento de la TBC en pediatría

Fármaco	Dosis diaria	Dosis intermitente	Efectos adversos
Isoniacida	5 mg/kg/día Máx. 300 mg/día vo	15 mg/kg 2-3 veces/semana Máx. 900 mg/día 2 veces/semana	Neuritis periférica Hepatitis Hipersensibilidad
Rifampicina	10-15 mg/kg/día Máx. 450 mg/día (peso < 50 kg) Máx. 600 mg/día (peso > 50 kg)	15-20 mg/kg 2-3 veces/semana Máx. 900 mg/día	Hepatitis Síndrome febril Púrpura (rara) Colestasis Trombocitopenia
Pirazinamida	30 mg/kg/día Máx. 2.500 mg/día	50-70 mg/kg 2-3 veces/semana Máx. 3.500 mg/día	Hepatitis Reacciones cutáneas Artralgias Fotosensibilidad Hiperuricemia
Etambutol	15-25 mg/kg/día los 2 primeros meses 15 mg/kg/día los posteriores	30-45 mg/kg/día 2-3 veces/semana (peso < 50 kg) Dosis máxima no definida	Neuritis óptica Hiperuricemia Reacciones cutáneas
Estreptomina	15-20 mg/kg/día im Máx. 1.000 mg/día	25-30 mg/kg im Máx. 1.000 mg	Ototoxicidad (vestibular. Lesión VIII par) Reacciones cutáneas Nefrotoxicidad Parestesias peribucles

sistencia. Para alcanzar estas metas es obligado el empleo de varios fármacos asociados y mantener el tratamiento durante un tiempo mínimo de 6 meses. Por regla general, los lactantes y los niños toleran perfectamente esta medicación y los efectos adversos son muy raros, siendo el más frecuente de todos ellos la hepatitis tóxica, cuya frecuencia aumenta con la edad, siendo muy baja por debajo de los 35 años y casi inexistente en los menores de 20

años^(7,20). La susceptibilidad del MT debe ser investigada, siempre que sea posible, antes de iniciar el tratamiento, bien en bacilos aislados en el niño o, en su defecto, en los bacilos aislados en el adulto que lo ha contagiado^(6,7,20,33). En los últimos años se ha hecho mucho hincapié en la necesidad de tratamientos con varios fármacos, debiendo prescribir si es posible asociaciones medicamentosas integradas, con tratamientos de duración más corta, con un seguimien-

TABLA V. Tratamiento de la TBC en pediatría

Fármaco	Controles recomendados	Interacciones medicamentosas	Notas de interés
Isoniazida	GOT/GPT (si procede)	Fenitoína	Bactericida extracelular e intracelular
Rifampicina	GOT/GPT (si procede)	Inhibe el efecto de: quinidina, anticonceptivos orales, glucocorticoides, cumarínicos, digoxina. PAS (puede interferir su absorción)	Bactericida sobre todas las poblaciones bacilares. Esterilizante. Coloración anaranjada de orina y otras secreciones orgánicas. Coloración de lentes de contacto
Estreptomicina	Urea y creatinina Audiometría PEATC (si procede)	Bloqueantes neuromusculares	Bactericida extracelular. Precaución en afectación renal
Pirazinamida	Ácido úrico GOT/GPT		Bactericida intracelular. Esterilizante
Etambutol	Control oftalmológico periódico: agudeza visual Discriminación rojo-verde		Bacteriostático extracelular e intracelular

to correcto y, a ser posible bajo tratamiento directamente observado (TDO). Por todo ello, la terapia es mejor aceptada por parte del paciente, mejora el cumplimiento, disminuyen las resistencias y se abaratan los costes. Los fármacos, dosis y efectos secundarios más comunes se recogen en la tabla IV y los controles a efectuar durante el tratamiento, interacciones farmacológicas y otros datos de interés en la tabla V. Se debe tener en cuenta que el incremento de las dosis va acompañado habitualmente de aumento de la toxicidad^(7,34). Los tratamien-

tos intermitentes sólo pueden llevarse a cabo si se asegura la toma de medicación, en régimen TDO, de la totalidad de las dosis programadas⁽³⁵⁾. En los niños, al tener formas con poca población bacilar, es difícil que se den las condiciones para la selección de mutantes resistentes naturales. La resistencia del MT ocurre por mutación genética, siendo un fenómeno irreversible, de modo que la cepa bacilar resistente y sus descendientes no vuelven a ser sensibles a los fármacos utilizados^(7,36). Cuando en la comunidad la tasa de bacilos con resisten-

cia primaria o inicial a la isoniazida (INH) es inferior al 5%, se recomienda el tratamiento inicial con INH, rifampicina (RFM) y pirazinamida (PZ) durante los dos primeros meses, seguido de INH y RFM durante los cuatro meses siguientes, en dosis diaria, completando así 6 meses de tratamiento en total, denominándose a esto quimioterapia de corta duración (QCD).

Este tratamiento tiene un porcentaje de éxito superior al 95% y un porcentaje de reacciones farmacológicas adversas menor del 2%^(1,6,7,33). Es importante efectuar el tratamiento en una sola toma al día, en ayunas, preferentemente por las mañanas. Hay circunstancias en las cuales hay que contemplar la asociación de una 4ª droga en la fase inicial. Este 4º fármaco, etambutol (ETB) o estreptomina (SM), se usará durante los dos primeros meses, para prevenir la selección de bacilos farmacoresistentes, o cuando se sospeche su existencia. Por tanto se indicará:

- Cuando el caso índice sea fármaco-resistente o sospechoso de serlo (SIDA, ADVP, alcohólicos, indigentes, presos, inmigrantes recientes, casos con recidiva o fracasos terapéuticos previos, o malos colaboradores).
- En formas clínicas importantes: diseminaciones hematógenas, miliares, adenopatías fistulizadas, serositis extensas y poliserositis.

En estos casos la pauta terapéutica será la siguiente^(1,7):

Fase inicial: INH + RFM + PZ + ETB o SM 2 meses. Diaria.

Fase de mantenimiento: INH + RFM 4-7 meses. Diaria.

El tratamiento óptimo de la TBC pulmonar en niños y adolescentes con infección por VIH es desconocido. La Academia Americana de Pediatría recomienda prolongar el tratamiento hasta 9 meses, aunque no hay datos precisos que apoyen esta recomendación⁽³³⁾.

Glucocorticoides

Se contempla su empleo por la actividad antiinflamatoria, para evitar secuelas graves en cuatro situaciones: TBC meningea, TBC pericárdica, TBC miliar con afectación grave y TBC con perforación gangliobronquial⁽³⁷⁾. En TBC pulmonar se empleará prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, durante 15 a 21 días, con posterior descenso lento, hasta su total supresión en 3-4 semanas. Los corticoides no tienen efectos adversos cuando van asociados correctamente a la quimioterapia antituberculosa.

Cirugía

Indicada en secuelas o complicaciones de la TBC pulmonar, y en casos muy excepcionales de TBC multirresistente con lesiones localizadas que no respondan a ningún fármaco antituberculoso.

Tratamiento de apoyo

El reposo no es necesario. Carecen de utilidad vitaminas y suplementos proteicos. La piridoxina puede interferir en la acción de la INH y la nicotinamida la de la PZ. Sólo deben aportarse si existen problemas carenciales. El aislamiento del paciente no es necesario, excepto que sea BK positivo. A las 3 semanas de tratamiento correcto el paciente deja de contagiar⁽³⁸⁾.

Criterios de ingreso hospitalario

Solamente en las siguientes circunstancias: TBC con afectación grave, TBC complicada, manejo de reacciones adversas graves a fármacos, retratamiento de la TBC con fármacos de segunda línea, y causas psicosociales⁽³⁹⁾.

Seguimiento del tratamiento

Hay que efectuar controles periódicos ambulatorios mensuales para conseguir los siguientes objetivos: vigilar la respuesta clínico-radiológica, evaluar posibles efectos tóxicos medicamentosos, comprobar e incentivar el cumplimiento del tratamiento, y lograr la curación definitiva del paciente. No son necesarios controles analíticos periódicos salvo que la sintomatología clínica los justifique. En los casos con bacteriología positiva, se debe controlar su evolución a los dos meses de iniciado el tratamiento. Si persiste siendo positiva, se repetirá la bacteriología mensualmente hasta que se negativice. En la TBC pulmonar no complicada sólo están indicados dos estudios radiográficos, uno al inicio y otro al finalizar el tratamiento.

PREVENCIÓN

La mejor manera de prevenir la TBC del niño es efectuando un buen control de la TBC del adulto. La capacidad de contagio del niño es muy baja y, por ello, tiene poca repercusión epidemiológica.

Es necesario llevar a cabo la búsqueda de casos de forma pasiva entre los pacientes que acuden a consulta con síntomas o signos su-

gestivos de TBC. Hay que realizar búsqueda activa entre los contactos menores de 15 años, en los casos con baciloscopia positiva. Hay que tener presente que la transmisión de la infección ocurre siempre bajo techo⁽⁷⁾.

No está justificado realizar cribajes tuberculínicos o estudios radiológicos masivos en la población sana, ya que se ha demostrado que es muy poco eficiente y muy costoso.

Estudio de contactos de un enfermo de TBC bacilífera

- En enfermos con formas precoces, con bacteriología negativa, el tratamiento estará basado en el antibiograma del caso índice.
- En reactores negativos a la PT por encontrarse en el período ventana o prealérgico de la infección, o bien porque no han sido contagiados, estará indicado el tratamiento de la infección TBC probable (TITP).
- En individuos infectados y posiblemente muchos convertidores de la PT, con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad, está muy indicado el tratamiento de la infección TBC latente (TITL).
- Cuando se trate de contactos no íntimos o de casos índice no bacilíferos, la actitud es la misma, pero la indicación de tratamiento de la infección probable (TIP) será individualizada, en función del riesgo estimado de contagio.

Tratamiento de la infección TBC

El tratamiento de la infección TBC probable (TITP) y de la infección TBC latente

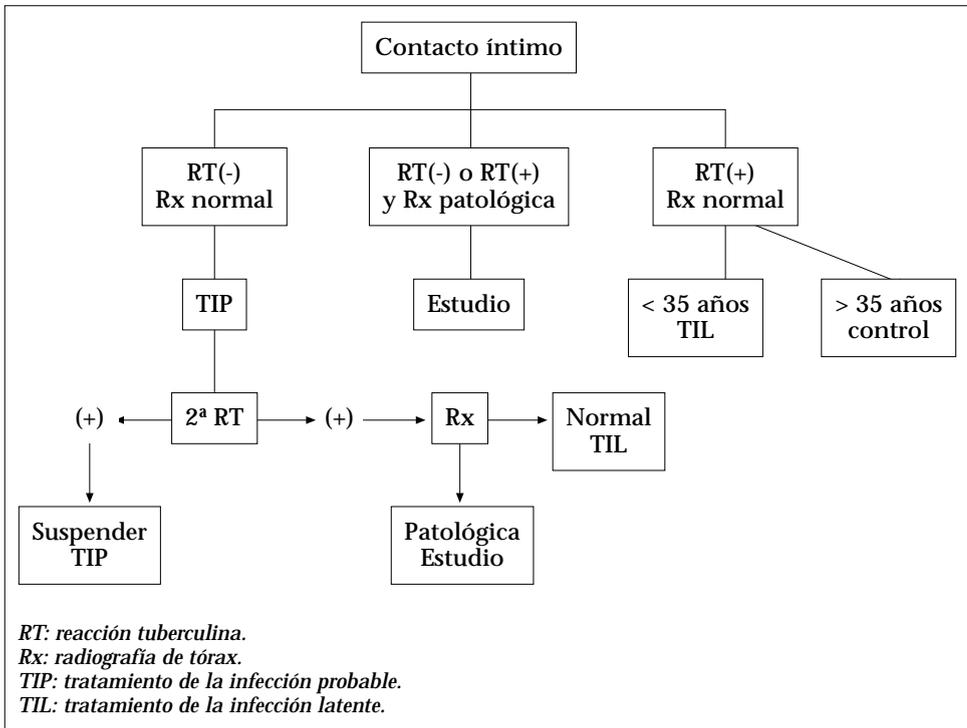


Figura 4. Estudio de contactos de un enfermo de TBC bacilífera⁽⁷⁾.

(TITL) se efectúa con fármacos antituberculosos.

- El TITP está indicado en los contactos de un caso contagioso, especialmente en niños y jóvenes hasta los 35 años de edad, que sean tuberculino negativos. Generalmente se usa la INH a la dosis de 5 mg/kg/día, con dosis máxima de 300 mg/día. Si el caso índice es resistente a la INH se puede utilizar RFM a la dosis de 10 mg/kg/día, en toma diaria, durante 2-3 meses, tras los cuales se repite la PT y, si continúa siendo negativa, se suspende el tratamiento. Si la PT se positiviza, se hará estudio radiológico de tórax; si éste es

normal, se continuará el tratamiento preventivo hasta completar un curso de tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL), pero si la radiología es patológica se continuará el estudio. Si existiera TBC, se debe sospechar la existencia de bacilos resistentes a la INH⁽⁷⁾.

- En el TITL existe gran discrepancia entre las recomendaciones procedentes de los Estados Unidos, que son muy amplias, y las europeas. No obstante, hay 3 indicaciones claras de TITL: en los pacientes doblemente infectados por MT y VIH, en los infectados recientes, fundamentalmente los niños,

y en portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TBC residual no tratada en el pasado.

En el resto de grupos de riesgo se decidirá individualmente la actitud a adoptar⁽⁴⁰⁾. Antes de iniciar el tratamiento de la infección, es necesario descartar la existencia de TBC activa. La pauta de TITL recomendada más frecuentemente en niños, que normalmente están recién infectados, es INH durante 6 meses, aunque hay autores que lo amplían a 9 meses. Actualmente se está intentando sustituir este tratamiento por pautas más cortas, con INH+RFM, existiendo otras en fase de experimentación^(7,41).

En la figura 4 se expone la actitud a seguir en el estudio de contactos de un enfermo de tuberculosis bacilífera⁽⁷⁾.

Vacunación BCG

Con ella se pretende aportar al individuo receptor la protección que se obtiene tras haber padecido una primoinfección TBC. No se dispone actualmente de una vacunación idónea, dado que la vacuna BCG presenta importantes limitaciones, porque no evita la infección por MT, no protege a los infectados previamente, ni la TBC de reinfección ni la TBC del adulto, su protección es pasajera y limitada en el tiempo y protege frente a la TBC pulmonar de forma inconstante. Sí parece proteger frente a la TBC diseminada y formas graves de la enfermedad que pueden tener lugar tras

la infección primaria. Su impacto es muy pobre sobre el caminar de la endemia y no influye en el descenso del riesgo anual de infección, ya que los casos que consigue evitar son niños, el 95% de los cuales son baciloscopia negativa, con capacidad de contagio mínima. Si el paciente adquiere VIH existe riesgo potencial de diseminaciones, aunque las complicaciones son poco frecuentes. Y, por último, como dato muy importante, la vacunación BCG da lugar a interferencia en la interpretación de la PT, que pierde especificidad. Por todos estos motivos, actualmente en los países con baja endemia TBC, en los que la mortalidad infantil por TBC se superó hace tiempo, no está indicada la vacunación BCG^(1,6,42).

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA TBC

Existen nuevas categorías de fármacos prometedores en el tratamiento de la TBC, como los nitroimidazopiranos y las oxazolidinonas. Datos experimentales sugieren que un fármaco que inhiba la enzima isocitrato liasa podría ser útil en el TITL. Aunque se precisan aún ensayos clínicos más rigurosos, podrían tener su indicación inhibidores de citocinas, administración de citocinas protectoras, como el IFN-gamma, y la interleucina-2, y suplementos nutricionales y vitamínicos, especialmente vitamina A y cinc⁽³³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo del tratamiento de la Tuberculosis Infantil. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 89-97.
2. Calle Páez M. Tuberculosis en el niño. En: Reyes M, Aristizábal G, Leal F, editores. *Neumología Pediátrica. Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño*. Bogotá: Médica Internacional; 1998. p. 331-42.
3. Starke JR. Tuberculosis: Una antigua enfermedad pero una nueva amenaza para la madre, el feto y el recién nacido. *Clin Perinatol* 1997; 1: 111-32.
4. Oliva Hernández C, Velasco González V, Callejón Callejón A. Tuberculosis infantil: formas de presentación inusual. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Suppl 5): 53-60.
5. Sánchez Albusua I, Vidal López ML, Del Castillo Martín F, Borque C, García-Miguel MJ, García-Hortelano J. Tuberculosis pulmonar en el niño: Características según la edad. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 251-5.
6. Caminero Luna JA. Tuberculosis infantil. En: *Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas*. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), París: UICTER; 2003. p. 291-302.
7. Alcaide Megías J, Altet Gómez MN. Infecciones por micobacterias. En: N. Cobos, E.G. Pérez-Yarza, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 427-55.
8. Consenso Nacional para el control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
9. Caminero Luna JA, Casal Román M, Ausina Ruiz V, Pina Gutiérrez JM, Sauret Valet J. Diagnóstico de la Tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 85-99.
10. Steiner P, Rao M, Victoria MS. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children culture positive for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Dis Child* 1980; 134: 747-50.
11. Starke JR, Taylor KT, Martindill CA. Extremely high rates of tuberculin reactivity among young school children in Houston. *Am Rev Respir Dis* 1987; 137 (Suppl): 22.
12. Huebner RE, Schein MF, Bass JR. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968-75.
13. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994; 94: 1-7.
14. Johnson H, Lee B, Doherty E. Tuberculin sensitivity and the BCG scar tuberculosis contacts. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 122-5.
15. Mc Adams PH, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin N Am* 1995; 33: 655-78.
16. Parisi MT, Jensen MC, Wood BP. Pictorial review of the usual and unusual roentgen manifestations of childhood tuberculosis. *Clin Imaging* 1994; 18: 149-54.
17. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 189-94.
18. Álvarez Martín T, Merino Arribas JM, Ansó Oliván S, Montero Alonso R, Gil Rivas MT, Aldea Martínez J, et al. Características clínicas y radiológicas de la tuberculosis pulmonar primaria en el adolescente. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 15-9.
19. Liñán S, Cobos N, Gartner S, Moreno A. Diagnóstico de la tuberculosis infantil. En: A. Nogales, editor. *Tuberculosis en pediatría (I)*. Monografías de Pediatría. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2000; 123: 167-78.
20. Starke JR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en el niño. Barcelona: Anales Nestlé 1997; 55: 11-25.

21. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child* 1993; 69: 430-2.
22. Bourliere-Najean B, Boespflug MD, Dubus JC, Roybet D, Panuel M, Faure F, et al. Thoracic standard radiology and x-ray computed tomography in mediastino-pulmonary tuberculosis in infants. *J Radiol* 1995; 76: 347-52.
23. Jacobs RF, Eisenach KD. Childhood Tuberculosis. En: Aronoff SC, Hughes WT, Kohh S, Speck WT, Wald E, editores. *Advances in pediatric infectious diseases*. St Louis: Mosby-Year Book; 1993; 8: 23-51.
24. Ledesma Albarrán JM, Pérez Ruiz E, Fernández V, González Martínez B, Pérez Frías J, Martínez Valverde A. Valoración endoscópica de la tuberculosis endobronquial infantil. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 183-6.
25. Caminero Luna JA. Diagnóstico anatomo-patológico. En: *Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)*. París: UICTER; 2003. p. 119-21.
26. Caminero Luna JA. Diagnóstico Serológico de la Tuberculosis. *Tuberculosis*: 125-144.
27. Caminero Luna JA. Diagnóstico Serológico de la Tuberculosis. En: *Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)*. París: UICTER; 2003. p. 148-50.
28. Delacourt C, Gobin J, Gaillard JL. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. *Chest* 1993; 104: 393-8.
29. Caminero Luna JA. Otras técnicas diagnósticas no microbiológicas. En: *Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)*. París: UICTER; 2003. p. 152-5.
30. Pierre C, Olivier C, Lecossier D. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 420-4.
31. Smith KC, Starke JR, Eisenach K. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996; 97: 155-60.
32. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995; 126: 703-9.
33. *Treatment of Tuberculosis*. *MMWR* 2003; 52: RR-11.
34. Vidal R, Rey R, Espinar A, de March P, Meleró C, Pina JM, et al. Normativa sobre el tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Recomendaciones SEPAR, nº 17. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 1995.
35. Alcaide J, Pascual J, Altet MN, Maldonado J, López F, Salleras L. Resultados e impacto epidemiológico de una unidad de tratamiento directamente observado de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 267-74.
36. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. *Tratamiento de la tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1997.
37. Caminero Luna JA. Otras medidas terapéuticas. Cirugía, corticoides y otros. En: *Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)*. París: UICTER; 2003. p. 189-92.
38. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J. Avances en neumología infantil. Nuevos esquemas terapéuticos en tuberculosis. *An Esp Pediatr* 1994; 60: 135-7.
39. Caminero Luna JA. Criterios de ingreso hospitalario. En: *Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional*

- contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). París: UICTER; 2003. p. 190-2.
40. Caminero Luna JA. Quimioprofilaxis o Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente (TITL). En: Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). París: UICTER; 2003. p. 258-73.
 41. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
 42. Caminero Luna JA. Vacunación BCG. En: Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). París: UICTER; 2003. p. 273-90.

Bronquiolitis aguda

E. González Pérez-Yarza, A. Bordoy Riera,
I. Miner Canflanca, E. Oñate Vergara, O. Sardón Prado

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. San Sebastián

RESUMEN

La bronquiolitis es un síndrome infeccioso de la vía aérea inferior de etiología viral, caracterizado por atrapamiento aéreo pulmonar y sibilancias. Por lo general se produce en niños menores de dos años. En la mayoría de los casos se presenta en ondas epidémicas anuales con predominio estacional (invierno). Los gérmenes responsables habituales son virus respiratorio sincitial, parainfluenza, influenza, metapneumovirus y adenovirus. El tratamiento con agonistas- β_2 adrenérgicos y/o glucocorticoides no es efectivo y la adrenalina nebulizada está en revisión. Las únicas intervenciones terapéuticas justificadas son las medidas de soporte y la ventilación mecánica. La evolución a episodios recurrentes de sibilancias es frecuente. Algunos casos desarrollan asma cuando asocian otros factores, fundamentalmente la atopia.

CONCEPTO

Bronquiolitis significa inflamación de los bronquiolos y se aplica el término a niños menores de dos años con taquipnea, tiraje y sibilancias, en ausencia de otras patologías. Se trata de una enfermedad de la pequeña vía aérea, aguda, infecciosa, contagiosa, caracterizada por coriza, tos, fiebre, sibilantes y diversos grados de quejido espiratorio, taquipnea, tiraje intercostal y atrapamiento aéreo⁽¹⁾.

ETIOLOGÍA

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el patógeno más frecuentemente implicado en la bronquiolitis aunque también hay otros virus responsables⁽²⁾, como son los virus parainfluenzae (1, 2 y 3), influenzae, adenovirus (3, 7 y 21) y otros virus emergentes, como los metapneumovirus (hMPV)⁽³⁾. El VRS es un virus RNA capsulado con un genoma RNA de 15,2 kb. El genoma codifica 10 proteínas, que incluye dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2), dos matrices proteicas (M1 y M2), tres proteínas transmembrana (F, G y SH) y tres asociadas al núcleo-cápside (N, P y L). Las proteínas F y G son las únicas en inducir una respuesta de anticuerpos neutralizantes. La glicoproteína G es la responsable de la adhesión del virus a las células del epitelio respiratorio y la glicoproteína F (fusión) garantiza la penetración celular y la formación de sincitios celulares⁽⁴⁾.

Los hMPV, descritos por vez primera hace 3 años⁽⁵⁾, poseen características pro-

pias muy similares al VRS humano, al igual que su epidemiología, distribución estacional y manifestaciones clínicas⁽⁶⁾. La bronquiolitis es la manifestación primaria de la infección en la mayoría de los casos⁽⁷⁾, con una clínica más leve que las infecciones por VRS^(8,9). En una serie de bronquiolitis grave se ha descrito la coinfección VRS-hMPV en el 70% de los casos analizados⁽¹⁰⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquiolitis es la primera causa de hospitalización de niños menores de 12 meses y sigue un incremento progresivo durante los últimos años⁽¹¹⁾. La mortalidad es inferior al 1% y puede alcanzar el 3% en grupos de riesgo⁽¹²⁾.

En Estados Unidos, durante el período 1997-99, ingresaron 297.684 lactantes menores de 12 meses diagnosticados de bronquiolitis por VRS, lo que representa una tasa de hospitalización de 25,2 casos por cada 1.000 lactantes⁽¹³⁾ y 450 *exitus* anuales.

En Inglaterra, la incidencia media anual de ingresos hospitalarios por VRS se estima en 28,3/1.000 niños menores de un año y 1,3/1.000 niños entre 1 y 4 años de edad⁽¹⁴⁾.

En determinadas muestras poblacionales la incidencia media de ingresos hospitalarios es mucho mayor, como ocurre en indios navajos y apaches, en que las tasas son 91,3/1.000 niños menores de un año⁽¹⁵⁾.

En Gipuzkoa la tasa anual de hospitalización para niños menores de 6 meses de

edad es 37/1.000 y de 25/1.000 para niños menores de un año. Las hospitalizaciones por bronquiolitis VRS (+) afectan al 2,5% de los niños menores de un año y al 5% de los niños menores de tres⁽¹⁶⁾.

En España, se estima que el VRS puede generar de 15.000 a 20.000 consultas pediátricas de urgencia y 7.000-14.000 ingresos hospitalarios al año. La forma predominante de la bronquiolitis es la forma epidémica durante los meses fríos, con máxima incidencia de noviembre a febrero de cada año. El número de *exitus* por infección por VRS puede oscilar entre 70-250 niños/año. Hay riesgo de transmisión intrahospitalaria de la infección por VRS a través de las manos del personal sanitario, tanto a niños hospitalizados como a las personas que los atienden.

Existen poblaciones de riesgo en las que es mayor la probabilidad de desarrollar bronquiolitis más graves (Tabla I)⁽¹⁷⁾: el sexo (varones), el nivel socioeconómico (bajo o alto)⁽¹⁸⁾, la exposición al humo del tabaco y a otros polucionantes atmosféricos⁽¹⁹⁾ y el número de orden entre los hermanos⁽²⁰⁾, son los factores clásicos de riesgo. Algunos estudios relacionan un menor desarrollo de la inmunidad celular con la gravedad de la bronquiolitis⁽²¹⁾. Además, se ha observado un polimorfismo en el gen que expresa la proteína D del surfactante: el genotipo metionina/metionina en posición 11, al codificar una proteína D del surfactante con menor capacidad antiviral, va asociada a formas más graves de bronquiolitis y a incremento de la susceptibilidad individual para infección por VRS⁽²²⁾.

TABLA I. Factores de riesgo asociados a la hospitalización por infección grave por VRS

- Prematuridad < 36 semanas
- Displasia broncopulmonar
- Fibrosis quística
- Neumonitis por broncoaspiración
- Fístula tráqueo-esofágica
- Enfermedades neurológicas
- Enfermedades genéticas
- Cardiopatías congénitas
- Inmunodeficiencias

Cuando se han revisado en Estados Unidos⁽²³⁾ los pacientes fallecidos por bronquiolitis, los factores de riesgo asociados con el *exitus* son la prematuridad (peso neonatal inferior a 2.500 g) y la prematuridad extrema (peso neonatal inferior a 1.500 g), el número de hermanos, el Apgar al minuto igual o menor a 5, la edad materna y el estado civil materno, y el tabaquismo gestacional.

PATOGENIA

Los virus se replican en el epitelio bronquiolar. Las células infectadas producen citocinas proinflamatorias y quimocinas, como interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), IL-6 e IL-8. Estos mediadores activan y reclutan otras células en la vía aérea y en los tejidos adyacentes, como son macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T⁽²⁴⁾. Se produce necrosis de las células ciliadas, proliferación de las células no-ciliadas, alteración del aclaramiento mucociliar, au-

mento de la secreción mucosa, descamación, infiltración inflamatoria peribronquial, edema submucoso y congestión vascular. Esta reacción inflamatoria, respuesta a la infección, se interpreta como un exceso de respuesta T-helper-2 y/o una deficiente respuesta T-helper-1⁽²⁵⁾, como expresan las relaciones IL4/interferón-gamma e IL10/IL12 elevadas⁽²⁶⁾.

Las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias están aumentadas en las secreciones respiratorias de los lactantes con bronquiolitis grave por VRS y la mayoría de estas quimiocinas son RANTES (quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por linfocitos T) y proteína inflamatoria alfa del macrófago (MIP-1-alfa). Los resultados de los estudios caso-control de análisis genético de asociación familiar muestran que las variantes 2459G y 2554T para el receptor 5 de quimiocinas (CCR5) van asociadas a bronquiolitis grave⁽²⁷⁾.

Es interesante observar la respuesta inflamatoria nasal en la bronquiolitis aguda VRS positiva⁽²⁸⁾. Predominan los macrófagos y las secreciones de interleucinas IL-6, IL-12, con un aumento muy marcado en la IL-18, lo que explicaría la eosinofilia que se observa con frecuencia en la bronquiolitis.

El resultado final es una obstrucción de las pequeñas vías aéreas, en algunas vías completa y en otras parcial. La distribución irregular y el grado variable de la obstrucción dan lugar a un patrón no uniforme, con unas áreas sobredistendidas y otras atelectasiadas. Aumentan los volúmenes pulmonares (volumen residual, capacidad

funcional residual y capacidad pulmonar total) y disminuye la distensibilidad pulmonar dinámica. Las resistencias al flujo están aumentadas, sobre todo en las pequeñas vías aéreas y en la espiración. El trabajo respiratorio está aumentado, debido a la baja distensibilidad y a las elevadas resistencias al flujo aéreo. Hay alteración en la relación ventilación/perfusión, produciéndose hipoxemia. La hipercapnia es un fenómeno tardío⁽¹⁾.

Tres o cuatro días después de instaurada la lesión celular se inicia la regeneración del epitelio bronquiolar y dos semanas después los cilios epiteliales. Los tapones de moco y los detritus intraluminales son eliminados por los macrófagos.

CLÍNICA

El cuadro clínico debuta con síntomas de vía aérea superior: mucosidades nasales, tos, estornudos. Al cabo de varios días (1-4 días), la tos se hace más intensa, se aprecian roncus y sibilantes espiratorios y, según progresa la obstrucción de la pequeña vía aérea, aparecen signos de trabajo respiratorio aumentado (taquipnea, polipnea, espiración alargada, crepitantes, sibilantes inspiratorios y espiratorios, hipoventilación bilateral, tiraje intercostal y subcostal, aleteo nasal, palidez, etc.), sensación de gravedad y rechazo del alimento. Los cuadros graves suelen instaurarse 2-3 días después de iniciado el proceso, y los leves se resuelven en 5-8 días. La mayoría de los casos son formas leves que no requieren ingreso hospitalario.

TABLA II. Escala clínica de gravedad

Puntos	Sibilantes	Tiraje	FR (r/m)	FC (l/m)	Ventilación	Cianosis
0	No	No	< 30	< 120	Buena, simétrica	No
1	Final espiración	Subcostal, intercostal	31-45	> 120	Regular, simétrica	Sí
2	Toda espiración	+ Supraclavi. + aleteo nasal	46-60	Muy disminuida		
3	Inspiración Espiración	Lo anterior + supraesternal			Tórax silente	

Puntuación: leve: 1-3 puntos; moderada: 4-7 puntos; Grave: 8-14 puntos.

La severidad de la bronquiolitis también puede establecerse mediante la valoración de parámetros clínicos y analíticos (Tabla II)⁽¹⁾ que de forma independiente van asociados a gravedad: mal estado general, aspecto tóxico, saturación transcutánea de oxígeno (StcO₂) inferior al 95%, frecuencia respiratoria (FR) superior a 70/min y atelectasias. La edad cronológica inferior a 3 meses y la edad gestacional inferior a 34 semanas van asociadas a formas más graves de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO VIRAL

El diagnóstico específico se realiza, en la mayoría de las ocasiones, detectando los antígenos virales mediante métodos de inmunoensayo enzimático o por inmunofluorescencia. Los métodos de captura antigénica en muestras obtenidas de secreciones faríngeas permiten el diagnóstico etiológico en 30 minutos, con unas sensibilidad y especificidad del 90%. Los métodos serológicos se consideran útiles

para estudios epidemiológicos pero, por el contrario, poco útiles para el diagnóstico de infección individual. Los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa parecen más sensibles que los métodos de detección antigénica pero su lugar en el diagnóstico de algunos virus no está claro⁽²⁹⁾. En el caso de hMPV, el método de elección es PCR por transcripción inversa⁽³⁰⁾ en tiempo real⁽³¹⁾.

DIAGNÓSTICO FUNCIONAL

Hasta hace muy pocos años, el diagnóstico de bronquiolitis se establecía siguiendo los criterios de Mc Connachie (edad inferior a 24 meses, primer episodio, disnea espiratoria de comienzo agudo, pródromos catarrales y con/sin signos de distrés, neumonía o atopia)⁽³²⁾. Una de las características de la bronquiolitis es la obstrucción al flujo aéreo y este patrón obstructivo puede objetivarse mediante estudios de función pulmonar, tales como la técnica de compresión toraco-abdominal

rápida (RTC), el análisis del asa flujo-volumen a respiración corriente, las resistencias oscilatorias (Zios), las resistencias por interrupción (Rint), la pletismografía, el estudio de la capacidad residual funcional (FRC) y el estudio del asa flujo-volumen con presión negativa espiratoria (NEP).

El patrón obstructivo no revierte con agonistas- β_2 adrenérgicos y sí se modifica con adrenalina nebulizada.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hemograma

Es inespecífico, mostrando linfocitosis. La leucocitosis con desviación a izquierda orienta hacia sobreinfección bacteriana.

Radiografía de tórax

Traduce el atrapamiento aéreo al nivel de la pequeña vía aérea. Se observa hiperinsuflación pulmonar con aplanamiento de los diafragmas, aumento del espacio aéreo retroesternal y de los espacios intercostales, junto con atelectasias laminares, segmentarias o incluso lobares, en las formas más evolucionadas y próximas al fallo ventilatorio agudo.

Gasometría arterial

Muestra hipoxemia en la mayoría de las bronquiolitis moderadas y en todas las graves. La hipercapnia es un hallazgo final y excepcional. Lo normal en las formas graves es apreciar hipoxemia con normocapnia. Es importante correlacionar la PaO_2 y SaO_2 con la StcO_2 por pulsioximetría, para proporcionar la oxigenoterapia a FiO_2

óptima, conociendo con exactitud la curva de disociación de la hemoglobina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si la enfermedad es grave y la evolución es más prolongada de lo habitual o de curso atípico, es importante establecer un diagnóstico diferencial con cuadros de clínica similar. En este sentido destacan la fibrosis quística, los síndromes de aspiración bronquial, las malformaciones pulmonares, las infecciones por clamidias, las inmunodeficiencias y las cardiopatías congénitas, cuya expresión clínica puede remedar la bronquiolitis aguda. La neumonía intersticial y la bronquiolitis obliterante secundaria a adenovirus se pueden presentar con una clínica muy similar a la bronquiolitis viral aguda.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes son las atelectasias secundarias a tapones de moco, la sobreinfección bacteriana, el fallo respiratorio agudo, las apneas y las arritmias (secundarias a pericarditis, miocarditis, etc.)⁽³³⁾. El 33% de los pacientes que requieren cuidados intensivos presentan hiponatremia en las primeras 48 horas⁽³⁴⁾.

EVOLUCIÓN

Los episodios de sibilancias recurrentes, asma, bronquiectasias y bronquioli-

tis obliterante se relacionan con bronquiolitis aguda. Los dos últimos (bronquiectasias y bronquiolitis obliterante) son la expresión lesional de la respuesta inflamatoria a la infección viral. Los dos primeros (sibilancias recurrentes y asma) pueden ser la expresión de factores inmunológicos y no inmunológicos que inhiban la vía T-helper-1 y que activen la respuesta T-helper-2 y sus citocinas específicas^(35,36), o bien que exista un retraso madurativo de la vía T-helper-1⁽³⁷⁾. De hecho, cuando se realizan lavados broncoalveolares durante la fase de estado de la bronquiolitis, se observan dos grupos: uno, donde predominan los eosinófilos y están elevados los niveles de IL-5 y la relación IL-5/interferón-gamma; y dos, sin eosinófilos. El primer grupo es sugestivo de una respuesta Th2 y podría explicar la evolución de la bronquiolitis al asma⁽³⁸⁾.

Sin embargo, la relación entre infección viral, bronquiolitis, alergia y asma es compleja y los resultados de los estudios son, en ocasiones, contradictorios⁽³⁹⁾. Se precisan nuevas investigaciones⁽⁴⁰⁾, aunque las evidencias actuales sugieren que factores genéticos y ambientales determinan el tipo de respuesta inmune a la infección por VRS y que esta respuesta, a su vez, puede modificar el desarrollo de los mecanismos que regulan el tono de la vía aérea⁽⁴¹⁾. En efecto, la infección por VRS tiene efectos proinflamatorios neurógenos, al sobreexpresar los receptores NK-1 para la sustancia P con los efectos inflamatorios subsiguientes⁽⁴²⁾.

Cuando se estudia la hiperrespuesta bronquial años después de la hospitalización por bronquiolitis VRS (+), una parte importante de los casos tienen hiperrespuesta bronquial. Sin embargo, si el estudio de la hiperrespuesta bronquial se efectúa en los 12 meses siguientes a la bronquiolitis, no se observa hiperrespuesta bronquial⁽⁴³⁾. Esta discrepancia en los resultados puede deberse a la metodología empleada, tanto en los aspectos farmacológicos como en los aspectos funcionales⁽⁴⁴⁾.

Se ha sugerido que las infecciones víricas, en combinación con factores propios del huésped, pueden inducir asma. Entre los últimos destacan la respuesta inmunitaria, los factores genéticos y el control neural de la vía respiratoria. Los lactantes con vías respiratorias más pequeñas, los expuestos al tabaco y la historia familiar de asma, son los que tienen más riesgo de desarrollar episodios recurrentes de obstrucción bronquial^(45,46). Así, se reconocen al menos 3 fenotipos⁽⁴⁷⁾:

Sibilantes precoces transitorios

Los niños con episodios de sibilancias durante los tres primeros años de edad tienen un pronóstico muy bueno. Los sibilantes precoces no suelen ir asociados a historia familiar de asma, pero sí a prematuridad y a guarderías o hermanos en guarderías. El 40-70% de los niños que han tenido una bronquiolitis viral aguda presentan sibilancias en el curso de las infecciones respiratorias, durante los 2-3 años siguientes. Estos niños se distinguen de otros grupos en que tienen disfunción pul-

monar, objetivada por valores menores que la población sana respecto al $V_{\max}FRC$ y al t_{PTEF}/t_E . Esta disfunción pulmonar está presente desde el nacimiento y es anterior a cualquier patología respiratoria. Es probable que sea debida a una vía aérea de menor tamaño, lo que explicaría la predisposición a las sibilancias. De hecho, aunque a los seis años estos niños están asintomáticos, tienen una función pulmonar menor que sus familiares próximos. Al crecer la vía aérea, en términos absolutos de talla, es más difícil tener sibilancias desencadenadas por cuadros infecciosos virales.

El tabaquismo materno es un factor de riesgo para el grupo de sibilantes precoces transitorios. Los lactantes expuestos a tabaquismo gestacional tienen un $V_{\max}FRC$ menor que los no expuestos. La asociación entre tabaquismo materno y sibilancias precoces transitorias puede estar mediada, al menos en parte, porque los hijos de madres fumadoras tienen una vía aérea de menor diámetro.

Sibilantes no atópicos

Son niños que continúan con episodios de obstrucción bronquial recurrente en relación con infecciones virales, que no expresan atopia y que normalizan los cuadros de sibilancias en la segunda década de la vida, sin incrementar el riesgo de desarrollar asma.

Asma atópica

En una minoría de casos (la tercera parte de los lactantes con cuadros de sibilancias recurrentes), cuando los episodios re-

currentes de sibilancias precoces van asociados con atopia, continúan con sibilancias en edades posteriores, mostrando niveles elevados de IgE en los primeros meses de la vida, déficit sustancial de la función pulmonar a los seis años de edad e hiperrespuesta bronquial que la mantienen desde los primeros años de edad hasta la adolescencia, expresión todo ello de enfermedad asmática^(48,49).

En resumen, no está claro si la infección viral por sí misma ocasiona las alteraciones funcionales pulmonares o es la asociación infección viral en sujetos con vía aérea pequeña, hiperreactiva o con antecedentes de atopia, la que contribuye al desarrollo de la patología recurrente en edades posteriores⁽⁵⁰⁾. Parece que determinados factores genéticos y ambientales determinan la respuesta inmune a la infección aguda por VRS⁽⁵¹⁾, y esta respuesta, a su vez, afectaría el desarrollo de los mecanismos que controlan el tono de la vía aérea, expresándose así los distintos fenotipos del asma infantil^(52,53).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la bronquiolitis aguda del lactante ha consistido, básicamente, en medidas de apoyo generales, broncodilatadores, glucocorticoides y oxigenoterapia, aunque existe una amplia disparidad en los criterios de tratamiento⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Los broncodilatadores son los medicamentos utilizados con más frecuencia⁽⁵⁷⁾. Las escalas clínicas y la saturación de oxígeno son los elementos de control

habituales y las variables utilizadas para hospitalizar a los lactantes con esta patología⁽⁵⁸⁾.

Broncodilatadores

Como medicación broncodilatadora se han utilizado los agonistas- β_2 adrenérgicos, la teofilina y el bromuro de ipratropio. Algunas series muestran que el 50% de los lactantes con infección por VRS y limitación del flujo aéreo intrapulmonar responden a agonistas- β_2 inhalados⁽⁵⁹⁾, sin disponer de métodos válidos para predecir qué pacientes tendrán una respuesta positiva y quiénes no responderán adecuadamente⁽⁶⁰⁾. Éste es el motivo por el que algunos protocolos recomiendan ensayar el tratamiento con agonistas- β_2 inhalados durante 6-12 horas; si pasado este tiempo la respuesta clínica no es favorable, se debería suspender dicho fármaco.

Salbutamol

El uso universal de los broncodilatadores no está aceptado^(61,62). Los ensayos clínicos controlados en lactantes con bronquiolitis tratados con broncodilatadores, hospitalizados o en régimen ambulatorio, muestran resultados contradictorios^(63,64). Una revisión sistemática⁽⁶⁵⁾ sobre 94 publicaciones en lactantes diagnosticados de bronquiolitis y tratados con broncodilatadores (salbutamol, ipratropio o adrenalina) nebulizados, orales o subcutáneos, concluye que los broncodilatadores dan lugar a una discreta mejora en las escalas clínicas [RR -0,32 (IC95% -0,54; -0,11)] y en la clínica [RR 0,76

(IC95% 0,60; 0,90)]. La evaluación sobre eficiencia no permite indicar el uso rutinario de estos fármacos en la bronquiolitis aguda del lactante.

Recientes estudios controlados también demuestran la ineficacia del salbutamol, vía oral en bronquiolitis leves-moderadas⁽⁶⁶⁾ y nebulizado en graves⁽⁶⁷⁾.

Adrenalina

Los resultados observados tras la administración de salbutamol (0,03 mL/kg en solución al 0,5%) o adrenalina racémica (0,1 mL/kg en solución al 2,25%) mediante un nebulizador de chorro muestran que la adrenalina racémica es superior al salbutamol, tanto en la mejoría de la escala clínica de síntomas como en la disminución de las resistencias respiratorias⁽⁶⁸⁾. Otros autores también han confirmado estos resultados, mostrando la mayor eficacia de la L-adrenalina frente al salbutamol nebulizado en la bronquiolitis aguda^(69,70).

Los ensayos clínicos controlados que han comparado adrenalina subcutánea⁽⁷¹⁾ o adrenalina racémica nebulizada⁽⁷²⁾ frente a placebo muestran resultados discordantes^(73,74), más favorables al grupo de intervención activa en términos de oxigenación y de signos clínicos. La intervención con adrenalina nebulizada parece superior a salbutamol⁽⁷⁵⁾: mejora las resistencias de las vías aéreas⁽⁷⁶⁾ y disminuye el trabajo respiratorio, sin modificar el tiempo de hospitalización en este grupo de pacientes⁽⁷⁷⁾. Sin embargo, un estudio reciente⁽⁷⁸⁾ muy bien diseñado, señala que la adrenalina nebulizada no es superior a placebo o a medidas generales de sostén.

Por último, Hartling et al.⁽⁷⁹⁾ han realizado un metaanálisis sobre 14 ensayos clínicos controlados y randomizados, en menores de 2 años de edad, 7 en pacientes hospitalizados y 6 en régimen ambulatorio. Observan que en dichos estudios no hay evidencia suficiente que indique que la adrenalina es superior a placebo en pacientes hospitalizados.

Ipratropio

La terapia con drogas anticolinérgicas para el síndrome de obstrucción bronquial agudo o crónico del niño en cualquier edad ha sido objeto de numerosas revisiones que ponen de manifiesto la ineficacia de esta terapia^(80,81), tanto de forma aislada como asociada a salbutamol^(82,83).

En 1996, Kellner⁽⁸⁴⁾ realiza un metaanálisis sobre la eficacia de la terapia broncodilatadora en la bronquiolitis. Del total de 15 estudios, cinco habían utilizado BI nebulizado a dosis de 0,25 mg excepto en un estudio con menores de seis meses de edad (0,125 mg). La conclusión es que en la bronquiolitis (leve o moderada) la medicación broncodilatadora (salbutamol o BI) tiene clínicamente un efecto beneficioso mínimo en comparación con placebo. Sin embargo, hay algunas situaciones especiales en las que el bromuro de ipratropio puede tener alguna indicación dentro del tratamiento de la bronquiolitis aguda: en las cardiopatías congénitas (dilataciones del ventrículo izquierdo y taquiarritmias) en las que es preferible evitar la estimulación de los receptores- β_2 por sus agonistas; en la mias-

tenia gravis, en donde los agonistas de los receptores muscarínicos provocan broncospasmo.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) han mostrado poca eficacia en el tratamiento de la bronquiolitis^(85,86), excepto cuando en las series estudiadas se han incluido otros síndromes de obstrucción bronquial distintos de la bronquiolitis⁽⁸⁷⁾. La mayoría de los estudios confirman la ausencia de eficacia comparando con placebo⁽⁸⁸⁻⁹²⁾.

El VRS induce secreción de interleucina-8 (IL-8) por parte de los leucocitos mononucleares periféricos, tanto en lactantes, como en niños y en adultos. El efecto inhibidor de los GC sobre la IL-8 está ausente en los casos de infección por VRS en lactantes, lo que explicaría en parte la mayor gravedad del proceso y la ausencia de respuesta clínica a los GC⁽⁹³⁾.

Otras medidas

El cromoglicato no es eficaz⁽⁹⁴⁾. El heliox⁽⁹⁵⁾, el tratamiento con surfactante⁽⁹⁶⁾ y el óxido nítrico (ON)⁽⁹⁷⁾, pueden ser útiles en el tratamiento de la bronquiolitis grave, aunque precisan nuevos estudios para conocer con exactitud la *ratio* terapéutica de los mismos.

Tratamiento antiviral

Ribavirina

La ribavirina (RBV) tiene una adecuada actividad *in vitro* frente al VRS, un correcto perfil de seguridad clínica y funcional a largo plazo⁽⁹⁸⁾, pero con unos re-

sultados insuficientes *in vivo*^(99,100). A pesar de ello, la Academia Americana de Pediatría⁽¹⁰¹⁾ mantiene la recomendación de utilizar RBV en las bronquiolitis, cuando se den las siguientes circunstancias: cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia y ventilación mecánica.

Palivizumab

La administración de anticuerpos monoclonales humanizados anti-VRS (palivizumab) es segura⁽¹⁰²⁾ y eficaz en población de riesgo^(103,104); disminuye la tasa de hospitalización de 10,6 a 4,8% en lactantes menores de dos años con displasia bronco-pulmonar y en menores de seis meses con prematuridad (edad gestacional inferior a 35 semanas)^(105,106). En España, las recomendaciones para la profilaxis con palivizumab son⁽¹⁰⁷⁾: niños menores de dos años de edad con enfermedad pulmonar crónica que han precisado tratamiento médico para la misma en los últimos seis meses anteriores a la estación de VRS; prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan menos de 12 meses de edad en octubre; prematuros nacidos entre 29 y 32 semanas de gestación que tengan seis meses de edad, o menos, en octubre; prematuros entre 32 y 35 semanas de gestación en que la indicación depende de la existencia de factores de riesgo (enfermedades neurológicas, presencia de hermanos pequeños, asistencia a guardería, cirugía cardíaca anticipada; distancia a la asistencia hospitalaria; tabaquismo pasivo).

Los fármacos antiinflamatorios, ¿modifican los episodios de sibilancias recurrentes posbronquiolitis?

La respuesta a esta pregunta ha sido motivo de numerosos estudios, ya que son relativamente frecuentes los episodios de sibilancias posbronquiolitis durante los 12 meses siguientes: según Cifuentes et al.⁽¹⁰⁸⁾ desarrollarían 3,36 episodios/niño/año en el caso de bronquiolitis VRS positivas y 2,34 episodios en las bronquiolitis VRS negativas.

Como resumen hay que señalar que:

- El tratamiento con glucocorticoides orales durante la fase de estado no modifica la evolución posterior^(109,110).
- Los glucocorticoides inhalados (GCI) no disminuyen el número de episodios de sibilancias ni los ingresos posteriores⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾.
- Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast) pueden reducir los síntomas respiratorios posbronquiolitis⁽¹¹⁴⁾.

Por tanto, el tratamiento con glucocorticoides, durante o después del episodio agudo de bronquiolitis, no estaría justificado en aras a prevenir episodios obstructivos bronquiales recurrentes. Los antagonistas de los leucotrienos deben someterse a estudios controlados longitudinales que avalen sus resultados preliminares.

En conclusión, las intervenciones terapéuticas que parece justificado aplicar en el tratamiento de la bronquiolitis aguda son las medidas de soporte, la adrenalina nebulizada y la ventilación mecánica^(115,116). La fisioterapia, la nebulización

con suero salino hipertónico^(117,118), el heliox o surfactante, requieren nuevos estudios controlados. No existen evidencias que sustenten la intervención con glucocorticoides, agonistas- β_2 adrenérgicos, bromuro de ipratropio, antibióticos, inmunoglobulinas, interferón y ribavirina.

Se requieren estudios de diseño correcto, controlados, con medidas del efecto representativas, que definan la eficacia y la seguridad del tratamiento de la bronquiolitis aguda, cuestión hoy día pendiente⁽¹¹⁹⁾. Por tanto, como señalan van Woensel y van Aalderen⁽¹²⁰⁾, la historia continúa.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonillo A, Batlles J, Rubí T. Infección respiratoria por virus respiratorio sincitial. En: Tratado de Neumología Infantil, N. Cobos y EG. Pérez-Yarza, editores. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2003. p. 365-87.
- Reina J, Ballesteros F, Mesquida X, Galmes M, Ferrer F, Ruiz de Gopegui E. Bronquiolitis causadas por el virus influenza tipo A. Una enfermedad infecciosa emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 467-70.
- Ulloa-Gutiérrez R. Metapneumovirus humano: un nuevo agente en el diagnóstico diferencial de la infección respiratoria. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 129-30.
- Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917-28.
- Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RAM, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-24.
- Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Côté S, Peret TC, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330-4.
- Freytmuth F, Vabtre A, Legrand L, Eterradossi N, Lafay-Delaire F, Brouard J, et al. Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 92-4.
- Boivin G, De Serres G, Côté S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 634-4.
- Peiris JS, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong-Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 628-33.
- Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 372-5.
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson JL. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282: 1440-6.
- Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respiratory Care* 2003; 48: 209-31.
- Leader S, Kohlhasse K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 629-32.
- Muller-Pebody B, Edmunds WJ, Zambon MC, Gay NJ, Crowcroft NS. Contribution of RSV to bronchiolitis and pneumonia-associated hospitalisations in English chil-

- dren, april 1995-march 1998. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 99-106.
15. Bockova J, O'Brien KL, Oski J, Croll J, Reid R, Whaterholtz RC, et al. Respiratory syncytial virus infection in Navajo and White Mountain Apache children. *Pediatrics* 2002; 110: e20.
 16. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003; 130: 1-6.
 17. Simoes EAF, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus prophylaxis-the story so far. *Respir Med* 2002; 96 (Suppl b): S15-S24.
 18. Jansson L, Nilson P, Olsson M. Socioeconomic environmental factors and hospitalisation for acute bronchiolitis during infancy. *Acta Paediatr* 2002; 91: 335-8.
 19. Jean PM, Ayannusi OE, Annamalai K, Naidoo P, Coovadia HM, Guldner P. Risk factors for admission and the role of respiratory syncytial virus – specific cytotoxic T-lymphocyte responses in children with acute bronchiolitis. *S Afr Med J* 2003; 93: 291-4.
 20. Lanari M, Giovannini M, Giufre L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence for respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalised for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 458-65.
 21. Bont L, Kimpen JL. Immunological mechanisms of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 616-21.
 22. Lahti M, Lofgren J, Marttila R, Renko M, Klaavuniemi T, Haataja R, et al. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2002; 51: 696-9.
 23. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 483-90.
 24. Openshaw PJM. Potential therapeutic implications of new insights into respiratory syncytial virus disease. *Respir Res* 2002; 3 (Suppl 1): S15-S20.
 25. Hoebee B, Rietveld E, Bont L, Oosten M, Houdemaekers HM, Nagelkerke NJ, et al. Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms. *J Infect Dis* 2003; 187: 2-11.
 26. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 633-9.
 27. Hull J, Rowlands K, Lockhart E, Moore C, Sharland M, Kwiatkowski D. *J Infect Dis* 2003; 188: 904-7.
 28. Van Benteen JJ, van Drunen CM, Koopman LP, Kleinjan A, van Middelkoop BC, de Waal L, et al. RSV-induced bronchiolitis but not upper respiratory tract infection is accompanied by an increased nasal IL-18 response. *J Med Virol* 2003; 71: 290-7.
 29. Freymuth F, Eugene G, Vabret A, Petitjean J, Gennetay E, Brouard J, et al. Detection of respiratory syncytial virus by reverse transcription-PCR and hybridization with a DNA enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3352-5.
 30. Bastien N, Ward D, Van Caesele P, Brandt K Lee SH, McNabb G, et al. Human metapneumovirus infection in the Canadian population. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4642-6.
 31. Cote S, Abed Y, Boivin G. Comparative evaluation of real-time PCR assays for detection of the human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3631-5.
 32. Mc Connochie K. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983; 137: 11-3.

33. Huang M, Bigos D, Levin M. Ventricular arrhythmia associated with respiratory syncytial viral infection. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 498-500.
34. Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatremia and hyponatremic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Aca Paediatr* 2003; 92: 430-4.
35. Van Schaik SM, Welliver RC, Kimpen JLL. Novel pathways in the pathogenesis of respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 131-8.
36. Walzl G, Matthews S, Kendall S, Gutiérrez-Ramos JC, Coyle AJ, Openshaw PJM, et al. Inhibition of T1/ST2 during respiratory syncytial virus infection prevents T helper cell type 2 (Th2)- but not Th1-driven immunopathology. *J Exp Med* 2001; 193: 785-92.
37. Holt PG, Sly PD. Interactions between respiratory tract infections and atopy in the etiology of asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 538-45.
38. Kim CK, Kim SW, Park CS, Kim BI, Kang H, Koh YY. Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 64-71.
39. Ploin D, Foucaud P, Lemaire JP, Chevallier P, Langue J, Chapuis FR, et al. Risk factors for early bronchiolitis at asthma during childhood: case-control study of asthmatics aged 4 to 12 years. *Arch Pediatr* 2002; 9: 1025-30.
40. Peebles RS Jr, Hashimoto K, Graham BS. The complex relationship between respiratory syncytial virus and allergy in lung disease. *Viral Immunol* 2003; 16: 25-34.
41. Martínez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (2 Suppl): S76-82.
42. Auais A, Adkins B, Napchan G, Piedimonte G. Immunomodulatory effects of sensory nerves during respiratory syncytial virus infection in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L105-13.
43. Kattan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1999; 135: S8-S13.
44. Hopp RJ. Recurrent wheezing in infants and young children and bronchial hyperresponsiveness: a perspective. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 7-18.
45. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1708-20.
46. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan JW. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
47. Mejías A, Ramilo O. Asma y virus respiratorio sincitial: ¿mito o realidad? *An Esp Pediatr* 2002; 57: 199-204.
48. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyperresponsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 392-8.
49. 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: 315-9.
50. Bont L, Aalderen WM, Kimpen JL. Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 228-34.
51. Aoyagi M, Shimajo N, Sekine K, Nishimuta T, Cono Y. Respiratory syncytial virus infection suppresses IFN-gamma production of gamma delta T cells. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 312-7.
52. Sigurs N. A cohort of children hospitalised with acute RCV bronchiolitis: impact on later respiratory disease. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 177-83.

53. Martínez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (Suppl 2): S76-82.
54. Cahill P, Finan E, Loftus BG. Management of bronchiolitis: current practices in Ireland. *Ir Med J* 2002; 95: 167-9.
55. De Bilderling G, Bodart E. Bronchiolitis. Bronchiolitis management by the Belgian paediatrician: discrepancies between evidence-based medicine and practice. *Acta Clin Belg* 2003; 58: 98-105.
56. Vogel AM, Lennon DR, Harding JE, Pinnock RE, Graham DA, Grimwood K, et al. Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 40-5.
57. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 479-81.
58. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics* 2003; 111: e45-51.
59. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *AJDC* 1992; 146: 412-8.
60. Hammer J, Numa A, Newth C. Albuterol responsiveness in infants with respiratory failure caused by respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1995; 127: 485-90.
61. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 361-8.
62. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994; 93: 907-12.
63. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118: 807-11.
64. Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr* 1994; 124: 131-8.
65. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilator therapy in bronchiolitis. *The Cochrane Library*, 1: 1999.
66. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2003; 142: 509-14.
67. Totapally BR, Demerci C, Zureikat G, Nolan B. Tidal breathing flow-volume loops in bronchiolitis in infancy: the effect of albuterol [ISRCTN47364493]. *Crit Care* 2002; 6: 160-5.
68. Sánchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 122: 145-51.
69. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine to salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126: 1004-7.
70. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr* 2002; 39: 12-22.
71. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79: 939-45.
72. Kristjánsson S, Lodrup Carlson KC, Wennergren G, Strannegard I-L, Carlsen K-H. Nebulized racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69: 650-4.

73. Patel H, Platt RW, Pekeles GS, Ducharme FM. A randomised, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalised for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 141: 818-24.
74. Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, Ramesh P, Randell T, Turnbull F, et al. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 134-9.
75. Schindler M. Do bronchodilators have an effect on bronchiolitis? *Crit Care* 2002; 6: 111-2.
76. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. Effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 86-91.
77. 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: 27-35.
78. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 2002; 86: 276-9.
79. Hertling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 957-64.
80. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 925-6.
81. Seidenberg J, Masters IB, Hudson I, Olinsky A, Phelan PD. Effect of ipratropium bromide on respiratory mechanics in infants with acute bronchiolitis. *Aust Paediatr J* 1987; 23: 169-72.
82. Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992; 67: 289-93.
83. Mark EL, Matthew K. Anti-cholinergic therapy for treatment of wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Oxford: Update software 4, 1998.
84. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166-72.
85. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 181-5.
86. Schu S, Cotes AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140: 27-32.
87. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71: 13-8.
88. Leer JA Jr, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA, Barron BA. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled, collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969; 117: 495-503.
89. Dabbous IA, Tkachyk JS, Stamm SJ. A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics* 1966; 37: 477-84.
90. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 181-5.
91. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292-5.

92. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191-6.
93. Thomas LH, Sharland M, Friedland JS. Steroids fail to down-regulate respiratory syncytial virus-induced IL-8 secretion in infants. *Pediatr Res* 2002; 52: 368-72.
94. Troe JW, Versteegh FG, Mooi-Kokenberg EA, Van den Broeck J. No effect of cromoglycate treatment in hospitalised infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 170.
95. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002; 109: 68-73.
96. Marraro GA. Surfactant use in severe bronchiolitis. *Biol Neonate* 2002; 81 (Suppl 1): 28.
97. Patel NR, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth CJ. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 81-7.
98. Rodríguez WJ, Arrobo J, Fink R, Kim HW, Milburn C. Prospective follow-up and pulmonary functions from a placebo-controlled randomized trial of ribavirin therapy in respiratory syncytial virus bronchiolitis. Ribavirin Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 469-74.
99. Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE, Stidham GL. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *J Pediatr* 1996; 128: 422-8.
100. Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest* 2002; 122: 935-9.
101. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996; 97: 137-40.
102. Groothuis JR. Safety of palivizumab in preterm infants 29 to 32 weeks' gestational age without chronic lung disease to prevent serious respiratory syncytial virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 414-7.
103. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 110-5.
104. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-7.
105. Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn. Prevención de las infecciones por el virus respiratorio sincitial: indicaciones para el uso de palivizumab y actualización sobre el empleo de la IGIV-VRS. *Pediatrics* (ed esp) 1998; 46: 325-9.
106. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (Suppl 2): S46-54.
107. Carbonell-Estrany X, Quero J, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 334-6.
108. Cifuentes L, Caussade S, Villagran C, Darrigrande P, Bedregal P, Valdivia G, et al. Risk factors for recurrent wheezing following acute bronchiolitis: a 12-month follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 316-21.

109. Berger Y, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, Kerem E. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 162-6.
110. Zhang L, Ferruzzi E, Bonfanti T, Auler M, D'ávila N, Faria C, et al. Long and short-term effect of prednisolone in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 548-51.
111. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-53.
112. Reijonen TM, Korppi M. One-year follow-up of young children hospitalized for wheezing: the influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 113-9.
113. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80: 343-7.
114. Bisgaard H, Study Group on montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomised trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 379-83.
115. Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 345-4.
116. Martínón-Torres F. Current treatment for acute viral bronchiolitis in infants. *Exper Opin Pharmacother* 2003; 4: 1355-71.
117. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourí S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002; 122: 2015-20.
118. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourí S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalised infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003; 123: 481-7.
119. Nelson R. Bronchiolitis drugs lack convincing evidence of efficacy. *Lancet* 2003; 361: 939.
120. Van Woensel JBM, van Aalderen WMC. Treatment for bronchiolitis: the story continues. *Lancet* 2002; 360: 101-2.

Epidemiología del asma e historia natural

G. García Hernández

*Sección de Neumología y Alergia Pediátricas.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

RESUMEN

El asma constituye la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Su prevalencia varía entre diferentes partes del mundo, siendo más alta en países industrializados y de lengua anglosajona. En España la prevalencia es moderada-baja y tiende a ser más elevada en zonas costeras que en el interior. En general, las áreas con menor prevalencia de alergia tienen menos asma, pero el fenómeno contrario no se produce. Durante la centuria pasada se asistió a un incremento de los casos de asma, así como de las hospitalizaciones por esta causa. Sólo en la última década se ha comenzado a observar una cierta estabilización de las cifras. Aunque en muchos casos el asma se inicia en la infancia, cerca de la mitad estarán asintomáticos al llegar a la edad adulta y sólo un 20% continuarán presentando asma persistente.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea que afecta a un gran número de personas. En la infancia constituye el proceso crónico más común y su inicio se sitúa, en un alto porcentaje, en esta fase de la vida. Su evolución posterior vendrá marcada por la predisposición innata del individuo (fenotipo asmático), factores ambientales y tratamientos recibidos.

PREVALENCIA DEL ASMA

A la hora de enfocar el problema epidemiológico del asma, se carece de una herramienta precisa que identifique la enfermedad. Los consensos actuales definen el asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que juegan un papel destacado ciertas células, principalmente linfocitos Th2, mastocitos y eosinófilos. Va asociada a hiperrespuesta bronquial y cursa con obstrucción variable al flujo aéreo, lo que da lugar a episodios recurrentes de tos, sibilancias, disnea y opresión torácica que ceden de forma espontánea o con tratamiento⁽¹⁾. Esta definición es difícil de aplicar al estudio de poblaciones, pero proporciona dos herramientas útiles: los cuestionarios y la medición de la hiperrespuesta bronquial.

Los cuestionarios son más fáciles de aplicar, pues contienen preguntas que se refieren a síntomas en el pasado, más o menos inmediato, pero las respuestas pueden estar sesgadas por la interpretación y el recuerdo del entrevistado (padres o pa-

ciente). Se ha planteado que el diagnóstico previo de asma, efectuado por médicos, tendría mayor consistencia, pero en contra se ha argumentado que con este proceder podrían quedar excluidos los casos más leves o no ser comparables los resultados, al no existir criterios uniformes de diagnóstico entre diferentes profesionales⁽²⁾.

Como el asma está muy relacionada con la hiperrespuesta bronquial (HRB) su medición podría objetivar mejor la distribución de la enfermedad. Esto complica mucho los estudios poblacionales, pues hace falta disponer de equipos y aparataje adecuados para ello. Además, las pruebas de provocación bronquial no están exentas de cierto riesgo, precisan un tiempo para su realización y existen protocolos diferentes que pueden conducir a resultados dispares. Finalmente, la HRB no es siempre sinónimo de asma. Pueden existir individuos asintomáticos que la presenten y asmáticos, diagnosticados en el pasado, que la hayan perdido en el momento de realizar el estudio. Pese a todo es un complemento no desdeñable y se aconseja su inclusión en los estudios epidemiológicos, siempre que sea posible.

La alergia también está muy relacionada con el asma, especialmente con su persistencia, y algunos estudios epidemiológicos incluyen pruebas cutáneas frente a neuroalergenos, así como determinaciones de IgE total e IgE específica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que alergia no es igual a asma y que con este tipo de mediciones se va a incluir a otros pacientes atópicos (rinitis alérgica, dermati-

tis atópica, etc.), lo que puede dar lugar a confusión.

Existían muchos trabajos sobre prevalencia del asma en la infancia, pero la diferente metodología empleada hacía difícil comparar los resultados. Para obviar este problema se ideó la sistemática del estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)⁽³⁾, que en su primera fase se dirigió a niños de 13-14 años a los que se solicitaba que cumplimentaran un vídeo-cuestionario sobre asma, además de un cuestionario convencional sobre asma, rinitis y dermatitis atópica. El estudio se llevó a cabo en la década de 1990, participando más de 450.000 escolares de todo el mundo⁽⁴⁾. Una vez analizados los resultados se encontraron diferencias de hasta veinte veces en la prevalencia del asma. En general, las cifras más altas correspondieron a países industrializados, siendo el Reino Unido, Nueva Zelanda, Australia, Irlanda y Canadá las naciones con mayor prevalencia. Los países en vías de desarrollo y con alto porcentaje de población rural presentaron las cifras menores. Pero algunos países como Perú, Costa Rica y Brasil se situaron inmediatamente después de los mencionados en primer lugar. En España se observaron cifras de prevalencia moderadas-bajas que variaban según la zona estudiada, siendo más elevadas en las zonas costeras que en el interior⁽⁵⁾.

En el estudio ISAAC también se encontró que los lugares con menor prevalencia de rinitis alérgica y dermatitis atópica eran aquellos en los que el asma era menos frecuente. Sin embargo, los que te-

nían altas prevalencias de las dos primeras enfermedades no coincidían, necesariamente, con las zonas de más asma. Es posible que estos hallazgos reflejen la existencia de factores de riesgo distintos para desarrollar alergia o asma. En este sentido son interesantes las observaciones llevadas a cabo en la década de 1990 en Alemania. En un primer estudio, realizado inmediatamente después de la reunificación y tras cuarenta años de división, se encontró que la rinitis alérgica, el asma y la sensibilización a inhalantes eran más frecuentes en los niños de la antigua zona occidental⁽⁶⁾. Cuatro años después, la tasa de escolares (nacidos 3 años antes de la reunificación), con pruebas cutáneas positivas, había aumentado en la antigua Alemania oriental y la prevalencia de rinitis alérgica se había duplicado entre ellos, no observándose modificaciones importantes en la prevalencia del asma⁽⁷⁾.

También se han encontrado diferencias entre las zonas rurales y la urbanas, especialmente en África, donde a principios de 1990 la prevalencia de asma y de HRB era muy baja en las zonas rurales⁽⁸⁾, mientras que a finales de la misma década había aumentado algo⁽⁹⁾. En Europa estas diferencias han sido menos acusadas⁽¹⁰⁾.

Entre los factores que están contribuyendo a modificar las cifras de prevalencia de asma y alergia destacan las corrientes migratorias. Los estudios efectuados en distintos colectivos de inmigrantes han dado distintos resultados. Así, en Alemania los niños turcos presentaban menos alergia y asma que en su país de origen⁽¹¹⁾, aunque esto dependía del grado de adap-

tación al estilo de vida occidental⁽¹²⁾. En un estudio llevado a cabo entre niños adoptados en Suecia se observaron diferencias en la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, no sólo entre los distintos grupos étnicos, sino también en relación con la edad de adopción, siendo estas enfermedades más prevalentes entre los que llegaban con menos de dos años al país de acogida⁽¹³⁾. Es posible que la interacción entre factores étnicos y ambientales pueda explicar estas diferencias.

Por otra parte, los estudios efectuados desde los años 1960 hasta finales de 1990 indican que el asma infantil ha aumentado. Es difícil cuantificar este aumento porque las zonas estudiadas, los niños incluidos y los métodos utilizados son diferentes. También ha podido contribuir un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos y/o una actitud diagnóstica menos temerosa⁽¹⁴⁾. En Australia se observó que la prevalencia de asma e HRB se había duplicado desde 1982 a 1992, entre escolares de 8 a 10 años. Este aumento era más acusado entre los niños atópicos, aunque la prevalencia de atopia no había sufrido modificaciones importantes⁽¹⁵⁾. Otros estudios, efectuados en Europa⁽¹⁶⁾ y Estados Unidos, han dado resultados similares⁽¹⁷⁾. El aumento parece aún mayor entre los niños más pequeños, en los que los procesos infecciosos constituyen el desencadenante principal⁽¹⁸⁾. A finales de la década de 1990 se ha empezado a observar, en algunos países, una tendencia estabilizadora, sin nuevos incrementos en la prevalencia del asma^(19,20).

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

El aumento de prevalencia de asma se ha acompañado de una mayor hospitalización por esta causa, desde la década de 1960 hasta la de 1990. Sin embargo, el aumento no ha sido uniforme, ni entre países (diez veces en Nueva Zelanda, tres veces en Estados Unidos), ni dentro del mismo país (de tres a ocho veces en diferentes zonas de Australia), reflejando probablemente la existencia de distintos protocolos terapéuticos y de codificación, así como de la cobertura sanitaria de la población. En la década de 1990 la situación se ha estabilizado e incluso se han comunicado descensos entre escolares, aunque no así entre los niños más pequeños. La generalización del tratamiento antiinflamatorio del asma ha podido contribuir en alguna medida a ello⁽²¹⁾.

El asma es una causa rara de mortalidad infantil, especialmente en países desarrollados. Se observó un aumento desde finales de los años 1970 a finales de los 1980 en Australia, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos. En este último la mortalidad fue tres veces mayor entre los niños negros que entre los blancos⁽²²⁾. Durante los años 1990 las cifras de mortalidad comienzan a estabilizarse⁽²³⁾ y e incluso descienden^(24,25), habiéndose situado por debajo de 1/100.000 entre los jóvenes de 15 a 24 años y por debajo de 3/100.000 entre los niños de 1 a 14 años⁽²⁶⁾, en países de nuestro entorno.

HISTORIA NATURAL DEL ASMA

Como ya se ha mencionado, en muchos casos el asma comienza en la infan-

cia. Cerca de un 60% de los asmáticos presentan sus primeros síntomas entre los 2 y 5 años de vida. La mayoría mejoran con el tiempo e incluso llegan a quedar asintomáticos al final de la infancia o durante la adolescencia.

Pese al gran número de estudios efectuados, es difícil establecer criterios pronósticos de mejoría e identificar factores que influyan en la perpetuación de los síntomas. En ocasiones las cohortes de estudio han partido de sujetos hospitalizados o con asma grave, atendidos en centros especializados. En otros casos el tiempo transcurrido ha podido hacer olvidar episodios acaecidos en los primeros años de la infancia. Por otra parte, la introducción precoz de tratamientos antiinflamatorios puede haber influido en el curso de la enfermedad.

En la mayoría de los estudios epidemiológicos se intuía la existencia de diferentes formas de expresión del asma (fenotipos de asma) que podría explicar su distinta evolución. En el estudio de cohorte de Tucson⁽²⁷⁾ se observó que el 19% de los niños tuvieron sibilancias durante los tres primeros años de vida, pero luego quedaron asintomáticos (sibilantes transitorios). El 13% también comenzaron a presentar sibilancias antes de los 3 años pero seguían con ellas a los 6 (sibilantes persistentes), mientras que el 15% presentaban sibilancias a esa edad, pero habían comenzado sus síntomas después de los 3 años (sibilantes tardíos). En las primeras semanas de vida, antes de haber sufrido cualquier tipo de síntoma respiratorio, se había medido la función pulmonar,

habiéndose obtenido los peores resultados entre los que se iban a comportar como sibilantes transitorios. Sin embargo, la peor función pulmonar, objetivada mediante espirometría a los 6 años, se observó entre los sibilantes persistentes. Tanto éstos como los sibilantes tardíos tenían pruebas alérgicas positivas y antecedentes familiares de asma en mayor medida que los sibilantes transitorios, mientras que entre estos últimos existían más antecedentes de tabaquismo materno prenatal que podrían jugar un papel nocivo sobre el desarrollo fetal y condicionar la existencia de una vía aérea más pequeña y susceptible a la obstrucción^(28,29).

Entre los niños con sibilancias que persisten más allá de los primeros años de vida se ha descrito un subgrupo, no asociado a alergia, con buen pronóstico, pues la mayoría quedan asintomáticos antes de llegar a la adolescencia. En ellos se ha observado una menor función pulmonar al nacimiento e infecciones respiratorias de repetición por el virus respiratorio sincitial (VRS) en los primeros años de vida, lo que podría condicionar su posterior evolución⁽³⁰⁾. Por otra parte, entre los escolares con sibilancias persistentes se ha visto que el comienzo antes de los tres años va asociado a una peor evolución del asma, menor función pulmonar y sensibilización alérgica temprana⁽²⁷⁾.

La evolución posterior parece confirmar la existencia de diferentes fenotipos de asma. Así, en un estudio reciente, llevado a cabo en sujetos de 26 años con antecedentes de asma iniciado en la infancia, se encontró que el 20% seguían presentando asma

persistente y el 13%, asma intermitente. En el 17% la enfermedad había cursado con períodos de remisión y recaídas, mientras que el 29% habían presentado sibilancias

transitorias en la infancia y en el 20% las sibilancias habían persistido durante más tiempo pero estaban libres de síntomas al llegar a la edad adulta⁽³¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. <http://www.ginasthma.com>.
2. Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax* 2001; 56: 406-11.
3. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
4. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
5. Grupo ISAAC España. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en una población de niños de 13-14 años en nueve ciudades españolas. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 171-5.
6. von Mutius E, Fritsch C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 30: 1395-9.
7. von Mutius E, Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862-6.
8. Keely DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991; 46: 549-53.
9. Ng'ang'a LW, Odhiambo JA, Mungai MW, Gicheha CM, Nderitu P, Maingi B et al. Prevalence of exercise induced bronchoesasm in Kenyan school children: an urban-rural comparison. *Thorax* 1998; 53: 919-26.
10. Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994; 70: 174-8.
11. Kabesch M, Schaal W, Nicolai T, von Mutius E. Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany. *Eur Respir J* 1999; 13:577-82.
12. Grueger C, Plieth A, Taner C, Schmidt D, Sommerfeld C, Wahn U. Less allergic sensitization, wheezing, and itching eczema in Turkish children that in German children raised in Berlin, Germany. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S52.
13. Hjern A, Rasmussen F, Hedling G. Age at adoption, ethnicity and atopic disorders: a study of internationally adopted young men in Sweden. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 101-6.
14. Rona RJ, Chinn S, Burney PG. Trends in the prevalence of asthma in Scottish and English primary school children 1982-92. *Thorax* 1995; 50: 992-3.
15. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308: 1591-6.
16. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; 304: 873-5.

17. Christie GL, Helms PJ, Godden DJ, Ross SJ, Friend JA, Legge JS, et al. Asthma, wheezy bronchitis, and atopy across two generations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 125-9.
18. 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.
19. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17: 881-6.
20. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002; 110: 315-22.
21. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Finkelstein JA, Lozano P, Livingston JM, Weiss KB, et al. Impact of inhaled antiinflammatory therapy on hospitalization and emergency department visits for children with asthma. *Pediatrics* 2001; 107: 706-11.
22. Weiss KB, Wagener DK. Changing patterns of asthma mortality. Identifying target population at high risk. *JAMA* 1990; 264: 1683-7.
23. Sly RM, O'Donnell R. Stabilization of asthma mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 347-54.
24. Campbell MJ, Cogman GR, Holgate ST, Johnston SL. Age specific trends in asthma mortality in England and Wales, 1983-95: results of an observational study. *BMJ* 1997; 314: 1439-41.
25. Sly RM. Decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 121-7.
26. Anderson HR, Strachan DP. Asthma mortality in England and Wales, 1979-89. *Lancet* 1991; 337: 1357.
27. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
28. Wang X, Wypij D, Gold DR, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG, et al. A longitudinal study of the effects of parenteral smoking on pulmonary function in children 6-18 years. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1420-5.
29. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussing LM, et al. The influence of parental smoking on respiratory symptoms in the first decade of life: The Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 1030-7.
30. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussing LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
31. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.

Etiopatogenia del asma

J.R. Villa Asensi

*Sección de Neumofisiología.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid*

RESUMEN

Aunque conocemos bastante bien las manifestaciones clínicas, la epidemiología y el curso natural de la enfermedad, se sabe bastante poco sobre la causa exacta de su aparición en un paciente concreto. Se sabe que existe una predisposición genética que es esencial pero no suficiente para producir asma y que debe coexistir con una serie de factores ambientales, que probablemente tienen que actuar en una edad muy temprana de la vida, para que el niño desarrolle el asma.

Hoy día está claro que la inflamación de las vías aéreas juega un papel esencial en la etiopatogenia del asma independientemente de la edad del paciente, de la gravedad del proceso y de su causa. Inicialmente se postuló que el remodelado era un fenómeno siempre secundario a la inflamación, pero recientemente se ha sugerido que el remodelado puede ser independiente de la inflamación e incluso ser un evento primario en la historia natural de la enfermedad, contribuyendo por sí mismo al desarrollo y persistencia de la inflamación de la vía aérea.

ETIOLOGÍA DEL ASMA

Para los clínicos, el asma es una enfermedad en la que se producen episodios de tos, sibilancias y dificultad respiratoria reversibles de forma espontánea o con medicación, para los fisiólogos es una obstrucción variable al flujo aéreo secundaria a la existencia de unas vías aéreas hiperreactivas y para los patólogos es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas. La definición del asma actualmente más aceptada es la que propone la GINA según la cual *“el asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea en la que muchas células y elementos celulares juegan un papel. La inflamación crónica produce un aumento de la hiperrespuesta bronquial que provoca episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o al amanecer. Estos episodios van asociados generalmente a una obstrucción generalizada, pero variable, al flujo aéreo, que es reversible espontáneamente o con tratamiento”*⁽¹⁾.

Aunque se conocen bastante bien las manifestaciones clínicas, la epidemiología y el curso natural de la enfermedad, se sabe

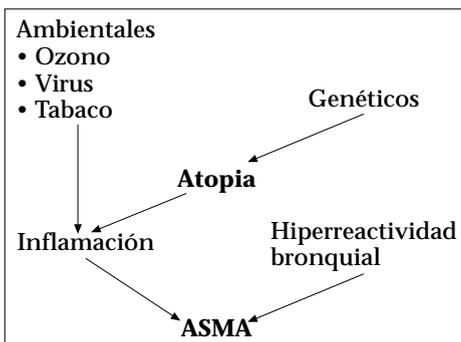


Figura 1. Factores implicados en el asma.

bastante poco sobre la causa exacta de su aparición en un paciente concreto. Se sabe que existen una predisposición genética que es esencial pero no suficiente para producir asma, deben coexistir una serie de factores ambientales, que probablemente tienen que actuar en una edad muy temprana de la vida, para que el niño desarrolle el asma (Figura 1).

Factores genéticos y asma

Desde el punto de vista epidemiológico existe una clara predisposición genética que hace que la distribución poblacional del asma tenga una clara agregación familiar, es decir, el asma es más frecuente en los familiares de primer grado de un asmático. En los gemelos idénticos la concordancia respecto al asma es mayor que en los gemelos distintos. En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para localizar “el gen del asma”. Ha podido quedar bien claro que el asma es una enfermedad poligénica, es decir, en la que intervienen diversos genes y, además, multifactorial. No basta con tener la predisposición genética para padecer el asma sino que tienen que participar también ciertos factores ambientales no bien determinados. El efecto estimado de la genética sobre la aparición de asma en poblaciones de gemelos es de entre el 35 y 70%⁽²⁾.

Dado que el asma es una enfermedad compleja en su presentación y de diagnóstico clínico, la base genética de la enfermedad se estudia valorando diversos fenotipos que pueden medirse de forma objetiva, como la presencia de atopia o de hiperreactividad bronquial, aunque nin-

guna de estas condiciones son específicas del asma. A pesar de los grandes esfuerzos realizados por diversos grupos no se han podido identificar de forma clara los genes responsables del asma. En los cromosomas 11, 12 y 13, existen varios genes que pueden ser importantes para el desarrollo de atopia y asma. En el cromosoma 12 están los genes que codifican el interferón-gamma (IF- γ) o el factor de crecimiento de los mastocitos. En el cromosoma 5 están los genes que codifican diversas citocinas importantes en el asma y el receptor beta-adrenérgico. En cualquier caso, casi cada día se describen polimorfismos en diferentes genes que se relacionan con el asma en ciertos grupos de pacientes. Cada vez está más claro que la atopia y la hiperreactividad bronquial tienen patrones de herencia diferentes⁽³⁾.

Aunque el asma tiene una base genética fuerte, el incremento dramático de su prevalencia en las últimas décadas se ha producido en un espacio de tiempo demasiado corto para pensar que pueda haberse producido un cambio genético. Tienen que haberse producido cambios en el medio ambiente que han actuado sobre una población previamente predispuesta.

Factores ambientales relacionados con el asma

Existen diversos factores ambientales que de un modo u otro se han relacionado con la etiopatogenia del asma, en ocasiones suponiendo su participación en el desarrollo del asma y en otras ocasiones como factores precipitantes de las crisis de broncoespasmo (Tabla I).

TABLA I. Factores ambientales relacionados con el asma

Alergenos ambientales

- Alergenos animales
- Ácaros
- Cucarachas
- Hongos: alternaria, cladosporium
- Pólenes: árboles, malezas, gramíneas

Alergenos ocupacionales

Irritantes

- Humo de tabaco
- Contaminación

Otros factores

- Rinitis/sinusitis
- Reflujo gastroesofágico
- Infecciones víricas
- Sensibilidad a aspirina y otros AINES

Alergenos

Tradicionalmente los alergenos y los sensibilizantes ocupacionales han sido considerados una de las causas más importantes de asma. Se pensaba que los alergenos podían inicialmente sensibilizar la vía aérea y después mantener la actividad de la enfermedad, precipitando crisis de asma o manteniendo síntomas persistentes. Sin embargo, todavía no se ha aclarado una cuestión fundamental: ¿los alergenos son la causa primaria del desarrollo de nuevos casos de asma o, por el contrario, actúan como meros desencadenantes de crisis asmáticas en personas que previamente padecían la enfermedad de forma silente? Algunos estudios sugieren una correlación entre la exposición a alergenos y la prevalencia de asma⁽⁴⁾; sin embargo, estudios longitudinales más recientes han comprobado que la exposición a alergenos es fundamental para la sensibilización alér-

gica pero no para el desarrollo de asma⁽⁵⁾. Se considera que menos de la mitad de casos de asma tienen relación con atopia⁽⁶⁾. Por otro lado, sólo el 10% de los atópicos tienen asma persistente.

Ácaros del polvo doméstico

Los ácaros son el alérgeno de interior más frecuente en todo el mundo. Sin embargo, la exposición precoz es un factor de riesgo para el desarrollo de sensibilización alérgica pero no para asma⁽⁷⁾.

Alergenos animales

Los animales domésticos de sangre caliente liberan alérgenos en las secreciones (saliva), las heces, la orina y la piel. La exposición al gato durante la infancia precoz puede disminuir el riesgo de desarrollo posterior de asma⁽⁸⁾. Sin embargo, los alérgenos del gato pueden constituir un importante factor de riesgo de exacerbaciones en el individuo asmático.

Contaminación ambiental y exposición al humo de tabaco

Aunque el tabaquismo activo aumenta claramente la gravedad del asma, empeora la respuesta al tratamiento y acelera la pérdida de función pulmonar en las personas asmáticas, no hay evidencia suficiente de que el hábito de fumar sea un factor de riesgo para el desarrollo de asma⁽⁹⁾. En cambio, parece que la exposición intraútero al tabaco, junto con la exposición pasiva postnatal, aumenta el riesgo de asma en el niño⁽¹⁰⁾.

Algunos estudios han implicado a diversos contaminantes con el agravamien-

to de asma. Sin embargo, aunque el asma es más frecuente en los países industrializados, no hay evidencias concluyentes de que la contaminación ambiental sea directamente responsable del aumento de la prevalencia del asma en esos países.

Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias tienen una relación compleja con el asma. No existe duda de la relación estrecha, a todas las edades, entre las infecciones víricas de las vías respiratorias, fundamentalmente por rinovirus, y la aparición de crisis de asma, en cerca del 80% de las crisis asmáticas puede demostrarse la participación de un virus⁽¹¹⁾, además se ha comprobado un efecto sinérgico entre alérgenos y virus⁽¹²⁾. Las infecciones en la infancia temprana se han relacionado tanto con aumento como con disminución del riesgo de desarrollo de asma. Por otra parte, está claro que a cualquier edad las exacerbaciones asmáticas están desencadenadas por infecciones respiratorias.

Algunos estudios han demostrado asociación entre las infecciones respiratorias víricas, sobre todo la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) y el desarrollo posterior de asma o alteraciones de la función pulmonar⁽¹³⁾. Hay también evidencia de que esta asociación está mediada por un desequilibrio preexistente en la inmunidad del niño, con un predominio de las respuestas Th2. Sin embargo, en contraste con estos datos, otros estudios han mostrado que las infecciones respiratorias de vías altas durante el primer año de vida tienen un efecto protector frente al desarrollo de asma o atopia, incluso en niños

con antecedentes familiares de enfermedades atópicas. Resultados similares se desprenden de un estudio realizado en Tucson, Arizona, en el que las infecciones respiratorias frecuentes, el tener muchos hermanos o el acudir a guardería, parecen proteger del desarrollo de asma⁽¹⁴⁾. Estos últimos hallazgos están en consonancia con la hipótesis de la higiene, muy en boga en estos momentos, según la cual, la mejoría de la higiene y la disminución de las infecciones comunes están estrechamente relacionadas con la creciente prevalencia de enfermedades atópicas en los países occidentales⁽¹⁵⁾.

Ejercicio

Indudablemente el ejercicio es un desencadenante muy frecuente de asma en la infancia. Se piensa que se produce por el aumento de la osmolaridad periepitelial secundaria al enfriamiento y desecación de la vía aérea por la hiperventilación secundaria al esfuerzo. El efecto es más intenso si se respira aire frío y seco.

PATOGENIA DEL ASMA

Inflamación bronquial

Como quedó expuesto en la definición, el concepto actual de la patogénesis del asma es que existe una inflamación bronquial crónica característica en la vía aérea que es la responsable de la presencia de una hiperrespuesta bronquial, que ante ciertos estímulos provoca la obstrucción de las vías aéreas. Por lo tanto, el fenómeno inflamatorio sería la base del resto de los hallazgos en el asma. La inflamación es la respuesta

de un tejido vascularizado ante un daño. Su fin es reparar y restaurar la función del tejido. En su forma aguda es, por lo tanto, un fenómeno beneficioso. Sin embargo en algunos casos, la reacción inflamatoria no se resuelve y la inflamación crónica persistente produce el remodelado con lo que el tejido pierde su función.

Si se observan las vías aéreas de un paciente fallecido durante una crisis de asma se encuentran unos pulmones hiperinsuflados con las vías aéreas ocupadas por mocos compuestos por moco, proteínas séricas, células inflamatorias y detritus celulares. Microscópicamente existe un infiltrado de células inflamatorias como neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, engrosamiento de la membrana basal por depósito de colágeno, denudación epitelial, hiperplasia e hipertrofia del músculo liso e hiperplasia de las células ganglionares (Figura 2). Inicialmente se pensaba que estos fenómenos inflamatorios existían exclusivamente en los asmáticos graves que fallecían por una crisis; sin embargo, gracias a la fibrobroncoscopia se han podido realizar estudios en pacientes con asma leve y se ha comprobado que estas alteraciones existen ya en pacientes con asma leve desde el inicio de la enfermedad⁽¹⁶⁾ y también en las fases de remisión clínica del asma atópica⁽¹⁷⁾.

En la inflamación asmática participan especialmente los linfocitos, mastocitos y unas células que no suelen encontrarse en otros tipos de inflamación, los eosinófilos. En algunos tipos de asma parece que los neutrófilos juegan también un papel importante.

Las complejas relaciones entre las células que intervienen en el proceso inflama-

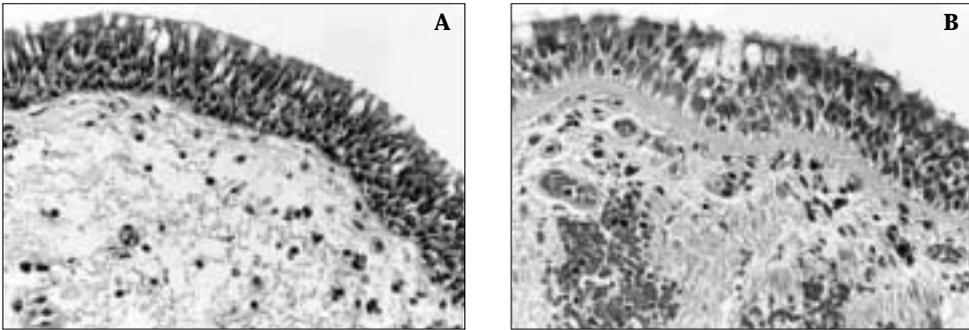


Figura 2. Visión microscópica del bronquio de un paciente sano (A) y de un asmático (B). Existe una alteración importante del epitelio bronquial, engrosamiento de la membrana basal, un infiltrado de células inflamatorias por debajo de la membrana basal e hiperplasia e hipertrofia del músculo liso bronquial.

torio se llevan a cabo por medio de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, mientras que los efectos inflamatorios son secundarios a la liberación de mediadores procedentes de las distintas células (Figura 3).

Linfocitos T

Los linfocitos actúan como coordinadores del proceso inflamatorio en el asma. Los linfocitos T se activan en respuesta a la estimulación antigénica o tras una infección respiratoria. Según los marcadores de superficie, los linfocitos T se pueden clasificar en 2 grandes grupos: los CD4+ o linfocitos T helper y los CD8+ o T citotóxicos. Según el perfil de citocinas que producen los CD4+ se clasifican a su vez en linfocitos Th1, que producen fundamentalmente interferón gamma (IF- γ), IL-2 y TNF- β , y los Th2, productores de algunas citocinas importantes en la reacción alérgica como la IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-16. La IL-4 es una citocina reguladora importante que estimula las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales como la

VCAM-1 para reclutar selectivamente eosinófilos cuya superficie expresa la VCAM-1. La IL-5 estimula la diferenciación de los eosinófilos en la médula ósea y su liberación al torrente sanguíneo y, junto con la IL-4, aumenta el reclutamiento de los eosinófilos y su activación. La IL-4, además, induce la diferenciación de los linfocitos B hacia la síntesis de IgE⁽¹⁸⁾ e induce a los linfocitos T a diferenciarse en Th2. Por otro lado, el IF- γ que producen los Th1 inhibe la activación de los linfocitos B y la producción de IgE y la IL-2 estimula la proliferación de linfocitos T. Ambos subtipos de linfocitos T secretan IL-3 y GM-CSF. Tanto los asmáticos alérgicos como aquellos en los que no se puede demostrar la existencia de alergia comparten un mecanismo inmunopatológico similar con un perfil Th2 y una participación de células inflamatorias similar⁽¹⁹⁾.

Eosinófilos

Esta célula es, junto con el linfocito Th2, una de las células más características del asma. En las biopsias bronquiales sue-

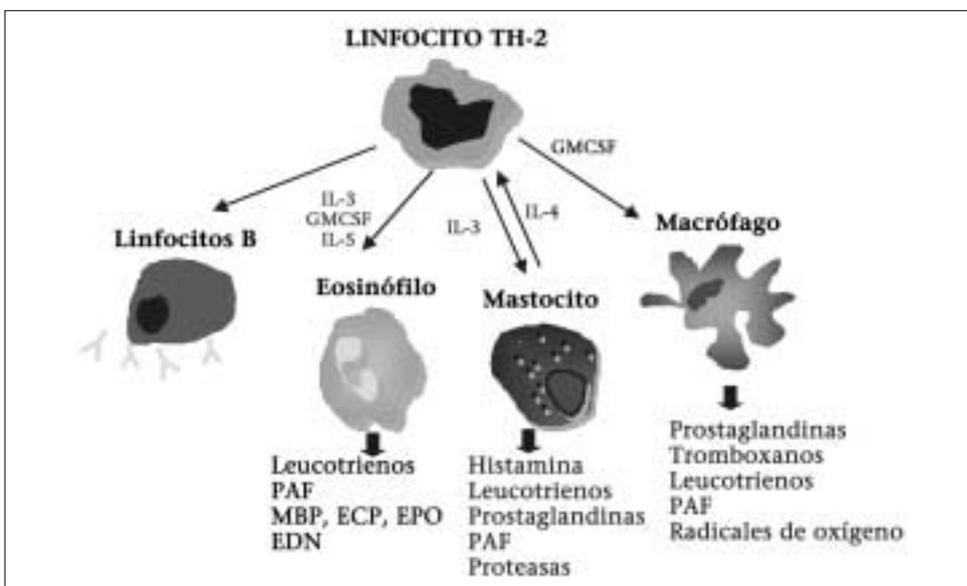


Figura 3. Células que participan en la inflamación asmática y producción de citocinas y mediadores inflamatorios.

le encontrarse un número aumentado de eosinófilos activados, generalmente debajo de la membrana basal. Existe una asociación entre la activación de los eosinófilos y la gravedad del asma⁽²⁰⁾. Los eosinófilos pueden liberar potentes mediadores citotóxicos capaces de inducir el daño que aparece en la mucosa de la vía aérea: radicales libres de oxígeno, leucotrienos, factor activador de plaquetas, proteína catiónica del eosinófilo y una amplia variedad de factores de crecimiento. Los linfocitos Th2 actúan como reguladores de la activación y supervivencia de los eosinófilos a través de la secreción de IL-3 e IL5. Durante un tiempo se le ha dado al eosinófilo un papel central en la etiopatogenia del asma, pero recientemente se ha puesto en duda porque se ha visto que la administración de un anticuerpo mo-

noclonal anti IL-5 que logra reducir hasta niveles indetectables los eosinófilos en esputo y sangre periférica, no tiene efecto sobre la reacción alérgica precoz ni tardía, ni reduce la hiperreactividad bronquial⁽²¹⁾.

Macrófagos

Los macrófagos son las células que más frecuentemente se encuentran en el lavado broncoalveolar de sujetos sanos. Los macrófagos actúan como células presentadoras de antígeno y producen IL-1 necesaria para la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. También hay otras células, como los monocitos y las células dendríticas, que actúan como células presentadoras de antígeno. Son capaces de segregar sustancias que juegan un papel esencial en los fenómenos de destrucción y reparación. Sintetizan y segregan activa-

dor de plasminógeno y un grupo de metaloproteinasas que pueden degradar la elastina. También pueden estar relacionados con los fenómenos de remodelado mediante la secreción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos y TGF- β ⁽²²⁾.

Mastocitos o células cebadas

Estas células se encuentran en las vías aéreas tanto de personas sanas como de asmáticos, pero en éstos en una proporción hasta 6 veces mayor. Los mastocitos son las únicas células presentes en la vía aérea que son capaces de interactuar con los alérgenos a través de sus receptores de alta afinidad para la IgE presentes en su membrana. La IgE específica producida por los linfocitos B se une a la superficie de los mastocitos, y cuando interactúa con los antígenos llegados por el aire produce su activación. El mastocito activado libera una serie de mediadores preformados como la histamina y la triptasa, y sintetiza *de novo* otros mediadores, como la prostaglandina D₂ y el leucotrieno C₄. Éstos son productos potentes broncoconstrictores y que pueden inducir alteraciones en la permeabilidad vascular⁽²³⁾. Además de los alérgenos, otros estímulos como el ejercicio, el aire frío o la aspirina, pueden dar lugar a la degranulación de los mastocitos produciendo los mismos efectos. Recientemente se ha comprobado que la infiltración del músculo liso bronquial por mastocitos es una característica típica del asma que se relaciona con la alteración en la función pulmonar⁽²⁴⁾.

Neutrófilos

Aunque hasta hace poco se les había otorgado un papel marginal en la inflamación asmática, se ha visto que pueden liberar una gran cantidad de enzimas preformadas y compuestos citotóxicos, y su número aumenta significativamente en la vía aérea de los asmáticos con infecciones víricas. Los neutrófilos están especialmente aumentados en las vías aéreas de pacientes con asma crónica grave durante las exacerbaciones producidas por virus o tras la exposición de contaminantes ambientales. Los neutrófilos, en colaboración con las células endoteliales, son capaces de producir cisteinil-leucotrienos que estarían especialmente relacionados con el asma mediado por neutrófilos⁽²⁵⁾ y que podrían contribuir a las alteraciones en la microvascularización propios de la respuesta inflamatoria.

Obstrucción bronquial

La obstrucción al paso del aire en la vía aérea en el asma se produce fundamentalmente por la contracción del músculo liso bronquial, el engrosamiento de la pared de las vías aéreas secundario al edema e infiltración por las células inflamatorias y por la ocupación de la luz bronquial por la acumulación de moco y restos celulares. La contracción del músculo liso bronquial se produce como consecuencia de la liberación de mediadores por las células inflamatorias, de neuropéptidos a partir de los nervios aferentes locales y de acetilcolina a partir de los nervios eferentes postganglionares⁽²⁶⁾. El mecanismo por el que se produce la broncoconstricción varía según

el estímulo que la induce. La broncoconstricción inducida por alérgenos es secundaria a la liberación mediada por IgE de una serie de mediadores a partir de los mastocitos que incluyen la histamina, prostaglandina y leucotrienos que inducen la contracción del músculo liso bronquial⁽²⁷⁾. El asma inducida por los antiinflamatorios no esteroides se considera también que es consecuencia de la liberación de mediadores, especialmente de leucotrienos. También existen otros muchos estímulos que pueden producir broncoconstricción como el ejercicio, el aire frío, fármacos, humos o la inhalación de productos químicos.

Daño epitelial

La afectación epitelial es uno de los hallazgos más característicos del asma y se caracteriza por la fragilidad y desprendimiento de las células epiteliales. Se ha podido comprobar que existe una relación estrecha entre la intensidad del daño epitelial y el grado de hiperrespuesta bronquial en pacientes con asma, lo que parece indicar su relación con la gravedad del asma⁽²⁸⁾. El daño epitelial implica, por una parte, la exposición de las terminaciones sensoriales colinérgicas subepiteliales con incremento de la sustancia P (neuropéptido transmisor) y, por otro lado, que la misma célula epitelial libere gran cantidad de mediadores como citocinas, GM-CSF, MP-1 alfa, RANTES y óxido nítrico que perpetúan la inflamación⁽²⁹⁾ y colaboran en la aparición del remodelado bronquial⁽³⁰⁾.

En condiciones normales, el epitelio libera factores que inhiben la acción de las células mesenquimales como la PGE2. Con

el daño epitelial la producción de estos factores disminuye y la respuesta reparadora descontrolada puede inducir la aparición del remodelado de la vía aérea por la activación de los fibroblastos/miofibroblastos situados bajo la capa epitelial en la *lamina reticularis*⁽³¹⁾. Estas señales entre el epitelio y los fibroblastos incluyen la provisión de factores de crecimiento que estimulan el crecimiento y la supervivencia de las células mesenquimales. Esto podría contribuir al componente del asma que no responde a glucocorticoides. En las células epiteliales de los asmáticos existe una sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que no se modifica con los corticoides y aumenta en proporción con la gravedad y cronicidad del asma. Los glucocorticoides inhalados (GCI) reducen la inflamación bronquial pero mejoran poco la hiperreactividad bronquial que podría estar en relación con su falta de acción sobre la expresión de los EGFR y la producción de TGF- β (factor de crecimiento y transformación). En presencia de TGF- β , los miofibroblastos subepiteliales pueden diferenciarse en células de músculo liso bronquial, lo que colabora con la proliferación del músculo liso bronquial durante el proceso asmático⁽³²⁾.

Músculo liso

El músculo liso bronquial no está dispuesto en la vía aérea de una forma puramente circular sino que se dispone a lo largo de la vía aérea como dos espirales opuestas en un patrón llamado geodésico⁽³³⁾. Esta disposición hace que, cuando se contrae el músculo liso, no sólo se reduce

el calibre de la vía aérea sino que también se reduce su longitud. Se piensa que la rigidez que se produce en la pared bronquial por el edema o por el engrosamiento de la membrana basal podría limitar el acortamiento de la vía aérea y, por lo tanto, aumentar la fuerza con la que se produce la constricción del bronquio. Ésta sería una de las explicaciones para el desarrollo de la hiperrespuesta bronquial en los asmáticos.

La proporción de la pared bronquial ocupada por el músculo liso, tanto en las vías aéreas de grande como de pequeño calibre, está aumentada en el asma persistente. Además de la hipertrofia del músculo liso, también se han descrito alteraciones en las características funcionales de dicho músculo como un aumento en la velocidad máxima de acortamiento por un aumento en la actividad de la quinasa de las cadenas ligeras de miosina⁽³⁴⁾; esto podría justificar el aumento de la reactividad bronquial.

Remodelado de la vía aérea

Se define el remodelado como la alteración en tamaño, masa o número de los componentes estructurales de un tejido que aparecen durante el crecimiento o en respuesta a un daño o inflamación. El remodelado puede ser beneficioso, por ejemplo, durante el crecimiento pulmonar o como respuesta a un daño cuando se produce la cicatrización. En contraste, es inapropiado para mantener la función del pulmón en el asma, bronquitis crónica, enfisema y alveolitis fibrosante⁽³³⁾. En este caso el remodelado se produce como consecuencia del daño epitelial recurrente de

la vía aérea y de los intentos sucesivos de reparación. Los cambios estructurales que aparecen incluyen daño epitelial, hiperplasia de las glándulas productoras de moco, de los miofibroblastos, del músculo liso y de la vasculatura y engrosamiento de la pared de la vía aérea con fibrosis subepitelial. Además, se produce un depósito de colágeno I, colágeno III y fibronectina en la *lamina reticularis* que sólo se ha descrito en el asma, por lo que se sospecha que este cambio es una alteración fundamental ligada a la patogénesis de la enfermedad⁽³⁵⁾. Inicialmente se postuló que el remodelado aparecía como consecuencia de la inflamación a largo plazo, pero recientemente se ha sugerido que el remodelado puede ser independiente de la inflamación e incluso ser un evento primario en la historia natural de la enfermedad, contribuyendo por sí mismo al desarrollo y persistencia de la inflamación de la vía aérea⁽³⁶⁾. Un estudio reciente ha encontrado que la membrana basal ya está engrosada en niños con asma grave y en una proporción similar que en los adultos asmáticos⁽³⁷⁾.

En la mayoría de los asmáticos se normaliza la obstrucción al flujo aéreo (medido por el FEV₁) tras el tratamiento con corticoides, pero en algunos persiste cierto grado de obstrucción residual tras el tratamiento, esto puede observarse incluso en pacientes asintomáticos y probablemente represente el remodelado. El remodelado puede ser importante también en la patogénesis de la hiperrespuesta bronquial inespecífica, especialmente el componente que revierte más lentamente con los GCI⁽³⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1023-32.
3. Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J* 1999; 13: 8-14.
4. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-7.
5. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multicentre Allergy Study Group. Lancet* 2000; 356: 1392-7.
6. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-72.
7. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multicentre Allergy Study Group. Lancet* 2000; 356: 1392-7.
8. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-6.
9. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J* 2000; 15: 470-7.
10. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681-8.
11. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-9.
12. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324: 763.
13. 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: 1501-7.
14. 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.
15. Matricardi PM, Rosmini F, Riandino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412-7.
16. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 403-9.
17. Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2107-13.
18. Barnes PJ. Th2 cytokines and asthma: an introduction. *Respir Res* 2001; 2: 64-5.

19. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 528-33.
20. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-9.
21. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-8.
22. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Zinnanti E, Bousquet J, et al. Release of transforming growth factor-beta (TGF-beta) and fibronectin by alveolar macrophages in airway diseases. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 114-9.
23. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, Kita H, Abrams JS, Schwartz LB, et al. Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge. Characterization of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1274-81.
24. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1699-705.
25. Sala A, Folco G. Neutrophils, endothelial cells, and cysteinyl leukotrienes: a new approach to neutrophil-dependent inflammation? *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 1003-6.
26. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1251-8.
27. Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993; 48: 103-9.
28. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
29. Levine SJ. Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation. *J Investig Med* 1995; 43: 241-9.
30. Nakamura Y, Tate L, Ertl RF, Kawamoto M, Mio T, Adachi Y, et al. Bronchial epithelial cells regulate fibroblast proliferation. *Am J Physiol* 1995; 269: L377-87.
31. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 507-11.
32. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR Jr. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S18-34; discussion S34-6.
33. Jeffery P. Inflammation and remodeling in the adult and child with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2001; 21 (Suppl): 3-16.
34. Jiang H, Rao K, Halayko AJ, Liu X, Stephens NL. Ragweed sensitization-induced increase of myosin light chain kinase content in canine airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7: 567-73.
35. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* 1999; 104: 1001-6.
36. Beckett PA, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax* 2003; 58: 163-74.
37. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 78-82.
38. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodeling: does it occur and what does it mean? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1457-66.

Diagnóstico del asma

N. Cobos Barroso, A. Moreno Galdó, S. Gartner

*Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

RESUMEN

El diagnóstico del asma se basa en la clínica y en la demostración de una obstrucción reversible del flujo aéreo. La historia clínica debe recoger las características evolutivas y sintomáticas de la enfermedad. Determinar cuáles son los posibles factores precipitantes, los antecedentes familiares y el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente son, asimismo, datos fundamentales.

En segundo lugar, hemos de determinar los parámetros objetivos de función pulmonar. Mediante una espirometría forzada se intentará demostrar la existencia de una obstrucción bronquial y su reversibilidad. Si no se consigue, mediante la monitorización del flujo espiratorio máximo se comprobará la variabilidad de la obstrucción al flujo aéreo que, como sabemos, es otra de las características del asma. Otra posibilidad para establecer el diagnóstico es mediante las pruebas de broncoprovocación específicas o inespecíficas.

En los niños no colaboradores, generalmente por debajo de los 6 años, el diagnóstico es clínico y por exclusión.

INTRODUCCIÓN

La palabra asma proviene del griego y significa jadeo o dificultad para respirar, y desde el punto de vista fisiopatológico es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas caracterizada por episodios recurrentes obstructivos que cursan con tos, sibilancias, dificultad respiratoria y opresión torácica. Su prevalencia es tan variable que oscila entre el 0 y el 30% siendo mucho más frecuente en el Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda. En España se sitúa en alrededor del 10%. Es mucho más frecuente en los niños que en los adultos. Los niños asmáticos faltan a la escuela tres veces más que los no asmáticos. Constituye la causa más frecuente de ingresos hospitalarios por enfermedad aguda. Afortunadamente, en la inmensa mayoría de los casos es posible controlar el asma de forma ambulatoria de manera que el niño presente mínima sintomatología, mínima medicación, actividad física normal y función pulmonar normal o casi normal.

Diversos estudios epidemiológicos efectuados en las mismas comunidades demuestran un aumento en la prevalencia del asma y de las enfermedades atópicas relacionadas con la misma.

El diagnóstico de asma se basa en la clínica y en la demostración de una obstrucción reversible del flujo aéreo.

HISTORIA CLÍNICA

Las características clínicas del asma incluyen episodios recurrentes de tos, sibi-

lancias, despertares nocturnos con tos o sibilancias. El asma se puede presentar también en forma de tos sin sibilancias y de sibilancias sin tos. Con frecuencia niños afectos de asma se diagnostican de bronquitis, bronquitis espástica, bronquiolitis, neumonía, tos alérgica, etc.

Como sucede casi siempre en medicina, la historia clínica es el primer pilar en el que descansa el diagnóstico de asma y, en este caso, es fundamental establecer a través de nuestro interrogatorio cuál es el patrón de la enfermedad (Tabla I).

Evolución de la enfermedad

Edad en la que se inició la sintomatología, antecedentes de prematuridad y sus complicaciones, infecciones broncopulmonares previas, síntomas de reflujo, exposición al humo de tabaco, carácter progresivo o regresivo de la enfermedad, estudios previos, tratamientos efectuados y respuesta frente a los mismos.

Síntomas y sus características

Características de la tos y de las sibilancias. Posibles síntomas asociados tales como rinitis, sinusitis o dermatitis atópica. Inicio, duración y frecuencia de los síntomas de manera que permitan clasificar la gravedad del asma. Perenne, estacional o perenne con exacerbaciones estacionales. Variaciones diurnas con especial hincapié en los síntomas nocturnos.

Factores precipitantes

Infecciones víricas, alérgenos ambientales, humo de tabaco y factores irritantes en general. Posible relación con cambios

TABLA I. Patrón de la enfermedad mediante la historia clínica

- Evolución de la enfermedad desde su inicio
- Síntomas y sus características
- Factores precipitantes
- Perfil de las exacerbaciones
- Factores ambientales
- Impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida
- Antecedentes familiares
- Nivel de percepción de la enfermedad

de ambiente (casas cerradas, humo de chimenea, cambios climáticos). Drogas. Alimentos. Emociones. Ejercicio. Exposición a aire frío.

Perfil de las exacerbaciones

Síntomas y signos prodrómicos. Rapidez de instauración. Intensidad de los síntomas. Respuesta al tratamiento en el domicilio. Necesidad de acudir a los servicios de urgencias. Número de ingresos. Tratamiento efectuado y recomendado en dichas situaciones.

Factores ambientales

Características generales del domicilio y de la habitación del niño en particular, en relación con posibles exposiciones alérgicas, animales domésticos, exposición al humo de tabaco, etc.

Impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida

Número de exacerbaciones, visitas a urgencias, ingresos, faltas escolares, repercusión en el rendimiento escolar, posible

limitación en su actividad física o en su relación con los amigos, repercusión en su estilo de vida y posible repercusión en el resto de la familia.

Antecedentes familiares

Existencia de asma o enfermedades atópicas en los padres o familiares más cercanos.

Nivel de percepción de la enfermedad

Averiguar el grado de conocimientos que tanto los padres como el niño tienen sobre la enfermedad y el nivel de soporte familiar que recibe. Su capacidad para reconocer la situación clínica y estado de gravedad del niño en todo momento y, sobre todo, si asumen el concepto de cronicidad del asma, y en la eficacia del tratamiento.

ASMA EN LOS NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS

Parámetros objetivos de función pulmonar

Cualquier definición de asma incluye ineludiblemente las características de “obstrucción variable y total o parcialmente reversible al flujo aéreo”, así como la presencia de una “hiperrespuesta bronquial frente a determinados estímulos”.

Todas estas características, en forma de parámetros objetivos, pueden ser determinadas mediante las pruebas de función pulmonar en la mayoría de los niños mayores de 5 años. Se comprende, pues, que el estudio de la función pulmonar cons-

tituye una herramienta indispensable para el diagnóstico de asma, para evaluar la respuesta terapéutica y para monitorizar el curso de la enfermedad.

Obstrucción y reversibilidad

La espirometría incluye la medida de la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC, la relación FEV₁/FVC y el flujo espiratorio máximo (FEM). El FEV₁ es el parámetro más específico y dependiente de la obstrucción bronquial. Los hallazgos típicos del asma incluyen un descenso de dichos parámetros. Una vez demostrada la obstrucción bronquial mediante la espirometría, el paso siguiente es demostrar la reversibilidad. Para ello, en la práctica clínica se practica la prueba broncodilatadora (PBD), que consiste en administrar un agonista-β₂ adrenérgico por vía inhalatoria y, pasados unos 20 minutos, repetir la espirometría para determinar el aumento que se ha producido en el FEV₁. Al igual que para los adultos, se acepta como criterio de reversibilidad positivo un aumento del FEV₁ ≥ 12% sobre el valor de predicción⁽¹⁾ (VP) o también según la SEPAR⁽²⁾ un FEV₁ > al 12% sobre el valor inicial (VI) o un FEV₁ > 9% sobre el VP. En niños se puede admitir como positivo un aumento del FEV₁ > 9% sobre el VI o el VP⁽³⁾ (evidencia C). Una PBD negativa no descarta el diagnóstico de asma. Puede ser debida a que los valores espirométricos del niño estén ya prácticamente en su 100%, o bien que la obstrucción sea consecuencia básicamente de

los fenómenos inflamatorios bronquiales en lugar de la broncoconstricción, por lo que estos mismos valores se admiten como positivos tras un tratamiento con prednisona a la dosis de 1 mg/kg/día durante 10 días.

El *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) recomienda practicar la espirometría en las siguientes ocasiones:

- En el momento del diagnóstico.
- Tras la estabilización del enfermo con el tratamiento instaurado.
- Una vez al año para comprobar que la función pulmonar sigue siendo normal.
- Cuando se baje un escalón en el tratamiento recomendado.

No se recomienda la utilización del FEM para efectuar el diagnóstico de asma en una prueba broncodilatadora. Como se ha indicado antes, el parámetro a utilizar es el FEV₁. Sin embargo, si no se puede practicar una espirometría, algunos consensos admiten que el FEM puede apoyar el diagnóstico de asma⁽⁴⁾ cuando en una PBD el FEM ≥ 15% sobre el VI.

El FEM representa una medida simple, reproducible y cuantitativa, de la obstrucción al flujo, y en algunos pacientes, de gran utilidad para monitorizar el estado respiratorio del niño, que puede realizarse en el domicilio, en la escuela, en la consulta y en el área de urgencias.

La monitorización a domicilio, diaria y a largo plazo del FEM, sólo se recomienda en niños con asma persistente grave, y en aquellos que presentan exacerbaciones frecuentes y graves.

Variabilidad

Como se ha señalado antes, la variabilidad de la obstrucción al flujo aéreo es una de las características del asma. Es fácil determinar dicha variabilidad en el domicilio del niño por medio de la monitorización del FEM efectuando mediciones en dos momentos del día (mañana y tarde). En los individuos sanos puede haber una variación fisiológica entre los valores obtenidos por la mañana y los obtenidos por la tarde, que normalmente es inferior al 10%. El objetivo diagnóstico consiste en demostrar que existe una variación diurna del FEM superior al 20% en más de tres días por semana a lo largo de dos semanas⁽⁵⁾ (evidencia B). La fórmula recomendada es la siguiente:

Variabilidad = (Valor mayor - Valor menor) x 100/Valor mayor

Hiperrespuesta bronquial

Otra de las características definitorias del asma indica que los asmáticos presentan una hiperrespuesta bronquial (HRB) frente a determinados estímulos, por lo que otra posibilidad para diagnosticar el asma es mediante las pruebas de bronco-provocación. Sin embargo, es preciso tener en cuenta los siguientes aspectos.

Estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica

Consiste en la administración por vía inhalatoria a concentraciones crecientes de sustancias broncoconstrictoras tales como la metacolina, histamina o adenosina. Los controles espirométricos seriados permiten detectar precozmente el fenó-

meno broncoconstrictor caso de producirse. Un descenso igual o superior al 20% en el FEV₁ con una concentración de metacolina igual o inferior a 8 mg/mL se considera positiva y muy sugestiva de asma. Sin embargo, una prueba de provocación con metacolina positiva no es patognomónica del asma ya que esta hiperrespuesta bronquial acompaña también a otras enfermedades como la fibrosis quística, la sarcoidosis, y otras situaciones en las que la inflamación bronquial crónica es definitoria. Por otro lado, el valor predictivo negativo de la prueba es casi del 100%, pues en ausencia de hiperrespuesta bronquial el diagnóstico de asma puede descartarse.

En los niños también se practica en el laboratorio de función pulmonar la prueba de esfuerzo para provocar un broncoespasmo controlado. Es el denominado broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE). Se considera la prueba positiva cuando se produce una caída del FEV₁ ≥ 15%. En estudios epidemiológicos puede realizarse la prueba de esfuerzo en el exterior mediante carrera libre durante 6 a 8 minutos controlando la frecuencia cardíaca como método para valorar la intensidad del ejercicio y utilizando el FEM como parámetro de obstrucción bronquial. Se considera la prueba positiva⁽⁴⁾ cuando se produce una caída del FEM ≥ al 20% sobre el VI (Tabla II).

Estudio de la hiperrespuesta bronquial específica

Se utiliza fundamentalmente en el diagnóstico del asma ocupacional. Consiste en

TABLA II. Diagnóstico funcional en los niños mayores de 5 años

Prueba broncodilatadora: \uparrow FEV ₁ \geq 9%
Variabilidad del PEF: \geq 20%
Provocación con metacolina: \downarrow FEV ₁ \geq 20%
Prueba de esfuerzo: \downarrow FEV ₁ \geq 15%

administrar vía inhalatoria la sustancia sospechosa o un alérgeno determinado y comprobar espirométricamente la caída de los flujos. Debe realizarse en laboratorios muy especializados. Tiene pocas indicaciones en los niños. En la figura 1 mostramos el algoritmo diagnóstico recomendado tanto para el adulto como para los niños mayores de 5 años⁽⁵⁾.

De acuerdo con todo lo comentado hasta este momento, se acepta que el diagnós-

tico de asma en los niños mayores de 5 años no es difícil y que es básicamente similar al del adulto. Por el contrario, en los lactantes y en los niños preescolares, por un lado, determinados factores fisiológicos les predispone a la obstrucción bronquial y, por otro, a que su respuesta frente a los broncodilatadores sea menor. Si a esto le añadimos su falta de colaboración para efectuar pruebas funcionales respiratorias, se comprende fácilmente cuán difícil resulta efectuar el diagnóstico en este grupo de edad.

ASMA EN LOS NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS

Aunque los síntomas del asma a menudo se inician en los 2 ó 3 primeros años

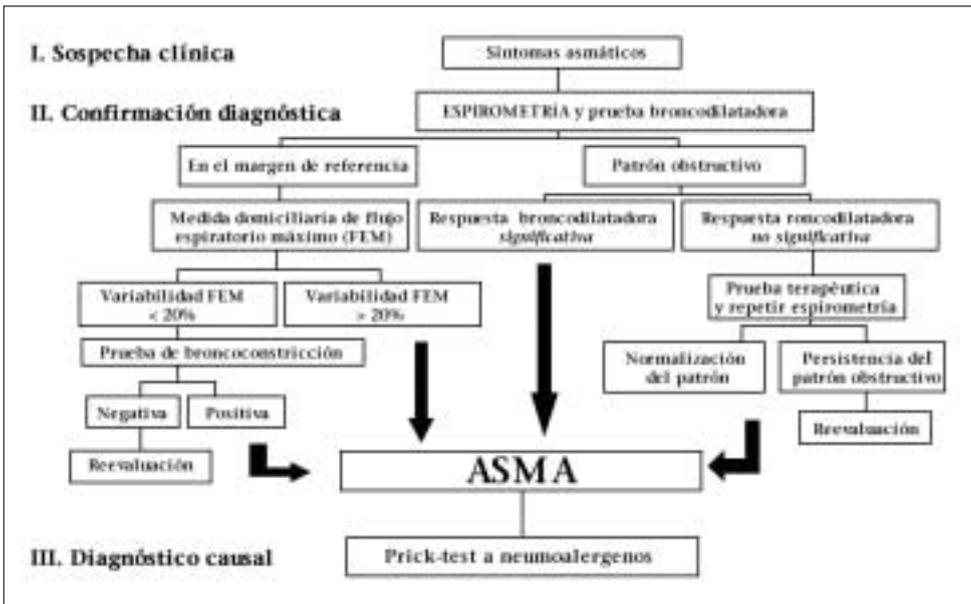


Figura 1. Algoritmo diagnóstico.

TABLA III. Diagnóstico diferencial

- Displasia broncopulmonar
- Bronquiolitis
- Reflujo gastroesofágico
- Malformaciones
- Fibrosis quística
- Inmunodeficiencias
- Anomalías cardiovasculares
- Síndrome de los cilios inmóviles

de la vida, son muchas las incógnitas que todavía persisten en este grupo de niños, tanto en lo que respecta al diagnóstico como al tratamiento. Teniendo en cuenta que las sibilancias constituyen el signo clínico fundamental en el diagnóstico del asma, y que son muchas las afecciones respiratorias del niño pequeño que cursan con

sibilancias, vemos la dificultad que se nos presenta en cuanto al diagnóstico y en cuanto al tratamiento correcto (Tabla III).

Los estudios de Tucson⁽⁶⁾ señalan que aproximadamente el 20% de los niños menores de 1 año, han presentado sibilancias por lo menos en una ocasión, casi el 33% a los 3 años de edad y casi el 50% a los 6 años. La mayoría de estos episodios los desencadenan las infecciones víricas en niños que ya nacen con una función pulmonar disminuida. De todos estos niños sólo aproximadamente un 20% desarrollarán asma atópica persistente⁽⁷⁾.

A la edad de 6 años, en relación con el patrón de sibilancias que presentan, los niños se clasifican en tres fenotipos característicos (Figura 2):

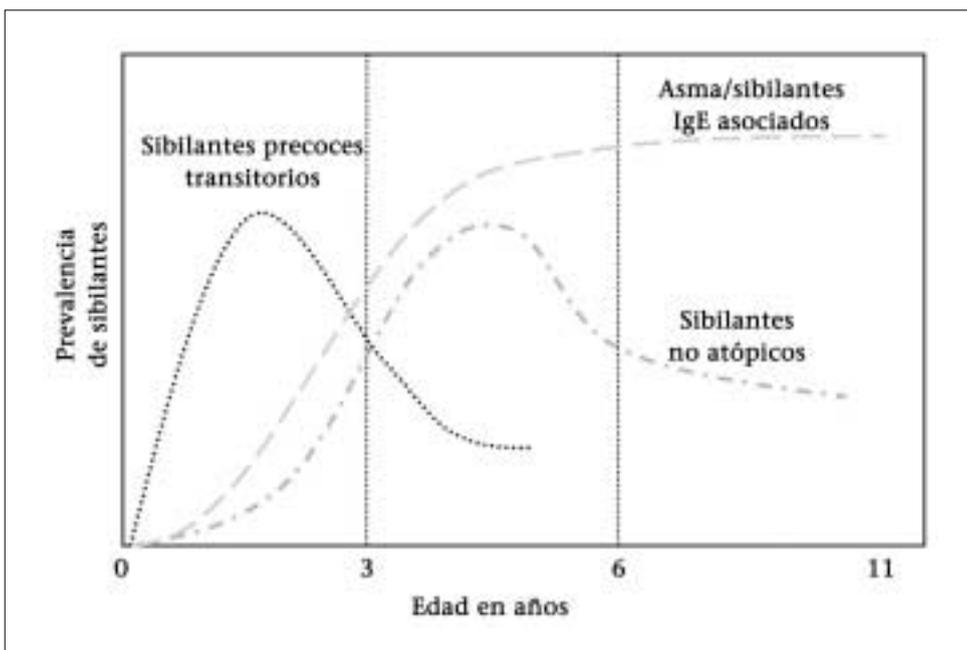


Figura 2. Fenotipos de asma en los niños.

Niños con sibilancias transitorias

Las inician durante los primeros meses de la vida y les desaparecen para siempre alrededor de los 3 años. Son los niños que han nacido con unos bronquios disminuidos de calibre y con función pulmonar afectada.

Niños con sibilancias persistentes

Son los que siguen presentando sibilancias más allá de los 3 años. Es el fenotipo más frecuente en los niños cuyos padres son asmáticos, ambiente de fumador pasivo y bronquiolitis por VRS que han precisado ingreso. Estos niños tienen la función pulmonar normal al nacer, pero disminuida hacia los 8-10 años. En este grupo, parece que un diagnóstico preciso y un tratamiento precoz podrían resultar críticos.

Niños con sibilancias tardías

En éstos los síntomas se inician entre los 3 y los 6 años de edad, presentan ya generalmente sensibilización alérgica y su función pulmonar se mantiene estable por lo menos durante la infancia⁽⁸⁾.

Desde el punto de vista clínico hay que resaltar la importancia y, al mismo tiempo, la dificultad que encierra reconocer cuáles de estos niños son los verdaderos asmáticos (Tabla IV). En este sentido, Castro-Rodríguez et al.⁽⁹⁾ describen cuáles son en estos niños los factores de riesgo para desarrollar asma, obtenidos a través del seguimiento de una cohorte de niños desde el nacimiento hasta la adolescencia:

- Índice de riesgo: niños con historia de bronquitis recurrentes con sibilancias. Más de 3 por año y por lo menos una diagnosticada por un médico.

TABLA IV. Factores de riesgo para desarrollar asma

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Asma en los padres (especialmente en la madre) • Dermatitis atópica • Infección por VRS • Prematuridad • Sexo femenino • Exposición al humo de tabaco • Lactancia artificial • Estilo de vida occidental |
|---|
-
- Criterios mayores:
 - Historia de asma en los padres.
 - Dermatitis atópica.
 - Sensibilización frente algún aeroalergeno.
 - Criterios menores.
 - Eosinofilia periférica $\geq 4\%$.
 - Sensibilización frente a alimentos.
 - Sibilancias no relacionadas con infecciones respiratorias.
- Los niños con un criterio mayor y dos criterios menores tienen el 65% de probabilidades de tener asma a los 6 años. Si ninguno de estos criterios está presente las posibilidades no llegan al 5%.

Como ya se ha señalado, el diagnóstico real de asma estriba en el estudio de la función pulmonar, pero en este grupo de niños menores de 6 años, que indudablemente ha de considerarse no colaboradores en este sentido, el estudio no es sencillo. Sin embargo, en la literatura reciente, el estudio de la función pulmonar a estas edades se practica cada vez con mayor frecuencia y de acuerdo con las normativas publicadas por las diversas sociedades científicas neumológicas. Así, aunque los ni-

veles de evidencia son muy discretos, parece interesante resumir las diversas técnicas de función pulmonar que se utilizan en numerosos laboratorios para apoyar el diagnóstico de asma en el lactante y en el niño preescolar (Tabla V).

FUNCIÓN PULMONAR EN EL LACTANTE Y EN EL NIÑO PREESCOLAR

Pletismografía corporal

Se sugiere el diagnóstico de asma cuando, tras una prueba broncodilatadora, se produce un incremento de la conductancia específica (sGaw) > 25% (66% de sensibilidad y 81% de especificidad⁽¹⁰⁾ (evidencia C).

Oscilometría por impulsos

Los puntos de corte de reversibilidad para niños sanos de 2 a 5 años son la caída de la Rsr 5 (resistencia a 5 Hz) entre el 30-40% sobre el VI⁽¹¹⁾ o del 27% sobre el VP⁽¹⁰⁾ y el aumento del Xrs 5 (reactancia, 5 Hz) del 42% sobre el VI o del 36% sobre el VP (evidencia C).

Resistencias por oclusión

Técnica aplicable al 50% de niños de 1 a 2 años y al 88% de los niños de 2 a 6 años. Recientemente se han publicado las recomendaciones ATS/ERS para esta técnica⁽¹²⁾ y los valores de referencia para niños de 3 a 13 años⁽¹³⁾. Se considera una prueba broncodilatadora positiva (PBD) cuando se produce una caída de la Rint-espíroatoria > 25% sobre el VI o > 30% sobre el VP⁽¹⁰⁾ (evidencia C).

TABLA V. Prueba broncodilatadora en niños menores de 5 años

Pletismografía: \uparrow sGaw \geq 25%
Oscilometría por impulsos: \downarrow Rsr 5 Hz \geq 30%
Oscilometría por impulsos: \uparrow Xrs 5 Hz \geq 40%
Resistencias por oclusión: \downarrow Rint \geq 25%
Compresión toracoabdominal: \uparrow FEV _{0.5} \geq 10%
Compresión toracoabdominal: \uparrow FEV _{25-75%} \geq 18%

La compresión rápida toraco-abdominal con o sin previa hiperinsuflación

Esta técnica permite estudiar en los lactantes el flujo máximo espiratorio a nivel de la capacidad residual funcional (V' max FRC), el flujo espiratorio forzado en el primer medio segundo (FEV_{0.5}) y el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF_{25-75%})^(14,15). El punto de corte para la broncodilatación en lactantes sanos se sitúa en el 10% del FEV_{0.5} y el 18% del FEF_{25-75%}⁽¹⁶⁾ (evidencia C) (Tabla V).

De todo lo expuesto se desprende de manera evidente y, una vez más, la dificultad que encierra el diagnóstico de asma en el lactante y en el niño pre-escolar por lo que, a pesar de todo lo dicho, en la práctica, y en la mayoría de las ocasiones ante un niño pequeño con bronquitis con sibilancias, que muchos autores denominan también bronquitis obstructivas, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica, en la exploración física, y en el diagnóstico diferencial o, dicho de otro modo, se efectúa un diagnóstico por exclusión (Tabla VI).

Así pues, hay que recordar que las causas más frecuentes de sibilancias secunda-

TABLA VI. Diagnóstico del asma infantil

Lactantes-niños < de 3 años

Síntomas clínicos

Diagnóstico de exclusión

Niños de 3-6 años

Clínica más definida

Tiempo de evolución

Niños > 6 años

Confirmación diagnóstica

rias a patología obstructiva de las vías aéreas son las siguientes:

- **Obstrucción aguda:**
 - Bronquiolitis.
 - Bronquitis obstructiva.
 - Aspiración de cuerpo extraño.
- **Obstrucción recurrente o persistente**
 - Obstrucción localizada intrínseca
 - Cuerpo extraño intrabronquial.
 - Enfisema lobar.
 - Atresia bronquial.
 - Papiloma, adenoma y granuloma intrabronquial.
 - Disfunción de las cuerdas.
 - Compresión extrínseca
 - Adenopatías.
 - Tumores mediastínicos.
 - Anillos vasculares.
 - Quistes broncogénos.
- **Obstrucción generalizada**
 - Asma.
 - Fibrosis quística.
 - Bronquitis obstructivas recurrentes.
 - Bronquiolitis obliterante.
 - Enfermedad pulmonar crónica del prematuro.
 - Traqueobroncomalacia.
 - Cardiopatías congénitas con *shunt* izquierda-derecha.
 - Déficit de alfa-1-antitripsina.
 - Síndrome de los cilios inmóviles.
- **Síndromes aspirativos**
 - Reflujo gastroesofágico.
 - Trastornos de la deglución.
 - Fístula traqueoesofágica.

Conviene recordar finalmente que el aforismo médico “no todo lo que pita es asma” se complementa con el de “puede ser asma sin pitos”. Se enfatiza así el reto que representa para los pediatras efectuar el diagnóstico correcto de asma en los niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR. Recomendaciones para la atención al paciente con asma. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 394-9.
3. Pardos C, Fuertes J, Nerín I, González Pérez-Yarza E. Cuándo se considera positivo el test de broncodilatación. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 5-11.
4. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes for Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication nº 02-3659; 2002.
5. Guía Española para el Manejo del Asma. Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clarà P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Rosselló MA, Quintán Jiménez JA. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (Suppl 5): 3-42.

6. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holdberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232-46.
7. Helms P. Issues and unmet needs in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 159-65.
8. 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.
9. 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.
10. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 554-9.
11. Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, van der Poel M, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 12: 438-43.
12. Gapa M, Collin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *Eur Respir J* 2002; 17: 141-8.
13. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 years of age. *Eur Respir J* 2002; 20: 907-11.
14. Jones M, Castile R, Davis, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 353-9.
15. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for V_{max}FRC in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1084-92.
16. Goldstein AB, Castile RG, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL, McCoy KS, et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 447-54.

Tratamiento del asma

J. Sirvent Gómez

*Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica. Hospital Materno-Infantil.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña*

RESUMEN

En los últimos años hemos asistido a importantes cambios conceptuales sobre el manejo del asma del niño. Los expertos han buscado adaptar las guías de consenso ideadas para el adulto a las verdaderas necesidades infantiles. Fruto de ello son nuevas clasificaciones de la gravedad del asma, específicas para el niño, y modificaciones sustanciales en las pautas clásicas de tratamiento:

- Abandono de la broncodilatación como terapia fundamental y uso de los β_2 -agonistas a demanda.*
- Utilización de los corticoides inhalados como piedra angular del tratamiento. Pero sin olvidar la preocupación por sus efectos adversos a largo plazo y por cual es la dosis de seguridad.*
- Protagonismo creciente de los β_2 -agonistas de acción prolongada.*
- Nuevos enfoques terapéuticos con las nuevas moléculas (antileucotrienos) que han aparecido.*

Estas reflexiones son las que hemos intentado plasmar de forma útil para la practica diaria en este documento.

INTRODUCCIÓN

Son millones los niños asmáticos en todo el mundo pues no en vano el asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia. Son muchas las nuevas medicaciones que se están desarrollando en este campo, incluso la terapia génica es una posibilidad de futuro. Sin embargo, son muchos los niños asmáticos que aún hoy carecen de los beneficios de un diagnóstico correcto y de un plan de tratamiento adecuado. Estos niños seguirán sufriendo crisis asmáticas, síntomas innecesarios, perderán una infancia normal y muy probablemente serán adultos también enfermos. Todos, pacientes, padres, médicos, autoridades y opinión pública, debemos prestar mayor atención a esta enfermedad, porque hoy día el niño asmático puede recibir ya ayuda mediante un diagnóstico preciso y la aplicación de medidas terapéuticas ajustadas que, si bien todavía no son curativas, sí pueden establecer el control del asma.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL ASMA

Los objetivos del tratamiento del asma no pueden ser otros que lograr que el niño asmático realice una vida completamente normal para su edad:

- Eliminar o reducir al máximo los síntomas crónicos, tanto diurnos como nocturnos, para evitar el absentismo escolar e incluso practicar deporte.
- Conseguir una función pulmonar normal (o lo más próxima a la normalidad).
- Prevenir y suprimir (o disminuir al máximo) las exacerbaciones (crisis), disminuyendo al menos la necesidad de visitas a urgencias y las hospitalizaciones.
- Aplicar el tratamiento farmacológico óptimo con el mínimo de efectos secundarios posibles.

TRATAMIENTO DE LA AGUDIZACIÓN ASMÁTICA

La actuación terapéutica inicial ante un niño con una exacerbación asmática aguda está perfectamente establecida y consensuada, como se refleja en la mayoría de protocolos o guías de actuación práctica basados en la evidencia actualmente vigentes⁽¹⁻⁹⁾.

Concepto

Entendemos como exacerbación, agudización o crisis asmática, el empeoramiento progresivo, en un plazo corto de tiempo, de los síntomas relacionados con el asma (tos, sibilancias, disnea y opresión torácica) consecuencia de una disminución del flujo aéreo espiratorio⁽¹⁰⁾. El tratamiento de la crisis asmática se define como el conjunto de medidas necesarias para detener los síntomas agudos. La intervención efectiva requiere de una anticipación a la progresión de los síntomas.

Objetivos del tratamiento

1. Evitar la muerte del paciente.
2. Prevenir la aparición de insuficiencia respiratoria.

3. Hacer desaparecer los síntomas asmáticos lo más rápidamente posible y recuperar la función pulmonar.
4. Minimizar al máximo los efectos secundarios de los fármacos usados.
5. Establecer planes para impedir nuevas recaídas.

Tratamiento de la crisis asmática en el domicilio

El paciente (niño mayor o adolescente) o, más a menudo, la familia, convenientemente asesorados, deberán efectuar la valoración inicial de la gravedad del episodio a partir de la clínica, teniendo en cuenta que el grado de tos, dificultad respiratoria y opresión torácica no se correlacionan de manera perfecta con la gravedad de la crisis. El uso de los músculos respiratorios accesorios o la presencia de retracciones les debe sugerir gravedad. La medición del flujo espiratorio máximo (FEM) puede ser un dato objetivo complementario muy útil, asumiendo que valores del FEM < 50% del mejor personal, o del de referencia, indican agudización grave⁽⁸⁾.

La primera medida del tratamiento de la crisis asmática en el domicilio es la administración inhalada de un agonista β_2 -adrenérgico de corta acción: el protocolo de tres administraciones de 2-4 inhalaciones de salbutamol (o terbutalina) con aerosol presurizado (MDI) y cámara de inhalación espaciadora a intervalos de 20 minutos es seguro y eficaz. En mayores de un año de edad es igual de eficaz el administrar salbutamol en MDI con cámara que con nebulizador (0,15 mg/kg, por dosis,

hasta un máximo de 5 mg de salbutamol solución para respirador, 5 mg/mL)⁽⁸⁾.

La fracción pulmonar disponible de fármaco (depósito pulmonar) parece menor cuanto menor es el niño, lo cual sugiere que, a menor edad, mayor debe ser la dosis administrada⁽⁸⁾.

Según la respuesta a la medida anterior, se puede seguir el algoritmo expuesto en la tabla I. En caso de respuesta insuficiente al agonista β_2 -adrenérgico, se recomienda el tratamiento temprano con glucocorticoides^(8,11), que deben estar disponibles en el domicilio del paciente: una pauta de prednisona oral (o glucocorticoide equivalente) a dosis de 1 mg/kg (dosis única matinal) hasta que el paciente esté libre de síntomas durante más de 24 horas (suelen ser necesarios de 5 a 10 días de tratamiento, sin precisar supresión escalonada) es segura y eficaz. No existen evidencias suficientes para aconsejar el tratamiento exclusivo con glucocorticoides inhalados en las crisis asmáticas⁽¹²⁾.

Tratamiento de la crisis asmática en el área de urgencias

Antes incluso de realizar una anamnesis dirigida, es obligada la valoración de la presencia de síntomas o signos de extrema gravedad o riesgo vital que obliguen a contactar con la unidad de cuidados intensivos ante la posibilidad de ingreso del paciente: disminución del nivel de conciencia; cianosis; bradicardia; hipotensión; uso de musculatura accesoria; tórax silente. La escala de Wood-Downes⁽¹³⁾ (Tabla II) sigue siendo un magnífico índice clínico-analítico para esta valoración.

TABLA I. Manejo de la crisis asmática en el domicilio**Valoración de la gravedad**

- Síntomas y signos (el uso de músculos accesorios sugiere gravedad)
- Medición del FEM (valores < 50% del mejor personal o del de referencia indican gravedad)

Tratamiento inicial

- β_2 -agonistas de corta acción inhalados

Hasta 3 inhalaciones de 2-4 dosis de un MDI + cámara espaciadora, cada 20 min

Buena respuesta	Respuesta incompleta	Mala respuesta
Crisis leve FEM > 80%	Crisis moderada FEM 50-80%	Crisis grave FEM < 50%
Sin sibilancias o taquipnea	Persisten sibilancias y taquipnea	Marcadas sibilancias y taquipnea
• Puede continuar con β_2 -agonistas c/4 h, durante 24-48 h	• Añadir corticoides orales	• Añadir corticoides orales
• Los pacientes bajo tto. con GCI deben doblar la dosis	• Puede continuar con β_2 -agonistas c/4 h	• Repetir β_2 -agonistas inmediatamente
Contacte con su médico para seguir instrucciones	Contacte con su médico (en el día) para seguir instrucciones	Dirigirse al servicio de urgencias

GCI: glucocorticoides inhalados.

TABLA II. Escala de Wood-Downes (valoración clínico-analítica del asma agudo)

Puntuación	0	1	2
Cianosis	No	Sí o no	Sí o no
PaO ₂	70-100 mmHg	< 70 mmHg (con aire)	< 70 mmHg (con O ₂ al 40%)
Murmullo inspiratorio	Normal	Desigual	Disminuido o ausente
Sibilancias	No	Moderadas	Intensas (o ausentes)
Tiraje	No	Moderado	Marcado
Nivel de conciencia	Normal	Agitado	Estuporoso o coma

*Crisis leve: 0-3 puntos; crisis moderada: 4-5 puntos; crisis grave: > 6 puntos.

El paso siguiente será realizar una breve historia clínica sobre agudizaciones previas, ingresos anteriores en UCIP y/o en el hospital, tratamiento de base y uso de broncodilatadores en la crisis, últimas dosis, etc.

Esta valoración inicial se completará (si los medios disponibles y/o la edad y cola-

boración del paciente lo permiten) con los datos objetivos que aportan la medición del FEM o FEV₁ y la SatO₂ o gasometría arterial.

Cuando se constata distrés respiratorio o SatO₂ < 94% es obligatoria la administración de oxígeno húmedo y caliente mediante mascarilla para mantener satura-

TABLA III. Manejo de la crisis asmática en urgencias

Valoración de la gravedad		
<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas y signos de extrema gravedad o riesgo vital • Historia (agudizaciones previas, ingresos, tto de base, últimas dosis de β_2-agonistas) • Datos objetivos: medición del FEM o FEV₁, SatO₂ o gasometría 		
FEM o FEV ₁ > 50%	FEM o FEV ₁ < 50%	Fallo respiratorio inminente o actual
Crisis moderada	Crisis grave	
<ul style="list-style-type: none"> • β_2-agonistas en MDI o nebulizados, hasta 3 dosis en la 1ª hora • Oxígeno para mantener SatO₂ >90% • Corticoides sistémicos vía oral si no hay respuesta inmediata o si el paciente los precisó previamente 	<ul style="list-style-type: none"> • β_2-agonistas inhalados a altas dosis nebulizados cada 20 min la 1ª hora • Oxígeno para mantener SatO₂ > 90% • Corticoides sistémicos vía oral 	
Reevaluación continua de síntomas, examen físico. FEM, SatO ₂		Admisión en cuidados intensivos

ciones entre el 92-95%. Asimismo, cualquier medicación nebulizada también se hará mediante O₂ con flujos de 6-8 L/min para evitar la hipoxia.

De forma inmediata se administrará un agonista β_2 -adrenérgico de corta acción inhalado, bien con MDI y cámara espaciadora (como en el domicilio) 2-4 dosis de salbutamol cada 20 minutos por 3 veces durante la primera hora, bien con nebulizador (0,15 mg/kg, por dosis, hasta un máximo de 5 mg de salbutamol solución para respirador, 5 mg/mL).

Se recomienda el tratamiento temprano con glucocorticoides cuando el paciente no responde de forma rápida y completa a los agonistas β_2 -adrenérgicos inhalados. Ello reduce el riesgo de muerte en pacientes adultos en un 90%⁽¹⁴⁾. Por tanto, se deben administrar glucocorticoides sistémicos a dosis altas (1 mg de prednisona o equivalente) por vía oral o parenteral (preferentemente metilprednisolona) si el niño

vomita o no puede ingerirlos. Los glucocorticoides inhalados deben introducirse precozmente en las agudizaciones, aunque no existen evidencias suficientes para recomendar el tratamiento exclusivo con glucocorticoides inhalados de las crisis asmáticas⁽¹²⁾.

El niño será controlado mediante valoraciones frecuentes de la exploración física (frecuencias respiratoria y cardíaca) y monitorizada la pulsioximetría para evaluar su respuesta al tratamiento. Se deberá efectuar gasometría (capilar) si la SatO₂ es < 94% con O₂ ambiente y el paciente muestra disnea o tiraje, o si la SatO₂ es < 90% cualquiera que sean los síntomas o signos (Tabla III).

El momento del alta en el área de urgencias dependerá de la respuesta clínica y funcional al tratamiento suministrado y, por otro lado, de las condiciones individuales. Así, podrá decidirse el alta si el niño presenta mejoría significativa de los sín-

tomas asmáticos con ausencia de trabajo respiratorio y una $\text{SatO}_2 > 90\%$ con aire ambiente. A todos los pacientes se les proporcionará pauta escrita del tratamiento a seguir, acciones que se deben realizar en caso de deterioro e indicación de seguimiento médico en las 24 h posteriores. En cambio, se decidirá el ingreso hospitalario si persiste el distrés respiratorio o si la SatO_2 es menor o igual al 90%. También se ingresará a aquellos niños que estén deshidratados y requieran hidratación i.v., o si sufren un rápido deterioro, o si la distancia entre su domicilio y el centro de atención médica es excesiva.

Tratamiento de la crisis asmática en el ámbito intrahospitalario

Si las medidas antes expuestas (en el domicilio y/o el área de urgencias) se han seguido correctamente y han fracasado, se procederá al ingreso y tratamiento en el hospital. Y a este respecto recordemos tres principios:

1. No hay medicaciones "antiasmáticas" que sean más efectivas que las administradas por inhalación.
2. No hay nada que sea realizado en el hospital que no pueda ser efectuado en casa, excepto la administración de oxígeno, la vigilancia intensiva y la ventilación asistida si se precisa.
3. Tanto la admisión como el alta hospitalaria se basan en el nivel de riesgo de presentar fallo respiratorio.

Se procederá, como ya se ha relatado en los apartados anteriores, a una valoración inicial y a la rápida administración de oxígeno, un agonista β_2 -adrenérgico de

corta acción inhalado, y glucocorticoides sistémicos a altas dosis por vía oral, o parenteral si el paciente no puede ingerirlos o vomita. Todo esto, teniendo en cuenta todas las medidas adoptadas previamente (en el domicilio y/o urgencias), para no repetirlos o hacerlo con conocimiento de causa.

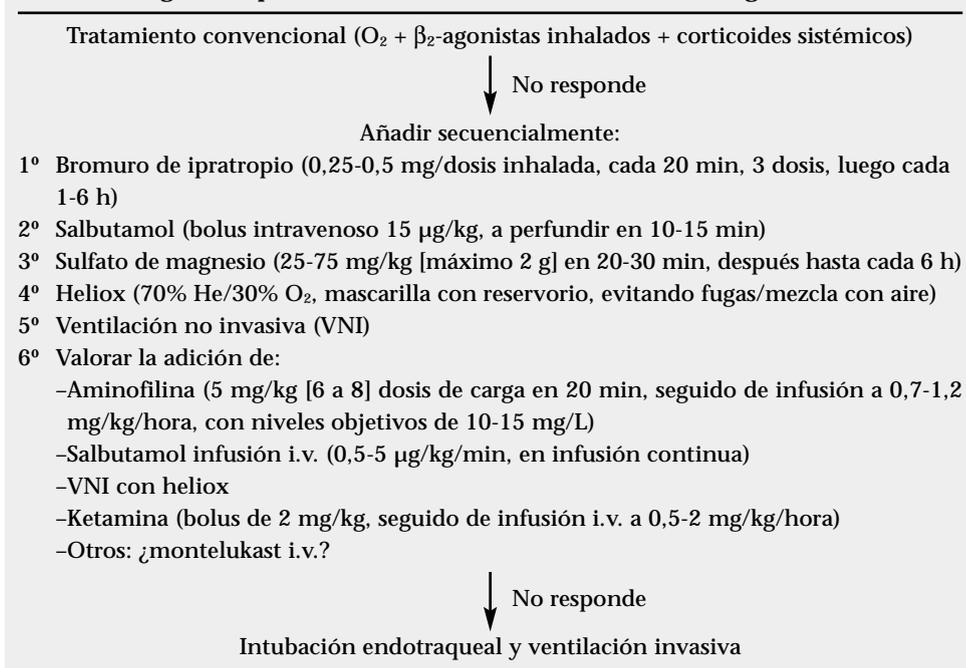
Los controles evolutivos (exploración física, pulsioximetría y gasometría capilar) deben ser, como en el apartado anterior, frecuentes e imprescindibles.

En el paciente que requiere ingreso hospitalario (salvo razón social), la crisis asmática debe considerarse grave y tratarse en consecuencia: a todo lo ya apuntado, se valorará asociar anticolinérgicos nebulizados y el traslado a UCIP.

Una vez estabilizado el paciente podrá indicarse su alta si presenta exploración física normal o casi normal; FEV_1 o FEM superior al 70% de su valor teórico o del mejor valor personal; $\text{SatO}_2 > 90\%$ con aire ambiente; sin necesidad de tratamiento i.v., y correcta administración por vía inhalatoria con un tiempo entre cada dosis superior a 4 h (se pautará un agonista β_2 -adrenérgico de corta acción 4 veces al día durante 7-10 días y los glucocorticoides orales se mantendrán al menos 48 h más).

Tratamiento de la crisis asmática en UCIP

En general, con la aplicación del esquema terapéutico expuesto se consigue el control de la mayoría de exacerbaciones asmáticas agudas de los pacientes pediátricos. Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes no responderán adecuadamente

TABLA IV. Algoritmo práctico de atención de una crisis asmática grave en UCIP

te al tratamiento estándar, siendo su evolución, más o menos rápida, hacia el fracaso respiratorio agudo. Estos pacientes presentan una agudización grave de asma o *status* asmático que debe tratarse en el ámbito de la UCIP, pues incluso puede llegar a ser necesaria su intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva. Es entre estos dos extremos del tratamiento, el convencional y la ventilación asistida, donde la actitud a seguir es más confusa, el consenso menor, y el esquema de actuación práctica más controvertido⁽¹⁵⁾.

El algoritmo de la tabla IV está desarrollado en base a la evidencia existente y consultadas la experiencia y preferencias de intensivistas pediátricos⁽¹⁶⁾. Al tratamiento estándar, en primera instancia se

añade la inhalación de bromuro de ipratropio⁽¹⁷⁾. De no lograrse una respuesta adecuada, se introducen de manera secuencial un bolo intravenoso de salbutamol⁽¹⁸⁾ y sulfato de magnesio⁽¹⁹⁾. El paso siguiente puede ser la administración de heliox^(20,21), a través de mascarilla (mezcla de heliox y oxígeno en proporción de 80/20 o 70/30%) y/o la instauración de ventilación no invasiva⁽²²⁾. Otras alternativas, como la infusión intravenosa continua de aminofilina⁽²³⁾, de salbutamol⁽²⁴⁾, o de ketamina⁽²⁵⁾, pueden ser las últimas medidas a tomar, cuando la crisis sea refractaria a todos los tratamientos mencionados y antes de proceder a la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva.

La indicación de la ventilación asistida^(26,27) es la última opción terapéutica después del fracaso del tratamiento “conservador” óptimo y máximo, en pacientes con esfuerzo respiratorio ineficaz y/o con complicaciones asociadas (alteración grave del estado de conciencia, compromiso hemodinámico, etc.). La ventilación asistida de la crisis asmática no es un recurso exento de complicaciones pues se produce en una vía aérea de difícil manejo, en que la propia intubación puede originar broncoespasmo, el tubo endotraqueal aumenta la resistencia de la vía aérea, y la ventilación con presión positiva puede originar barotrauma. La farmacología, técnica de intubación endotraqueal, y las distintas estrategias de ventilación mecánica convencional en el paciente asmático, así como la administración concurrente de otros tratamientos durante la misma (óxido nítrico⁽²⁸⁾, agonistas β_2 -adrenérgicos⁽²⁹⁾, anestésicos inhalados^(30,31)) y las alternativas al fracaso de la ventilación mecánica convencional (ventilación de alta frecuencia⁽³²⁾ y oxigenación con membrana extracorpórea⁽³¹⁾), tienen tanta entidad como para merecer una revisión aparte y son más propias de un curso de cuidados intensivos pediátricos.

CLASIFICACIÓN DEL ASMA

El tratamiento adecuado del niño con asma crónica requiere su correcto diagnóstico y una clasificación de su gravedad. Ambos puntos son especialmente conflictivos en el lactante y en el niño menor, o todos en los que no se pueda efectuar una

exploración funcional respiratoria. La clasificación de la gravedad del asma (Tabla V) se basa en la sintomatología clínica referida al último año y los datos de la función pulmonar. En ausencia de esta última, sólo se tendrán en cuenta los síntomas.

Las clasificaciones de la mayoría de consensos⁽¹⁾ se han concebido pensando en el adulto y no se adaptan bien a las características del asma del niño. Una nueva clasificación⁽³³⁾, próxima a la del consenso internacional pediátrico⁽³⁴⁾, describe dos patrones de asma en la infancia.

Patrón 1

La mayoría de los niños, a diferencia de los adultos, presentan un asma leve, caracterizada por episodios (crisis o exacerbaciones) más o menos frecuentes, de pocos días de duración, con períodos intercrisis asintomáticos. Según sea la frecuencia de los episodios se establecen dos niveles que corresponden al asma episódica ocasional y al asma episódica frecuente.

Patrón 2

Un grupo de niños mucho menos numeroso, además de las crisis, presentan síntomas de asma con frecuencia e intensidad variables en los períodos intercrisis, requiriendo agonistas β_2 -adrenérgicos como medicación de rescate. Ésta es el asma persistente, que a su vez puede tener carácter de moderado o grave.

No consideramos que ningún asma persistente deba catalogarse como asma leve, por lo que evitamos la nomenclatura de la GINA de asma intermitente, asma persistente leve, moderada y grave⁽¹⁾.

TABLA V. Clasificación del asma crónica***Asma episódica ocasional***

- Episodios de pocas horas o días de duración < de una vez cada 12-15 semanas
- Máximo 3-4 crisis al año
- Asintomático en las intercrisis con buena tolerancia al ejercicio
- Características funcionales:
 - Exploración funcional respiratoria, normal en las intercrisis
 - FEM o FEV₁ > 80% del valor predicho
 - Variabilidad del FEM < 20%

Asma episódica frecuente

- Episodios < de una vez cada 8-10 semanas (máximo 6-7 crisis/año)
- Sibilancias a esfuerzos intensos
- Intercrisis asintomáticas
- Características funcionales:
 - Exploración funcional respiratoria, normal en las intercrisis
 - FEM o FEV₁ > 80% del valor predicho
 - Variabilidad del FEM < 20%

Asma persistente moderada

- Episodios > de una vez cada 4-6 semanas
- Síntomas leves en las intercrisis
- Sibilancias a esfuerzos moderados
- Necesidades de β_2 -agonistas < de 3 veces por semana
- Características funcionales:
 - Exploración funcional respiratoria en las intercrisis, anormal
 - FEM o FEV₁ > 70% del valor predicho
 - Variabilidad del FEM entre el 20-30%

Asma persistente grave

- Episodios frecuentes
- Síntomas en las intercrisis
- Necesidades de β_2 -agonistas > de 3 veces por semana
- Despertares nocturnos
- Sibilancias a esfuerzos mínimos
- Características funcionales:
 - Exploración funcional respiratoria en las intercrisis, anormal
 - FEM o FEV₁ < 70% del valor predicho
 - Variabilidad del FEM entre el > 30%

Esta clasificación se ajusta a la clínica diaria, permitiendo de manera práctica, rápida y sencilla, categorizar la gravedad del asma. No obstante, no se trata de hacer encajar al niño asmático en un determinado

nivel de la clasificación, sino de utilizarla para decidir el tratamiento más adecuado e irlo adaptando a la evolución del paciente según su respuesta. Y consideremos que:

TABLA VI. Información y habilidades básicas que debe conocer un paciente con asma

- Conocer que es una enfermedad crónica que necesita tratamiento a largo plazo, aunque no tenga molestias
- Conocer la diferencia entre inflamación y broncodilatación, y entre fármacos controladores y aliviadores
- Reconocer los síntomas de la enfermedad
- Usar correctamente los inhaladores
- Identificar los desencadenantes y saber evitarlos
- Monitorizar síntomas y flujo espiratorio máximo (FEM)
- Reconocer signos y síntomas de empeoramiento
- Actuar ante el deterioro para prevenir una crisis

- El niño asmático puede tener síntomas o parámetros funcionales de diferentes niveles. La comprobación de uno solo es suficiente para asignarlo al nivel de mayor gravedad.
- El asma es una enfermedad variable a lo largo del tiempo por lo que la posición de un paciente en un nivel de la clasificación no es estática, sino dinámica. El paso de una categoría a otra puede producirse por diferentes factores tanto favorables como desfavorables.
- Una vez establecido el tratamiento, la necesidad del mismo para mantener el control de la enfermedad nos determina su auténtica gravedad.
- Tanto en el asma episódica como en la persistente, las exacerbaciones pueden ser de intensidad variable (leve, moderada o grave). Padecer una crisis que requiera ingreso hospitalario situará al paciente en el nivel de asma persistente moderada o grave.

TRATAMIENTO DEL ASMA CRÓNICA

El tratamiento del asma crónica del niño se basa en tres pilares fundamentales:

- Educación del paciente y de su familia.
- Medidas de control de los factores que desencadenan o empeoran el asma.
- Tratamiento farmacológico.

Educación del paciente y de su familia

Es evidente que en el tratamiento del asma no se podrán obtener los objetivos marcados si no logramos implicar a los pacientes y a sus familias para que colaboren en el manejo del asma. Se entiende por educación la enseñanza de los conceptos y las habilidades de autocuidado (Tabla VI) para que los pacientes y/o familia puedan cooperar en el tratamiento (optimizar su cumplimiento) y controlar su enfermedad (disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida). Los programas educativos que incluyen un plan de acción por escrito junto con automonitorización y re-

visiones médicas regulares consiguen disminuir la morbilidad del asma, por lo que es obligado ofrecerlos a nuestros pacientes como parte de su tratamiento⁽³⁵⁾.

Medidas de control de los factores que desencadenan o empeoran el asma

Son muchos los factores que pueden desencadenar o empeorar el asma. Para lograr un control efectivo de la enfermedad deben identificarse aquellos que puedan afectar a un paciente determinado para evitar o reducir su exposición.

Alergenos ambientales

La determinación de que un alergeno es un agente causal de asma bronquial debe suponer como primera medida la de evitar su presencia en el entorno del paciente. Sin embargo, hemos de reconocer que es más fácil prescribir la recomendación de evitarlos que llevarla a cabo.

Ácaros del polvo doméstico

Son el principal alergeno causante de asma, sobre todo en regiones húmedas. Las medidas a adoptar tienen como objetivo disminuir la cifra de ácaros vivos y la cifra total de sus alergenos. No basta con matarlos, pues su alergeno mayor se localiza en los bolos fecales de estos parásitos. Se aconseja usar fundas impermeables (provistas de un filtro con tamaño de poro entre 10 y 20 μm que impide el paso de los ácaros y de sus excrementos, pero no la transpiración del paciente) en colchones y almohadas; lavar semanalmente la ropa de cama a más de 60 °C durante al menos 10 minutos; disminuir la humedad ambiental (deshumidificado-

res), los ácaros mueren por deshidratación si es menor del 50%; retirar alfombras o moquetas, juguetes como peluches, libros, o todo objeto que fácilmente capte polvo; aspirar (los aspiradores con filtros HEPA retienen toda partícula con un tamaño superior a 10 μm) y ventilar diariamente la casa y, en particular, el dormitorio⁽³⁶⁾. La eficacia de los acaricidas es dudosa por lo que no se recomienda su uso⁽³⁷⁾.

Pólenes

Los alérgicos a pólenes deben conocer la época de polinización de las plantas a las que tienen sensibilización, para evitar actividades al aire libre, excursiones al campo, etc. Si viajan en coche lo harán con las ventanillas cerradas. De usar aire acondicionado, éste dispondrá de filtro antipólenes.

Animales domésticos

Todos los animales de sangre caliente (gato, perro, pequeños roedores y pájaros) pueden producir alergia. En general es aconsejable no tener mascotas de este tipo en el domicilio del paciente asmático. Si esto es imposible, al menos se evitará que la mascota entre en el dormitorio del niño, se retirarán las alfombras o moquetas de casa, que acumulan los residuos orgánicos del animal, y se le bañará frecuentemente⁽³⁸⁾.

Hongos

En algunas zonas del mundo los hongos, especialmente la *Alternaria*, son alergenos tan importantes como los ácaros⁽³⁹⁾. Debe evitarse la entrada de esporas en el domicilio (cerrar ventanas, usar sistemas

de aire acondicionado con filtros HEPA) e impedir la proliferación de colonias de hongos en el interior (usar deshumidificadores ambientales, eliminar las plantas que necesitan un riego periódico y los restos alimentarios expuestos al aire, aplicar en las paredes pinturas antifúngicas, etc.).

Alergenos ocupacionales

Son importantes en el asma profesional del adulto. Conocer el trabajo o aficiones de los familiares del niño, sobre todo si se realizan en casa, puede ser útil para identificar alergenos no sospechados.

Irritantes ambientales

El humo del tabaco es un factor que predispone a la agudización asmática y dificulta el buen control terapéutico de la enfermedad. Todo niño, asmático o no, debería vivir en un ambiente libre de tabaco. El consejo es, “*no fumar ni activa ni pasivamente*”⁽⁴⁰⁾.

La polución ambiental también puede desencadenar crisis asmáticas en los pacientes predispuestos⁽⁴¹⁾. Los días en que se anuncien niveles altos de contaminación (emisiones industriales o las derivadas del tráfico) se mantendrán cerradas las ventanas del domicilio y se evitará hacer actividades al aire libre. No está claro el papel de los cambios meteorológicos adversos en las exacerbaciones asmáticas⁽⁴²⁾.

Otros factores

Infecciones víricas

Son, con mucho, el factor desencadenante de crisis asmáticas más frecuente en

la infancia⁽⁴³⁾. Los virus más implicados son el virus respiratorio sincitial, rinovirus y el virus *Influenza*. Es un hecho comprobado que los niños que acuden a la guardería durante sus 2-3 primeros años de vida padecen un mayor número de infecciones respiratorias virales y de episodios de broncoespasmo inducidos por estos virus, sin que ello parezca aumentar su riesgo de ser asmáticos en edades posteriores sino incluso lo contrario según algunos trabajos⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Es aconsejable la vacunación antigripal anual en todos los niños con asma.

Ejercicio

En la mayoría de los niños asmáticos el ejercicio provoca crisis breves de asma⁽⁴⁷⁾. La tolerancia al ejercicio es un buen indicador de que el tratamiento de base del paciente es correcto. El tratamiento específico del broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) se basa en: hacer un calentamiento previo adecuado, evitar la inhalación de aire frío y seco durante el esfuerzo, utilizar premedicación con la inhalación, 20 minutos antes del inicio del ejercicio, de agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción, y lograr un control satisfactorio de la enfermedad con el tratamiento de base. En los niños, el problema que tiene este esquema es que hacen ejercicio de una manera no reglada y varias veces al día. Por este motivo, se ha indicado el uso de agonistas β_2 -adrenérgicos de larga acción (formoterol y salmeterol, en dosis única matinal), que protegen del BIE durante 9-12 horas^(48,49). Sin embargo, se ha observado un fenómeno de tolerancia con

el uso continuado de estos fármacos en cuanto a su capacidad de proteger frente al BIE⁽⁵⁰⁾. Los antileucotrienos (montelukast) pueden ser una alternativa al tratamiento del BIE por su rápida acción, que dura 24 horas⁽⁵¹⁾. No obstante, los antileucotrienos no parecen tener una acción superior a los corticoides inhalados a largo plazo, que también tienen un efecto protector del BIE, por el mejor control de la inflamación bronquial subyacente⁽⁵²⁾.

Reflujo gastroesofágico

La presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE)⁽⁵³⁾ en un porcentaje variable de pacientes con asma es un hecho constatado y, aunque su relación es motivo de controversia, los pacientes con asma y enfermedad por RGE tienen un peor control de su asma. Su diagnóstico se establecerá en los pacientes con asma y síntomas digestivos, y en todo paciente asmático de difícil control. El tratamiento es el propio de la enfermedad por RGE: medidas posturales (elevación del cabezal de la cama), comidas menos copiosas, y uso de antiácidos (omeprazol) y/o procinéticos (cisaprida), durante por lo menos 3-6 meses. La cirugía antirreflujo debe reservarse a casos excepcionales.

Rinitis

La estrecha relación entre rinitis y asma hace que algunos autores afirmen que no son más que la misma enfermedad que afecta a áreas distintas de la mucosa respiratoria^(54,55). El tratamiento de la rinitis forma parte del manejo integral del asma y ayuda a mejorar su control.

TABLA VII. Medicamentos para el tratamiento del asma

Medicamentos para el tratamiento de las crisis y de los síntomas agudos

- Broncodilatadores
 - Agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción
 - Anticolinérgicos
- Corticoides sistémicos

Medicamentos para el control a largo plazo del asma

- Corticoides inhalados
- Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada
- Antileucotrienos
- Cromonas (nedocromil sódico y cromoglicato disódico)
- Teofilinas
- Corticoides sistémicos

Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos

La intolerancia a estos fármacos puede ocasionar asma, pero esto es excepcional en los niños. También son causa rara de asma en la infancia los alérgenos alimentarios, colorantes (tartrazina) y conservantes (metabisulfito).

Tratamiento farmacológico

Existen dos grupos diferenciados de fármacos (Tabla VII): los destinados a tratar las crisis y síntomas agudos, y los destinados al control a largo plazo de la enfermedad.

Medicamentos para el tratamiento de las crisis y síntomas agudos del asma

Agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción

Son sin duda alguna el tratamiento de elección de las crisis asmáticas, por la ra-

pidez de su acción. Mucho más potentes que la teofilina y el bromuro de ipratropio. Su efecto broncodilatador comienza casi de inmediato, alcanza su máximo en 5-10 minutos y dura entre 2 y 6 horas. Además de la relajación del músculo liso bronquial, producen un aumento del aclaramiento mucociliar, disminución de la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por mastocitos y basófilos⁽⁵⁶⁾.

Los agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción más usados actualmente son el salbutamol y la terbutalina. Se pueden administrar por vía oral, subcutánea, intravenosa o inhalada pero, con mucho, es esta última la preferida por su rápida acción y menores efectos secundarios. En las crisis graves la vía inhalatoria (nebulización continua) es incluso superior a la sistémica⁽⁵⁷⁾.

Aunque durante años se indicaron de forma pautada, hoy día se aconseja su uso exclusivamente "a demanda", es decir, sólo cuando el paciente presenta síntomas. La prescripción de agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción de forma continuada se ha asociado a un peor control del asma y a un aumento de la hiperrespuesta bronquial a estímulos directos e indirectos⁽⁵⁸⁾. Es precisamente la necesidad de agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción por parte del paciente la que nos da idea del control de su asma, de tal forma que un consumo frecuente indica que el tratamiento de base es insuficiente. Si en las crisis asmáticas la respuesta a estos fármacos es incompleta, resulta necesario añadir un ciclo corto de corticoides sistémicos.

También durante años se discutió la eficacia de los agonistas β_2 -adrenérgicos de

corta acción en los lactantes menores de 18-24 meses, aduciendo una falta de sus receptores o la ausencia de músculo liso bronquial. Esto no es cierto, los lactantes con broncoespasmo responden por igual a estos medicamentos y cuando no hay respuesta (como, por ejemplo, en la bronquiolitis) es que en la patología que tiene el niño en ese momento, el broncoespasmo no juega un papel principal.

Los efectos secundarios más frecuentes son la taquicardia y el temblor, que generalmente aparecen inmediatamente tras la inhalación pero duran menos de 30 minutos y, aunque suelen ser algo molestos para el paciente, no suponen ningún riesgo. A dosis muy elevadas pueden ocasionar hipokalemia, pero habitualmente sin significación clínica. La caída de la SatO_2 tras administrar agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción en las crisis asmáticas podría estar relacionada con la estimulación del gasto cardíaco y la reversión de la vasoconstricción en áreas hipoventiladas, pudiéndola evitar si administramos O_2 al mismo tiempo.

Anticolinérgicos

El anticolinérgico más usado es el bromuro de ipratropio (el tiotropio no tiene aún indicación pediátrica). Es un broncodilatador menos potente que los agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción, de inicio más tardío (a los 30-60 minutos) pero más prolongada (6-8 horas). Actúa por bloqueo de las vías vagales eferentes postganglionares. No disminuye la reacción bronquial alérgica inmediata ni tardía ni el BIE. Aunque discutido, parece te-

TABLA VIII. Dosis de los corticoides inhalados ($\mu\text{g}/\text{día}$)

Corticoide	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Beclometasona	200-500	500-1.000	> 1.000
Budesónida	100-400	400-800	> 800
Fluticasona	100-200	200-500	> 500

ner una acción sinérgica con los agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción cuando se usan ambos fármacos en las primeras horas de las crisis asmáticas graves^(17,59).

Corticoides sistémicos

Se deben introducir precozmente en el tratamiento de las crisis asmáticas con respuesta insuficiente a los agonistas β_2 -adrenérgicos. Se usan en pauta corta (1-2 mg/kg/día, con un máximo de 40-60 mg, de prednisona o equivalente, en 1-3 dosis durante 5-10 días). Son igualmente eficaces por vía oral o parenteral, por lo que sólo se utilizará ésta si se dispone de una vía intravenosa o el paciente no puede ingerir o vomita. Tardan unas 4 horas en hacer efecto por lo que nunca constituyen la primera medida de tratamiento de una crisis asmática, sino el complemento de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta inhalados⁽⁶⁰⁾.

Medicamentos para el control a largo plazo del asma

Glucocorticoides inhalados (GCI)

Los GCI son los fármacos que hasta ahora han demostrado ser más eficaces en el tratamiento del asma. Potentes antiinflamatorios, logran reestructurar el epitelio bronquial dañado, reducen el reclutamiento de células inflamatorias como

eosinófilos, mastocitos, etc., inhiben la síntesis de proteínas (proinflamatorias) como citocinas, mientras estimulan la síntesis de otras (antiinflamatorias) como la lipocortina-1. Los GCI son también vasoconstrictores, disminuyendo el edema de las vías aéreas, y reducen el grado de hiperrespuesta bronquial (HRB)⁽⁶¹⁾.

Los GCI más usados en nuestro país son la budesónida y la fluticasona. Las diferencias entre los mismos son muy discutidas. La dosis adecuada de GCI (Tabla VIII) debe ser individualizada en cada paciente, procurando usar la más baja posible que controle la enfermedad. La tendencia actual es añadir un segundo fármaco antes que subir la dosis de GCI si ésta es baja o media. La dosis también depende del dispositivo de inhalación que influye decisivamente en el depósito pulmonar logrado⁽⁶²⁾. Suelen aconsejarse 2 dosis diarias de GCI o incluso 3 ó 4 al día, pero algunos estudios apuntan eficacia similar con una dosis nocturna (igual a la dosis total diaria).

Tras la supresión de los GCI se produce la recaída de un importante número de pacientes, tanto de los síntomas como de la HRB. Esta recaída es mayor cuanto menor haya sido la duración del tratamiento⁽⁶³⁾. Esto parece indicar el mantenimiento de una dosis baja de GCI durante un largo período de tiempo aún no determinado.

Los efectos secundarios de los GCI a dosis adecuadas son prácticamente despreciables⁽⁶⁴⁾. Localmente pueden producir disfonía, candidiasis oral o, más raramente, tos y broncoespasmo, manifestaciones que pueden evitarse usando cámaras de inhalación y enjuagándose la boca tras su administración. Los efectos secundarios sistémicos son dosis-dependiente, mínimos a dosis bajas, y a dosis altas siempre menores que con los corticoides orales. Con dosis medias (400-800 µg/día de budesónida) se ha observado una disminución de la velocidad de crecimiento alrededor de 1 cm durante el primer año de tratamiento; sin embargo, este efecto es transitorio, no se mantiene en los años siguientes y no altera la talla final del niño⁽⁶⁵⁾.

Nuevos GCI, como la mometasona y el ciclesonide, próximos a comercializarse, parecen tener aún un mejor perfil de seguridad.

Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada

Son broncodilatadores que mantienen su acción al menos durante 12 horas. Actualmente existen dos fármacos en este grupo: el salmeterol y el formoterol. Ambos se usan por vía inhalada tanto en forma de MDI como de polvo seco. El formoterol es un β_2 -agonista completo, con un inicio de acción rápido (3 minutos) por lo que han aparecido trabajos que lo postulan como medicación de rescate, y un efecto máximo a los 30-60 minutos. El salmeterol es β_2 -agonista parcial que inicia su acción a los 20-30 minutos (no debe usarse como medicación de rescate). La dosis

de salmeterol es 50 µg 2 veces al día y la de formoterol, 6 µg 2 veces al día (dosis nominal que equivale a 4,5 µg de dosis liberada), aunque existe una gran variabilidad individual, habiendo pacientes que requieren dosis más elevadas. El salmeterol está autorizado en niños mayores de 4 años y el formoterol, en mayores de 6 años. Sus efectos secundarios son similares a los de los agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción.

La principal indicación de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada es como medicación asociada (terapia combinada) a los GCI cuando éstos, a dosis bajas o medias, no logran el control satisfactorio de la enfermedad⁽⁶⁶⁾. También protegen al paciente frente al BIE, pero ya hemos comentado el problema de presentar tolerancia con su uso continuado⁽⁵⁰⁾.

Antileucotrienos

Son fármacos que evitan la producción de los leucotrienos (productos liberados en la cascada inflamatoria de la reacción asmática) o que bloquean sus receptores en los tejidos. Entre estos últimos está el más utilizado y único autorizado en pacientes pediátricos, el montelukast. Se usa por vía oral, en una sola dosis al día antes de cenar (4 mg en los niños de 2 a 6 años y 5 mg en los de 6 a 14 años).

Su principal indicación hasta ahora en el esquema terapéutico del asma es como medicación asociada en pacientes no suficientemente controlados con dosis bajas o medias de GCI como "ahorradores" de glucocorticoides⁽⁶⁷⁾. Pueden ser una alter-

nativa a los GCI a dosis bajas, en el asma episódica frecuente⁽⁶⁸⁾. Y también en el BIE, por su rapidez de acción, que dura 24 horas⁽⁵¹⁾.

Cromonas: nedocromil sódico y cromoglicato disódico (CGDS)

Aunque no se conoce muy bien su mecanismo de acción en el asma, parece ser que modulan la liberación de mediadores de los mastocitos, inhiben el reclutamiento de los eosinófilos y bloquean los canales del cloro a nivel bronquial⁽⁶⁹⁾.

A pesar de los muchos años que lleva usándose CGDS, su indicación como alternativa previa al uso de GCI a dosis bajas en el asma episódica frecuente no queda totalmente clara en todas las guías, pues no es más eficaz que éstos^(70,71). La gran ventaja del CGDS es su margen de seguridad y escasos efectos secundarios: tos, picor faríngeo tras su inhalación y, rara vez, broncoespasmo (no debe usarse durante las crisis).

La dosis recomendada de CGDS es de 20 mg, 3-4 veces al día. Disponemos de presentaciones en polvo de 20 mg por cápsula, solución para nebulizar con 20 mg por ampolla, y aerosol presurizado de 10 mg por pulsación.

El nedocromil sódico parece ser más eficaz que el CGDS, pero esto no se ha comprobado en niños. Está autorizado en mayores de 6 años. Su dosis, en aerosol presurizado, es de 2 inhalaciones de 2 mg, 3-4 veces al día. Este fármaco tendría un papel más claro si demostrara que su uso solo 2 veces al día es igual de eficaz que el CGDS 4 veces al día.

Teofilinas

Fármacos broncodilatadores ampliamente usados en el pasado, hoy han pasado a un segundo plano. Más lentas y menos potentes que los agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción, con importantes efectos secundarios, no parecen aportar ningún beneficio en el tratamiento de la crisis aguda de asma, salvo en el caso de las crisis graves en las que podría ser considerada su infusión i.v. (aminofilina), bajo estricta monitorización de sus niveles séricos⁽²²⁾.

Se ha discutido mucho sobre el efecto antiinflamatorio e inmunorregulador de las teofilinas (preparaciones orales *retard*), usándolas a dosis bajas, pero no es superior al de los GCI⁽⁷²⁾. Y la comparación entre teofilinas y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada es favorable a éstos, tanto por eficacia como por presentar menos efectos secundarios⁽⁷³⁾.

Corticoides sistémicos

Sólo está justificado el uso de corticoides orales en el tratamiento a largo plazo del asma, cuando la asociación de GCI a altas dosis y otros fármacos antiasmáticos ha fracasado en conseguir el control de la enfermedad. Se procurará administrar una única dosis diaria (mejor a días alternos), matinal. La dosis será la mínima necesaria para lo cual se deberá reducir paulatinamente hasta lograrla, manteniendo siempre el tratamiento con GCI y otros fármacos.

Medicación inhalada

Parece lógico tratar las enfermedades respiratorias, “respirando” la mediación.

La terapia inhalatoria ofrece claras ventajas: alcanza el órgano diana con mayor rapidez, con menores dosis y disminuyendo los efectos secundarios de los fármacos usados.

Aunque el uso de la vía inhalatoria es antiguo, en los últimos años se ha popularizado en el tratamiento de los niños con asma, proliferando sistemas y dispositivos que no siempre prescribimos correctamente a las características de cada paciente en particular.

Métodos de administración de la medicación inhalada

Existen 4 métodos de inhalación:

- Presurizados.
- Presurizados con cámara espaciadora.
- Dispositivos de polvo seco.
- Nebulizadores.

Presurizados

El aerosol presurizado (MDI) es la forma clásica de administrar medicación inhalada. Consiste en un pequeño cartucho que, al ser accionado, libera una dosis constante de fármaco. Sencillo, pero con un inconveniente importante, se precisa coordinar la descarga con la inspiración. Más del 50% de los pacientes que usan este método apenas se benefician de él por defecto en la técnica de inhalación⁽⁷⁴⁾. La necesidad de propelentes como vehículo del fármaco ocasiona a veces la aparición de efectos adversos como tos e incluso broncoespasmo. Por todo ello y existiendo alternativas mejores, prácticamente no debería prescribirse el uso de MDI a los niños.

Recientemente se ha comercializado un dispositivo de inhalación activado con la inspiración (Autohaler®) que elude el problema de la coordinación de los MDI convencionales. Su inconveniente es que la gran velocidad a la que sale el fármaco aumenta su impacto en la faringe, e incluso algunos pacientes cierran la glotis, lo que disminuye el depósito pulmonar.

Cámaras espaciadoras

Las cámaras espaciadoras o de inhalación, con válvulas unidireccionales inspiratoria y espiratoria, mejoran espectacularmente la posibilidad de uso de los MDI por los niños, al no precisar ninguna coordinación con la inspiración (Tabla IX). Reducen el impacto de fármaco en la orofaringe y aumentan significativamente el depósito pulmonar⁽⁷⁵⁾.

Los niños menores de 4 años deben usar cámaras de bajo volumen (100-250 mL) con mascarilla facial. Por encima de esta edad pueden usar las cámaras de mayor volumen (\pm 750 mL), con mascarilla facial o, mejor, con boquilla, pues la respiración nasal disminuye el depósito pulmonar conseguido⁽⁷⁶⁾.

Existen otros factores que van a determinar el depósito pulmonar del fármaco al utilizar cámaras espaciadoras: la adaptación de la mascarilla a la cara del niño, la calidad de las válvulas, el espacio muerto entre la cara y la cámara, y el tiempo de permanencia del aerosol en ella. Esto último depende de la forma, el volumen y, sobre todo, el material de la cámara. Las de plástico están cargadas con electricidad electrostática, que atrae las partículas del

TABLA IX. Técnica recomendada para usar un MDI con cámara

1. Agitar el dispositivo y quitar la tapa
2. Insertar el MDI en la cámara
3. Ajustar la mascarilla sobre la boca y nariz del niño, o introducir la pieza bucal en la boca
4. Tras una espiración suave, descargar el MDI en el interior de la cámara
5. Inmediatamente después de accionar el dispositivo, inspirar lenta y profundamente del espaciador durante 4 seg. Se acepta un retraso de 1-2 seg desde la descarga y el inicio de la inspiración, aunque no sea lo mejor. Para los niños con un bajo volumen corriente o incapaces de controlar su respiración, 5-7 respiraciones a volumen corriente es una aceptable alternativa. Mantener la respiración durante más de 10 seg o tanto como sea posible
6. Repetir estas maniobras por cada uno de las dosis prescritos

Enjuagarse la boca tras el uso de corticoides inhalados

aerosol hacia las paredes. Dicha carga electrostática se evita con el lavado con detergentes, dejando secar la cámara sin aclarar, periódicamente (cada 1-2 semanas)⁽⁷⁷⁾. Las cámaras metálicas (Nebuchambers®) no ocasionan este problema.

Inhaladores de polvo seco

Desde hace años existen en el mercado los inhaladores de polvo seco unidosis (Spinhaler® y Aerolizer®), pero la aparición de los dispositivos multidosis (Turbuhaler® y Accuhaler®) ha supuesto un

TABLA X. Técnica recomendada para usar el inhalador de polvo seco

1. Quitar o abrir la tapa del dispositivo
2. Cargar la dosis de acuerdo con las instrucciones específicas de cada inhalador
3. Realizar una lenta y relajada espiración fuera del dispositivo
4. Colocar la boquilla entre los dientes y ajustar los labios a su alrededor
5. Inspirar rápida y profundamente del dispositivo
6. Aguantar la respiración durante 10 seg o tanto como sea posible
7. Repetir estas maniobras con cada dosis prescrita

Enjuagarse la boca tras el uso de corticoides inhalados

gran avance en el uso de este tipo de inhaladores. Son ligeros y cómodos de transportar, con forma de tubo o redondeada. A diferencia de los MDI, carecen de propelentes y no precisan de la coordinación con la respiración. Permiten una inhalación eficaz con flujos inspiratorios bajos (> 30 L/min), aunque éstos deben ser suficientes, lo que no siempre sucede en las crisis graves o en los niños pequeños (menores de 5-6 años)⁽⁷⁸⁾. En cualquier caso, cuando se prescriba uno de estos dispositivos, siempre deberá comprobarse que el niño conoce y aplica correctamente la técnica de inhalación (Tabla X).

Con el sistema Turbuhaler, se logran depósitos pulmonares de fármaco significativamente superiores que con un MDI⁽⁷⁹⁾, lo cual permite reducir las dosis de GCI cuando se utiliza este sistema.

Nebulizadores

Los nebulizadores son caros y, generalmente, incómodos de usar. La cantidad de medicación que liberan al pulmón es menor que la conseguida con un MDI y cámara espaciadora⁽⁸⁰⁾. Sin embargo, son útiles en el tratamiento de las crisis moderadas o graves, y en los pacientes incapaces de usar otros métodos de inhalación.

Deben utilizarse nebulizadores potentes con compresores que generen altos flujos (> 6 L/min). Si la nebulización se aplica con mascarilla, ésta debe ajustarse bien a la cara del niño pues si no la pérdida de medicación es muy importante. Para los agonistas β_2 -adrenérgicos o el CGDS sirven tanto los nebulizadores mecánicos como los ultrasónicos, pero no así para la budesónida, que requiere obligatoriamente un nebulizador mecánico. La preparación de la solución a nebulizar debe ser siempre isotónica, pues tanto las hipertónicas como las hipotónicas pueden provocar un aumento de la HRB.

Recientemente ha aparecido una nueva generación de nebulizadores (Halolite®) en la que el aparato coordina la nebulización con el ciclo inspiratorio del paciente, lo que parece ofrecer ventajas significativas.

Selección del sistema de inhalación según la edad

- Es difícil establecer una edad límite para el uso de cada sistema. Debe usarse el que mejor se adapte a las habilidades y deseos de cada paciente.
- Como norma general, los niños menores de 4 años usarán MDI con cámara espaciadora de bajo volumen y mascarilla facial incorporada. Entre los 4 y 7 años de edad, MDI con cámara espaciadora grande con mascarilla o, mejor, con boquilla. Los mayores de 6-7 años, inhaladores de polvo seco⁽⁸¹⁾.
- En las crisis moderadas y graves puede ser necesario usar nebulizadores.
- Se debe adiestrar e insistir en la necesidad de una técnica de inhalación correcta, revisando su cumplimiento en las visitas de control.

Manejo farmacológico del asma crónica

El manejo farmacológico del asma crónica se basa en la llamada “terapia escalonada” (Tabla XI), es decir, en el uso de pasos progresivos descendentes o ascendentes de la “escalera” terapéutica en función de la gravedad del asma. Existen dos formas de enfocar el tratamiento escalonado. La ascendente, que consiste en empezar con la medicación del escalón 1 e ir subiendo el nivel de tratamiento si el paciente no se controla. La descendente, que consiste en empezar con la medicación del escalón inmediatamente superior al que le correspondería por gravedad al paciente, para conseguir un control rápido, y luego bajar progresivamente hasta el nivel mínimo de tratamiento que siga manteniendo el control de la enfermedad.

En la actualidad se prefiere esta segunda forma, pues un tratamiento inicial más agresivo permite controlar más rápidamente la inflamación y restablecer la función pulmonar. La pronta recuperación del paciente favorece también una

TABLA XI. Pauta de tratamiento farmacológico en el asma crónica infantil

		<i>Terapia escalonada</i>	
		<i>Control a largo plazo</i>	<i>Alivio de los síntomas</i>
1. Episódica ocasional			β_2 -agonistas de corta acción a demanda
2. Episódica frecuente	GCI dosis bajas (antileucotrienos o cromonas)		
3. Moderada	GCI dosis bajas o medias + β_2 -agonistas de acción prolongada o antileucotrienos		
4. Grave	GCI dosis altas + β_2 -agonistas de acción prolongada - antileucotrienos + corticoides sistémicos		

mayor confianza en el médico y el tratamiento establecido, lo que mejora el cumplimiento. Otra ventaja del tratamiento inicial más agresivo es que permite conocer cuál es la situación óptima a la que el paciente puede llegar. No es raro encontrar a niños con asma mal controlados durante años, con una percepción errónea de su grado de obstrucción bronquial, creyendo que tener ciertos síntomas es normal (el niño que siempre juega de portero porque no puede correr). Por ello, una vez instaurado el tratamiento correcto, se encuentran bien de verdad, disfrutando de un punto de referencia de cómo deben estar en realidad al que ya no desean renunciar.

Como ya se ha indicado, es preferible comenzar con un tratamiento más agresivo y cuando se haya logrado el control, comenzar el descenso progresivo de la medicación. Se acepta que se debe intentar una reducción de los GCI del 25% cada 2-3 meses, siempre y cuando se mantenga el

buen control. La mayoría de los niños están bien controlados a largo plazo con dosis bajas de GCI.

Pauta de tratamiento de los diferentes estadios del asma

Asma episódica ocasional

Sólo requiere medicación de rescate, agonistas β_2 -adrenérgicos de corta acción, "a demanda", es decir, sin una pauta estricta. El aumento en la frecuencia de su uso indica la necesidad de subir el escalón terapéutico.

Asma episódica frecuente

Debe tratarse con medicación de base continua, preferiblemente GCI a dosis bajas. Una alternativa puede ser realizar un ensayo terapéutico previo con antileucotrienos o cromonas durante 6 semanas, pero si en este tiempo no se logra el control deseado, se debe pasar a GCI a dosis bajas.

Asma moderada

El paciente con asma moderada que no se controla con dosis bajas de GCI puede precisar subir la dosis o asociar un segundo fármaco (opción preferida hoy día). Este segundo fármaco puede ser un antileucotrieno o un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada (formoterol o salmeterol). Si con ello no logramos el control, subiremos la dosis de GCI a dosis medias.

Asma grave

El niño con asma grave requiere usar GCI a dosis altas en combinación con otro/s fármaco/s y, en ocasiones, corticoides orales.

En cualquiera de los escalones, puede ser necesario añadir el uso de un ciclo corto de corticoides orales durante una reagudización. Esto mismo, también es útil al inicio del tratamiento de pacientes con asma moderada o grave para conseguir un control lo más rápidamente posible.

Terapia combinada en el asma infantil

Aceptamos que los CI son los fármacos antiinflamatorios de elección en el tratamiento del asma, pues ciertamente logran el control de muchos pacientes, pero no de todos. Buscamos el efecto óptimo de los CI (control del paciente y efectos secundarios mínimos o nulos) con dosis bajas o medias, observando que aumentos posteriores de la dosis no siempre se acompaña de incrementos proporcionales del control de la enfermedad, pero sí, sin embargo, de efectos sistémicos (secundarios) de los CI. La tendencia actual es añadir el uso de un agonista β_2 -adre-

nérgico de acción prolongada (formoterol o salmeterol) a los CI en dosis bajas. Diversos estudios realizados en adultos demuestran que se consigue un control más adecuado del asma que utilizando CI a dosis altas^(66,82). Aunque en la infancia este efecto aditivo es más discutido⁽⁸³⁾, existen estudios que han comprobado que la administración de budesónida más formoterol en niños mayores de 4 años de edad es más eficaz que el uso de budesónida sola en el control de los síntomas del asma y en la mejoría de la función pulmonar⁽⁸⁴⁾. Los corticoides y los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada actúan en aspectos complementarios de la fisiopatología del asma. Los corticoides aumentan la transcripción de los receptores β_2 ^(85,86). Los β_2 -adrenérgicos de acción prolongada parecen aumentar la acción de los corticoides potenciando la localización del receptor glucocorticoide⁽⁸⁶⁾. Existiría así un efecto sinérgico entre ambos fármacos en el tratamiento del asma^(86,87).

Por otra parte, la administración conjunta de estos fármacos (en un mismo inhalador) parece incluso mejorar los resultados obtenidos con la administración de los mismos medicamentos de forma concurrente (cada uno en su inhalador), pues al menos resulta más sencillo, lo que facilita el cumplimiento⁽⁸⁸⁾. Así, en la actualidad disponemos de presentaciones comercializadas de la asociación formoterol-budesónida en polvo seco (4,5/80, 4,5/160 y 9/320 μg , formato turbuhaler), autorizadas a partir de los 6 años de edad; y presentaciones de la asociación salmeterol-fluticasona, tanto en MDI (25/50,

25/125 y 25/250 mg) como en polvo seco (50/100, 50/250 y 50/500 µg, formato accuhaler), autorizadas a partir de los 4 años de edad.

Los corticoides no bloquean todos los componentes de la cascada inflamatoria del asma, en particular tienen un efecto pequeño sobre la liberación de los leucotrienos⁽⁸⁹⁾. Ello hace pensar que la asociación de CI y antileucotrienos pueda ser otra modalidad de terapia combinada en el tratamiento del asma. Se ha comprobado la eficacia de la asociación de montelukast y budesónida en niños no controlados previamente con dosis de 400 µg de budesónida al día, disminuyendo el uso de broncodilatadores de rescate, aumentando los días libres de síntomas y mejorando la función pulmonar⁽⁶⁷⁾. Sin embargo, este efecto aditivo del montelukast a la budesónida, comparándolo con el producido por la asociación de formoterol-budesónida es menor.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS FUTURAS

Aunque el progreso es lento, son muchas las líneas de investigación abiertas en torno a las opciones terapéuticas del asma: nuevos corticoides, antagonistas de los mediadores, anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab)⁽⁹⁰⁾, etc., que abren la esperanza de un mejor tratamiento futuro del asma.

Inmunoterapia

La inmunoterapia⁽⁹¹⁾ específica clásica, cuya efectividad se ha demostrado en la rinitis alérgica y en la anafilaxis por picadura de insectos, pero que sigue provocando polémica en el asma, podría impulsarse si los estudios sobre epitopes (pequeños fragmentos peptídicos) de los alérgenos permitieran administrar péptidos purificados buscando una mayor efectividad y un riesgo, casi nulo, de anafilaxis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention. NIH/NHLBI revised 2002. Disponible en: www.ginasthma.com.
2. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Canadian Asthma consensus report, 1999. *Can Med Assoc J* 1999; 161 (Suppl 11): 1-61.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics-2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (Suppl 5): 141-219.
4. González Pérez-Yarza E. Evidencias en patología respiratoria crítica. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (Suppl 7): 37-40.
5. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 1): 1-94. Disponible en: www.sign.ac.uk.
6. Grupo de Trabajo para el Estudio de la Enfermedad Asmática en el niño. Síndrome de Obstrucción Bronquial en la Infancia. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Suppl 7): 1-60.
7. Alberta Medical Association. Guideline for the management of acute asthma in adults

- and children. Revised Sept 2002. Disponible en: www.albertadoctors.org.
8. Evidence based clinical practice guideline for managing an acute exacerbation of asthma. Managing and acute exacerbation of asthma. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2002. Disponible en: www.cincinnatichildrens.org.
 9. Baystate Health System. Clinical Practice guideline: Pediatric Asthma, 1999. Disponible en: www.baystatehealth.com.
 10. de Diego A, Casán P, Duce F, Gáldiz JB, López Viña A, Manresa F, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la agudización asmática. *Arch Bronconeumol* 1996; 32 (Suppl 1): 1-7.
 11. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (4). Oxford: Update Software. 2000.
 12. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (4). Oxford: Update Software. 2000.
 13. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972; 123: 227-8.
 14. Rowe BH, Keller JL, Oxmann AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a metaanalysis. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 301-10.
 15. Werner HA. Status asthmaticus in children: A review. *Chest* 2001; 119: 1913-29.
 16. Martín-Torres F, Fernández M, Saavedra E, Granero AM, Martín JM. Agudización grave del asma. *An Pediatr* 2003; 58 (Suppl 1): 1-13.
 17. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and β_2 -agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (1). Oxford: Update Software. 2003.
 18. Browne GJ, Lam LT. Single-dose intravenous salbutamol bolus for managing children with acute severe asthma in the emergency department. Reanalysis of data. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 117-23.
 19. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (4). Oxford: Update Software. 2000.
 20. Rodrigo G, Rodrigo C, Pollack C, Rowe BH. Helium-oxygen mixture for nonintubated acute asthma patients (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (4). Oxford: Update Software. 2002.
 21. Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB, Wylam ME. Inhaled helium-oxygen revisited: Effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 1997; 130: 217-24.
 22. Pons M, Cambra FJ. Ventilación no invasiva en pediatría. En: Modesto i Alapont V, editor. *Ventilación artificial en el niño críticamente enfermo*. Madrid: Edika Med; 2002. p. 59-63.
 23. Mitra A, Bassler D, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute asthma in children over 2 years using inhaled bronchodilators (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (4). Oxford: Update Software. 2002.
 24. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomized trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997; 349: 301-5.
 25. Petrillo TM, Fortenberry JD, Linzer JF, Simon HK. Emergency department use of ketamine in pediatric status asthmaticus. *J Asthma* 2001; 38: 657-64.
 26. Modesto i Alapont V, Vidal J, Tomás J. Status asmático en niños: tratamiento venti-

- latorio. En: Modesto i Alapont V, editor. Ventilación artificial en el niño críticamente enfermo. Madrid: Edika Med; 2002. p. 83-107.
27. Sabato K, Hanson JH. Mechanical ventilation for children with status asthmaticus. *Respir Care Clin North Am* 2000; 6: 171-88.
 28. Rhishani R, El-Khatib, Mroueh S. Treatment of severe status asthmaticus with nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 451-3.
 29. Jones A, Rowe BH, Peters J, Camargo CA Jr, Hammarquist C. Inhaled beta-agonists for asthma in mechanically ventilated patients (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (1). Oxford: Update Software. 2003.
 30. Mutlu GM, Factor P, Schwartz DE, Sznajder JI. Severe status asthmaticus: Management with permissive hypercapnia and inhalation anesthesia. *Crit Care Med* 2002; 30: 477-80.
 31. Tobias JD, Garrett JS. Therapeutic options for severe, refractory status asthmaticus: Inhalational anaesthetic agents, extracorporeal membrane oxygenation and helium/oxygen ventilation. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 47-57.
 32. Duval EL, Van Vught AJ. Status asthmaticus treated by high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 350-3.
 33. Grupo de Trabajo para el Estudio de la Enfermedad Asmática en el niño. Asma. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Suppl 7): 37-43.
 34. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
 35. Lieu TA, Quesenberry CP, Capra AM, Sorel ME, Martin KE, Mendoza GR. Outpatient management practices associated with reduced risk of pediatric asthma hospitalization and emergency department visits. *Pediatrics* 1997; 100: 334-41.
 36. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Whan U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 90: 135-8.
 37. Woodfolk JA, Hayden ML, Couture N, Platts-Mills TAE. Chemical treatment of carpets to reduce allergen: comparison of the effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mites and cats. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 325-33.
 38. Chapman MD, Wood RA. The role and remediation of animal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (Suppl 3): S414-21.
 39. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussing LM, Martínez FD. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1356-61.
 40. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parenteral smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-12.
 41. Norris G, Larson T, Koenig J, Claiborn C, Sheppard L, Finn D. Asthma aggravation, combustion, and stagnant air. *Thorax* 2000; 55: 466-70.
 42. Khot A, Burn R, Evans N, Lenney W, Storr J. Biometeorological triggers in childhood asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 351-8.
 43. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310: 1225-9.
 44. Young S, O'Keefe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 16-24.
 45. Martínez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S95-9.
 46. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and

- wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 358-43.
47. West JV, Robertson CF, Roberts R, Olinsky A. Evaluation of bronchial responsiveness to exercise in children as an objective measure of asthma in epidemiological surveys. *Thorax* 1996; 51: 590-5.
 48. Gronnerod TA, von Berg A, Schwabe G, Soliman S. Formoterol via Turbuhaler gave better protection than terbutaline against repeated exercise challenge for up to 12 hours in children and adolescents. *Respir Med* 2000; 94: 661-7.
 49. Kemp JP, Dockhorn RJ, Busse WW, Bleecker ER, Van As A. Prolonged effect of inhaled salmeterol against exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1612-5.
 50. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994; 88: 363-8.
 51. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-8.
 52. Vidal C, Fernández-Ovide E, Piñeiro J, Núñez R, González-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 655-8.
 53. Bechard DE, Schubert ML. Gastroesophageal reflux-induced asthma: new insights. *Gastroenterology* 1998; 114: 849-50.
 54. Picado C. Response of nose and bronchi to exercise in asthma and rhinitis: similarities and differences. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 (Suppl 3): 36-8.
 55. Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 833-9.
 56. Nelson HS. β -Adrenergic Agonists. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, editores. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1507-22.
 57. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981; 36: 629-32.
 58. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC, et al. Regular inhaled beta agonist in asthma effects on exacerbations and lung function. *Thorax* 1993; 48: 134-8.
 59. Craven D, Kercksmar CM, Myers TR, O'Riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr* 2001; 138: 51-8.
 60. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (1). Oxford: Update Software. 1999.
 61. Taylor JK, Shaw RJ. The mechanism of action of corticosteroids in asthma. *Respir Med* 1993; 8: 261-77.
 62. Agertoft L, Pedersen S. Importance of inhalation device on the effect of budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 69: 130-3.
 63. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1252-7.
 64. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-53.
 65. 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.

66. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-7.
67. Simons FE, Villa JR, Lee BE, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatrics* 2001; 138: 694-8.
68. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001; 107: 381-90.
69. Alton E, Norris AA. Chloride transport and the actions of nedocromil sodium and cromolyn sodium in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 102-6.
70. König P, Shaffer J. The effect of drug therapy on long term outcome of childhood asthma: A possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1103-11.
71. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
72. Page CP. Theophylline as an anti-inflammatory agent. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 74-8.
73. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (2). Oxford: Update Software. 2000.
74. Pedersen S, Mortensen S. Use of different inhalation devices in children. *Lung* 1990; 168 (Suppl): 90-8.
75. Bisgaard H. Demands on spacer devices for young children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 16 (Suppl): 188-9.
76. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficacy of inhaler use in asthmatic children. *Allergy* 1986; 41: 118-24.
77. Piérart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souëf PM. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999; 13: 673-8.
78. Goren A, Noviski N, Avital A, Maayan C, Stahl E, Godfrey S, et al. Assessment of the ability of young children to use a powder inhaler device (Turbuhaler). *Pulmonol* 1994; 18: 77-80.
79. Thosson L, Edsbäker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler, is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J* 1994; 7: 1839-44.
80. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (2). Oxford: Update Software. 2001.
81. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: Which to choose and why. *Respir Med* 1996; 90: 69-77.
82. Barnes PJ. Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2001; 95 (Suppl B): S12-6.
83. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-34.
84. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 342-50.
85. Mak JC, Nishikawa M, Banes PJ. Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995; 268: L41-6.
86. Adcock IM, Maneechotesuwan K, Usmani O. Molecular interactions between gluco-

- corticoids and long-acting beta2-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (Suppl 6): S261-8.
87. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182-91.
88. Tal A. Symbicort: controlling asthma in children. *Respir Med* 2002; 96 (Suppl A): S23-8.
89. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 953-9.
90. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: E36.
91. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 1-42.

Fibrosis quística. Epidemiología, genética y fisiopatología de la enfermedad

S. Liñán Cortés

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

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ), es la enfermedad genética grave con patrón autosómico recesivo de mayor frecuencia en la raza caucásica, constituyendo la primera causa de patología pulmonar crónica en la edad infantil.

Su incidencia global se cifra actualmente en un paciente por cada 2.000-3.000 recién nacidos vivos, siendo factores a tener en cuenta, la zona geográfica y su origen étnico, lo que para algunos autores reduce su incidencia hasta el 1/5.000. Los estudios que se llevan a cabo en Cataluña desde el año 1999, aportan una incidencia de 1/1.532 nacidos vivos.

Dado que se trata de una enfermedad hereditaria de carácter autosómico, los individuos afectados tienen dos copias del gen defectuoso ya sea con la misma o con diferente mutación. En la actualidad se han catalogado más de 1.300 mutaciones del gen. La mutación específica que ha caracterizado la enfermedad es la Delta F508, hallada entre el 70 y el 88% de las muestras estudiadas en el norte de Europa. En nuestra zona mediterránea oscila entre el 30 y el 60%.

El gen de la FQ codifica una proteína de membrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Protein - CFTR) que se ha demostrado actúa como un canal para la secreción de cloro en la membrana apical de las células epiteliales.

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómico-recesivo, de mayor frecuencia en la raza caucásica y la primera causa de patología pulmonar crónica en niños. Debido a este patrón de herencia los sujetos afectados tienen dos copias del gen defectuoso, que puede ser con idéntica (homocigoto) o diferente mutación (heterocigoto).

Su incidencia, contabilizada de forma global sobre la fibrosis quística (FQ), se cifra actualmente en un paciente por cada 2.000-6.000 recién nacidos vivos, siendo factores a tener en cuenta su origen étnico y la zona geográfica de procedencia, dato que hace que algunos autores bajen la incidencia hasta el 1/5.000⁽¹⁾.

Las poblaciones no caucásicas tienen una menor incidencia de la enfermedad (1/17.000 en la raza negra americana), al contrario de la caucásica en la que se ha demostrado una incidencia más elevada. En los EE.UU., esta incidencia se encuentra entre el 1/2.000 y el 1/5.200. En Europa, las poblaciones celtas son las de mayor incidencia; en Italia alcanza el 1/3.500 y en Finlandia, la más baja, con un 1/25.000. Actualmente los estudios de detección precoz que se están llevando a cabo en Cataluña⁽²⁾ desde septiembre de 1999, basados en la determinación de la tripsina inmunorreactiva (TIR) más el análisis genético y la práctica del test del sudor, han dado una incidencia de 1/1.532 nacidos vivos. Hay que tener en cuenta el hecho de que los grandes movimientos demográficos de los últimos años dificultan

enormemente efectuar una estimación real de la incidencia.

La FQ es una enfermedad de extrema complejidad que afecta a las glándulas exocrinas, manifestándose bajo una extraordinaria variedad de síntomas y de complicaciones respiratorias, llegando estas últimas a ser las responsables del 95% de los fallecimientos en los pacientes afectados. El íleo meconial del neonato y la azoospermia del adulto pueden establecerse como extremos de las diferentes formas de presentación. Éstas han condicionado los estudios de prevalencia ya que se han descrito formas atípicas de difícil diagnóstico. No obstante, el clonaje de la CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator protein*) y la identificación de sus mutaciones han permitido reducir tanto el número de falsos positivos como de negativos.

El hecho de conocer la incidencia de una enfermedad como la FQ ha permitido saber la frecuencia del gen (1/50) y la de portadores (1/25) lo que, extrapolado a un grupo poblacional de 2.500 recién nacidos, daría 1 homocigoto para la FQ, 100 portadores y el resto de sanos⁽³⁾. La supervivencia de la enfermedad ha variado a en positivo a lo largo de las últimas décadas, lo que ha llevado a que esta enfermedad haya dejado de ser una enfermedad de niños para convertirse en una enfermedad de adultos. En los años 1950 la estimación de vida no superaba los 5 años de edad, mientras que en la actualidad los pacientes superan una expectativa de vida superior a los 40 años (Figura 1).

La puesta en marcha de unidades especializadas en el manejo de la FQ, per-

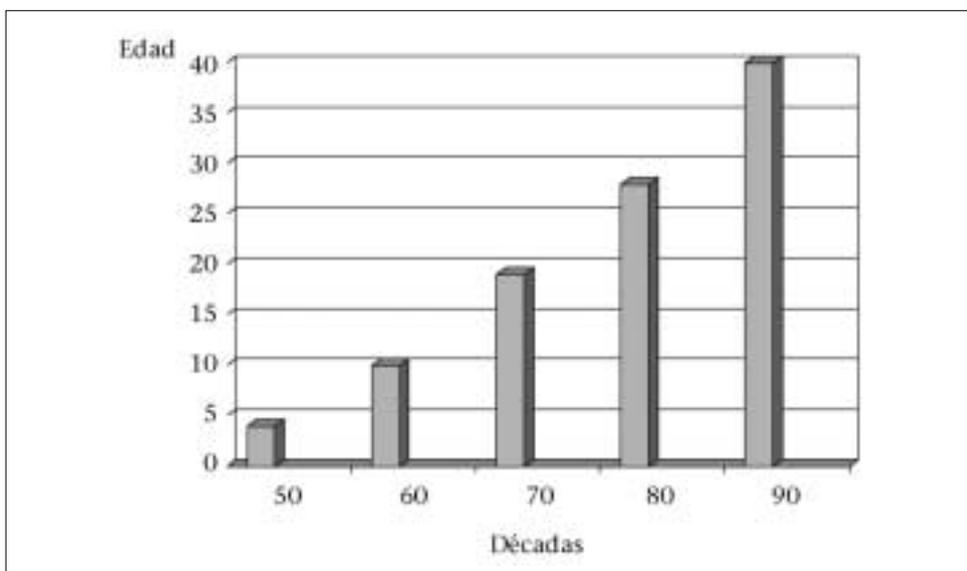


Figura 1. Supervivencia por décadas.

mitiendo su diagnóstico más precoz, los tratamientos más directos sobre las infecciones pulmonares y el mejor soporte nutricional, han contribuido a este hecho.

GENÉTICA

Dado que se trata de una enfermedad hereditaria con carácter autosómico recesivo, los individuos afectados tienen dos copias del gen defectuoso, ya sea con la misma o con diferente mutación. Los portadores tienen un alelo normal y otro anormal, siendo asintomáticos. Una pareja en la que los dos miembros son portadores del gen anómalo posee un 25% de probabilidades de tener un hijo afectado, un 50% de ser portador sano y un 25% de ser totalmente sano. Todo ello cifrado para cada nacimiento.

En 1985⁽⁴⁾, se localizó un defecto en el brazo largo del cromosoma 7 y, unos años más tarde, en 1989⁽⁵⁾, se identificó el gen anómalo responsable de la enfermedad (7q31). Comprende una región de 250 Kb con 27 exones o regiones que codifican la proteína, ya que contienen la información necesaria para la formación de una proteína de 1.480 aminoácidos, la CFTR, con un peso molecular de 168 kDa, responsable de la regulación del transporte iónico a través de la membrana celular (Figura 2). Esta proteína pertenece a una familia de glicoproteínas P de transporte de membrana que actúan como un canal de cloro regulado por fosforilación.

La secuencia primaria de aminoácidos deducida a partir de nucleótidos del gen ha sugerido que la CFTR está formada por 5 dominios: dos de ellos (dominios de

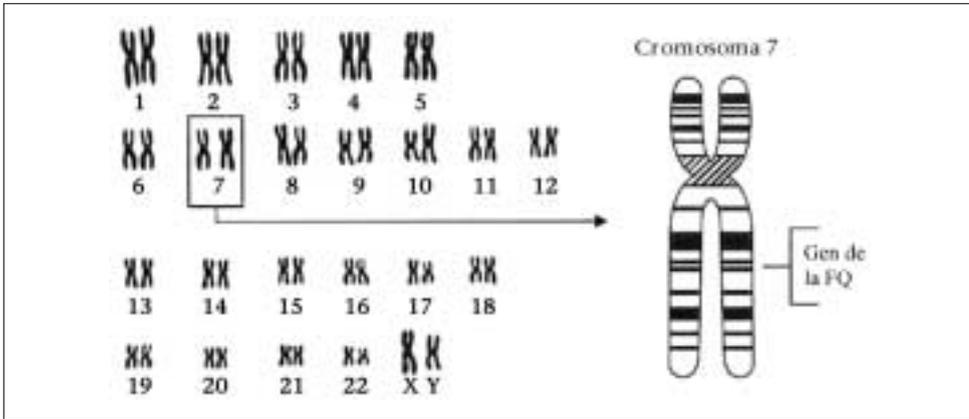


Figura 2. Localización del gen de la fibrosis quística. El gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (abarca una región de 250 Kb con 27 exones que contienen información para codificar una proteína de 1.480 aminoácidos - CFTR, responsable del transporte iónico a través de la membrana celular). Se han identificado más de 1.300 mutaciones.

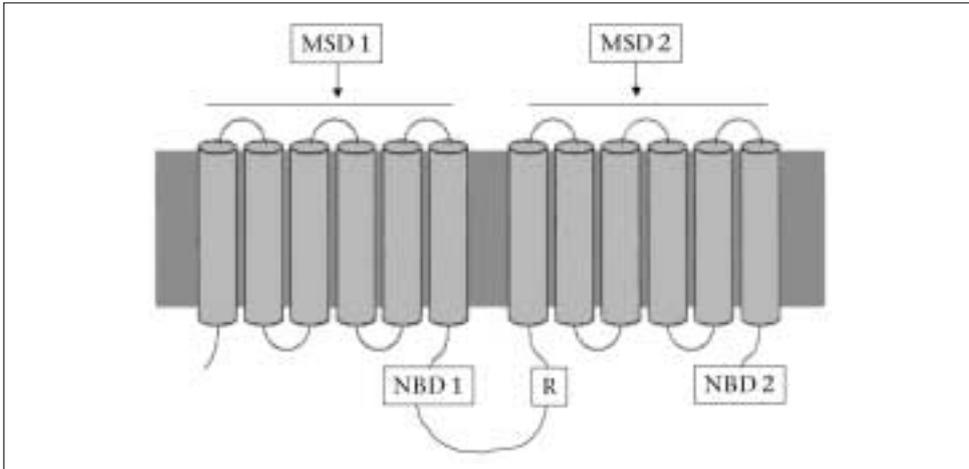


Figura 3. Estructura de la CFTR.

transmembrana) sujetan la proteína a la membrana celular, contribuyendo a la formación del canal; otras dos interactúan con el nucleótido ATP (NBD) y un dominio regulador que dispone de secuencias para la fosforilación para la proteína qui-

nasa A. La proteína se localiza en la membrana celular. Una vez ha sido sintetizada y, tras sufrir un proceso de glicosilación, llega a la membrana celular, situándose en la membrana apical de las células epiteliales de diversos órganos (Figura 3).

En la actualidad se han catalogado más de 1.300 mutaciones del gen, siendo posible que la forma de presentación, su gravedad y su ritmo de progresión puedan estar relacionados con las diferentes mutaciones del gen. Para su identificación se emplea un código de letras individuales que identifican los aminoácidos y las bases. De esta manera, G551D es lo mismo que decir que el aminoácido glicina (G) en la posición 551 ha sido reemplazado por ácido aspártico (D).

Una mutación específica que ha caracterizado la enfermedad es la conocida originalmente como Delta F508, hallada en el 70% de las muestras estudiadas en los EE.UU. En el norte de Europa alcanza una frecuencia de entre el 70 y el 88%, mientras que en la región mediterránea la frecuencia oscila entre el 30 y el 60%. En el País Vasco se ha detectado en el 80% de los pacientes. Esta mutación es una delección de tres pares de bases en el exón 10, lo que origina la delección de un único aminoácido (fenilalanina F) en la posición 508 de la CFTR. Solamente otras cuatro mutaciones superan, en nuestro país, el 1% de frecuencia, la G542X, G551D, N1303K y W1282X, que se encuentran entre el 1,2 y el 2,4% de la población. El resto son muy raras y localizadas en áreas geográficas muy concretas. En nuestro país se han detectado más de 100 mutaciones.

La elevada heterogeneidad molecular de la FQ queda reflejada en el amplio espectro fenotípico de la enfermedad. El efecto que causan las diferentes mutaciones sobre la función de la proteína, el nivel de expresión de CFTR en cada tejido y las pro-

piedades intrínsecas en cada uno de los órganos que se ven afectados, contribuyen a la importante variabilidad en la clínica que presentan estos pacientes⁽⁶⁾. La caracterización de las mutaciones en el gen CFTR, ha abierto el camino hacia la detección de portadores, el diagnóstico molecular y el diagnóstico prenatal.

Estas mutaciones han sido agrupadas en 5 tipos diferentes, explicando los distintos mecanismos moleculares que producen la disfunción del canal CFTR (Figura 4). La clase I incluye mutaciones que afectan a la producción de la proteína, ocasionando su ausencia o disminución. La clase II engloba los cambios que impiden la maduración, impidiendo su llegada a la membrana celular. Las de la clase III alteran la regulación del canal CFTR. La clase IV representa las mutaciones que originan una conducción anómala del flujo de cloro. Las mutaciones de clase V también se relacionan con una disminución de la cantidad de CFTR.

Las mutaciones que no producen CFTR (clase I) o en las que la proteína no llega a la membrana epitelial (clase II) producen una FQ, caracterizada por: insuficiencia pancreática exocrina, elevación de los electrolitos en el sudor y enfermedad pulmonar crónica y asociada a las formas de mayor gravedad de la enfermedad. Es la que se considera como la forma clásica del proceso. Las otras clases se asocian a una variedad de fenotipos que cursan con o sin insuficiencia pancreática. Las formas asociadas a suficiencia pancreática tienen, en general, un curso más leve⁽⁷⁾. Se ha propuesto la existencia de otros factores ge-

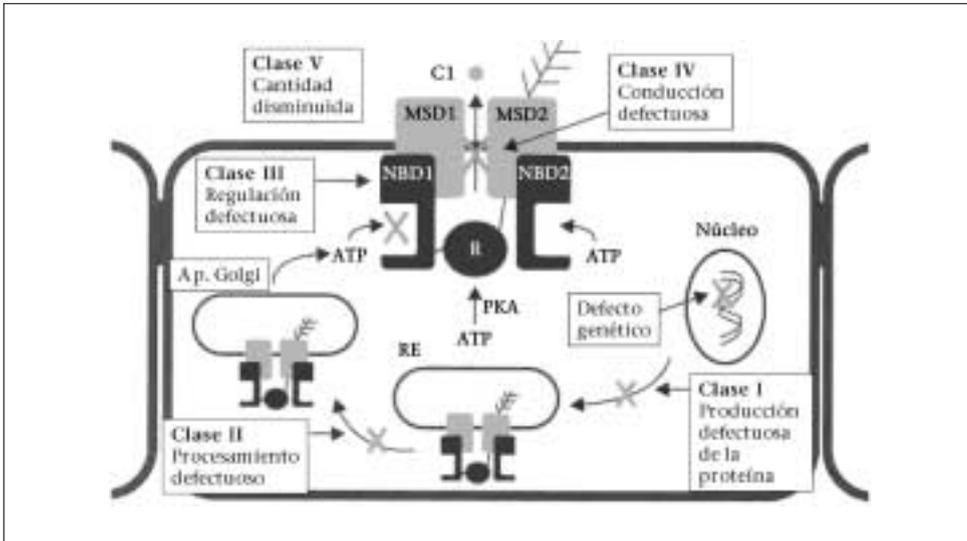


Figura 4. Clases de mutaciones de la CFTR que dan origen a la fibrosis quística.

néticos secundarios, que actúan como modificadores y que pueden modular la gravedad de la enfermedad^(8,9).

Los estudios llevados a cabo en la genética molecular de la FQ han permitido mejorar tanto el diagnóstico prenatal como el consejo genético. Recientemente ha surgido el diagnóstico genético preimplantacional, que mejora si cabe el estudio de las vellosidades coriónicas o del líquido amniótico que se realiza entre las 9 y las 14 semanas de gestación. Dicho método consiste en analizar el contenido genético del embrión de 6-8 células mediante la biopsia de uno o dos blastómeros. Todavía más reciente es el estudio de forma indirecta del contenido genético de los gametos femeninos u óvulos maduros. Cada óvulo consta de dos partes diferentes: un primer corpúsculo polar, que no tiene función reproductora y degenera con

el tiempo, y otra parte que será penetrada por el espermatozoide durante la fecundación y que contiene cromosomas en metafase II. El primer corpúsculo polar contiene una dotación cromosómica complementaria y puede aportar información de la dotación genética. Mediante este estudio y dado que se efectúa en el primer día de la obtención de ovocitos, se dispone de hasta 4 días para realizar el diagnóstico. Sus ventajas se resumen en las siguientes: no se realiza en el embrión sino en una célula accesoria; es un sistema válido para un número importante de mutaciones, permite disponer de tiempo para el análisis completo. Sin embargo, como contraposición, no permite obtener información del aporte genético del padre, seleccionándose solamente embriones procedentes de ovocitos genéticamente sanos⁽¹⁰⁾.

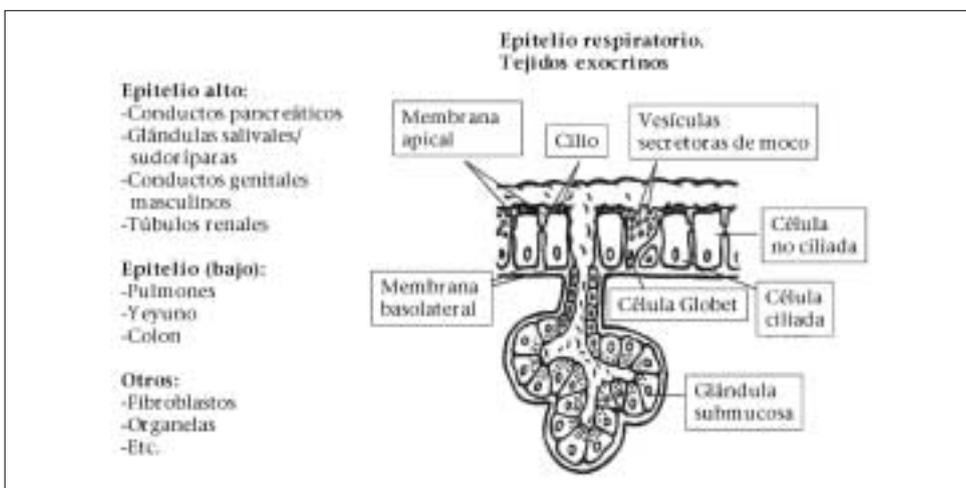


Figura 5. Expresión de la localización del gen CFTR.

FISIOPATOLOGÍA

A pesar de que ha transcurrido más de una década desde la identificación del gen, todavía no ha sido posible unificar de una manera total los conocimientos genéticos de que disponemos en la actualidad, con la fisiopatología y los mecanismos de la enfermedad. Es por ello por lo que para algunos autores continúa siendo una enfermedad paradójica y sin sentido⁽¹¹⁾. Ya se ha comentado que el gen de la FQ codifica una proteína de membrana, la CFTR, que se ha demostrado actúa como un canal para la secreción de cloro en la membrana apical de las células epiteliales, acción regulada mediante la fosforilación al AMPc. La expresión de la CFTR normal en células de epitelio pancreático y respiratorio corrigió el defecto en el transporte de cloro, demostrando la relación entre el gen CFTR y el fenotipo de FQ (Figura 5).

Los estudios llevados a cabo han permitido demostrar que la CFTR se expresa en las células epiteliales de las glándulas mucosas, en el epitelio de superficie de las vías aéreas, en los conductos pancreáticos intralobulares, en el epitelio de la cripta intestinal, en las glándulas salivales y en las glándulas sudoríparas. Estas últimas son las únicas en las que la proteína CFTR se localiza tanto en la membrana apical como en la basal de las células epiteliales.

No es fácil explicar cómo una alteración, en principio simple, del transporte iónico puede llegar a tener tanta repercusión y sobre todo, manifestarse de tan diferentes formas. La relación entre inflamación, infección y la CFTR anormal no está totalmente aclarada en la actualidad (Figura 6).

En las glándulas sudoríparas, el mecanismo es algo diferente a otros órganos. Se segrega un líquido isotónico con el plasma compuesto por cloro (Cl), sodio (Na)

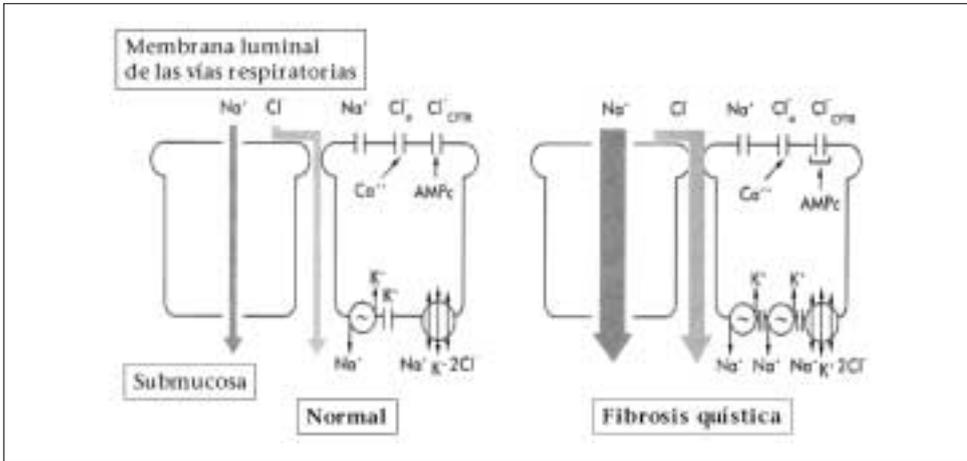


Figura 6. Canal del cloro regulado por el AMPc. Reabsorción excesiva de Na y disminución de la permeabilidad de Cl.

y agua. Al atravesar el conducto excretor, el sodio sale de la luz y entra en la célula, para pasar posteriormente a la sangre por la membrana basolateral. El cloro atraído por la absorción de sodio entra en la célula a través de los canales de cloro CFTR, saliendo también por los mismos, recuperándose de este modo parte del Na y Cl. En el paciente afectado, al no funcionar la CFTR, el Cl no puede seguir el camino del Na y, en consecuencia, éste deja de ser reabsorbido y ambos iones se pierden al ser eliminados al exterior con el agua, en una concentración entre 2 y 5 veces superior. Existe una falta de la reabsorción de Cl y en grado menor de Na, dando como resultado una concentración elevada de estos iones en el sudor de los pacientes con FQ.

En el epitelio del aparato respiratorio, existen células ciliadas que recubren las vías aéreas salvo los alvéolos. Dichas célu-

las están inmersas en una capa líquida muy fina sobre la que se depositan las partículas que penetran en los pulmones. El movimiento de los cilios es el encargado de la limpieza al desplazar dicha capa líquida. La producción del líquido tiene lugar en las zonas distales. Existe un movimiento de absorción de iones y agua que mantienen el volumen y grosor de esta fina capa. En condiciones basales, a nivel del epitelio respiratorio predomina la absorción de Na, que induce a su vez la absorción del Cl y ambos iones, la absorción paracelular de agua. El sodio penetra en la célula por los canales de Na de la membrana apical, siendo expulsado hacia la serosa gracias a la bomba de Na/K-ATPasa situada en la membrana basolateral, creándose un gradiente favorable para la entrada de iones Na. La absorción de Cl no es paracelular sino a través de la célula, gracias a la participación de la CFTR, que tiene, además,



Figura 7. Patogenia de la enfermedad. Hiperviscosidad de las secreciones.

otros mecanismos: canal del cloro rectificador exterior (CCRE) y canal del cloro activado por calcio.

En la FQ, se produce una relativa impermeabilidad de la membrana apical hacia el cloro, como consecuencia de la falta de apertura de dicho canal y un aumento de la reabsorción de sodio y agua que solamente ocurre en el epitelio respiratorio. Estos fenómenos condicionan una considerable viscosidad del moco a la que va asociada una fácil obstrucción de la vía aérea y, secundariamente, una respuesta inflamatoria anómala con una clara facilidad para la infección endobronquial. Ésta podría ser una visión simplista del proceso, pero surgen algunos problemas que lo complican.

Comentado lo anterior, cómo se explica que un CFTR alterado pueda producir la ruptura del sistema defensivo del

huésped y, al mismo tiempo, lo haga incapaz para poder erradicar la infección, predisponiéndolo a una forma crónica de inflamación/infección.

Algunos autores se inclinan hacia la teoría de que el CFTR defectuoso altera las concentraciones de sal y agua de las secreciones, interfiriendo en los mecanismos de defensa. Smith propone que el elevado contenido de sal del líquido de la superficie de las vías aéreas impide actuar a los péptidos microbianos. Por otro lado, Boucher aduce que, dada la mayor reabsorción de sodio que arrastra agua, forma secreciones muy espesas difíciles de poder eliminar y con una mayor propensión a la infección. Otros son partidarios de pensar que el CFTR alterado causa anomalías en la biología celular e interfiere directamente en las defensas orgánicas (Figura 7).

De esta forma se observa:

- Aumento de la viscosidad de las secreciones de los pacientes con FQ. Las propiedades de la viscoelasticidad de las secreciones en estos pacientes se encuentran directamente afectadas por dos macromoléculas, el ácido dexosirribonucleico (ADN) y la glicoproteína del moco. La principal fuente de ADN emana de la degradación de los neutrófilos acumulados como respuesta al proceso inflamatorio e infeccioso endobronquial crónico. Las secreciones en la FQ alcanzan un contenido de ADN de más de 3 mg/mL, lo que determina un considerable aumento de su viscosidad. Por otro lado, la glicoproteína mucosa presenta un mayor grado de sulfatación de sus cadenas laterales con una mayor cohesión entre ellas, lo que favorecería la formación de un moco más espeso.
- Mecanismos de la inflamación. Recientemente, al igual que en otras patologías, el papel de la inflamación ha tomado un serio predominio sobre los fenómenos de obstrucción e infección de la vía aérea, que hasta este momento se consideraban como los verdaderos artífices del desarrollo de la enfermedad. La inflamación está presente ya en la fase inicial de la enfermedad, sin que la

infección todavía esté presente^(12,13). Los macrófagos de las vías aéreas expresan una mayor cantidad de IL-8 como respuesta a sustancias endógenas anormales. Esta citocina sería la principal citocina involucrada en este proceso. Es el quimiotáctico de mayor potencia para los neutrófilos. Los neutrófilos y sus productos: citocinas, radicales libres de oxígeno y ciertas enzimas proteolíticas, modulan el proceso de la lesión pulmonar. La respuesta inflamatoria en estos pacientes tiene unas connotaciones especiales. Es una respuesta excesiva y, al mismo tiempo, inefectiva.

- La infección pulmonar crónica. En las primeras fases de la enfermedad se desarrolla una infección crónica endobronquial, que en un principio corre a cargo de *Haemophilus influenzae* y/o *Staphylococcus aureus*. Posteriormente es la *Pseudomonas aeruginosa* la que ocupa su lugar, asociada a un progresivo deterioro del funcionalismo pulmonar. Se ha podido identificar un receptor específico para este germen, se trata de una glicoproteína no sializada, muy poco frecuente en la superficie de las células epiteliales. Estos receptores confieren una gran adherencia a dichas bacterias, lo cual explica la selectividad del epitelio respiratorio hacia ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic Fibrosis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly VS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Eighth ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 2001. p. 5121-88.
2. Gartner S, Cobos N, Maya A, Casals T, Seculi JL, Asensio O. Neonatal screening for cystic fibrosis in Catalunya. Spain. (Abstract). *Pediatr Pulmonol* 2003; Suppl 25: 221.
3. Tizzano EF, Buchwald M. Cystic fibrosis beyond the gene to therapy. *J Pediatr* 1992; 120: 337-49.
4. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grelczak Z, et al. Identification of the Cystic Fibrosis gene, cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245: 66-73.
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem OS, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
6. Tizzano E, Buchwald M. CFTR expresión and organ damage in cystic fibrosis. *Ann Inter Med* 1995; 123: 305-8.
7. Gartner S, Cobos N, de Gracia L, Álvarez A. Enfermedad obstructiva de las vías aéreas. *Fibrosis Quística*. En: Caminero JA y Fernández L, editores. *Lecciones de Neumología y Cirugía Torácica*. IV ed. Madrid: Luzán Ediciones. SEPAR; 1999. p. 265-74.
8. Zielenski J. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. *Respiration* 2000; 6: 117.
9. Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 62-6.
10. Sánchez García IF, Benet J, Gutiérrez Mateo C, Monrós E, Seculi JL, Pons MC. Diagnóstico genético preimplantacional. Análisis del primer corpúsculo polar. Detección de las 31 mutaciones del gen más frecuentes en Europa del Sur. *Rev Fed Esp Fibrosis Quística* 2003; 39: 34-6.
11. Bush A, Wallis C. Time to think again: cystic fibrosis is not an "all or none" disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 139-44.
12. Richman-Eisentad J. Cytokine soup; making sense of inflammation in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonology* 1996; 21: 3-5.
13. Konstad MW, Holliard KA, Norwell TM, Berger M. Broncoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable clinically mild disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 448-54.

Fibrosis quística. Métodos diagnósticos. Diagnóstico prenatal. Cribaje neonatal

G. García Hernández

*Sección de Neumología y Alergia Pediátricas.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

RESUMEN

El diagnóstico de la fibrosis quística (FQ) se sospecha por la presencia de una clínica compatible, la existencia de un hermano o primo hermano afecto o el resultado de un cribado neonatal positivo (tripsina elevada en sangre). Se confirma mediante la comprobación de que el cloro está elevado en el sudor (test del sudor positivo en dos ocasiones), identificación de dos mutaciones causantes de FQ o la existencia de una anormal diferencia de potencial eléctrico a nivel del epitelio nasal. El estudio prenatal comporta la realización del análisis genético en células fetales, obtenidas mediante biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis, y está indicado en aquellas parejas que ya han tenido un hijo afecto. El cribado neonatal puede realizarse mediante análisis de la tripsina en la muestra de sangre de talón que se utiliza para el cribado de enfermedades metabólicas, pero el resultado positivo debe confirmarse mediante análisis genético y/o test del sudor.

En 1998 la *Cystic Fibrosis Foundation* norteamericana estableció que el diagnóstico de la fibrosis quística se debía basar en dos pilares⁽¹⁾:

- Primer pilar

Presencia de al menos uno de los siguientes puntos:

- Rasgos fenotípicos compatibles con la enfermedad.
- Historia familiar positiva (hermano o primo hermano afecto).
- Cribado neonatal positivo.

- Segundo pilar

Confirmación de la disfunción de la proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) por alguno de estos métodos:

- Test del sudor.
- Estudio genético con identificación de dos mutaciones causantes de fibrosis quística.
- Medición anormal de la diferencia de potencial eléctrico a nivel del epitelio nasal.

En el presente artículo se revisan las pruebas enunciadas, así como el diagnóstico prenatal y el cribado neonatal.

EL TEST DEL SUDOR

Continúa siendo la herramienta más útil para confirmar el diagnóstico, ya que más del 90% de los pacientes presentan elevación del cloro en el sudor. Consta de los siguientes pasos:

- Obtención de una cantidad suficiente de sudor.

- Recogida de la muestra sin ninguna contaminación o evaporación.

- Medición del cloro en dicha muestra.

Para evitar errores es indispensable llevarlo a cabo con exquisito cuidado. Por ello se recomienda que el test sea realizado por técnicos adiestrados, con suficiente experiencia, que además sean responsables del buen mantenimiento del equipo empleado.

Fueron Gibson y Cooke los que en 1959 describieron el procedimiento que todavía hoy se considera de referencia⁽²⁾. Tiene el inconveniente de ser engorroso, por lo que se pusieron en marcha otros métodos más sencillos, no todos suficientemente fiables. Hoy sólo se aceptan los tests cuantitativos de iontoforesis con pilocarpina (PQIP) que siguen las instrucciones marcadas por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards*⁽³⁾. La obtención de dos resultados positivos confirma el diagnóstico de fibrosis quística.

Para conseguir la producción de sudor se recurre a la estimulación de las glándulas sudoríparas mediante pilocarpina, la cual se hace penetrar en la piel por medio de una corriente eléctrica de bajo voltaje (1-1,5 mA). Para ello se utilizan dos electrodos que se colocan sobre la piel del brazo o antebrazo, estando el ánodo impregnado con pilocarpina y el cátodo con SO_4H_2 o SO_4K_2 . Al cabo de unos minutos de estímulo eléctrico (entre 5 y 10, según el aparato empleado) se procede a la recogida del sudor. Éste es un paso delicado en el que se debe evitar la contaminación por las manos del técnico y la pérdida o evaporación de la muestra, por lo que es aconsejable uti-

lizar un dispositivo como el disco Macroduct®. Se trata de un disco de plástico que se coloca sobre la piel estimulada, cuya superficie interior, ligeramente cóncava, alberga un tubo en espiral tapizado de un colorante azul que progresa a medida que lo hace el sudor en su interior⁽⁴⁾. Después de 30 minutos es posible obtener una muestra suficiente. Con el método clásico de Gibson y Cooke se precisan 75-100 mg de sudor, mientras que con este procedimiento son suficientes 10-15 µL. A continuación se determina el cloro en el sudor por medio de una titrimetría clásica⁽⁵⁾, o bien por la aplicación de un electrodo selectivo para cloruros. Se considera un resultado positivo la presencia de 60 mmol/L o más de cloro. Aproximadamente un 1-2% de los pacientes tienen valores sistemáticamente más bajos, entre 40-60 mmol/L⁽⁶⁾, rango en el que también podrían encontrarse en algunos sujetos sin fibrosis quística. Más raramente algunos enfermos tendrían tests del sudor normales⁽⁷⁾. Por ello, tanto en el primer caso como en el segundo, si la sospecha clínica está fundada se aconseja el seguimiento del paciente y la confirmación del diagnóstico por otros métodos.

También podría recurrirse al análisis de la conductividad del sudor, como en el método Wescor, pero hay que tener en cuenta que a ella contribuyen otros iones y, aunque resulta un buen procedimiento para el cribado de pacientes⁽⁸⁾, los resultados positivos hay que confirmarlos con una medición más precisa del cloro.

Es aconsejable realizar el test del sudor a partir de las 4 semanas de vida, pues antes es difícil obtener una muestra suficien-

TABLA I. Test del sudor. Falsos positivos

- Anorexia nerviosa
- Colestasis familiar
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Dermatitis atópica
- Desnutrición
- Diabetes insípida nefrótica
- Disautonomía familiar
- Displasia ectodérmica
- Fucosidosis
- Glucogenosis tipo I
- Hipogammaglobulinemia
- Hipotiroidismo no tratado
- Insuficiencia suprarrenal no tratada
- Mucopolisacaridosis tipo I
- Pseudohipoaldosteronismo congénito
- Síndrome de Down
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Mauriac
- Síndrome nefrótico

te. Asimismo, hay que tener en cuenta que con la edad van aumentando los valores de cloro y sodio, especialmente de este último, pero los límites de normalidad antes señalados son los mismos para la edad adulta⁽⁹⁾.

En cuanto a los resultados erróneos, descartados los errores técnicos, puede haber falsos negativos si el test se realiza sobre una zona edematosa o el paciente tiene hipoproteïnemia. Los falsos positivos son raros, suelen cursar con cifras intermedias y quedan contemplados en la tabla I.

ESTUDIO GENÉTICO

En 1989 se identificó el gen de la fibrosis quística⁽¹⁰⁾ y la mutación F508del,

la más frecuente en la raza blanca⁽¹¹⁾. Posteriormente se han descrito más de 1.000⁽¹²⁾ mutaciones.

La presencia de dos mutaciones permite realizar el diagnóstico de fibrosis quística, aunque el test del sudor sea normal. Existen una serie de criterios para considerar que una mutación va asociada a la enfermedad⁽¹⁾ y podemos encontrar información al respecto en el Consorcio para el Análisis Genético de la FQ⁽¹²⁾.

El estudio genético se realiza en las siguientes circunstancias:

- En caso de un paciente con fibrosis quística para:
 - Confirmar el diagnóstico y completar el estudio.
 - Informar a los padres para que adopten las decisiones oportunas con fines reproductivos.
 - Informar al resto de familiares.
- Para confirmar la enfermedad, en caso de sospecha clínica y test del sudor dudosos o negativos.
- En el período neonatal, cuando se sospeche que el recién nacido pueda tener fibrosis quística, bien porque se haya detectado un íleo hiperecogénico en los controles ecográficos efectuados durante el embarazo⁽¹³⁾, o porque al nacimiento presente una clínica sospechosa, o por elevación de la tripsina inmunorreactiva en el cribado neonatal.

Existe cierta correlación entre el genotipo y el fenotipo, especialmente en lo que se refiere a insuficiencia pancreática, denominándose mutaciones graves a las que cursan con esta alteración (F508del y

G542X entre las más frecuentes), mientras que se reserva el término de mutaciones leves al resto. Algunas de ellas preservan la función pancreática, aunque sólo se encuentren en un alelo (R334W, R347H), mientras que otras se manifiestan con grados variables de insuficiencia (G85E, R347P). En general, la correlación con la patología pulmonar es mala y pueden observarse distintos grados de afectación en sujetos con genotipo idéntico, probablemente por la influencia de factores ambientales u otros genes que puedan modular el curso de la enfermedad⁽¹⁴⁾.

Algunas mutaciones se encuentran, de forma predominante, en pacientes con manifestaciones atípicas de la enfermedad, como en los varones con azoospermia por ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes⁽¹⁵⁾, o con clínica respiratoria pero con tests del sudor negativos⁽¹⁶⁾ o con síndrome de pérdida excesiva de sales por el sudor⁽¹⁷⁾.

El estudio genético del paciente y de sus padres va a facilitar la planificación de un nuevo embarazo, teniendo en cuenta que en cada gestación el riesgo de tener un hijo afecto es del 25 y un 50% de que sea portador. Otros parientes (por este orden: hermanos, sobrinos, tíos y primos hermanos) también tienen un riesgo mayor, por lo que deberán ser estudiados si deciden tener descendencia.

Se calcula que 1 de cada 25-30 sujetos de la población general es portador del gen de la fibrosis quística. Por ello se ha invitado la conveniencia de realizar estudios genéticos poblacionales para detectar a parejas portadoras antes de que engen-

dren su primer hijo⁽¹⁸⁾. El debate suscitado está lejos de haberse resuelto y políticas economicistas o con fines eugenésicos podrían enturbiar este debate⁽¹⁹⁾.

MEDIDA DE LA DIFERENCIA DE POTENCIAL NASAL

El epitelio respiratorio regula el contenido de agua e iones en su superficie mediante el transporte activo de estos últimos. En la FQ, al no funcionar adecuadamente la CFTR en la superficie apical de la célula epitelial que tapiza la vía aérea, no se produce el transporte de cloro, mientras que se dobla el transporte de sodio. Esto produce más electronegatividad en la superficie celular, circunstancia en la que se basa la medición del potencial nasal (PN) con fines diagnósticos.

Esta prueba está indicada en aquellos casos en los que ni el test del sudor ni el estudio genético son concluyentes. Para llevarla a cabo se coloca un electrodo entre el cornete inferior y el suelo de la cavidad nasal, mientras que el electrodo de referencia se sitúa sobre la piel del antebrazo en la que se habrá realizado previamente una pequeña abrasión. Una diferencia de potencial inferior a -30 mV se considera normal, mientras que si es mayor de -36 mV apoyaría el diagnóstico de FQ, que debería confirmarse con un segundo test⁽²⁰⁾. Además, si se perfunde la mucosa nasal de un paciente con amiloride, que es un inhibidor del canal del sodio, los resultados se normalizan. Por el contrario, no se observa ningún cambio si se utiliza una solución

libre de cloro seguido de la aplicación de un agonista- β_2 adrenérgico⁽²¹⁾.

No es un test rutinario pues requiere tiempo y personal entrenado. La presencia de pólipos o de inflamación en la mucosa nasal puede dar falsos negativos.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Está indicado en aquellas parejas que ya han tenido un hijo afecto de fibrosis quística. Se puede realizar analizando las células fetales presentes en el líquido amniótico o en las vellosidades coriales. La biopsia del corion puede hacerse entre las 10 y las 12 semanas de gestación, mientras que la amniocentesis se practica algo más tarde, entre las 16 y las 18 semanas. Con el primer procedimiento resulta más fácil distinguir las células fetales de las maternas, pero puede haber más riesgo de aborto espontáneo (1-4%) en comparación con la amniocentesis (0,5-1%). Con la técnica de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) el diagnóstico se realiza en 24-48 horas⁽²²⁾.

Desde 1991 se puede recurrir a la fertilización *in vitro* para realizar el diagnóstico genético en estadios muy precoces e implantar después el embrión que no esté afecto. Es una técnica delicada que sólo se realiza en contados laboratorios.

CRIBADO NEONATAL

El cribado neonatal de la fibrosis quística, mediante el análisis de la albúmina incompletamente digerida presente en el

meconio de los recién nacidos afectos, comenzó en la década de 1970 (B-M test)⁽²³⁾. No resultó una prueba adecuada pues da lugar a falsos negativos (25-45%) en aquellos niños que aún conservan cierta función pancreática al nacer y también algún falso positivo (> 0,5%), especialmente en prematuros o neonatos que han deglutido sangre.

Para mejorar estos resultados se idearon otras pruebas, como el test de la lactasa en meconio, la actividad de la 6-D fucosidasa o el análisis de la tripsina fecal⁽²⁴⁾. Con ellos se redujo la tasa de falsos positivos, pero los falsos negativos apenas se modificaron.

También en la década de 1970 se describió un nuevo test que en la actualidad continúa vigente. Se trata del análisis de la tripsina en sangre por técnicas inmunorradioactivas, para lo que se puede emplear la muestra de sangre del talón que se utiliza para el cribado de enfermedades metabólicas⁽²⁵⁾.

Se sabe que todos los recién nacidos con fibrosis quística presentan aumento de tripsina en la sangre, independientemente del estado de su función pancreática, pero no se conocen bien los meca-

nismos que explican esta elevación⁽²⁶⁾. Los valores aumentan durante las 4 primeras semanas de vida para después caer, incluso por debajo de lo normal. Hay que tener en cuenta que los recién nacidos con íleo meconial tienen la tripsina baja, pero el cuadro clínico sugiere el diagnóstico y no entran a formar parte del cribado neonatal rutinario.

Se han descrito falsos positivos (0,2-0,6%) y falsos negativos (0-20%), independientemente de la función pancreática⁽²⁷⁾. Por ello, tras un resultado positivo habría que confirmar el diagnóstico mediante estudio genético, pudiendo emplear la muestra sanguínea inicial^(28,29). Si el resultado tampoco es concluyente se aconseja la realización del test del sudor y el seguimiento del niño.

Existe controversia sobre la conveniencia de realizar este despistaje. A su favor tendría el permitir el diagnóstico precoz de la enfermedad y posibilitar la aplicación de tratamientos eficaces. En contra estarían el gasto que conllevan estos programas y la angustia generada entre las familias de los niños que después no tienen fibrosis quística o ésta cursa con manifestaciones leves⁽³⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
2. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-9.
3. LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr* 1996; 129: 892-7.
4. Carter EP, Barret AD, Heely AF, Kuzemko JA. Improved sweat test method for the diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1984; 59: 919-22.

5. Schales O, Schales SS. A simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluids. *J Biol Chem* 1941; 140: 879-83.
6. Desmarquest P, Feldmann D, Tamalat A, Boule M, Fauroux B, Tournier G, et al. Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. *Chest* 2000; 118: 1591-7.
7. Stewart B, Zabner J, Shuber A, Welsh MJ, McCray PB Jr. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 899-903.
8. Cystic Fibrosis Foundation Centre: Directors Update 1. Bethesda, MD, Cystic Fibrosis Foundation (<http://www.cff.org>) 1990.
9. Kirk J, Keston M, McIntosh I, al Essa S. Variation of sweat sodium and chloride with age in cystic fibrosis and normal populations: further investigations in equivocal cases. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 145-52.
10. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, Drumm M, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
11. Kerem B, Rommens J, Buchanan J, Markiewicz D, Cox T, Chakravarti A, et al. Identification of cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
12. Tsui LC. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/> 2002.
13. Muller F, Simon-Bouy B, Girodon E, Monnier N, Malinge MC, Serre JL, French Collaborative Group. Predicting the risk of cystic fibrosis with abnormal ultrasound signs of fetal bowel: results of a French molecular collaborative study based on 641 prospective cases. *Am J Med Genet* 2002; 110: 109-15.
14. Kulczycki LL, Kostuch M, Bellanti JA. A clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: relationship of CFTR mutations to genotype-phenotype manifestations. *Am J Med Genet* 2003; 116A: 262-7.
15. Mak V, Zielenski K, Tsui LC, Durie P, Zini A, Martin S, et al. Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia. *JAMA* 1999; 281: 2217-24.
16. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentration. *N Eng J Med* 1994; 331: 974-80.
17. Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, Zanda M, Silvetti M, Caocci L, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *J Pediatr* 1995; 127: 281-3.
18. Genetic testing for cystic fibrosis National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1529-39.
19. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003; 348: 50-8.
20. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 445-55.
21. Alton EW, Currie FWD, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 922-6.
22. Williams C, Williamson R, Coutelle C, Loeffler F, Smith J, Ivison A. Same-day, first-trimester antenatal diagnosis for cystic fibrosis by gene amplification. *Lancet* 1988; 9: 102-3.
23. Stephan V, Busch EW, Kolberg H, Hellsing K. Cystic fibrosis detection by means of a test strip. *Pediatrics* 1975; 55: 35-8.

24. Shwachman H, Autonowicz I, Mahmoodian A, Ishida S. Studies in meconium: an approach to screening tests to detect cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1978; 132: 1112-4.
25. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1: 472-4.
26. Wilcken B, Brown ARD, Urwing R, Brown DA. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results for 75.000 newborn infants. *J Pediatr* 1982; 102: 383-7.
27. Walters DL, Dorney SF, Gaskin KJ, Gruca MA, O'Halloran M, Wilcken B. Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening programme. *N Engl J Med* 1990; 322: 303-8.
28. Dequeker E, Cuppens H, Dodge J, Estivill X, Goosens M, Pignatti PF, et al. Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis. European Concerted Action on Cystic Fibrosis. *Eur J Hum Genet* 2000; 8 (Suppl 2): S2-S24.
29. Tellería Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Andrados JA, Fernández Carvajal I, Blanco Quirós A. Cribado neonatal de fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 60-5.
30. Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *The Cochrane Library* 2003; 1: 1-24.

Fibrosis quística. Manifestaciones clínicas. Complicaciones más frecuentes

M. Navarro Merino, L. Bardallo Cruzado, G. Pérez Pérez,
M.M. Romero Pérez

*Sección de Neumología Infantil.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad que tiene gran variabilidad clínica en la forma de presentación, edad de comienzo, gravedad y progresión de los síntomas. Manifestaciones respiratorias: el síntoma más frecuente es la tos persistente. La producción de esputo no es evidente hasta que el niño es mayor. La obstrucción de la vía aérea se manifiesta con episodios recurrentes de sibilancias y dificultad respiratoria. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición. La consecuencia de la obstrucción bronquial y las infecciones es la presencia de bronquiectasias. Otros síntomas son el dolor torácico, deformidad torácica, acropaquias, pansinusitis y pólipos nasales. Finalmente, desarrollan insuficiencia respiratoria y cor pulmonale. En los primeros años de vida el niño sufre infecciones por Staphylococcus aureus y Haemophilus influenzae y a partir de los 6-10 años comienza la infección por Pseudomonas aeruginosa. Las complicaciones más frecuentes son: atelectasia, neumotórax, hemoptisis y aspergilosis broncopulmonar. Manifestaciones digestivas: lo más frecuente es la diarrea crónica con esteatorrea y retraso ponderal. A nivel intestinal ileo meconial, síndrome de obstrucción de intestino distal, prolapso rectal y reflujo gastroesofágico. Más tardía es la afectación hepática (esteatosis, cirrosis biliar focal, colangitis esclerosante y colelitiasis). Otras manifestaciones son el sudor salado, deshidratación en la infancia, azoospermia y anormal composición del moco cervical.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad multisistémica que tiene gran variabilidad clínica tanto en la forma de presentación, como en la edad de comienzo, gravedad y progresión de los síntomas^(1,2). En el recién nacido lo más frecuente es que se presente como íleo meconial y estancamiento en la curva ponderal. Es característica la aparición de diarrea por mala digestión de las grasas que, de forma mantenida, da lugar a una malnutrición proteico-calórica. También puede aparecer precozmente la clínica respiratoria, iniciándose con tos, y posteriormente, aparece una sintomatología clínica más florida condicionada por una afectación broncopulmonar intensa y progresiva (Tabla I).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS RESPIRATORIAS

Los síntomas respiratorios son consecuencia de dos hechos: el espesamiento y viscosidad de las secreciones y las infecciones de repetición que se producen. La edad de comienzo de los síntomas respiratorios es muy variable y no existen diferencias clínicas o bioquímicas claras entre los que desarrollan la enfermedad pulmonar de forma precoz o tardía⁽³⁾, aunque sí existen algunas mutaciones genéticas que parecen estar asociadas con enfermedad respiratoria menos grave⁽⁴⁾, pero, dentro de una misma familia con la misma alteración genética, se encuentran hermanos con una afectación pul-

TABLA I. Manifestaciones clínicas de la enfermedad⁽²⁾

<i>Edad</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>
Recién nacido	Íleo meconial Ictericia prolongada
Lactante 2 años	Anemia/hipoproteinemia Esteatorrea Prolapso rectal Bronquitis obstructivas Infecciones respiratorias de repetición Deshidratación Retraso curva pondoestatural
Niño: 2-12 años	Bronquitis obstructiva Neumonía de repetición Bronquiectasias Pólipos nasales
Niño: > 12 años	Enfermedad obstructiva crónica Bronquiectasias Sinusitis. Pólipos nasales Pancreatitis. Diabetes mellitus Hipertensión portal Cirrosis biliar focal Obstrucción intestinal distal Esterilidad

monar grave y otros con afectación más leve.

El síntoma más frecuente es la tos persistente, que puede estar presente desde los primeros meses de edad, se exacerba por las infecciones víricas del tracto respiratorio; primero es seca y paroxística pero con el tiempo se hace emetizante y continua^(1,5-7). La producción de esputo no es evidente hasta que el niño es mayor. Primero es amarillento blanquecino, poste-

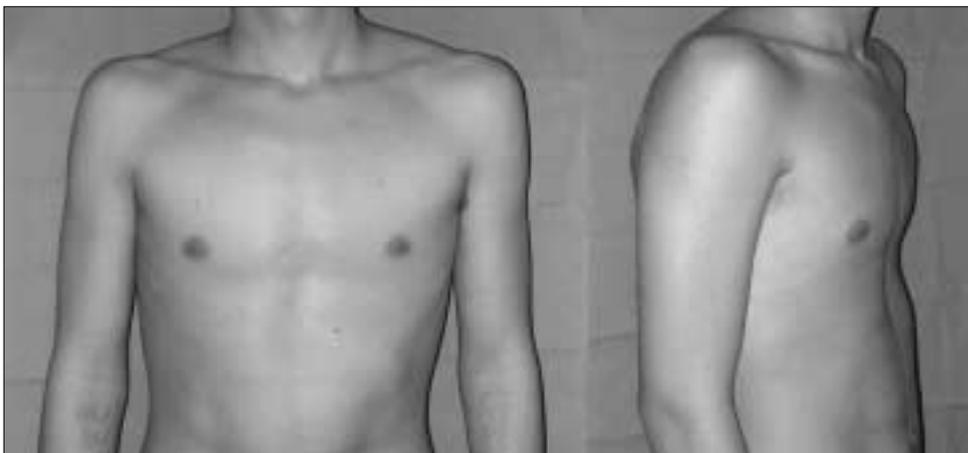


Figura 1. Fotografía de un varón de 14 años de edad con afectación pulmonar grave donde se observa aumento del diámetro anteroposterior del tórax y actitud escoliótica.

riormente verdoso y, finalmente, hemoptoico. La obstrucción de la vía aérea, aunque presente durante toda la vida, tiene especial expresividad clínica en el lactante, en el que se manifiesta con episodios recurrentes de sibilancias y dificultad respiratoria, que inducen al diagnóstico erróneo de bronquiolitis o asma⁽⁷⁾. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición acompañadas en ocasiones de signos de hiperinsuflación pulmonar. Un 25-50% pueden tener hiperreactividad bronquial⁽⁶⁾. La consecuencia combinada de la obstrucción bronquial y las infecciones es la presencia de bronquiectasias, que se desarrollan precozmente y suelen asentar en los lóbulos superiores. Otro síntoma es el dolor torácico que nos obliga a descartar un neumotórax, sobre todo a partir de los 10 años de edad. A la exploración podemos encontrar deformidad torácica (aumento del diámetro anteroposterior del tórax, *pectum carinatum*) debido al atrapamiento aé-

reo (Figura 1), acropaquías o dedos en paillo de tambor por la hipoxia (Figura 2), cianosis central y disnea, sobre todo con el ejercicio aunque también en reposo. A la auscultación lo más frecuente es encontrar estertores crepitantes al final de la inspiración y espiración, y sibilancias espiratorias. Durante las infecciones encontramos zonas de hipoventilación. La pansinusitis es un hallazgo común y algunos niños, sobre todo los mayores de 5 años, pueden presentar pólipos nasales, que suelen ser bilaterales y ocasionan obstrucción nasal. Finalmente, se desarrolla una insuficiencia respiratoria con hipoxemia y progresiva instauración de hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

Es especialmente importante la patocronía de las infecciones respiratorias en la fibrosis quística. En los primeros años de vida el niño sufre infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, y generalmente a partir de los 6-10 años co-

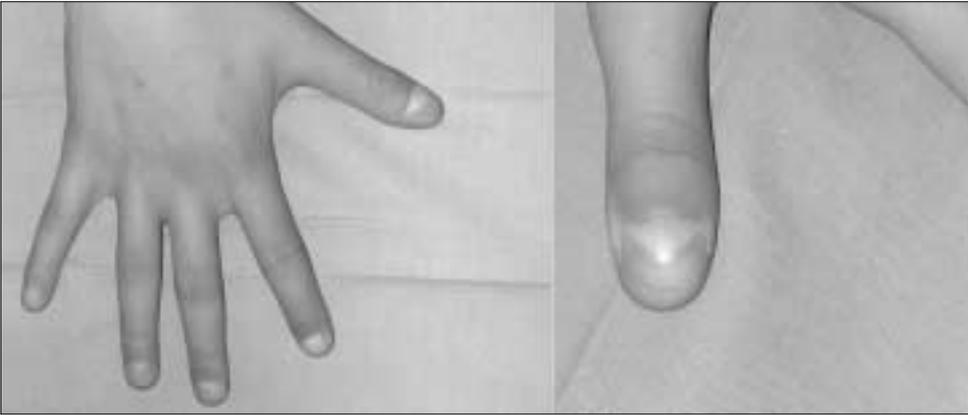


Figura 2. Acropaquias.

mienza la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Otros gérmenes implicados son *Burkholderia cepacia*, micobacterias atípicas (el hallazgo de una micobacteria no tuberculosa en esputo debe evaluarse individualmente para decidir la necesidad de tratamiento específico), hongos como el *Aspergillus fumigatus*, que adquiere gran importancia en la fibrosis quística porque va asociado a aspergilosis broncopulmonar alérgica y puede ocasionar una inflamación subclínica y virus que, aunque no parece haber una especial susceptibilidad a la infección viral en la fibrosis quística, su presencia desencadena la exacerbación clínica y un mayor deterioro de la función pulmonar a medio plazo⁽⁸⁾. La mayoría de los pacientes con fibrosis quísticas presentan infecciones endobronquiales recurrentes y crónicas por *P. aeruginosa*, siendo posible prevenir o retrasar esta infección crónica eliminando las infecciones cruzadas y tratando agresivamente el primer aislamiento del germen. Por ello, es importante el diagnóstico precoz de inflamación

e infección, instaurando el tratamiento lo antes posible para evitar el deterioro broncopulmonar progresivo⁽⁹⁾. En dos de cada tres casos la sobreinfección bacteriana se produce en los meses fríos y probablemente en relación con infecciones virales⁽¹⁰⁾. La infección por *Pseudomonas* sigue una patocronía muy especial: hay una primera fase de adquisición de la infección, el tratamiento inicial consigue erradicar la *Pseudomonas* pero comienza un período en el que es posible encontrar intermitentemente cultivos en los que se aísla este germen con otros negativos. Este período de infección intermitente dura entre 1 y 2 años, y finalmente se establece la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en la que no resulta posible erradicarla de las secreciones bronquiales. Una vez establecida la colonización crónica, *Pseudomonas* tiene una peculiar interacción con el pulmón del enfermo con fibrosis quística. Se seleccionan cepas mucoides que producen un exopolisacárido que aísla la bacteria del medio que la rodea. Se ha demostrado que las

Pseudomonas forman biopelículas en el pulmón con fibrosis quística por el que forman microcolonias y cuya población bacteriana se autorregula. Esta característica las hacen más resistentes a la fagocitosis, dificultan la difusión del antibiótico hasta la bacteria y favorecen el desarrollo de resistencias bacterianas. La respuesta inmune a la infección crónica por *Pseudomonas* es una reacción de tipo III caracterizada por la producción de anticuerpos frente a un gran número de antígenos bacterianos, formación de inmunocomplejos y activación de neutrófilos que liberan tales cantidades de proteasas que superan la capacidad antiproteasa del pulmón. Este desequilibrio es considerado hoy como uno de los factores capitales del daño pulmonar en la fibrosis quística⁽⁷⁾. La adquisición del germen está claramente asociada al deterioro radiológico y funcional de la enfermedad pulmonar⁽¹¹⁾. Junto a la infección crónica se producen exacerbaciones en las que el estado subclínico de la infección crónica se torna en sintomatología con fiebre, aumento de la tos, expectoración verdosa, disnea y pérdida de función pulmonar. Los gérmenes más frecuentes implicados en las exacerbaciones son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y, más rara vez, *Burkholderia cepacia*. Es imperativo evaluar siempre los factores precipitantes de la exacerbación.

Sistemas de evaluación clínica

Existen diferentes sistemas de evaluación clínica que estiman la gravedad general de la enfermedad y predicen el pronóstico. Entre ellos destacamos el *score de Shwachman-*

Kulczycki (Tabla II), que se correlaciona bien con los parámetros de función pulmonar, y el *sistema del Instituto Nacional de la Salud americano (NIH)*, que valora además datos de función pulmonar y complicaciones, aunque es más complejo de realizar.

Técnicas de imagen

Radiografía del tórax

Puede ser normal en los niños pequeños con enfermedad leve. Los primeros cambios son los engrosamientos peribronquiales, sobre todo en los lóbulos superiores. También es frecuente encontrar al principio hiperinsuflación pulmonar generalizada, que se expresa como abombamiento esternal, aumento del diámetro anteroposterior del tórax, aplanamiento diafragmático y cifosis dorsal. Posteriormente aparecen atelectasias laminares y zonas de condensación segmentarias. A veces se pueden observar opacidades redondeadas que representan abscesos o zonas de bronquiolectasias infectadas. Posteriormente aparecen bronquiectasias saculares periféricas (Figura 3) y zonas de condensación lobar⁽⁶⁾. Existen diferentes sistemas de puntuación radiológica basados en la radiografía convencional del tórax para evaluar la situación de cada paciente, que se correlaciona bien con los parámetros de función pulmonar. El sistema de *Shwachman-Kulczycki*⁽¹²⁾ valora la actividad general, hallazgos físicos, estado nutricional y radiografía del tórax. El sistema de puntuación de *Crispin-Norman*⁽¹³⁾ se ha utilizado con bastante frecuencia hace unos años aunque actualmente el sistema de puntuación de *Brasfield*⁽¹⁴⁾ (Tabla III) es más em-

TABLA II. Sistema de puntuación de Shwachman-Kulczycki⁽¹²⁾

Grado	Puntos	Actividad general	Exploración física	Nutrición	Radiología
Excelente (86-100)	25	Actividad general completa; juega a la pelota, va regularmente a la escuela, etc.	Normal; no tose; pulsos y respiraciones normales; pulmones limpios; postura adecuada	Peso y talla > p95; heces bien moldeadas; masa y tono muscular normales	Campos pulmonares limpios
Bueno (71-85)	20	Carece de resistencia y está cansado al final del día; buena asistencia escolar	Pulsos y respiraciones, normales en reposo; tos y carraspera infrecuente; no hay deformidad digital; pulmones limpios; enfisema mínimo	Peso y talla entre p10-p25; heces ligeramente anormales; tono y masa muscular adecuados	Mínimo engrosamiento de las imágenes broncovasculares; inicia enfisema
Leve (56-70)	15	Reposa voluntariamente durante el día; se cansa con facilidad después de los esfuerzos; asistencia irregular a la escuela	Tose ocasionalmente por la mañana al levantarse; las respiraciones están ligeramente aumentadas; enfisema leve; respiración ruidosa; raras veces tiene estertores localizados; inicia deformidad digital en palillo de tambor	Peso y talla entre p3 y p10; heces generalmente anormales, abundantes y poco moldeadas; distensión abdominal escasa, si existe; tono y masas musculares disminuidos	Enfisema leve con atelectasias parcheadas; incremento de las imágenes broncovasculares
Moderado (41-55)	10	Recibe las clases en su casa; disneico después de un corto paseo; descansa mucho	Tos frecuente y habitualmente productiva; tiraje; enfisema moderado; puede existir deformidad torácica; estertores frecuentes; acropaquías ++/+++	Peso y talla < p3; heces poco moldeadas, abundantes, grasas y fétidas; músculos flácidos y masas musculares disminuidas; distensión abdominal leve-moderada	Enfisema moderado; zonas difusas de atelectasia con áreas superpuestas sugestivas de infección; dilatación bronquial mínima
Grave (< 41)	5	Ortopneico; limitado a la cama o a una silla	Tos muy frecuente en accesos; taquipnea; taquicardia; cambios pulmonares importantes; puede haber signos de insuficiencia cardíaca; acropaquías +++/+++	Malnutrición importante; gran distensión abdominal; prolapso rectal; heces grasas, fétidas, frecuentes y abundantes	Alteraciones extensas con signos de obstrucción e infección; atelectasia lobar y bronquiectasias



Figura 3. Rx de tórax PA. Se aprecia hiperinsuflación pulmonar con sombras lineales y bronquiectasias diseminadas. Hilios gruesos. Baremo de Bradsfield: 12.

TABLA III. Sistema de puntuación de Brasfield⁽¹⁴⁾

Tipo	Definición	Puntuación
Atrapamiento aéreo	Hiperinsuflación pulmonar generalizada expresada como abombamiento esternal, aplanamiento diafragmático y/o cifosis dorsal	0 = ausente
		1
		2 = gravedad progresiva
		3
		4
Marcas lineales	Densidades lineales debidas a engrosamiento bronquial; pueden ser vistas como líneas paralelas, ramificadas o como densidades redondeadas con engrosamiento de la pared bronquial	0 = ausente
		1
		2 = gravedad progresiva
		3
		4
Lesiones nodulares y quísticas	Pequeñas y múltiples densidades redondeadas de 0,5 cm de diámetro o mayores, con centro radioopaco o radiotransparente (no definidas como marcas lineales); los nódulos confluentes no deben clasificarse como lesión extensa	0 = ausente
		1
		2 = gravedad progresiva
		3
		4
Lesiones extensas	Atelectasia o condensación lobar o segmentaria; incluye neumonía aguda	0 = ausente
		3 = atelectasia lobar o segmentaria
		5 = atelectasias múltiples
Gravedad general	Impresión de gravedad global de la radiografía	0 = ausente
		1
		2 = gravedad progresiva
		3
		4
		5 = complicaciones (p. ej., aumento de la silueta cardíaca, neumotórax)

La puntuación total se obtiene restando de 25 los puntos obtenidos.

pleado por su rapidez y sencillez, y es el que mejor se correlaciona con la función pulmonar⁽¹⁵⁾. El sistema de *Wisconsin*⁽¹⁶⁾, basado en la radiografía de tórax, es más sensible para detectar cambios tempranos en la enfermedad pulmonar que el índice FEV₁/FVC y es más sensible que el sistema de Brasfield para detectar una enfermedad pulmonar leve aunque es más complejo de realizar.

Tomografía axial computerizada de alta resolución

Es más utilizada para el diagnóstico de enfermedad precoz, mientras que la radiografía es más útil cuando la enfermedad ya está establecida. Es más sensible y específica. Puede identificar bronquiectasias en las ramificaciones bronquiales de 5ª o 6ª generación y atrapamiento aéreo focal (Figura 4). Existen diferentes sistemas de puntuación entre los que destacan los de *Bhalla*⁽¹⁷⁾, *Nathanson*⁽¹⁸⁾, *Stiglbauer*⁽¹⁹⁾ y *Taccone*⁽²⁰⁾. El método de Bhalla se correlaciona mejor con el FEV₁ que el método de Nathanson, sobre todo en niños menores de 12 años.

Función pulmonar

Se valora con la espirometría en niños mayores de 5 años. Debe realizarse cada 3-6 meses o cuando haya un empeoramiento clínico. Los flujos mesoespiratorios (FEF₂₅₋₇₅) son lo primero que se altera y refleja afectación de la pequeña vía aérea. Posteriormente, disminuye el FEV₁ que refleja la progresión de la enfermedad y se correlaciona con la mortalidad. Una vez que alcanza el 30% o menos del esperado, la mortalidad a los 2 años es del 50%⁽²¹⁾.

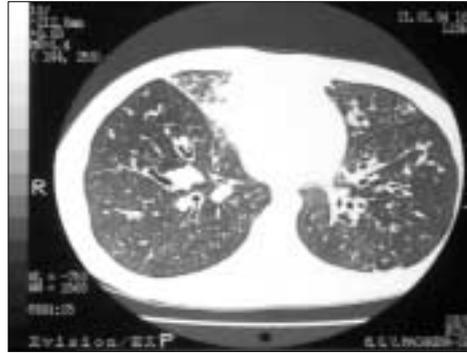


Figura 4. TACAR de tórax. Bronquiectasias múltiples y engrosamiento peribronquial. Tapones mucosos. Pérdida de volumen de L.M. Puntuación de Bhalla: 13 sobre 25.

Finalmente, se encuentra en la espirometría un patrón restrictivo (disminución de la FVC).

En la fibrosis quística los volúmenes pulmonares deben ser medidos usando la pletismografía corporal. El estudio de la capacidad de difusión siempre se debe llevar a cabo en pacientes cooperadores, aunque suele ser normal hasta etapas avanzadas de la enfermedad.

También es importante evaluar la respuesta broncodilatadora de los pacientes ya que ésta es muy variable, existiendo pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento broncodilatador y otros que pueden empeorar con los broncodilatadores.

Se valorará también la respuesta tras inhalación de diferentes fármacos y la tolerancia al ejercicio. En niños lactantes y preescolares la medición de la función pulmonar sigue siendo compleja técnicamente y las recomendaciones en cuanto a la técnica a utilizar van dirigidas a evaluar volúmenes pulmonares y flujos espiratorios forzados

(pletismografía corporal, curvas flujo-volumen, oscilometría forzada de impulsos).

Pulsioximetría

Es sencilla y permite evaluar la progresión de la enfermedad sobre todo cuando no es posible realizar función pulmonar. Existe correlación positiva entre el nivel de FEV₁ y la saturación de oxígeno⁽²²⁾. En casos especiales se debe medir la PaO₂ y la PaCO₂ mediante gasometría arterial o capilar.

Microbiología

Es imprescindible hacer un seguimiento microbiológico de la infección de las vías respiratorias para lo cual se realizaran cultivos de esputos seriados cada 3 meses, o con más frecuencia si existen signos de infección.

Complicaciones respiratorias más frecuentes

La incidencia de las complicaciones pulmonares ha ido aumentando a medida que lo ha hecho la esperanza de vida de los pacientes, sobre todo aquellas que son más frecuentes en edades avanzadas (Tabla IV).

Hiperreactividad bronquial

En la FQ no suele estar relacionada con alergia ni atopia y sí con inflamación e infección crónicas. Hay una gran controversia en cuanto a la prevalencia y a su significación clínica, no estando clara la relación de la hiperreactividad bronquial con la gravedad de la patología pulmonar. Suele aparecer alrededor del 50% en menores de 18 años y puede ser incluso más frecuente en adultos. Existe una gran va-

TABLA IV. Complicaciones pulmonares en la fibrosis quística⁽⁵⁾

En el niño

- Bronquiectasias
- Hemoptisis
- Neumotórax
- Bullas en neumonía por *S. aureus*
- Atelectasias
- Bronquiolitis
- Hiperreactividad bronquial
- Reflujo gastroesofágico
- Empiema

En el adulto

- Bronquiectasias
- Atelectasias
- Neumotórax
- Hemoptisis
- ABPA
- Cor pulmonale
- Fallo respiratorio
- Sepsis pulmonar
- Empiema
- Bronquiolitis obliterante (post-trasplante)

ABPA: *aspergilosis broncopulmonar alérgica*.

riabilidad entre individuos y en el mismo enfermo varía con el paso del tiempo. A veces se detecta una reactividad exagerada de la vía aérea con disminución del FEV₁ tras broncodilatador.

Atelectasia

Suele darse aproximadamente en el 5% de los pacientes. Suele ir asociado a exacerbaciones respiratorias con aumento de las secreciones y posibilidad de obstrucción del bronquio lobar o, más frecuentemente, segmentario, o en el curso de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Localización en lóbulos superiores. Se debe instaurar un tratamiento agresivo de fi-

sioterapia respiratoria, antibióticos intravenosos, broncodilatadores y, en algunos casos, corticoides. Se ha empleado la DNasa con éxito⁽²³⁾.

Neumotórax

Alrededor del 5-8% de los enfermos presentan neumotórax. Es raro antes de los 10-12 años. La incidencia aumenta con la edad y gravedad de la enfermedad, presentándolo el 16-20% de los mayores de 18 años. Es secundario a bullas subpleurales y con mucha frecuencia suele recurrir. Se considera un signo del mal pronóstico ya que aumenta la mortalidad. Se manifiesta con dolor torácico de instauración brusca y disnea. La radiografía de tórax confirma el diagnóstico. El tratamiento depende del grado: en los leves están indicados la hospitalización, reposo y oxigenoterapia, y en los graves, la toracocentesis con tubo de drenaje. En caso de persistencia o recurrencia habrá que recurrir a la cirugía.

Hemoptisis

Es rara su aparición en los menores de 12 años. Suele ir asociada a reagudización infecciosa aunque hay que descartar alteraciones de la coagulación y plaquetas, uso de fármacos, ABPA, etc. Las hemoptisis leves son frecuentes, sólo requieren tratamiento postural, tranquilizar, calmar al paciente, corregir los defectos de coagulación si los hubiese, y suspender aquellas medicaciones que alteren la coagulación. Se suspenderán, si es posible, los aerosoles. Las hemoptisis graves (> 250 mL/24 h) aparecen en el 0,2% de niños y en el 1,7% de

pacientes mayores de 18 años⁽²⁴⁾. El paciente debe ser hospitalizado para instaurar antibioterapia intravenosa, oxigenoterapia, vitamina K. No existe evidencia de si es necesario o no suspender la fisioterapia respiratoria. Otros tratamientos posibles son: administración de premarina i.v. o pitresina i.v., oclusión del segmento afecto por taponamiento endobronquial con catéter balón o mediante la instilación de sustancias y, en último caso, la embolización arterial o la lobectomía.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Aparece en el 5-15% de los pacientes con fibrosis quística. Es una enfermedad inmune en la que participan reacciones tipos I y III frente a diversas especies de *Aspergillus* y otros hongos. Se produce inflamación y degeneración de la pared bronquial, con la consecuente producción de bronquiectasias y fibrosis pulmonar si no se trata adecuadamente. Los criterios diagnósticos se exponen en la tabla V. Se ha detectado relación entre mutaciones del gen CFTR y la ABPA⁽²⁵⁾.

La sintomatología habitual en pacientes con fibrosis quística es similar a la de una exacerbación respiratoria acompañada o no de sibilancias. El tratamiento es con corticoides orales, broncodilatadores, fisioterapia respiratoria y antifúngicos orales como itraconazol, aunque su uso es discutido y no existen estudios concluyentes respecto a su utilización.

Insuficiencia respiratoria y cor pulmonale

El cor pulmonale con o sin hipertensión pulmonar ocurre en estadios avanza-

TABLA V. Criterios diagnósticos de ABPA⁽⁶⁾**Criterios mayores**

- Obstrucción bronquial reversible
- Infiltrados pulmonares radiológicos
- Prueba cutánea inmediata positiva a *Aspergillus* (Prick)
- Precipitinas positivas a *Aspergillus*
- Aumento de IgE e IgG específicas frente a *Aspergillus* (Rast o CAP y Elisa)
- Bronquiectasias proximales
- Eosinofilia periférica (> 8% o > 300-500 eosinófilos/mm³)
- IgE sérica total (> 800-1.000 ng/mL o > 400 UI/mL)

Criterios menores

- Presencia de *Aspergillus* en esputo
- Moldes de moco de color marrón
- Reactividad cutánea tardía a *Aspergillus* (4-6 horas)

dos de la enfermedad y desemboca en insuficiencia cardíaca derecha con muy mal pronóstico. Tres cuartas partes de los pacientes fallecen por fracaso respiratorio. Nuestra actitud ante un enfermo con fibrosis quística e insuficiencia respiratoria debe ser intensificar las medidas utilizadas habitualmente: antibióticos intravenosos, fisioterapia, broncodilatadores, corticoides y descartar complicaciones como neumotórax, ABPA e infección por micobacterias. Si la enfermedad evoluciona hacia cor pulmonale trataremos al enfermo con oxígeno, antibióticos a altas dosis, restricción de sodio y diuréticos. A veces es necesaria la ventilación mecánica o nasal y el trasplante pulmonar suele ser la mejor opción.

Enfermedad naso-sinusal

Es habitual en FQ en relación con los cambios en las propiedades físico-químicas y viscoelásticas del moco con obstrucción de los forámenes de los diferentes senos, alteración del aclaramiento mucociliar e inflamación e infección crónicas. Existe aumento de frecuencia de colonización por *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y anaerobios. La sinusitis aparece en la práctica totalidad de enfermos con FQ. La poliposis nasal tiene una incidencia del 6-48%, es rara su aparición en menores de 5 años y mayores de 20 años y está relacionada con edema local e inflamación de la mucosa. Sólo alrededor del 3% requieren cirugía. El diagnóstico se hace por rinoscopia anterior en el caso de pólipos visibles o por técnicas de imagen, sobre todo TC sinusal (Figura 5) más que por radiografía, ya que prácticamente el 100% de enfermos con FQ presentan opacificación de los senos o anomalías de los mismos en la radiología convencional.

Manifestaciones clínicas digestivas

Aparecen principalmente en caso de afectación de páncreas, intestino e hígado^(1,7).

Páncreas

La afectación del páncreas se relaciona con la mutación DeltaF508. La obstrucción de los conductos pancreáticos impide el drenaje de la secreción pancreática exocrina y las proenzimas se activan en esos conductos antes de llegar al duodeno. De esta forma se produce una paulatina autodigestión de páncreas con la formación de quistes y la reacción cica-

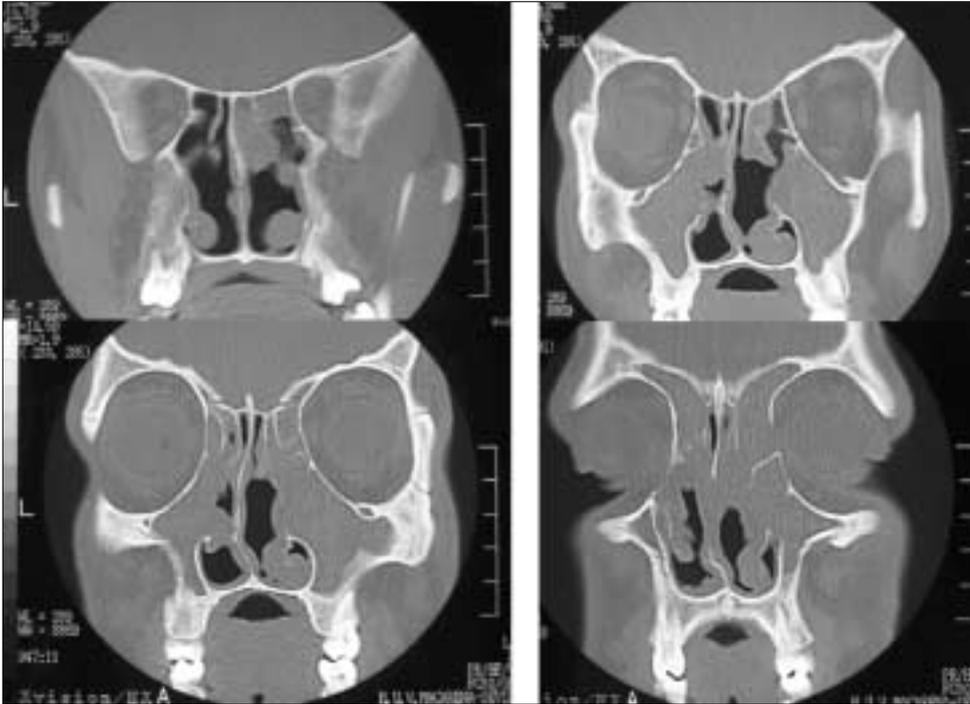


Figura 5. TACAR de senos paranasales. Ocupación prácticamente completa de senos frontales y maxilares. Desviación de tabique nasal a la izquierda y poliposis nasal.

trizal fibrótica. La consecuencia es diarrea crónica (heces voluminosas, fétidas, brillantes y pegajosas por malabsorción y digestión de grasas y proteínas) con esteatorrea por insuficiencia pancreática, aunque también pueden contribuir otros factores, malnutrición proteico-calórica que si se mantiene en el tiempo da lugar a un déficit de vitaminas y oligoelementos que ocasionan cuadros carenciales. Retraso del desarrollo. En algunos lactantes aparecen edemas, hipoalbuminemia y anemia. En ocasiones encontramos intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus por bajos niveles de insulina secundarios

a la pérdida gradual de tejido pancreático. La función pancreática se puede valorar mediante fecalograma (si la excreción fecal de grasas es mayor a 3,5 g en 24 horas se considera que hay esteatorrea), cuantificando la secreción enzimática en jugo duodenal, determinando en sangre el tripsinógeno inmunorreactivo ($> 1.500 \mu\text{g/L}$ se considera positivo), enzimas liposolubles, amilasa y lipasas.

Intestino

La obstrucción intestinal puede aparecer desde recién nacido; de hecho ésta es, junto con una leve y poco frecuente icte-

ricia colostática, la única manifestación de la enfermedad a esta edad. Las células del intestino delgado producen una secreción anómala, que da como resultado un meconio espeso que se impacta en el íleon terminal produciendo dolor abdominal, vómitos e incapacidad de eliminar meconio. Este cuadro se conoce como íleo meconial. Se trata con enemas hipertónicos y, si ello no es efectivo, cirugía. El íleo puede ocurrir en el periodo fetal con perforación e incluso peritonitis meconial intraútero que se manifiesta al nacimiento con la presencia de calcificaciones peritoneales. Menos específico es el retraso en la eliminación de meconio o síndrome de tapón meconial. En adultos y adolescentes está descrito el equivalente de íleo meconial o síndrome de oclusión intestinal distal. Es una obstrucción parcial o completa del íleon o colon derecho por materia fecal, que ocasiona dolor abdominal, estreñimiento y distensión abdominal. Se tratan con medicamentos (ajustar dosis de enzimas, enemas, N-acetil-cisteína), por lo que es muy importante su diagnóstico para evitar laparotomías innecesarias. También es una manifestación frecuente el prolapso rectal (forma de debutar en el 3% de los casos). En los últimos años y al parecer relacionado con dosis elevadas de enzimas pancreáticas con cubierta entérica, se ha descrito la colonopatía fibrosante, que puede comenzar como una diarrea pero que evoluciona hacia el engrosamiento de la pared del colon y hacia la oclusión/suboclusión intestinal. Finalmente, es muy frecuente el reflujo gastroesofágico relacionado con la hiperinsuflación pulmonar y

el aumento de la presión intraabdominal por la tos y la fisioterapia respiratoria.

Hígado

La patología hepato-biliar presenta una incidencia baja que aumenta con la edad. El hígado también sufre un deterioro como consecuencia de la obstrucción del flujo biliar en los canalículos, en cuyas células se ha identificado la proteína CFTR, y no en el hepatocito. Esteatosis hepática aparece en 1/3 de los pacientes. La cirrosis biliar focal presenta una incidencia del 9-19%. La aparición de clínica indica que la lesión está ya muy establecida. Durante años el proceso es silente pero el 2-5% de los pacientes desarrollan hipertensión portal, ascitis e insuficiencia hepática. El tratamiento de elección es el ácido ursodesoxicólico. También se puede presentar colangitis esclerosante. Es frecuente encontrar una vesícula biliar hipoplásica y la presencia de colelitiasis.

Otras manifestaciones clínicas

- Las glándulas salivales, sobre todo las submaxilares, están engrosadas.
- Glándulas sudoríparas: el 98-99% de los niños presentan sudor salado. En verano se producen deshidrataciones hiponatrémicas. En las pruebas de laboratorio se encuentra alcalosis metabólica, hiponatrémica, hipoclorémica e hipopotasémica⁽¹⁾.
- Aparato reproductor: en el 98% de los varones hay azoospermia por la ausencia, atrofia u obstrucción de los vasos deferentes, epidídimo y vesículas seminales. La mujer también puede su-

TABLA VI. Síntomas/signos de fibrosis quística que pueden ser formas atípicas de presentación⁽⁷⁾

<i>Síntomas/signos</i>	<i>Edad</i>
<i>Aparato respiratorio</i>	
• Sinusitis crónica	A cualquier edad
• Poliposis nasal	A cualquier edad
• Bronquiectasias de LLSS	Adolescente/adulto
• Atelectasia persistente/recurrente LLSS	Adolescente/adulto
• Aislamiento en secreciones respiratorias de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	A cualquier edad
• ABPA	A cualquier edad
<i>Aparato digestivo</i>	
• Prolapso rectal	Especialmente < de 3 años
• Síndrome de oclusión intestinal distal	A cualquier edad
• Pancreatitis (especialmente si es recurrente)	Adulto
<i>Otros</i>	
• Infertilidad masculina (agenesia de vasos deferentes)	Adulto
• Enfermedad hepática	A cualquier edad
• Deshidratación hipotónica/alcalosis metabólica	Lactante

frir problemas de fertilidad por una anormal composición del moco cervical que impide la migración de los espermatozoides. Si se produce el embarazo hay mayor incidencia de prematuridad, bajo peso y muerte perinatal en los recién nacidos. La pubertad puede estar retrasada.

La variedad clínica que acabamos de describir explica que las formas de presentación de esta enfermedad sean, a menudo, inespecíficas y no sugieran la enfermedad. De hecho, prácticamente el 10%

de los casos no se diagnostican antes de los 10 años y no es infrecuente el diagnóstico incluso en la edad adulta⁽⁷⁾. Así, junto a las formas de presentación habituales, hay que considerar el diagnóstico en otras circunstancias que podríamos considerar como formas atípicas, a veces no tanto porque se trate de manifestaciones raras de la enfermedad, sino porque pueden ser la única manifestación durante años sin participación evidente de las afectaciones pancreáticas o respiratorias típicas (Tabla VI).

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz A, Ávila R, Ramos JM, Sánchez A. Fibrosis quística. En: Muñoz A, Narbona E, Uberos J, Valenzuela A, editores. *Patología del aparato respiratorio en el niño*. 1ª ed. Jaén: Formación Alcalá; 2003. p. 177-202.
2. Gartner S, Álvarez A, de Gracia J, Cobos N. Fibrosis quística. En: Caminero LA, Fernández L, editores. *Lecciones de Neumología y Cirugía Torácica*. 1ª ed. Madrid: Luzán 5, SA; 1999. p. 265-73.
3. Shoitz PO. Systemic and mucosal immunity and non-specific defence mechanisms in Cystic Fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1982; 301: 55-60.
4. Cuppens H, Marynen P, De Boeck C. A child, homozygotus for a stop codon in exon 11, shows milder cystic fibrosis symptoms than her heterozygous nephew. *J Med Genet* 1990; 27: 717-9.
5. Villa JR. Patología respiratoria: Clínica y Seguimiento. En: Salcedo A, García MD, editores. *Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: PC Works SL; 1997. p. 83-91.
6. Salcedo A, Girón R, Beltrán B, Sequeiros A. Manifestaciones respiratorias de la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2003. p. 683-704.
7. Sánchez-Solis M, Salcedo A, Vázquez C, Gartner S. Fibrosis quística. En: Delgado A, Martínez C, Oliva C, editores. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Neumología*. 1ª ed. España: Pfizer; 2003. p. 281-90.
8. Ruiz A, Antelo C. Fibrosis quística. Afectación respiratoria. En: Ruiz A, Montero R, Hernández N, Guerrero-Fernández J, Galán J, Romero A, López GN, editores. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 4ª ed. Madrid: Publicación de libros médicos SLU; 2003. p. 578-82.
9. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R. Early pulmonary infection, inflammation and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 356-66.
10. Johansen HK, Hoiby N. Seasonal onset of initial colonization and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1992; 47: 109-11.
11. Kosorok MR, Zeng L, West SHE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 277-87.
12. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis: studies made over a 5 to 14 year period. *Am J Dis Child* 1958; 96: 6-15.
13. Crispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974; 2: 101-6.
14. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roent-genogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63: 24-9.
15. Wong EB, Regnis J, Shnier RC, Bye Pt, Stewart ME. The relationship between tests of lung function and three chest radiological scoring system in patients with cystic fibrosis. *Australas Radiol* 1993; 37: 265-9.
16. Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R. Wisconsin Cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics* 1993; 91: 488-95.
17. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783-8.
18. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized to-

- mography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 81-6.
19. Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler Y, Vergesslich KA, Gotz M. High resolution CT in children with cystic fibrosis. *Acta Radiol* 1992; 33: 548-53.
 20. Taccone A, Romano L, Marzoli A, Girosi D, Dell'Acqua A, Romano C. High resolution computed tomography in young children with cystic fibrosis. *Eur J Radiol* 1992; 15: 125-9.
 21. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-91.
 22. Betancourt M, Slade G, Dinwiddie R. Oxygen saturation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1075-6.
 23. Shah PL, Scott SF, Hodson ME. Lobar atelectasis in cystic fibrosis and treatment with recombinant human Dnase I. *Respiratory Medicine* 1994; 88: 313-5.
 24. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1999 Annual Report. Bethesda, Maryland: September, 2000.
 25. Miller PW, Hamosh A, Macek M, Greenberger PA, MacLean J, Walden SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 45-51.

Tratamiento de la fibrosis quística

N. Cobos Barroso, S. Gartner, A. Moreno Galdó

*Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

RESUMEN

La expectativa de vida de los pacientes afectos de fibrosis quística ha aumentado de manera extraordinaria en los últimos años, considerándose en la actualidad una supervivencia media estimada en más de 30 años.

Entre los múltiples factores que se consideran responsables de esta evolución destacan el diagnóstico precoz, la antibioterapia moderna, el control de la nutrición, la rehabilitación respiratoria y, particularmente, el hecho de que los enfermos se controlen en unidades especializadas.

Las bases del tratamiento descansan en mantener limpia la vía aérea mediante la fisioterapia, los broncodilatadores y los mucolíticos. Los corticoides sistémicos o inhalados, el ibuprofeno y los macrólidos pueden contribuir al tratamiento de la inflamación bronquial, y la antibioterapia frente a la Pseudomonas aeruginosa en un intento de erradicarla, evitar su colonización crónicas o, cuando menos, controlar sus exacerbaciones es absolutamente fundamental. Finalmente, en los casos en que se llega a una insuficiencia respiratoria irreversible, el trasplante bipulmonar es la única opción terapéutica.

INTRODUCCIÓN

La expectativa de vida de los pacientes afectados de fibrosis quística (FQ) ha aumentado de manera extraordinaria a lo largo de los últimos 50 años. En la década de 1950, más del 80% de los niños afectados fallecían a lo largo de los 2 primeros años de la vida. La supervivencia estimada actualmente en la mayoría de los países occidentales supera los 30 años⁽¹⁾.

Entre los múltiples factores que se consideran responsables de esta evolución tan positiva, destacan el diagnóstico precoz, la utilización de los modernos antibióticos anti-pseudomonas, el control adecuado de los trastornos nutritivos, los modernos métodos de rehabilitación respiratoria y, particularmente, el hecho de que los enfermos se traten en unidades especiales dedicadas a esta patología.

En la FQ, como ya se ha comentado antes, el defecto génico condiciona la síntesis de una proteína CFTR anómala, que es incapaz de regular correctamente el transporte iónico transcelular de las células epiteliales. En consecuencia, las secreciones bronquiales anómalas favorecen la infección bacteriana, la sepsis bronquial crónica y la obstrucción de las vías aéreas. Se genera así un círculo vicioso que conduce a la formación de bronquiectasias, a la destrucción del parénquima pulmonar y a la insuficiencia respiratoria crónica e irreversible.

Por consiguiente, el hecho fundamental que se produce en la FQ es la infección respiratoria crónica, que se puede iniciar ya en las épocas más tempranas de la vida⁽²⁾ y que, como se ha podido demostrar, jue-

ga un papel fundamental en la morbilidad y en la mortalidad de estos pacientes. Se considera que es la responsable del 90% de los fallecimientos⁽³⁾.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR

Las posibilidades terapéuticas actuales y de futuro inmediato están en relación con los diferentes aspectos que configuran su complejo proceso fisiopatológico⁽⁴⁾ (Tabla I). En realidad, se puede establecer que las corrientes terapéuticas actuales y de futuro inmediato las podemos englobar en dos direcciones: tratamiento etiopatógeno y tratamiento sintomático.

Tratamiento etiopatógeno

El único tratamiento etiológico curativo posible radica en la terapia génica, es decir, transferir el gen normal por medio de vectores víricos o lipídicos a las células epiteliales del aparato respiratorio.

Los ensayos clínicos en humanos efectuados hasta el día de hoy no consiguen en general los efectos deseados. Es precisa la administración frecuente y repetida de adenovirus lo que da lugar a la formación de anticuerpos específicos⁽⁵⁾. En estos momentos la terapia génica no es una opción terapéutica para estos pacientes.

La otra alternativa etiopatógena posible consiste en mejorar la producción, el desplazamiento o la actividad de la proteína CFTR. En este sentido se investiga la gentamicina como fármaco capaz de aumentar la producción de CFTR⁽⁶⁾. En los

TABLA I. Posibilidades terapéuticas actuales y de futuro en la fibrosis quística

Gen mutado	Terapia génica
Proteína anómala	Terapia reparadora de la proteína
Transporte de iones alterado	Agentes secretagogos del cloro (ATP, UTP) Bloqueantes del canal del cloro (amiloride)
Drenaje de secreciones	Fisioterapia. DNasa
Obstrucción del flujo aéreo	Broncodilatadores
Inflamación bronquial	Glucocorticoides orales e inhalados Ibuprofeno/macrólidos Antiproteasas
Infección bronquial	Antibióticos orales, endovenosos o inhalados
Lesión pulmonar irreversible	Trasplante pulmonar

casos de mutaciones tipo 2, como en la F508del, la proteína queda atrapada en el endoplasma de la célula, donde las enzimas proteolíticas la destruyen, siendo muy poca la cantidad que alcanza la zona apical celular. Se están efectuando ensayos clínicos con fenilbutirato, CPX y genisteína, compuestos que intentan modular el paso y la actividad de la CFTR⁽⁷⁾.

En un intento de mejorar la secreción de cloro o inhibir la absorción de sodio, se han realizado diversos ensayos clínicos utilizando UTP y amiloride. Los resultados tampoco son convincentes.

Tratamiento sintomático

Las especiales y específicas características fisiopatológicas de la FQ condicionan una obstrucción bronquial precoz y progresiva ocasionada fundamentalmente por las secreciones bronquiales anómalas, un importante grado de inflamación en la vía aérea que, además de empeorar los fenómenos obstructivos, da lugar a una serie de mediadores de la inflamación que des-

truyen, lenta pero progresivamente, los tejidos broncopulmonares. Ya sea causa o consecuencia de los fenómenos mencionados, los pacientes afectados de FQ presentan infección bronquial crónica desde los primeros meses de la vida. Múltiples trabajos indican que la progresión más o menos rápida de la enfermedad está en relación con la aparición de una sepsis bronquial crónica en la que la *Pseudomonas aeruginosa* representa el eterno invitado del que jamás podemos desprendernos.

Tratamiento de la obstrucción bronquial

Limpieza de la vía aérea

Fisioterapia respiratoria

La fisioterapia respiratoria debe instaurarse rutinariamente en todos los pacientes de FQ, tanto en las fases sintomáticas como asintomáticas, e incluso en los lactantes recién diagnosticados mediante el cribaje neonatal.

La fisioterapia respiratoria se considera la técnica estándar de limpieza de la vía aérea. Se conoce también como *clapping* o “percusión y drenaje”. El drenaje postural consiste en la adopción de determinadas posturas durante un período de tiempo de unos 10 minutos para que, utilizando la fuerza de la gravedad, las secreciones se desplacen desde las vías aéreas más periféricas hacia las centrales para su drenaje posterior. Existen diferentes posiciones para cada uno de los lóbulos.

El drenaje postural se complementa con la vibración y la percusión. En la percusión se dan palmadas con las manos ahuecadas sobre las distintas partes del tórax, y en la vibración se ejerce una presión manual sobre el tórax a modo de sacudidas en la fase espiratoria.

Ciclo activo de respiración

A diferencia de la fisioterapia, en el ciclo activo de respiración no se precisa de la colaboración de ninguna otra persona. En esta técnica se combina el control de la respiración, la expansión torácica y la técnica de espiración forzada. Los niños, a partir de los 8-9 años de edad, ya pueden practicar este tipo de técnicas.

Drenaje autógeno

El objetivo de esta técnica es respirar a diferentes volúmenes pulmonares para crear el mayor flujo aéreo posible en las diferentes generaciones bronquiales. Así, el moco se despega a volúmenes pulmonares pequeños, se reúne a volúmenes pulmonares medios, y se evacúa a volúmenes pulmonares altos.

Presión positiva espiratoria y flutter

La presión positiva espiratoria (PEP) es una técnica encaminada a reducir el colapso de la vía aérea que se produce a causa de las bronquiectasias. Se respira contra una resistencia que crea una presión de espiración positiva.

Para conseguir una presión espiratoria positiva oscilante, se utiliza un pequeño aparato manual llamado *flutter*. Al espirar se producen oscilaciones de presión y de vibraciones en las paredes bronquiales, que despegan y movilizan el moco.

Compresión torácica de alta frecuencia

En esta técnica se utiliza un chaleco inflable que provoca compresiones oscilatorias sobre toda la caja torácica. Diversos trabajos han demostrado su eficacia, aunque el coste del aparato es alto.

Ejercicio

Diversos trabajos indican que el ejercicio físico se relaciona con un aumento en la eliminación de las secreciones, con una mejoría en los parámetros cardiovasculares del paciente, una mejoría en la función pulmonar y una evidente mejoría en su calidad de vida.

Se puede resumir este apartado insistiendo en el papel fundamental que la rehabilitación respiratoria juega en la FQ⁽⁸⁾ y que, por consiguiente, el fisioterapeuta representa una figura clave para el conocimiento y la aplicación de todas las técnicas disponibles para la limpieza bronquial, de tal manera que el paciente y sus cuidadores puedan escoger en cada momento la mejor opción.

Tratamiento broncodilatador

La mayoría de los clínicos prescriben broncodilatadores a sus pacientes FQ en un intento de mejorar el componente obstructivo que casi todos presentan, y sobre todo si se tiene en cuenta que entre el 25 y el 50% de los enfermos muestran hiperrespuesta bronquial⁽⁹⁾. Sin embargo, algunos autores han señalado que en determinados pacientes, la administración de salbutamol inhalado puede disminuir la función pulmonar a consecuencia del colapso dinámico de las vías aéreas.

También se ha estudiado el efecto de los broncodilatadores de larga acción. Al parecer la administración de salmeterol es más eficaz que la de salbutamol^(10,11).

Mucolíticos

Entre los diversos componentes del moco en la FQ, y uno de los responsables directos de su especial viscosidad, está el ácido deoxirribonucleico (DNA), procedente en su mayor parte de la degradación de los neutrófilos, acumulados en exceso como respuesta a la sepsis bronquial crónica de estos pacientes. En estos últimos años se ha podido sintetizar una enzima recombinante, la DNasa, que degrada el ADN y reduce la viscosidad de las secreciones.

Los diversos trabajos publicados a lo largo de estos últimos años demuestran que no todos los pacientes se benefician con este tratamiento, por lo que algunos autores proponen que la respuesta durante los primeros 3-6 meses de administración puede representar un buen criterio para decidir si se mantiene o se suspende

el tratamiento⁽¹²⁾. La dosis habitual es de 2,5 mg/día.

El suero salino hipertónico (3-7%) y la N-acetil-cisteína también han demostrado que mejoran la función pulmonar a corto plazo, pero posiblemente por sus efectos irritantes no son muy útiles a largo plazo⁽¹³⁾.

Tratamiento de la inflamación pulmonar

No existe ninguna duda sobre el papel fundamental que la inflamación crónica juega en el progreso de la enfermedad, y que ya está presente desde los primeros meses de la vida. En condiciones normales, la respuesta inflamatoria del organismo es protectora y auto-limitada, pero en la FQ, la presencia continua de las bacterias y de los neutrófilos y, en consecuencia, sus antígenos y sus citocinas proinflamatorias establecen una respuesta inflamatoria crónica más destructiva que beneficiosa. Es el llamado círculo vicioso.

Partiendo de estas premisas, se comprende que se hayan investigado los posibles efectos beneficiosos de determinados fármacos antiinflamatorios.

Glucocorticoides sistémicos

El tratamiento con prednisona oral a 2 mg/kg a días alternos ha demostrado una mejoría de la función pulmonar y una disminución de las exacerbaciones. Administrada a lo largo de 2 años en un estudio multicéntrico en EE.UU. y comparando con placebo, se demostró que, efectivamente, disminuía la declinación anual de la función pulmonar, pero los efectos secundarios eran demasiado importantes⁽¹⁴⁾.

La mayoría de los clínicos utilizan los glucocorticoides orales en la aspergilosis broncopulmonar alérgica, y en las exacerbaciones pulmonares de los pacientes con afectación pulmonar avanzada, recordando que en la última revisión de la *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders* se concluye que en el uso de glucocorticoides sistémicos a largo plazo se deben tener muy en cuenta los efectos secundarios⁽¹⁵⁾.

Glucocorticoides inhalados

Aunque los estudios epidemiológicos demuestran que casi el 50% de los enfermos de fibrosis quística toman glucocorticoides inhalados, no existen trabajos que demuestren su eficacia a medio o largo plazo. En la revisión Cochrane del 2000 se concluye diciendo que no existe evidencia suficiente para recomendar su uso de forma sistemática⁽¹⁶⁾. En cambio, se pueden indicar en pacientes con hiperrespuesta bronquial demostrada o en aquellos afectos también de asma bronquial.

Ibuprofeno

El único trabajo que estudia el efecto del ibuprofeno a largo plazo en los pacientes afectos de FQ es el de Constan et al.⁽¹⁷⁾, que administran ibuprofeno a 85 pacientes durante 4 años y demuestran que la declinación anual de la función pulmonar en el grupo tratado era menor que la del grupo placebo. Sin embargo, es preciso mantener unas concentraciones plasmáticas entre 50 y 100 µg/mL, lo cual precisa de determinaciones sanguíneas periódicas. Por otro lado, la toxicidad gástrica y la renal fueron bastante frecuentes.

En definitiva, son muy pocas las unidades de FQ que recomiendan el ibuprofeno de manera sistemática a sus pacientes.

Macrólidos

Diversos trabajos han podido constatar el efecto antiinflamatorio de los macrólidos. Los primeros utilizaban la eritromicina y los más recientes, la azitromicina. Aunque el mecanismo de acción no está bien establecido, se ha demostrado que inhiben la producción de diferentes citocinas, disminuyen la adherencia de determinadas bacterias y disminuyen la formación de alginato, etc.

Uno de los trabajos publicados recientemente en adultos⁽¹⁸⁾ demuestra que 250 mg/día de azitromicina durante 3 meses disminuye el número de ciclos de tratamiento antibiótico endovenoso y mejora la calidad de vida de los pacientes.

Tratamiento de las infecciones respiratorias

La prevención y el tratamiento de la infección pulmonar bacteriana constituyen el primer objetivo del tratamiento de la FQ. El gran aumento en la supervivencia que se ha producido en los últimos años se atribuye en su mayor parte a los modernos antibióticos y a las nuevas estrategias terapéuticas en su utilización.

La colonización bacteriana se produce ya en los primeros meses de la vida. Los primeros gérmenes que aparecen son el *Haemophilus influenzae* (HI), y el *Staphylococcus aureus* (SA). Al cabo de meses o años, se produce la colonización por la *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

Antes de comentar los diferentes aspectos terapéuticos de la infección respiratoria, se exponen a continuación algunas definiciones extraídas del consenso europeo sobre el tratamiento contra la PA⁽¹⁹⁾:

- **Primocolonización.** Primer cultivo positivo a PA en secreciones del aparato respiratorio sin ninguna manifestación clínica ni presencia de anticuerpos específicos.
- **Colonización crónica.** Tres o más cultivos positivos a PA en el curso de 6 meses con un intervalo por lo menos de 1 mes, sin manifestaciones clínicas ni inmunológicas.
- **Infección broncopulmonar.** Primocolonización asociada a signos clínicos de infección o anticuerpos anti-PA positivos.
- **Infección broncopulmonar crónica.** Colonización crónica asociada a signos clínicos de infección. También se puede diagnosticar la infección crónica en aquellos enfermos con cultivos negativos, pero que muestran por lo menos dos determinaciones de anticuerpos positivas.

Los antibióticos se han utilizado de manera profiláctica en un intento de prevenir la colonización o infección por PA. En este sentido y teniendo en cuenta que la colonización por SA precede a la colonización por PA, algunos clínicos efectúan tratamiento profiláctico continuo con antibióticos anti-estafilocócicos por vía oral. Sin embargo, algunos estudios parecen indicar lo contrario, es decir, que esta estrategia puede ser que aumente la incidencia de infecciones por PA⁽²⁰⁾.

En general, el tratamiento frente al SA o el HI sólo se realiza en las exacerbaciones.

Tratamiento de la primocolonización por Pseudomonas aeruginosa

Su finalidad es evitar o retrasar la colonización o infección crónica por PA. La estrategia generalmente más utilizada consiste en la administración por vía oral de ciprofloxacino a la dosis de 30-40 mg/kg/día repartido en dos tomas durante 21 días, más un antibiótico por vía inhalatoria, ya sea con tobramicina solución para inhalación, a la dosis de 300 mg cada 12 horas en ciclos de 28 días seguidos de 28 días sin tratamiento, o con colimicina a la dosis de 1-2 millones de unidades cada 12 horas en régimen continuo. Al cabo de 1-2 meses como máximo, se repite el cultivo. Si el cultivo resulta positivo, se administra un nuevo ciclo de ciprofloxacino oral de 21 días, y si todavía persiste positivo, se pautará un ciclo de antibióticos endovenosos de 14 días de duración. Si se sigue cultivando el germen consideraremos situación de colonización crónica y actuaremos en consecuencia. Si, por el contrario, el cultivo se ha negativizado, se va confirmando esta erradicación con cultivos bimensuales y cuando transcurran 6 meses se suspende el antibiótico inhalado.

La combinación de antibióticos endovenosos más utilizada es la de un betalactámico, ceftazidima generalmente a 150-200 mg/kg/día repartido en tres dosis y un aminoglucósido, ya sea la tobramicina a 8-10 mg/kg/día en una sola dosis o la amikacina a 30 mg/kg/día también en una sola dosis.

Tratamiento de la infección respiratoria en fase de exacerbación

Se recomienda tratar las exacerbaciones por vía endovenosa (evidencia A). Se administrará un ciclo de antibióticos endovenosos durante 2 a 4 semanas en función de la gravedad del cuadro y de la respuesta terapéutica. Se asociará un antibiótico por vía inhalatoria, ya sea desde el inicio o al terminar el tratamiento endovenoso. A partir de aquí, si se trataba de una primoinfección, se seguirá el protocolo de la primocolonización, y si se trataba de una colonización crónica, se seguirá a su vez el protocolo pertinente.

Tratamiento de la colonización crónica

El tratamiento de mantenimiento en esta fase tiene como objetivo disminuir la carga bacteriana, evitar las exacerbaciones y retrasar en lo posible la pérdida de función pulmonar. Se trata, por consiguiente, de efectuar un tratamiento antibiótico programado y sistemático de la colonización o infección crónica.

Existen fundamentalmente dos estrategias terapéuticas en esta situación. Algunos clínicos, fundamentalmente nórdicos, efectúan ciclos sistemáticos de antibióticos endovenosos cada 3-4 meses con o sin tratamiento antibiótico inhalado en los periodos intermedios. Otros grupos efectúan tratamiento de mantenimiento con antibióticos inhalados, añadiendo un ciclo de ciprofloxacino oral o de antibióticos endovenosos en cuanto aparecen mínimos signos de agravación clínica o caída de la función pulmonar. No existe

ningún trabajo comparativo en este sentido, pero sí existe un trabajo multicéntrico con un nivel A de evidencia que demuestra que la administración de altas dosis de tobramicina solución para inhalación en ciclos de 28 días seguidos de 28 días sin tratamiento mejora la función pulmonar y evita en parte la aparición de exacerbaciones⁽²¹⁾.

Se favorecerán cuando sea posible los tratamientos endovenosos a domicilio, sobre todo en los niños de más de 4-5 años, ya que se reduce así el número de ingresos hospitalarios, disminuye el coste sanitario, el paciente tiene mejor calidad de vida y la aceptación del tratamiento por parte del paciente es mucho mayor. Podemos recomendar un tratamiento antibiótico endovenoso a domicilio cuando los cuidadores estén bien entrenados y predispuestos, cuando se trate de un ciclo programado de mantenimiento o cuando la exacerbación sea leve o moderada, y cuando el paciente no requiera de ningún otro tipo de soporte terapéutico y tenga una vía de acceso segura. Por el contrario, si la exacerbación es moderadamente grave o grave, si el paciente presenta una hemoptisis, si necesita fisioterapia especial u otras medidas de soporte, y sobre todo cuando la predisposición del paciente o de sus cuidadores no sea la adecuada, el tratamiento se realizará en régimen de ingreso hospitalario.

Trasplante pulmonar

La sepsis bronquial crónica da como resultado la formación de bronquiectasias y la destrucción progresiva del parénqui-

ma pulmonar culmina con el desarrollo de una insuficiencia respiratoria irreversible. En las fases terminales de la enfermedad el trasplante bipulmonar es la única opción terapéutica. Aunque resulta difícil determinar el momento más adecuado para introducir a un paciente en lista de trasplante, la mayoría de las unidades consideran que un FEV₁ inferior al 30% en un paciente en régimen terapéutico máximo es un buen indicador para recomendar el trasplante.

La supervivencia de los pacientes trasplantados es peor que para los otros ór-

ganos. A los 3 años del trasplante la supervivencia es de un 60%.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA Y NUTRICIÓN

Diversos trabajos han demostrado que un estado nutricional malo empeora el pronóstico de la enfermedad, por lo que otro de los objetivos del tratamiento es conseguir que los pacientes se sitúen en su percentil de peso adecuado. La dieta hipercalórica, la administración de enzimas pancreáticas, suplementos calóricos orales y vitaminas generalmente lo consiguen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cobos N, Gartner S, Liñán S. Epidemiología de la fibrosis quística. En: Dapena Fernánfex FJ, editor. *Fibrosis Quística*. Granada: Editorial Alhulia; 1998. p. 31-40.
2. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martínez J, Accurso FJ, Riches DWH. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1075-82.
3. Cystic fibrosis foundation patient registry 1997: Annual data report. Bethesda, MD, USA: Cystic Fibrosis Foundation; 1998.
4. Gartner S, Moreno A, Cobos N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: N. Cobos y E.G. Pérez-Yarza, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 717-30.
5. Flotte TR, Laube BL. Gene therapy in cystic fibrosis. *Chest* 2001; 120: 124S-131S.
6. Hamilton JW. Gentamicin in pharmacogenetic approach to treatment of cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 2014-6.
7. Andersson C, Roomans GM. Activation of deltaF508 CFTR in a cystic fibrosis respiratory epithelial cell line by 4-phenylbutyrate, genistein and CPX. *Eur Resp J* 2000; 15: 937-41.
8. van der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software. Available at <http://www.update-software.com/abstracts/titlelist.htm>.
9. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 77-85.
10. Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG, Colombo JL. Effects of standard and high doses of salmeterol on lung function of hospitalized patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 43-53.
11. Salvatore D, D'Andria M. Effects of salmeterol on arterial oxyhemoglobin saturations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 11-5.
12. Cobos N, Danes I, Gartner S, González M, Liñán S, Arnau JM for de Dnase National Study Group. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 176-81.

13. Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 77-83.
14. Eigen H, Rosenstein BJ, Fitzsimmons S, Shidlow DV and the Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 515-23.
15. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000407.
16. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001915.
17. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. A randomized double-blind, placebo controlled-trial. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-54.
18. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. *Thorax* 2002; 57: 212-6.
19. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. for the Consensus Committee. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-67.
20. Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TOF, Harms K. Effect of continuous anti-staphylococcal therapy on the rate of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 13-6.
21. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J. Inter-mittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.

Malformaciones broncopulmonares congénitas

S. Liñán Cortés*, J. Pérez Frías**

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

***Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Materno Infantil
Carlos Haya. Facultad de Medicina. Málaga*

RESUMEN

Cualquier agente agresivo que actúe en la etapa de desarrollo del aparato respiratorio puede causar alteraciones morfológicas en el mismo. Su repercusión dependerá del momento evolutivo en que acontezcan.

Dichas alteraciones pueden no sólo afectar al sistema broncopulmonar sino también a la vascularización o a las estructuras extrapulmonares que participan en la respiración.

Constituyen un grupo heterogéneo. Su división en: malformaciones focales, alteraciones dismórficas y malformaciones vasculares permite una mayor concreción.

El capítulo expone las de mayor frecuencia e importancia, analizando sus manifestaciones clínicas, aportación de las técnicas de imagen, seguimiento evolutivo y las pautas de tratamiento.

El perfecto desarrollo del aparato respiratorio, es al igual que el de otros órganos o sistemas, fundamental para el cumplimiento de las funciones que le son inherentes. Cualquier agente agresivo que actúe en su etapa de desarrollo causa alteraciones morfológicas cuya mayor o menor repercusión dependerá del momento evolutivo en que se produzcan. Estas alteraciones afectan no sólo al sistema broncopulmonar sino también a su vascularización o a las estructuras extrapulmonares que participan en la respiración como el diafragma o la propia caja torácica.

Recordemos que del endodermo se desarrollará el epitelio y las glándulas que revisten la laringe, tráquea y bronquios. El cartílago y los músculos que componen la tráquea, bronquios y pulmones se originan en el mesodermo espláncnico que circunda el intestino anterior.

El desarrollo pulmonar se rige por tres leyes: 1) El árbol bronquial completa su desarrollo hacia la 16ª semana de gestación. 2) Los vasos preacinares siguen el desarrollo de las vías aéreas y los intraacinares el de los alvéolos. 3) La práctica totalidad de los alvéolos (95%) se desarrollan posteriormente al nacimiento, aumentando su número hasta los 8 años de edad.

Cronológicamente podríamos establecer las siguientes etapas (Tabla I). Hacia la 4ª semana de gestación el aparato respiratorio sólo es una pequeña yema endodérmica formada por la evaginación del tubo digestivo primitivo procedente del endodermo. A la 5ª semana, el brote inicial ha crecido, constituyendo la tráquea, experi-

mentando en este momento dos divisiones que constituirán los dos bronquios principales. A la 6ª semana, se establece la conexión de los vasos arteriales y venosos con las cavidades cardíacas derecha e izquierda. En la 7-8ª semana se diferencia el músculo liso, apareciendo en este mismo período: el epitelio, las glándulas mucosas y las células caliciformes que recubren las vías aéreas. Se completan las ramificaciones del árbol bronquial. Sobre la 10-12ª semana estos elementos aparecen en la tráquea y bronquios. Al final de la 14ª semana se detecta según algunos autores, la presencia de moco, apareciendo cartílago primero en tráquea y después en los bronquios. Sobre la 16ª hasta la 24ª semana, el pulmón consigue su aspecto lobular, teniendo desarrollada la vía aérea de forma prácticamente total. Se han formado hasta 17 órdenes de ramificación y los bronquiolos respiratorios terminales. La luz de bronquios y bronquiolos aumenta de tamaño, iniciándose la formación de bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, alvéolos y tejido pulmonar subyacente. En esta etapa se puede efectuar el intercambio de gases dada su completa vascularización. Entre la semana 22ª y la 24ª el epitelio cuboide se aplanar y aparece la diferenciación entre neumocitos tipo I (futura membrana alvéolo capilar) y tipo II (formación de células secretoras productoras de factor tensoactivo). Entre las semanas 26ª y 32ª, tiene lugar la formación de las últimas generaciones de las vías aéreas (conductos y sacos alveolares), sobreviniendo el crecimiento de los capilares alveolares, la barrera entre la zona aérea (epitelio alveolar)

TABLA I. Embriología. Fases del desarrollo embrionario del pulmón***Estadio embrionario (primeras 6 semanas)***

- Formación del surco laringotraqueal
- Aparición de los esbozos broncopulmonares. División lobar

Estadio pseudoglandular (5ª-17ª semanas)

- División de las ramas bronquiales secundarias y terciarias
- Desarrollo vascular similar

Estadio canalicular (17ª-26ª semanas)

- Formación de la membrana alveolocapilar y los acini
- Inicio de la síntesis del surfactante

Estadio sacular (24ª semanas al nacimiento)

- Crecimiento del árbol vascular y el linfático

Estadio alveolar (hasta 12-18 meses de vida)

- Aumento del número de alvéolos

TABLA II. Malformaciones congénitas broncopulmonares. Clasificación en función del momento u origen de la anomalía y de la estructura pulmonar afecta

Vía aérea	Parénquima	Vascular
Enfisema lobar	Agenesia	Anomalía arterial
Atresia bronquial	Aplasia	Anomalía venosa
Quiste broncogénico mediastínico	Hipoplasia	Malformación arteriovenosa
Quiste broncogénico pulmonar	Secuestro pulmonar	
Quiste pulmonar		
Malformación adenomatoide quística		
	Síndrome del pulmón hipogénico	

y la zona sanguínea (endotelio capilar) se adelgaza. El aparato respiratorio se encuentra en situación de poder realizar su función a pleno rendimiento.

MALFORMACIONES BRONCOPULMONARES CONGÉNITAS

Las malformaciones congénitas del pulmón son una serie de entidades heterogé-

neas que afectan tanto al parénquima pulmonar como a su vascularización arterial o a las anomalías del drenaje venoso. Para su mejor concreción las clasificaremos en tres grandes grupos (Tabla II):

- Malformaciones focales que normalmente sólo afectan a una parte del pulmón, difíciles de clasificar en ocasiones cuando se han presentado fenómenos infecciosos. Entre ellas podemos encontrar: atresia bronquial, enfisema lo-

bar, quistes torácicos únicos (quiste broncogénico), malformación adenomatoide quística y secuestro pulmonar, en ocasiones.

- Alteraciones dismórficas pulmonares, caracterizadas por el paro en el desarrollo de la totalidad de un pulmón o de un lóbulo: agenesia, aplasia e hipoplasia.
- Malformaciones vasculares, entre las que señalamos las anomalías arteriales, venosas, arteriovenosas.

Existe un grupo de malformaciones de tipo combinado, que reúne fundamentalmente a dos de ellas, el secuestro pulmonar y el pulmón hipogénico.

Malformaciones focales

Enfisema lobar congénito

Se trata de una malformación relacionada con una anomalía cartilaginosa (50%) o del tejido de sostén. Esta alteración provoca un mecanismo valvular que permite la entrada de aire en un lóbulo al mismo tiempo que dificulta su salida. Suele presentarse con mayor frecuencia en los lóbulos superiores de uno u otro pulmón y ocasionalmente en el lóbulo medio del pulmón derecho, pudiéndose observar desde los primeros momentos de la vida⁽¹⁾. Algunos autores sugieren la posibilidad de que exista un número excesivo de ramificaciones broncoalveolares que originan un lóbulo polialveolar.

Dados los mecanismos valvulares que concurren en esta malformación, lo más llamativo es la presencia de una hiperinsuflación progresiva del lóbulo enfisema-

toso que tiende a ocupar la mayor parte del hemitórax, desplazando el mediastino y provocando un grado variable de dificultad respiratoria.

En función de lo expuesto, esta anomalía puede manifestarse ya en los primeros momentos de la vida, con dificultad respiratoria manifiesta y datos auscultatorios que permiten su sospecha: desplazamiento de los tonos cardíacos y asimetría ventilatoria. Habitualmente, estas manifestaciones son progresivas, comprometiendo la función respiratoria y obligando a actuar de forma drástica.

Actualmente los estudios ecográficos permiten el diagnóstico en el período antenatal. Aparece como un pulmón ecogénico brillante⁽²⁾.

En ocasiones la sintomatología es más leve y de aparición algo más tardía, mostrándose bajo la forma de cuadros de bronquitis obstructiva en el curso de una vira-sis respiratoria. En algunos casos aislados su tendencia natural es hacia la regresión de los síntomas como hemos tenido ocasión de comprobar. Se han descrito casos de pacientes totalmente asintomáticos en los que el diagnóstico se efectúa de forma casual al practicar una radiografía de tórax.

Radiológicamente se muestra como un parénquima pulmonar hiperinsuflado, desplazamiento mediastínico hacia el lado contralateral y herniación del lóbulo afecto (Figura 1). La TC de alta resolución demuestra la zona enfisematosa y la compresión del parénquima no afectado. La gammagrafía pulmonar de perfusión confirma la sospecha diagnóstica al mostrar una zona de hipoperfusión localizada.



Figura 1. Enfisema lobar congénito. Hiperinsuflación del lóbulo superior derecho. Desplazamiento hacia el lado contralateral del mediastino. Herniación del lóbulo afecto.

No existe duda sobre el tratamiento a recomendar en los casos que presentan sintomatología importante. La exéresis del lóbulo afecto es el tratamiento de elección. Pero en los casos poco o nada sintomáticos puede permitirse una actitud expectante de la indicación quirúrgica.

Atresia bronquial

Se trata de la obliteración de la luz proximal de un bronquio segmentario manteniendo al mismo tiempo una estructura distal normal. Su origen parece estar relacionado con una agresión vascular. El aire penetra en el segmento afectado a través de vías colaterales (poros de Cohn y canales de Lambert), produciendo hiperinsuflación y atrapamiento aéreo. Las secreciones generadas en los bronquios se acumulan en el lugar de la obstrucción provocando la impactación del moco (muco-

cele/broncocele). La imagen del mucocele constituye una característica de esta alteración, pudiendo presentarse bajo diferentes formas⁽³⁾. Esta malformación normalmente afecta a un segmento y muy raramente a un bronquio lobar. Afecta en la mayoría de los casos al lóbulo superior izquierdo (segmento apico-posterior), pudiendo asociarse a otras anomalías.

Normalmente es asintomática, no siendo frecuente la infección y llegando a ser un hallazgo radiológico ocasional. Dicho mucocele se traduce por una opacidad de forma ovoide, que se encuentra rodeada por un área de hiperlucencia, fácilmente demostrable realizando una placa en fase espiratoria, que se manifiesta por un atrapamiento aéreo localizado durante la espiración, con una imagen redondeada central que corresponde al mucocele. La TC torácica muestra una zona de hiperinsuflación con la imagen típica del mucocele en su interior (Figura 2) que muestra en su interior la presencia de gas y líquido, confiriéndole un aspecto quístico.

En los casos sintomáticos, con infecciones recurrentes y en los que la distensión de la zona afecta comprometa la función de la parte de pulmón normal, la exéresis quirúrgica es el tratamiento recomendado. En otros casos que se presentan sin síntomas (60%) se puede mantener una actitud expectante.

Quiste broncogénico

Se incluye esta entidad bajo el término de quiste congénito único del tórax⁽⁴⁾. Representan casi el 5% de las masas mediastínicas⁽⁵⁾. Se produce como una alteración

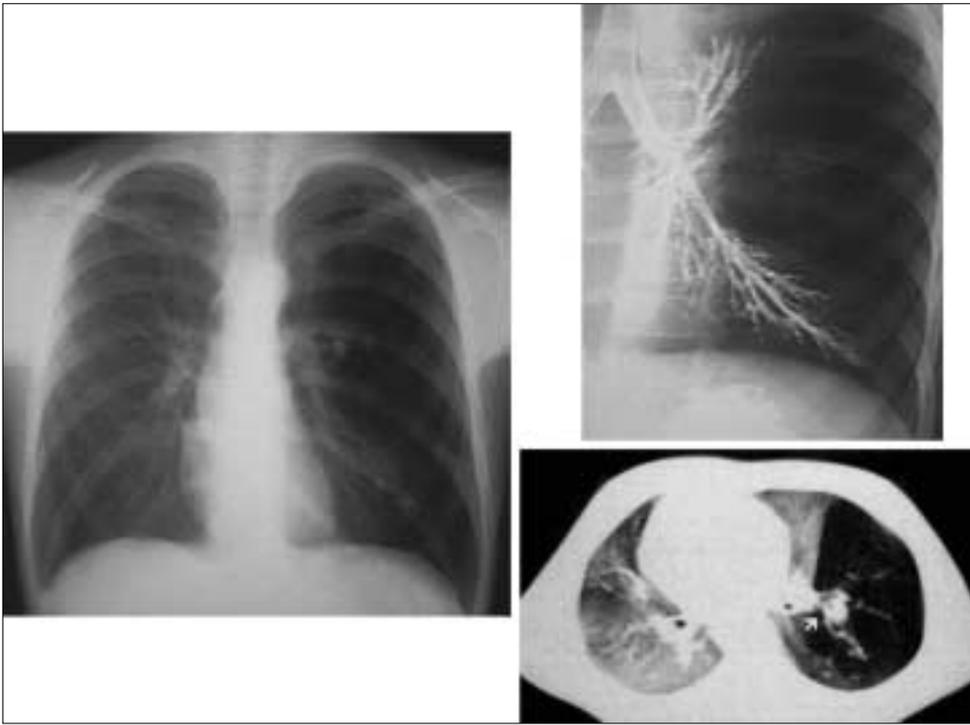


Figura 2. Atresia bronquial segmentaria. Estenosis bronquial proximal con normalidad del tramo distal. Hiperinsuflación. TC: trapamiento aéreo en hemitórax izquierdo.

de la ramificación del árbol traqueobronquial. Se trata de cavidades cerradas recubiertas de epitelio ciliado al igual que el de tráquea y bronquios rodeado de tejido muscular y conjuntivo con o sin cartilago. Dado que la mucosa es secretora, los quistes pueden contener una sustancia de aspecto opalino, creciendo en función del acúmulo de esta secreción.

Su localización puede ser tanto en mediastino (75%) como a nivel parenquimatoso (25%). Un reciente estudio sobre 68 casos de quiste broncogénico, demostraron cifras similares con un claro predominio de su localización mediastínica (85%) frente a

un 10% intrapulmonar⁽⁶⁾. La región subcarinal es la más frecuente para los mediastínicos y los lóbulos inferiores para los intrapulmonares. Este hecho condiciona que en ocasiones pueda comprometer tráquea, esófago o bronquios, provocando manifestaciones clínicas por los fenómenos compresivos que origina (hiperinsuflación del pulmón ipsilateral). Aunque existen formas de presentación asintomáticas constituyendo un hallazgo casual, no es infrecuente que en los niños se pueda presentar bajo una forma de compromiso respiratorio con una historia más o menos prolongada de procesos bronquiales intercurrentes.

La catalogación definitiva del quiste vendrá definida por el estudio de su pared, aunque hay que señalar que en los casos en que se asocia a infección el diagnóstico se hace francamente difícil.

La radiografía de tórax puede ser suficiente para detectar esta malformación ya sea por la lesión por sí misma o por las complicaciones que puede ocasionar (Figuras 3 y 4). La TC permite evaluar su relación anatómica con las estructuras adyacentes, poniendo de manifiesto la existencia de una masa redondeada de mayor densidad, probablemente debida a hemorragias intraquisticas, elevado contenido proteico o presencia de calcio. La resonancia magnética (RM) contribuye a confirmar la información. Los estudios de RM efectuados en el período de gestación posibilitan en ocasiones el diagnóstico^(7,8). La ecografía mediastínica puede permitir-

nos la confirmación de que se trate de una masa quística. Los estudios gammagráficos de perfusión informan sobre la presencia de una zona ausente de perfusión de aspecto redondeado.

Ante esta malformación se debe mantener un control evolutivo periódico. Se recomienda que los quistes de localización intrapulmonar se consideren como quistes broncogénicos y se sometan a cirugía, dado que su constitución secretora y al ser una cavidad cerrada, su tendencia natural será a crecer con el riesgo que este hecho comporta al potenciar los fenómenos compresivos.

Malformación adenomatoide quística congénita

Su principal característica es una proliferación adenomatoide en los bronquiolos terminales que produce quistes de tamaño variable y recubiertos por epitelio

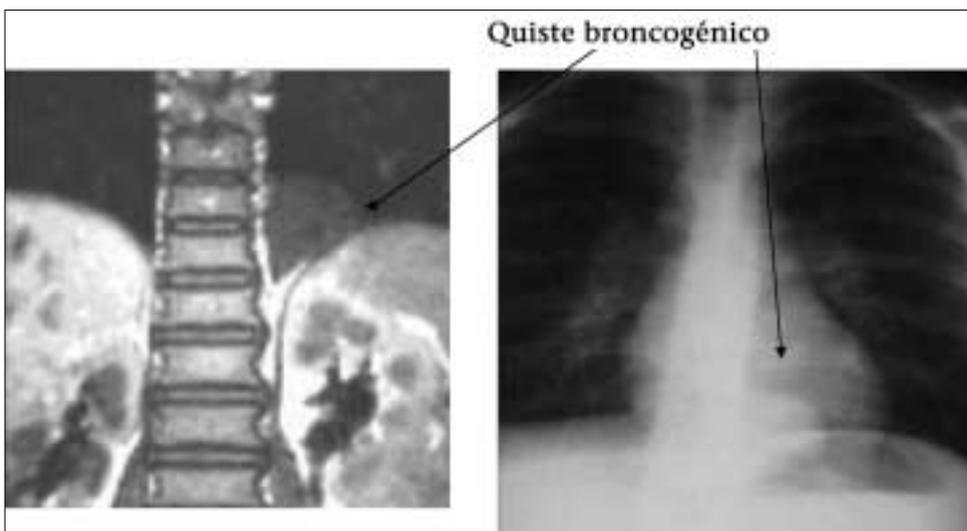


Figura 3. Quiste broncogénico. Imagen quística de localización basal izquierda. RM. Visualización de la masa quística de localización paratraqueal.

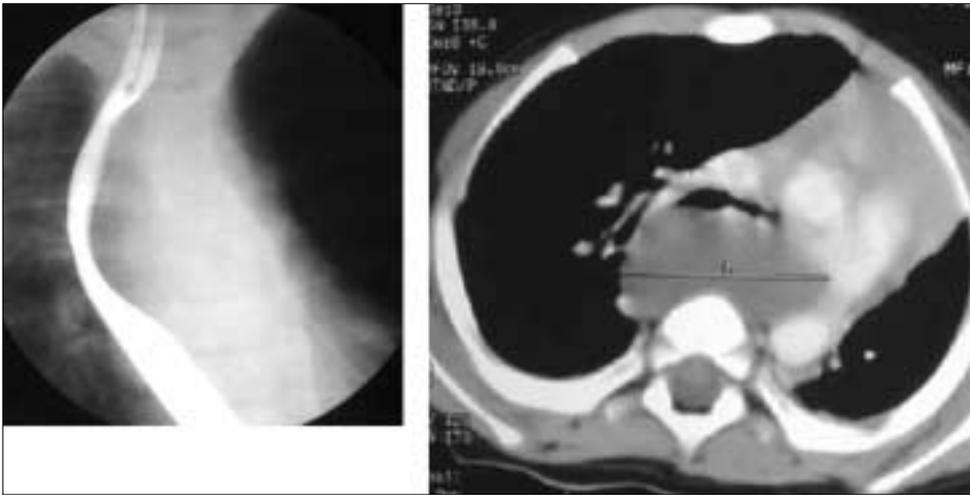


Figura 4. Quiste broncogénico. Desplazamiento esofágico por compresión. TC: masa quística que comprime las estructuras bronquiales.

bronquial. Constituyen aproximadamente el 25% de las malformaciones pulmonares congénitas. En 1977, Stoker clasificó esta entidad en tres tipos: tipo I, mayores de 2 mm (50%), tipo II menores de 2 mm (40%) y tipo III, malformación de aspecto sólido de apariencia pseudoglandular con quistes menores de 0,5 mm y abundante tejido muscular liso (10%).

Pocas veces afecta a más de un lóbulo, con vascularización sistémica asociada a secuestro pulmonar. Ocasionalmente se asocia también a polihidramnios e hidrops fetal, siendo rara la asociación a malformaciones extrapulmonares.

Histológicamente son espacios quísticos recubiertos de epitelio respiratorio cuboidal ciliado, glándulas mucosas, paredes bronquiales y sacos alveolares. Puede manifestarse en los primeros momentos de la vida bajo la forma de un severo distrés respiratorio, sobre todo las llamadas formas

sólidas (tipo III) en las que además coexiste una hipoplasia del pulmón por la compresión que supone la masa⁽⁹⁾.

En otras ocasiones es descubierta tras una infección respiratoria diagnosticada de neumonía de lenta resolución. Ocasionalmente ha sido confundida con un derrame tabicado. La ecografía que se lleva a cabo en los derrames pleurales ha permitido evitar estos errores.

Al igual que otras malformaciones, no es infrecuente su diagnóstico como un hallazgo accidental.

Su pronóstico viene condicionado por: el carácter secretor de sus estructuras, que favorece el crecimiento de los quistes, por su comunicación con la vía aérea, lo que no hace infrecuente su infección, y por la dimensión del tejido afectado, que determina la viabilidad del feto.

La ecografía prenatal puede poner en evidencia la presencia de polihidramnios

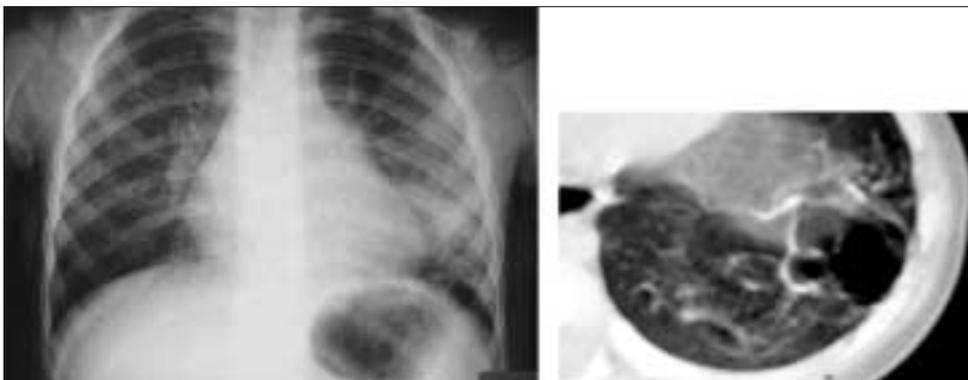


Figura 5. Malformación adenomatoide quística congénita. Rx de tórax: infiltrado en la base izquierda. TC: imagen de múltiples quistes en la zona afecta.



Figura 6. Malformación adenomatoide quística congénita. Rx de tórax: masa quística intrapulmonar. TC: masa con imágenes quísticas en su interior.

con ocupación torácica por malformación de quistes pequeños que se relaciona con un peor pronóstico, mientras que los quistes de mayor tamaño con ausencia de polihidramnios lo tienen mejor. La TC o la RM permite definir mejor el aspecto de la lesión, mostrando los quistes más pequeños, que habitualmente rodean el de mayor tamaño (Figuras 5 y 6).

En el período fetal, el diagnóstico de esta malformación constituye una de las indicaciones de la cirugía fetal dada la elevada mortalidad que presentan las formas con polihidramnios. En el recién nacido o en niños más mayorcitos la cirugía⁽¹⁰⁾ con la extirpación del lóbulo afecto es sin duda el tratamiento de elección. Hay que tener en cuenta, en los casos de grandes quistes,

el grado de hipoplasia existente ya que ésta puede comprometer la evolución posterior.

Secuestro pulmonar

Definimos el secuestro pulmonar como la porción de parénquima pulmonar que no tiene conexión con el árbol traqueo-bronquial y que recibe suministro arterial sistémico que habitualmente proviene de la aorta torácica o abdominal. Fundamentalmente el secuestro pulmonar representa una malformación de los sistemas respiratorio y vascular primitivos en el cual el tejido pulmonar fetal es separado de la estructura traqueobronquial principal con irrigación sistémica^(9,11). Su origen embrionario es muy precoz y probablemente puede corresponderse con una alteración de la vasculogénesis del territorio afecto o bien a una oclusión de los vasos que normalmente deben irrigarlo. La zona afecta queda aislada y conectada con el territorio sistémico. Los secuestros pertenecen al grupo de las alteraciones o defectos del intestino anterior.

Se han descrito dos tipos: el extralobar, que tiene su propia pleura que lo separa del resto del pulmón y con retorno venoso sistémico, y el intralobar, que comparte pleura con el pulmón normal y cuyo drenaje venoso es a través de las venas pulmonares. Este último se considera, más que una malformación congénita, una malformación adquirida, probablemente secundaria a procesos infecciosos repetidos. El trabajo de Stoker en más de 42.000 estudios necrópsicos en lactantes no encontró ningún caso de secuestro intralobar.

Todo parece indicar que la mayoría de los casos de secuestro se tratan de secuestros adquiridos⁽⁷⁾. En los dos casos la zona secuestrada no tiene una estructura normal ya que, al no estar conectado a la vía aérea, ni se airea normalmente ni es posible que drene sus secreciones. En los intralobares parece existir cierta conexión que permite una discreta aireación pero que no permite el drenaje de las secreciones.

Se ha descrito también el pseudosecuestro pulmonar, que se correspondería con una herniación del tejido hepático en el territorio pulmonar. Recientemente hemos tenido ocasión de ver un caso de fusión hepatopulmonar en el que se demostró la existencia de una irrigación sistémica de la porción "pulmonar"; además, un drenaje venoso anómalo e hipoplasia pulmonar. Estos hallazgos lo hacen de difícil clasificación.

Desde el punto de vista clínico, el secuestro extralobar habitualmente no da sintomatología dada su falta de comunicación con la vía aérea, excepto los secundarios al efecto masa. El intralobar, por el contrario y atendiendo a su probable origen postinfeccioso, puede manifestarse como neumonías de repetición, de idéntica localización lógicamente, como absceso pulmonar y presencia de hemoptisis amenazantes.

Radiológicamente, el secuestro aparece como una imagen densa triangular en el segmento medial basal del lóbulo inferior, con desplazamiento de la trama broncovascular (Figuras 7 y 8). En ocasiones se aprecia una proyección lineal hacia la aorta. La TC torácica helicoidal⁽¹²⁾ proporcio-

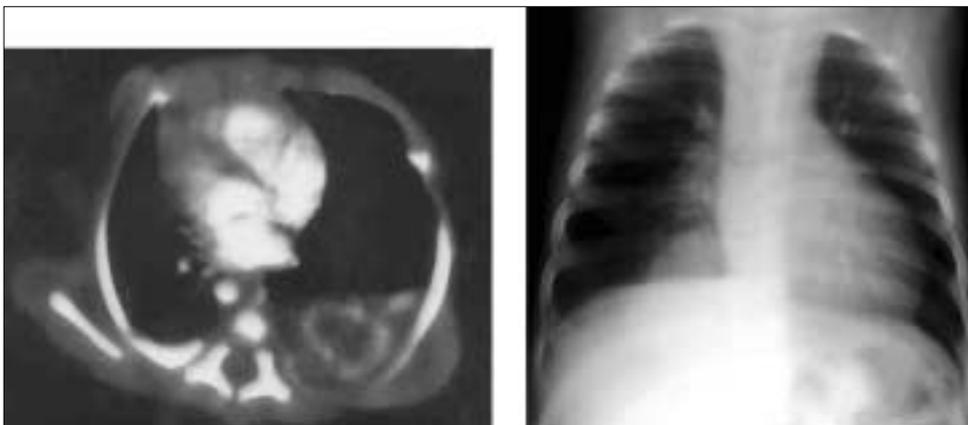


Figura 7. Secuestro pulmonar. Rx de tórax: condensación basal derecha. TC: visualización de la masa de aspecto quístico.

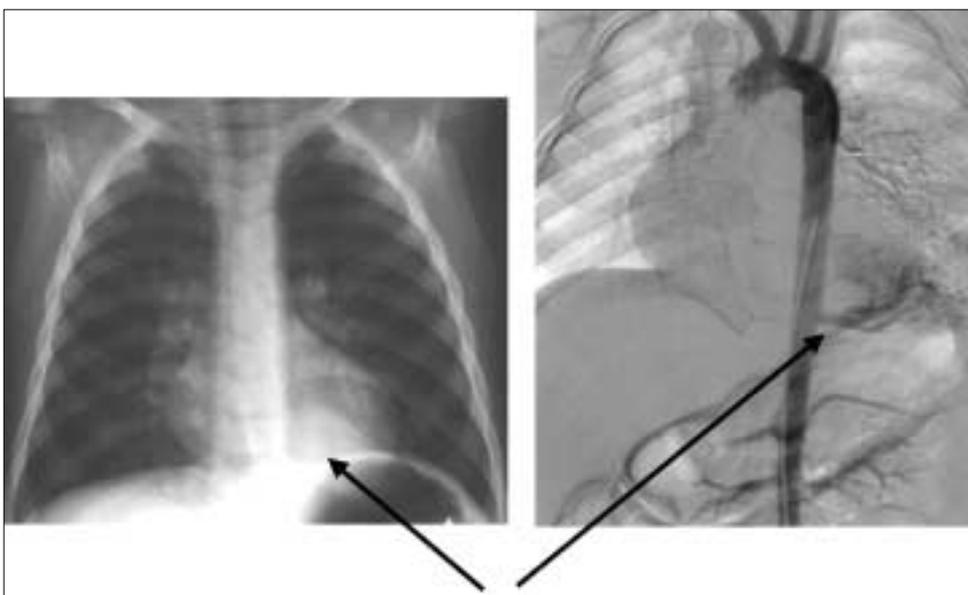


Figura 8. Secuestro pulmonar. RM: visualización de la irrigación sistémica.

na información sobre la localización del secuestro, pero es la RM, la que aporta los detalles, llegando a desplazar la arteriografía, que constituía una exploración habitual en estos casos.

El tratamiento es quirúrgico en ambos casos; en los intralobares se debe efectuar una lobectomía y en el extralobar, al ser una masa aislada, se puede intentar la resección de la zona anómala. Hay que te-

ner en cuenta siempre que existe una arteria sistémica que puede complicar el curso operatorio.

Hay que señalar que algunos autores⁽¹³⁾ han descrito que los secuestros pueden disminuir e incluso llegar a desaparecer espontáneamente, por lo cual recomiendan no actuar quirúrgicamente en los casos asintomáticos.

Alteraciones dismórficas pulmonares

En 1995 Boyden describió tres términos que enmarcaban estas anomalías:

Agenesia pulmonar, que corresponde a la falta de árbol bronquial y tejido pulmonar. Suele ser de tipo familiar y va acompañada de otras malformaciones, sobre todo de tipo cardiovascular. Habitualmente es unilateral, afectando a un pulmón. En estos casos la radiografía de tórax muestra un tórax opaco con evidente desplazamiento del mediastino hacia el lado afecto. Puede manifestarse en forma de distrés respiratorio en el neonato y, ocasionalmente, como infecciones recurrentes en la primera infancia.

Aplasia pulmonar, cuando existe un bronquio rudimentario sin tejido pulmonar.

Hipoplasia, que contiene todos los elementos que le corresponden pero de un tamaño más reducido. Cuando se presenta como una malformación aislada, la tolerancia es perfecta y puede ser un hallazgo casual. Pero con frecuencia forma parte del llamado síndrome de la cimitarra, caracterizado por hipoplasia pulmonar derecha, dextrocardia y drenaje venoso anómalo a la vena cava inferior. Con fre-

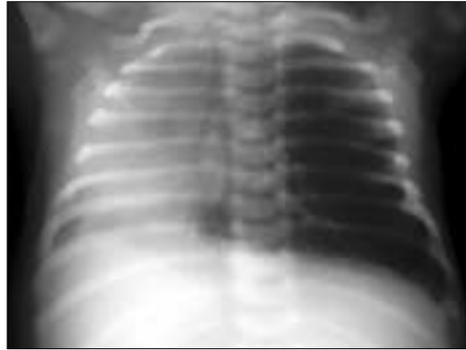


Figura 9. Agenesia pulmonar.

cuencia va asociada a la hernia diafragmática congénita.

En una visión más moderna se consideran las tres posibilidades bajo la denominación de “complejo agenesia-hipoplasia”, ya que la radiología es similar en todos ellos⁽⁹⁾.

En los niños el pronóstico para la agenesia en el lado derecho es peor que las lesiones en la izquierda, dado el mayor desplazamiento de corazón y mediastino, lo que comporta una mayor distorsión de la vía aérea.

Tal y como hemos comentado, este tipo de alteraciones pueden asociarse a otras malformaciones, cardíacas, digestivas, urinarias, etc.

Radiológicamente (Figuras 9 y 10) se muestra, en la radiografía de tórax anteroposterior, como una opacidad difusa de un hemitórax con desplazamiento del mediastino, que recuerda la apariencia de una extensa atelectasia del pulmón. La TC visualiza la rotación mediastínica con el desplazamiento de las estructuras mediastínicas. Puede llegar a diferenciar las tres posibilidades, aunque la clínica sigue ju-

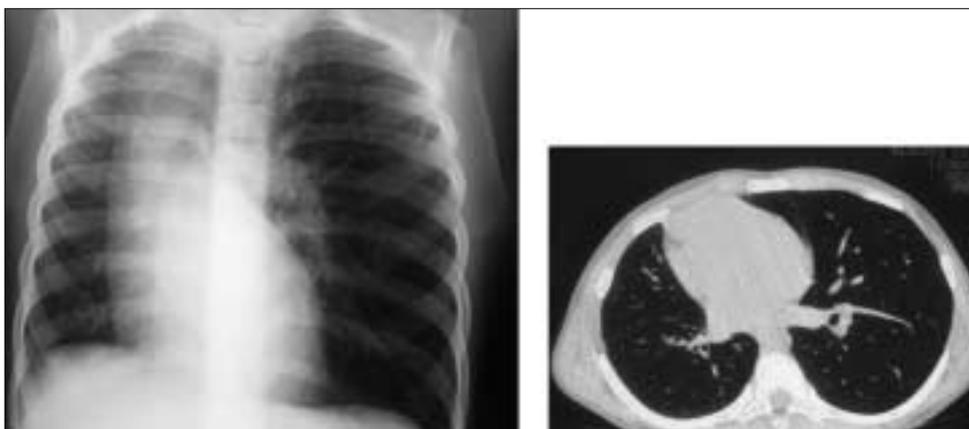


Figura 10. Hipoplasia pulmonar.

gando un papel importante en ello. La presencia o ausencia de bronquios y tejido pulmonar^(14,15) contribuye a ello.

Malformaciones vasculares

Incluimos diversas anomalías anatómicas aparecidas como consecuencia de alteraciones en el desarrollo embrionario de los vasos pulmonares, fundamentalmente arco aórtico y arteria pulmonar, que pueden ocasionar con frecuencia, la compresión de las vías respiratorias con la sintomatología que ello comporta.

Anillos vasculares

Gross, en 1945, describe por primera vez su anatomía y posteriormente Stewart los clasifica en función de los hallazgos embriológicos, radiológicos y anatómopatológicos. El consenso actual señala cuatro grandes grupos.

Doble arco aórtico

Es la forma más frecuente de anillos que causa sintomatología. Tiene lugar

cuando el cuarto arco branquial y las raíces aórticas dorsales persisten a ambos lados. Se forma entonces un anillo cuya parte anterior es el arco izquierdo y la posterior el arco derecho, que suele ser de mayor tamaño. El anillo comprime la tráquea por delante y el esófago por detrás. Con ello el calibre de la tráquea se encuentra disminuido, llegando a presentar una estenosis tipo III con o sin traqueomalacia asociada (Figura 11).

Arco aórtico derecho

Esta variante cursa habitualmente sin síntomas, ya que no comprime ninguna estructura aérea. El cuarto arco branquial izquierdo dorsal sufre una regresión parcial o total, el derecho pasa por detrás del esófago y desciende por la izquierda. El ligamento arterioso que partiendo de la aorta descendente se extiende hasta la arteria pulmonar izquierda, completa el anillo.

Una variante de esta anomalía es la presencia de arteria subclavia izquierda aberrante. En esta caso hay una persistencia

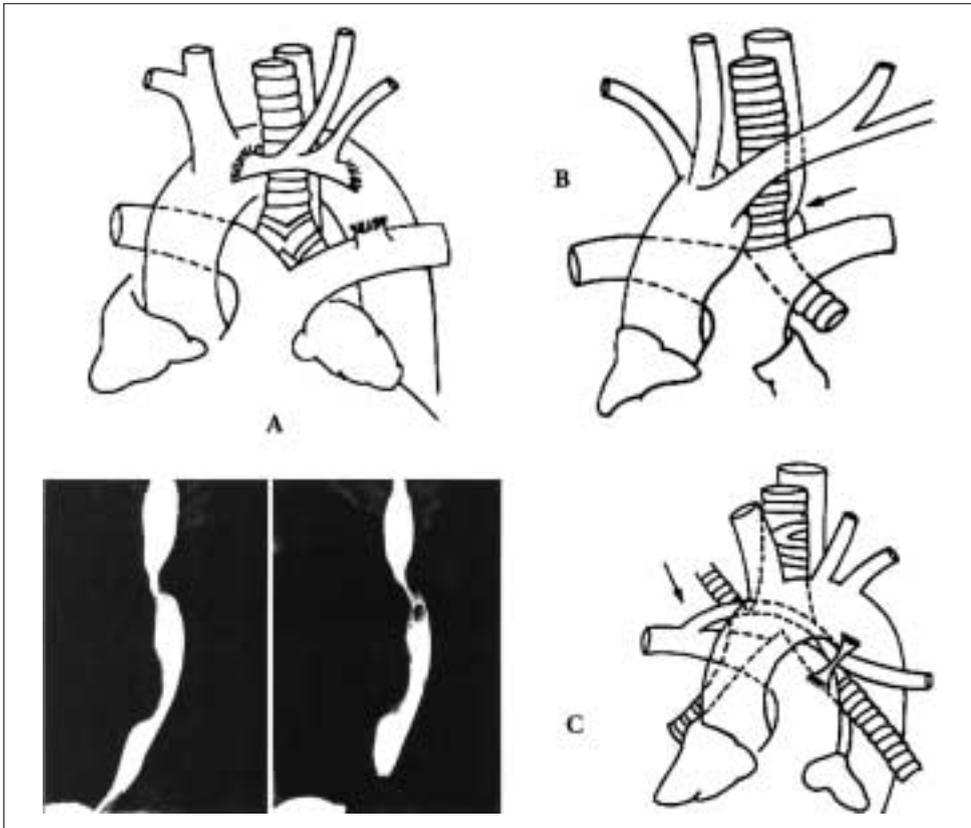


Figura 11. Anillos vasculares. A) Doble arco aórtico. B) Arco aórtico derecho. C) Arteria pulmonar izquierda anómala. Improntas esofágicas.

de la aorta dorsal izquierda, que se fusiona con la séptima intercostal, provocando una compresión esofágica. El ligamento arterioso, que se extiende de la aorta descendente a la pulmonar izquierda, completa el anillo. El anillo desaparece al liberar el ligamento.

Arteria innominada

La compresión que origina este vaso se produce por un origen anómalo de esta arteria que compromete la cara anterior de

la tráquea. La alta incidencia de traqueomalacia y el hallazgo de indentaciones traqueales anteriores (broncoscopia) pone en duda el verdadero papel de la compresión vascular como origen de los síntomas. Ocasionalmente provocan una clínica de obstrucción leve que se soluciona con el paso del tiempo. El estridor y los episodios de apnea y cianosis aparecen en el lactante, relacionándose fundamentalmente con la traqueomalacia. Hay que señalar que cursa con una esofagograma normal.

Sling de la pulmonar

No alcanza esta anomalía una gran frecuencia, originándose cuando la arteria pulmonar izquierda tiene su origen en la pulmonar derecha. Este nacimiento tan anómalo provoca una compresión de la tráquea distal y del bronquio principal derecho al pasar en su trayecto hacia el pulmón izquierdo, entre la tráquea y el esófago. Al intentar nutrir el pulmón izquierdo el vaso anómalo es arrastrado al hilio pulmonar izquierdo, entre la tráquea y el esófago. Podemos clasificarlo en dos tipos:

Tipo I. La carina en estos casos se encuentra a nivel de las vértebras torácicas.

Tipo II. La morfología traqueobronquial no está conservada, no existe una auténtica carina. Este tipo va asociado a diferentes grados de estenosis bronquial, en ocasiones comprometiendo importantes segmentos bronquiales. Esta malformación puede presentarse asociada a otras malformaciones, siendo éste un importante dato en la precocidad de su diagnóstico.

En general, en este tipo de alteraciones vasculares, el grado de compresión de la tráquea y del esófago va a marcar la sintomatología. La intensidad de los mismos abarca desde un importante cuadro de dificultad respiratoria en el período neonatal inmediato, al diagnóstico casual en el adulto. En los casos en que se precisa la corrección quirúrgica del anillo, las manifestaciones clínicas son muy precoces (en el primer año de la vida). La compresión de la tráquea es la manifestación de frecuencia más elevada (75-97% según las series)⁽¹⁶⁾. El estridor incrementado por el ejercicio, la ingesta y las sobreinfecciones respirato-

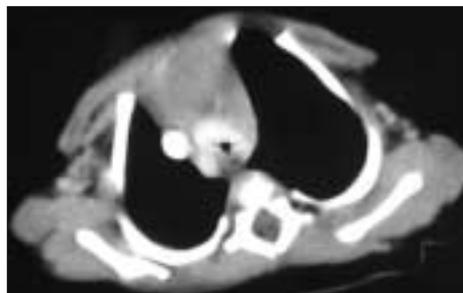


Figura 12. TC doble arco aórtico.

rias son el principal síntoma. En algunos casos pueden presentar taquipnea y tendencia a la hiperextensión del cuello, como mecanismo para aliviar la compresión.

Las técnicas de imagen contribuyen al diagnóstico en mayor o menor grado. La radiografía simple de tórax tiene un valor relativo. En algunas series la rentabilidad alcanza el 100% de los casos⁽¹⁷⁾, aunque este resultado nos parece algo exagerado. El esofagograma mostrando las indentaciones esofágicas en todos los anillos menos, tal y como hemos nombrado anteriormente, en la compresión de la arteria innominada, mantiene una elevada rentabilidad, entre el 95 y el 100%. El TC helicoidal y la resonancia magnética (RM) son técnicas que muestran con nitidez los anillos⁽¹⁸⁾, sobre todo en los casos en que el esofagograma es normal. Con la técnica de TC helicoidal es posible el estudio vascular con imágenes angiográficas de enorme calidad. Con la angiografía-TC visualizamos imágenes en el momento en que las arterias están llenas de contraste endovenoso y posteriormente las podemos procesar para conseguir imágenes angiográficas (Figura 12). La RM constituye la

técnica de elección en la evaluación de anomalías de la arteria pulmonar y de la aorta y sus ramas, ya que permite alcanzar una elevada definición anatómica.

Cualquier paciente que presente sintomatología importante con crisis de apnea, disfagia muy evidente, signos de dificultad respiratoria e infecciones respiratorias recurrentes, es susceptible de la intervención quirúrgica. Solamente los síntomas ocasionados por la presencia de la arteria innominada son tributarios de un tratamiento conservador ya que el crecimiento favorece su mejoría. Es importante en todos los casos el valorar la presencia de anomalías asociadas ya que estas pueden comprometer la resolución del problema después de la corrección quirúrgica. Algunos autores aconsejan la práctica de una broncoscopia intraoperatoria para confirmar la resolución de la compresión de la vía aérea.

Síndrome de la cimitarra

Se le conoce también con el nombre de síndrome venolobar congénito, caracterizado por un retorno venoso anómalo total o parcial del pulmón derecho a la vena cava inferior o a la aurícula derecha asociado a hipoplasia del pulmón afecto y aporte sistémico arterial parcial.

Las manifestaciones clínicas de esta alteración son dependientes de la asociación que presente con otras malformaciones (cardiopatías en el 35%). En el período neonatal, con frecuencia se une a anomalías cardíacas con un gran aporte arterial sistémico, lo que comporta la presencia de hipertensión pulmonar. La taquipnea, la



Figura 13. Síndrome de la cimitarra o síndrome venolobar congénito. Signo de la cimitarra. Hipoplasia derecha, drenaje venoso pulmonar anómalo.

insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar son la regla.

En edades más tardías puede pasar desapercibido al no asociarse a anomalías.

La RM permite valorar la intensidad del *shunt* izquierda/derecha, demostrando el suministro arterial infradiaphragmático (Figura 13).

Su tratamiento⁽¹⁹⁾ va a depender de la gravedad de la hipertensión pulmonar y del grado de insuficiencia cardíaca que presentan los pacientes. En muchos casos hay que efectuar una neumonectomía e incluso el trasplante pulmonar por la hipertensión pulmonar.

Agenesia de la arteria pulmonar o de sus ramas

Constituye una infrecuente anomalía, normalmente asociada a otras malformaciones cardíacas. El pulmón de la agenesia

tiene un suministro arterial sistémico y el contralateral un hiperflujo sanguíneo a través de la arteria pulmonar de su lado. Las manifestaciones clínicas son las infecciones respiratorias repetidas y la presencia de hemoptisis por el suministro sistémico. La radiografía de tórax puede mostrar un pulmón hiperlucente. En la agenesia de sus ramas puede incluso ser normal.

Debe mantenerse un tratamiento conservador si no existe hipertensión pulmonar y el paciente no presenta sintomatología.

Fístulas arteriovenosas

Esta malformación vascular, comunicación directa entre el territorio arterial y venoso, da lugar a un *shunt* derecha/izquierda. En función de la importancia del

shunt se presenta desaturación de oxígeno que puede alcanzar el 55%. Aunque se trata de una malformación congénita su diagnóstico suele ser tardío. Ocasionalmente va asociada al síndrome de Rendu-Osler-Weber (telangiectasia hereditaria).

En el lactante y niño pequeño se presenta con una clínica de cianosis, policitemia y acropaquia. La radiografía de tórax puede mostrar una imagen de condensación con cierto aspecto quístico o bien como un aumento vascular difuso según se trate de una forma localizada o difusa. En el adolescente no es infrecuente la presencia de hemoptisis o accidentes cerebrovasculares.

Puede intentarse la embolectomía, aunque no es infrecuente que se demuestre insuficiente y debamos recurrir a la lobectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts PA, Holland AJ, Halliday RJ, Arbuckle SM, Cass DT. Congenital lobar emphysema: Like father like son. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 799-801.
2. Lacy DE, Shaw NJ, Pilling DW, Walkinshaw S. Outcome of congenital lung anomalies detected antenatally. *Acta Paediatr* 1999; 88: 454-8.
3. Ward S, Morcos SK. Congenital bronchial atresia. Presentation of three cases and pictorial review. *Clin Radiol* 1999; 54: 144-8.
4. Takeda S-I, Miyosi S, Minami M, Ohta M, Maesaka A, Matsuda H. Clinical spectrum of mediastinal Cysts. *Chest* 2003; 124: 125-32.
5. Pérez Ruiz E, Martínón León MI, Maese Heredia R. Anomalías congénitas de las vías aéreas. En: Cobos N, González Pérez-Yarza E, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 213-29.
6. McAdams HP, Kirejczyk WM, Rosado-de-Christenson ML, Matsumoto S. Bronchogenic cyst: imaging features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology* 2000; 217: 441-6.
7. Winters W, Eggmann E. Congenital Masses of the lung, Prenatal and postnatal imaging evaluation. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 196-206.
8. Levine D, Jennings R, Barnewolt C, Mehta T, Wilson J, Wong G. Progressive fetal bronchial obstruction caused by bronchogenic cyst diagnosed using prenatal MR imaging. *Am J Roentgenol* 2001; 176: 49-52.

9. Mata JM, Castellote A. Pulmonary malformations beyond the neonatal period. En: Lucaya J, Strife JL, editores. *Pediatric Chest Imaging*. Berlin: Springer-Verlag; 2002. p. 93-111.
10. Ayed AK, Owayed A. Pulmonary resection in infants for congenital pulmonary malformations. *Chest* 2003;124: 98-101.
11. Tovar Larrucea JA, Martínez Martínez L. Malformaciones broncopulmonares. En: Cobos N, González Pérez-Yarza E, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 231-42.
12. Lucaya X, García Peña P, Herrera L. Expiratory chest CT in children. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 235-41.
13. García Peña P, Lucaya J, Hendry GM. Spontaneous involution of pulmonary sequestration in children: a report of two cases and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 266-70.
14. Mata JM, Cáceres J. The dysmorphic lung: imaging findings. *Eur Radiol* 1996; 6: 403-14.
15. Mata JM, Cáceres J, Castañer E, Gallardo X, Andreu J. The dysmorphic lung: imaging findings. *Postgrad Radiol* 2000; 20: 3-15.
16. Bakker DA, Berger RM, Witsenburg M, Bogers AJ. Vascular rings; a rare cause of common respiratory symptoms. *Acta Pediatr* 1999; 88: 947-52.
17. Pickhardt PJ, Siegel MJ, Gutiérrez FR. Vascular rings in symptomatic children: frequency of chest radiographic findings. *Radiology* 1997; 203: 423-6.
18. Shell R, Allen E, Mutabagani K, Long F, Davis JT, McCoy K, et al. Compression of the trachea by de innominate artery in a 2-month-old child. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 80-5.
19. Huddleston CB, Exil V, Canter CE, Mendeloff EN. Scimitar syndrome presenting in infancy. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 154-9.

Enfermedad pulmonar intersticial

A. Escribano Montaner*, J. Sirvent Gómez**

**Unidad de Neumología Infantil.*

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia.

***Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica. Hospital Materno-Infantil.*

Complejo Universitario Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña

RESUMEN

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es rara en la infancia, pero sus altas morbilidad y mortalidad la hacen clínicamente importante. Son muchas las patologías que pueden afectar al intersticio pulmonar en el niño y múltiples las formas etiopatológicas descritas, algunas con una evolución característica hacia la fibrosis pulmonar. Sin embargo la mayor parte de las veces su origen es desconocido, catalogándose entonces como idiopáticas. El manejo y pronóstico es altamente variable, siendo fundamental abordar el diagnóstico de forma individualizada, en cada paciente. Para ello se pueden utilizar métodos no invasivos (historia clínica, tests de función pulmonar, radiografía de tórax y tomografía de alta resolución o bien técnicas invasivas (lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial, por videotoroscopia o a cielo abierto), utilizándose estas últimas cuando las anteriores fallan en la identificación del agente causal. El gold standard para el diagnóstico es la biopsia pulmonar, que tampoco logra clasificar las formas idiopáticas (neumonía intersticial usual, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial no específica...). El tratamiento de las EPI consiste habitualmente en el uso de corticosteroides orales y de hidroxiclороquina por sus efectos antiinflamatorios y antifibróticos. El pronóstico suele ser malo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial o pulmonar difusa (EPI) comprende un grande y heterogéneo grupo de raras alteraciones, caracterizadas por la existencia de infiltrados difusos en la radiografía de tórax, un defecto restrictivo funcional y una alteración en el intercambio gaseoso con hipoxemia progresiva. Todo ello es consecuencia de la inflamación de los espacios aéreos distales y del intersticio pulmonar (paredes alveolares y tejidos perialveolares), con un dato histológico general común, el engrosamiento de las paredes alveolares.

Mientras en los adultos suponen una parte importante, aunque no demasiado frecuente, de la patología respiratoria, en los niños se desconoce su incidencia real y muy probablemente constituyen un porcentaje mínimo de la patología pulmonar infantil. Quizás por esto los neumólogos pediátricos han intentado tradicionalmente clasificar los casos de EPI en las diferentes categorías descritas originalmente en adultos cuando, en realidad, existen formas del adulto que no se dan en la infancia y formas únicas de presentación pediátrica⁽¹⁾.

El diagnóstico es difícil, requiere una exhaustiva búsqueda de las posibles causas subyacentes, y las opciones terapéuticas incluyen, a menudo, fármacos de eficacia no probada con importantes efectos secundarios, por lo que, en el momento actual, constituyen un desafío incluso para el más experimentado neumólogo infantil.

EPIDEMIOLOGÍA

Frecuencia

Como resultado de la falta de consenso en la definición del caso, el amplio abanico de posibles diagnósticos diferenciales y la falta de registros nacionales, determinar la incidencia o prevalencia de las EPIs no es posible. En general, todos los estudios publicados al respecto coinciden en que se trata de una patología rara en la infancia:

- En EE.UU., la mayor parte de la bibliografía existente sobre el tema está constituida por casos clínicos aislados o pequeñas series de casos. Una de las más numerosas, publicada por Fan et al.⁽²⁾, es un estudio prospectivo-retrospectivo que recoge, durante 15 años, a todos los niños remitidos con este diagnóstico a un centro de referencia para EPI. La serie aporta un total de 99 pacientes cuyos criterios de inclusión fueron: presencia de síntomas respiratorios durante más de un mes, infiltrados difusos en la radiografía de tórax y ausencia de displasia broncopulmonar (DBP), cardiopatía, enfermedad maligna o autoinmune, inmunodeficiencia, fibrosis quística, aspiración o SIDA.
- En Europa, existen dos grandes estudios sobre el tema: Barbato et al.⁽³⁾ recogen a 131 niños diagnosticados de EPI entre julio-95 y junio-97, a través de un cuestionario distribuido a todos los miembros de la Asamblea Pediátrica de la ERS, integrados en 187 centros europeos y no

Europeos, para tratar de valorar la posible etiología y las diferentes técnicas utilizadas en su diagnóstico. Dinwiddie et al.⁽⁴⁾ valoran la prevalencia de la enfermedad en niños, en el Reino Unido e Irlanda, desde septiembre 95-98, identificando 46 casos (3,6 casos/millón).

Mortalidad/morbilidad

La estimación de la mortalidad también es difícil. En la serie de Fan antes comentada⁽²⁾, la probabilidad de sobrevivir a los 24, 48 y 60 meses fue del 83, 72 y 64%, respectivamente, y el intervalo medio de supervivencia desde el inicio, de 47 meses. Los factores asociados con un mal pronóstico fueron la presencia de hipertensión pulmonar en el momento del diagnóstico y la existencia de una enfermedad vascular pulmonar. Otras series más pequeñas también sugieren mala evolución, especialmente en los lactantes, lo que contrasta con el adulto, en el que esta enfermedad habitualmente responde al tratamiento con corticoides y tiene mejor pronóstico.

Sexo/edad

Aunque la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, la mayoría de casos ocurren en lactantes y, en contraste con el adulto, no se aprecian diferencias entre ambos sexos. En la serie de Fan⁽²⁾, la edad media al comienzo de la enfermedad fue de 43 meses (rango, 0-212), y la mediana de 8, aunque era de 30 meses en el momento del diagnóstico, lo que revela un retraso en el mismo.

TABLA I. EPI de causa conocida

- Síndromes por aspiración
- Infecciones (víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias)
 - En paciente inmunocompetente
 - En paciente inmunocomprometido
- Agentes medio ambientales
 - Polvos orgánicos (neumonitis por hipersensibilidad)
 - Partículas inorgánicas (sílice, asbestos, talco, cinc)
 - Humos químicos (ácido sulfúrico, hidroclorehídrico, metilsocianato...)
 - Gases (oxígeno, dióxido de nitrógeno...)
- Fármacos
 - Antineoplásicos (ciclofosfamida, metotrexato, etc.)
 - Otras drogas (penicilamida, nitrofurantoína, oro...)
 - También radiación
- Displasia broncopulmonar
- Déficit de la proteína B del surfactante
- Trastornos degenerativos: microlitiasis pulmonar

CLASIFICACIÓN

Son muchos más de 100 los procesos y factores etiológicos asociados a EPI, descritos tanto en adultos como en niños. La enfermedad se clasifica, cuando es posible, de acuerdo a su etiología⁽⁵⁾. En un afán de esquematizar se pueden establecer tres grupos de EPI: el de causas conocidas (Tabla I), el de EPI asociadas a otras patologías (Tabla II) y el de causas desconocidas o idiopáticas (Tabla III). Alguna entidad, como la neumonitis intersticial linfoide (NIL), por lo demás la más común de todas, podría ubicarse en cualquiera de los tres gru-

TABLA II. EPI asociada a otras patologías

- Enfermedades del tejido conectivo (ARJ, LES, dermatomiositis, etc.)
- Sarcoidosis
- Amiloidosis
- Enfermedades autoinmunes (enfermedad antimembrana basal glomerular)
- Neoplasias
- Trastornos linfoproliferativos
- Histiocitosis X y síndromes afines
- Trastornos asociados a trasplante (enfermedad injerto contra huésped en trasplante MO; BO/BONO en trasplante de MO, pulmón o corazón-pulmón)
- Trastornos metabólicos
 - Enfermedades de depósito (Gaucher, Niemann-Pick)
 - Otros (síndrome de Hermansky-Pudlak)
- Enfermedad hepática (hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria)
- Enfermedad intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)
- Síndromes neurocutáneos (esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, etc.)
- Cardiopatía (fallo ventricular izquierdo, shunt izquierda-derecha)
- Enfermedad venooclusiva pulmonar (hemangiomas pulmonar...)
- Fibrosis quística

pos, ya que, aunque puede existir como un trastorno idiopático y a veces familiar, es más frecuente que vaya asociada a inmunodeficiencia, especialmente SIDA, y a enfermedades del tejido conectivo.

EPI de causa conocida

Los síndromes por aspiración de un reflujo gastroesofágico (RGE), fistula tra-

TABLA III. EPI de causa desconocida

Formas del adulto (clasificación de la ATS/ERS)⁽⁷⁾

- Fibrosis pulmonar idiopática*
- Neumonía intersticial inespecífica
- Neumonía organizativa criptogénica
- Neumonía intersticial aguda**
- Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria*
- Neumonía intersticial descamativa**
- Neumonía intersticial linfoide

Formas únicas de la infancia

- Neumonitis intersticial crónica del lactante
- Neumonitis intersticial celular
- Taquipnea persistente de la infancia
- Bronquiolitis crónica idiopática
- Bronquitis/bronquiolitis folicular

Otras

- Síndromes pulmonares hemorrágicos (hemosiderosis pulmonar)
- Linfangiomatosis
- Proteínosis alveolar pulmonar
- Síndromes eosinófilos
- Granulomatosis broncocéntrica

**No durante la infancia. **Muy raras durante la infancia.*

queoesofágica, alteraciones de la deglución, etc., son causa relativamente frecuentes de enfermedad pulmonar crónica en los niños. En algunos casos de EPI se demuestra la existencia de RGE, aunque muchas veces es difícil determinar si el reflujo ocasiona, exacerba o es causado por la enfermedad respiratoria.

Las infecciones, tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunocomprometidos (niños con inmunodeficiencia primaria o secundaria, SIDA) son causa de

muchos de los casos de EPI. Entre los agentes infecciosos más frecuentes cabe citar el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV). Otro agente habitualmente relacionado con la patología intersticial del SIDA es *Pneumocystis carinii*. A él se suma una larga lista de agentes infecciosos relacionados con la EPI: la infección aguda por adenovirus está bien documentada como causa posterior de bronquiolitis obliterante (5% de los casos de la serie de Fan⁽²⁾) y el virus *Influenza*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Mycobacterias*, etc., pueden dar lugar a enfermedad pulmonar crónica.

La neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis extrínseca⁽⁶⁾ (no sólo se ve afectado el intersticio, sino también los bronquiolos y, sobre todo, la pared alveolar), es un amplio grupo de enfermedades mediadas inmunológicamente y causadas por la inhalación de polvos orgánicos (pulmón del granjero) u otras sustancias (polvos inorgánicos, vapores, gases, etc.). Aunque son una causa menor de patología respiratoria infantil, la clave de su diagnóstico es una detallada anamnesis que pueda descubrir, por ejemplo, la existencia de pájaros como mascotas domésticas, en un niño con "tos crónica".

EPI asociada a otras patologías

En algunos pacientes con patologías crónicas, su enfermedad de base les predispone a padecer EPI. Tal es el caso de los niños con neoplasias, que pueden desarrollar una EPI como consecuencia directa de las mismas, debido a las infecciones oportunistas que padecen o por la quimioterapia y/o radioterapia a la que se les somete.

Son numerosas las enfermedades sistémicas que van asociadas a afectación pulmonar en forma de infiltrados difusos. Algunas son de causa conocida, pero muchas, como ocurre con la sarcoidosis u otras enfermedades del colágeno, no tienen identificada su etiología. En estos casos, el éxito terapéutico sobre la enfermedad de base influye, evidentemente, en el curso de la EPI asociada.

EPI de causa desconocida

Un reciente documento de consenso⁽⁷⁾ establece una nueva clasificación de las EPIs idiopáticas en la que quedan incluidas las formas de presentación quizás exclusivamente infantil (Tabla III). Aunque en la infancia existen numerosos casos publicados de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) o neumonitis intersticial usual (NIU), la mayoría no han sido diagnosticadas por biopsia pulmonar, ni cumplen siempre los criterios histopatológicos de EPI⁽¹⁾. Por ello, en este documento de consenso se acepta que determinadas formas del adulto nunca se dan en el niño [NIU y enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria (EPI-BR)], o que lo hacen muy rara vez [neumonía intersticial aguda (NIA) y neumonía intersticial descamativa (NID)]. Esta última, la NID⁽⁸⁾, es distinta a la del adulto: no se relaciona con tabaquismo, el pronóstico no es tan favorable y, además, el término "descamativa" resulta actualmente inapropiado porque preparaciones inmunohistoquímicas demuestran claramente que las células de los espacios aéreos son macrófagos y no células epiteliales descamativas, como originalmente se dijo.

Si nos ceñimos a las EPI idiopáticas fundamentalmente “infantiles”, las más benignas incluyen la neumonitis intersticial celular, la taquipnea persistente en la infancia (TPI), la bronquiolitis crónica idiopática y la bronquiolitis folicular. Las más graves son la neumonitis intersticial crónica del lactante, la proteinosis alveolar congénita, la NID familiar, la hemosiderosis pulmonar infantil y los trastornos congénitos de los linfáticos y de los vasos sanguíneos. La mayor parte de las proteinosis alveolar es congénita, se deben a un déficit de la proteína B del surfactante⁽⁹⁾ y es posible que algunos casos de neumonitis intersticial crónica de la infancia y de NID familiar también puedan deberse a defectos en la regulación del mismo⁽¹⁰⁾. Otros muchos casos de EPI no tienen una causa conocida, ni van asociados con ninguna enfermedad sistémica (19-27% en la serie de Fan⁽²⁾).

NEUMONITIS INTERSTICIAL CRÓNICA DEL LACTANTE

Katzenstein et al.⁽¹¹⁾, en una revisión de las muestras histológicas pulmonares de 17 pacientes pediátricos con EPI, describen en 9 de ellos una nueva entidad que denominaron neumonitis intersticial crónica del lactante, “una forma única de EPI que ocurre sólo en lactantes o niños pequeños” y cuyas características patológicas son:

- Engrosamiento marcado de los septos alveolares que se distribuye de manera difusa y uniforme en los pulmones.
 - Ensanchamiento de los septos alveolares a expensas de un infiltrado de células voluminosas, ovales o fusiformes, de tipo mesenquimal, probablemente miofibroblastos. La infiltración por células inflamatorias (linfocitos y células plasmáticas) es más bien escasa y el depósito de colágeno no es significativo.
 - Hiperplasia llamativa de los neumocitos tipo 2 en las superficies alveolares.
 - Diversas anomalías en los espacios alveolares: aumento de los macrófagos intraalveolares con un citoplasma espumoso y en algún caso con depósitos de hemosiderina. Frecuentes depósitos focales intraalveolares de material granular, amorfo y eosinófilo, que recuerda al de la proteinosis alveolar y que tiende a concentrarse en los alveolos subpleurales, pero afectando a una minoría de espacios aéreos. Pequeñas colecciones de células inflamatorias o depósitos de colesterol, histiocitos o células gigantes multinucleadas.
- Los síntomas clínicos se iniciaban entre las 2 semanas y los 11 meses de edad, siendo lo más frecuente la presencia de tos, taquipnea, distrés respiratorio, fallo de crecimiento y, en algún caso, cianosis e insuficiencia respiratoria. En 2 pacientes existían antecedentes de enfermedad pulmonar crónica en familiares de primer grado. No existían antecedentes perinatales destacables y en todos se descartaron causas infecciosas, o de otra índole, aunque en tres se diagnosticó RGE. Los hallazgos radiológicos consistían en densidades alveolares que afectaban difusamente a los pulmones y broncograma aéreo ocasional.

La evolución clínica revelaba un pronóstico malo o, al menos, incierto: de 6 casos con seguimiento, 2 habían fallecido tempranamente, uno había recibido un trasplante unipulmonar a los 18 meses de edad y tres, que recibieron tratamiento con corticoides y/o hidroxycloroquina, sobrevivían entre 19 meses y 3 años después del diagnóstico, pero con síntomas respiratorios. Los autores señalan que, probablemente, casos descritos anteriormente como NID que, a diferencia del adulto, tenían muy mala evolución corresponderían en realidad a casos de neumonía intersticial crónica del lactante.

La etiología de esta entidad es desconocida, aunque los autores apuntan la posibilidad de que represente una respuesta alterada a la infección por parte de unos pulmones inmaduros o/y anómalos en su desarrollo.

NEUMONITIS INTERSTICIAL CELULAR DE LA INFANCIA

La neumonitis intersticial celular en niños fue descrita por Schroder⁽¹²⁾, en 1992, en 5 pacientes con similares características clínicas e histológicas en sus biopsias pulmonares. Todos eran lactantes pequeños que debutaron en el período neonatal con síntomas de taquipnea prolongada (entre 4 a 18 meses después del diagnóstico), dificultad respiratoria y/o tos. En todos se descartaron causas subyacentes (infección, reflujo gastroesofágico) y en las radiografías de tórax se encontraron infiltrados intersticiales difusos bilaterales, que

persistían a lo largo de su seguimiento, a pesar de lo cual y exceptuando un caso que falleció, los niños presentaron un aceptable desarrollo pondoestatural. Los hallazgos anatomopatológicos eran diferentes a los descritos en otras EPI:

- El infiltrado intersticial, ocupaba la mayoría de los septos interalveolares, y estaba constituido fundamentalmente por histiocitos que adoptaban formas alargadas, y ocasionalmente fusiformes, con núcleo oval. Los bordes alveolares aparecían redondeados debido al infiltrado intersticial.
- El tejido conectivo no presentaba un aumento del colágeno y los linfocitos maduros suponían menos de la mitad del infiltrado intersticial.
- En algún caso⁽²⁾ se ha descrito un gran número de histiocitos alveolares de citoplasma opaco.

La etiología de la neumonitis intersticial celular infantil es desconocida pero los autores de esta primera descripción apuntaban la posibilidad de un proceso autoinmune.

TAQUIPNEA PERSISTENTE DE LA INFANCIA Y OTRAS EPI INFANTILES DE BUEN PRONÓSTICO

Dentro del espectro de la EPI infantil el grupo con mejor pronóstico abarca la taquipnea persistente de la infancia (TPI)⁽¹³⁾, la bronquiolitis crónica idiopática⁽¹⁴⁾ y la bronquiolitis folicular⁽¹⁵⁾. Todas ellas tienen una presentación y curso clínico similares. Los síntomas se inician a edad temprana, incluso en período neo-

natal: taquipnea, tiraje, tos, crepitantes en la auscultación e hipoxemia. Los antecedentes perinatales, salvo en algún caso aislado de dificultad respiratoria menor, son normales y sólo en algunos pacientes se recogen antecedentes familiares de asma o exposición tabáquica. No existen causas subyacentes, encontrando en algún caso RGE pero sin demostración de aspiración pulmonar. Los hallazgos radiológicos son poco significativos, desde una radiografía de tórax normal a imágenes de atrapamiento aéreo, sombras parahiliares o engrosamiento peribronquial. Los corticoides sistémicos parecen reducir la gravedad de los síntomas, pero éstos son persistentes y muchos pacientes requieren oxígeno suplementario durante meses o años. Sin embargo, su curso clínico es estable o con tendencia gradual a la mejoría, permitiendo un desarrollo normal, sin que se haya reportado ningún fallecimiento.

Los hallazgos histológicos se describen como normales o con anomalías moderadas. En la TPI existe un rasgo diferenciador: el aumento del número de células neuroendocrinas en las vías aéreas distales. Estas células son productoras de sustancias vasoactivas, como la bombesina, serotonina y calcitonina, capaces de provocar broncoconstricción, diferenciación epitelial y alteración del músculo liso. Abundan en el pulmón del feto y del recién nacido, siendo necesarias en su desarrollo, pero desaparecen hacia los 12 meses de edad. Su aumento también se ha documentado en la displasia broncopulmonar, la exposición al tabaco, fibrosis quística y muerte súbita del lactante.

Los autores concluyen que la hiperplasia de células neuroendocrinas en las vías aéreas distales juega un importante papel en la patogénesis de la TPI, no quedando claro si éste es el mismo proceso que la bronquiolitis crónica y la bronquiolitis folicular.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de la EPI requiere, por parte del pediatra, un alto índice de sospecha. Desdichadamente, suele existir un intervalo significativo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, por lo que es frecuente el desarrollo de complicaciones. Más del 25% de los niños tienen hipertensión pulmonar en el momento de la presentación⁽²⁾ y el 35% estaban siendo tratados de asma⁽¹⁶⁾.

Las pruebas diagnósticas se plantean para valorar la extensión y gravedad de la enfermedad y para identificar los trastornos predisponentes y la EPI primaria (Tabla IV). Lo más útil es efectuar una buena historia y examen físico, unos tests diagnósticos no invasivos y dejar para el final los estudios invasivos. Con esta sistemática, en un estudio prospectivo llevado a cabo entre 1992-1994, en 51 niños con EPI, se logró un diagnóstico específico en 35 pacientes (70% de los casos)⁽¹⁷⁾. Con la anamnesis y exploración sólo se obtuvo el diagnóstico en 1 paciente; con los métodos no invasivos en 8, y con los invasivos en 26. De los 16 pacientes restantes, en 8 se pudo sugerir el diagnóstico, y en los otros 8 no se llegó a él a pesar de una evaluación sistemática exhaustiva (Tabla V).

TABLA IV. Estudios diagnósticos***Para valorar la extensión y gravedad de la enfermedad***

- Rx de tórax, TC pulmonar
- Estudios de función pulmonar: espirometría, pulsioximetría y gases sanguíneos (en reposo, durante el sueño y con el ejercicio), difusión, curva de presión-volumen, estudios en lactantes
- Electrocardiograma, ecocardiograma

Para identificar trastornos primarios que predisponen a EPI

- VIH Elisa
- Estudios de inmunidad: Igs, incluyendo IgE, tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, respuesta a inmunizaciones, subpoblaciones T y B, complemento, otros...
- Papilla de bario, pHmetría

Para identificar EPI primaria

- Anticuerpos antinucleares
- Enzima convertidora de la angiotensina
- Anticuerpos antineutrofílicos citoplásmicos
- Anticuerpos antimembrana basal glomerular
- Tests de hipersensibilidad
- Evaluación de enfermedades infecciosas: cultivos, títulos, tests cutáneos
- Cateterización cardíaca (en casos seleccionados)
- LBA y biopsia transbronquial
- Biopsia transtorácica
- Biopsia quirúrgica (toracoscópica o abierta)

Historia clínica

El comienzo de la enfermedad es a menudo insidioso, por lo que resulta difícil precisar cuándo se inician los primeros síntomas. En ocasiones, el niño está asintomático pero con hallazgos anormales en la Rx de tórax. La sintomatología es propia de una enfermedad pulmonar restrictiva y se caracteriza por:

- Tos, que suele ser seca y se detecta en el 75% de los casos.
- Intolerancia al ejercicio, que se presenta a menudo en los más mayores.
- Taquipnea, presente en la mayor parte de pacientes (75%), particularmente en lactantes, que además suelen presentar tiraje, dificultad en la alimentación y sudoración durante la ingesta.
- Fallo para medrar y pérdida de peso, que son muy frecuentes y se producen como consecuencia de la anorexia, dificultad para la alimentación e incremento del gasto energético que provoca el trabajo respiratorio.
- Hemoptisis, que puede indicar la existencia de una vasculitis o de una hemorragia pulmonar.
- Dolor torácico, en algunos niños.
- Fiebre, que puede sugerir una causa infecciosa o inflamatoria.

TABLA V. EPI, diagnóstico y muertes⁽¹⁷⁾

	Pacientes	Muertes
Diagnósticos específicos		
• Infección/no BO	10	0
• BO/adenovirus	5	0
• BO/no adenovirus	4	0
• Neumonitis por hipersensibilidad	7	1
• Enfermedad pulmonar vascular	8	5
• Neumonitis intersticial linfoide	6	0
• Neumonitis intersticial descamativa	4	4
• Neumonitis intersticial usual	2	0
• Aspiración	4	1
• Hemosiderosis	5	1
• Linfangiomatosis	4	1
• Sarcoidosis	2	0
• Enfermedad del tejido conectivo	2	0
• Infiltrados pulmonares con eosinofilia	2	0
• Miscelánea (BOOP, IBP, PAP, PM, BCG, linfoma)	6	1
Diagnósticos sugestivos		
• Neumonitis por hipersensibilidad	5	0
• Miscelánea (aspiración, sarcoidosis, EBV, LIP)	4	0
Diagnósticos no específicos		
	19	1
Total	99	15

BO: bronquiolitis obliterante; BOOP: BO con neumonía organizativa; IBP: enfermedad inflamatoria intestinal; PAP: proteinosis alveolar pulmonar; PM: microlitiasis pulmonar; BCG: granulomatosis broncocéntrica; EBV: virus Epstein-Barr; LIP: neumonitis intersticial linfocítica.

- Sibilancias, que son referidas por el 40% de los pacientes⁽¹⁶⁾.

Examen físico

Generalmente es anormal, aunque con hallazgos inespecíficos. Es habitual detectar retraso en el crecimiento, pérdida de peso, taquipnea y retracciones costales. La auscultación puede ser normal o revelar la existencia de crepitantes, comunes en la mayor parte de las EPI. Las sibilancias están

presentes en aproximadamente el 19% de los niños⁽¹⁶⁾ si son episódicas y con respuesta positiva a broncodilatadores, es más fácil que se trate de asma que de esta enfermedad. La cianosis no es frecuente y, cuando ocurre, es una manifestación tardía de enfermedad avanzada. En esta fase existe desmedro. Los dedos en palillo de tambor sugieren fibrosis avanzada del pulmón.

El examen cardiológico es, generalmente, normal excepto en las etapas de fi-

TABLA VI. Manifestaciones extrapulmonares⁽⁵⁾

Hallazgos físicos	Enfermedades asociadas
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad del tejido conectivo, neurofibromatosis, algunos síndromes de hemorragia pulmonar difusa
Cambios cutáneos	
• Eritema nodoso	Sarcoidosis; enfermedad del tejido conectivo; síndrome de Behçet, histoplasmosis; coccidioidomicosis
• Rash maculopapular	Inducido por drogas, amiloidosis, lipoidosis, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad de Gaucher
• Rash heliotropo	Dermatomiositis
• Telangiectasia	Esclerodermia
• Fenómeno de Raynaud	Fibrosis pulmonar idiopática; enfermedad del tejido conectivo (esclerodermia)
• Vasculitis cutáneas	Vasculitis sistémicas, enfermedad del tejido conectivo
• Nódulos subcutáneos	Enfermedad de von Recklinghausen, artritis reumatoide
Calcinosis	Dermatomiositis; esclerodermia
Cambios oculares	
• Uveítis	Sarcoidosis, síndrome de Behçet; espondilitis anquilopoyética
• Escleritis	Vasculitis sistémicas; LES, esclerodermia, sarcoidosis
• Queratoconjuntivitis	NIL
Agrandamiento glándula salival	Sarcoidosis, NIL
Linfoadenopatía periférica	Sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa, NIL, linfoma
Hepatoesplenomegalia	Sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, enfermedad del tejido conectivo, amiloidosis, NIL
Pericarditis	Neumonitis por irradiación, enfermedad del tejido conectivo
Miositis	Enfermedad del tejido conectivo, drogas
Debilidad muscular	Enfermedad del tejido conectivo

brofis pulmonar avanzada, en las que pueden ser evidentes los hallazgos de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

Las manifestaciones extrapulmonares pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de la enfermedad (Tabla VI). La revisión de sistemas puede revelar una

inmunodeficiencia o una enfermedad autoinmune. Una historia familiar de enfermedad crónica puede significar una forma hereditaria de EPI, incluyendo NID familiar o proteinosis alveolar pulmonar. La ausencia de proteína C surfactante (SP-C) y los niveles de SP-A y SP-B disminuidos pue-

den contribuir al daño pulmonar crónico en una EPI familiar⁽¹⁸⁾.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los exámenes de rutina no suelen ser útiles aunque pueden detectar alteraciones acompañantes (Tabla IV). Es raro que un único test de laboratorio sea diagnóstico pero puede aportar información sobre enfermedades subyacentes. Así, la anemia y reticulocitosis son vistos en la hemorragia pulmonar, la policitemia en la hipoxia crónica, la eosinofilia en las enfermedades parasitarias, hipersensibilidad y síndromes eosinofílicos, y la disminución de los neutrófilos o linfocitos puede sugerir inmunodeficiencia. En este caso debería practicarse una evaluación inmunitaria completa incluyendo anticuerpos VIH, inmunoglobulinas, poblaciones linfocitarias y estudios funcionales de los linfocitos.

Los estudios serológicos deberían plantearse si existen factores sugestivos de infección, particularmente vírica o por micoplasma. Cultivos o tests rápidos de las secreciones nasofaríngeas pueden ser diagnósticos de infección por virus, *pertussis* o *Chlamydias*.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) y niveles de complemento C₃ proveen datos para sospechar una enfermedad autoinmune. La enzima convertora de angiotensina sérica (ACE) está marcadamente elevada en la sarcoidosis. Un nivel elevado de anticuerpo citoplásmico antineutrofilico (ANCA) en pacientes con hemorragia pulmonar sugiere una vasculitis y la

elevación de los anticuerpos antimembrana basal glomerular (GBM) sugieren una enfermedad pulmonar anti-GBM. El hallazgo de ANCA (+) o de anticuerpos anti-GBM deberían promover un examen de sangre para identificar un síndrome reno-pulmonar.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Son útiles para valorar la gravedad de la enfermedad y diferenciar una enfermedad pulmonar restrictiva de una obstructiva.

- La espirometría muestra un patrón restrictivo en la mayor parte de los casos, con disminución de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y con una relación FEV₁/FVC normal⁽¹⁶⁾. En la mitad de los niños con EPI, existe limitación del flujo aéreo indicado por la reducción de FEV₁/FVC. Los lactantes, muestran una *compliance* (CRS) disminuida.
- Los volúmenes pulmonares revelan una capacidad pulmonar total (TLC) normal o disminuida y un incremento del volumen residual RV/TLC. La elevación de este cociente puede reflejar disminución relativa de la TLC o incremento real del RV (atrapamiento verdadero)⁽¹⁹⁻²¹⁾.
- La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es inferior a lo normal en términos absolutos, aunque suele corregirse cuando se ajusta al volumen pulmonar y a la hemoglobina⁽¹⁹⁻²¹⁾.

- La saturación de oxígeno es normal en la enfermedad leve, pero a medida que progresa aparece desaturación nocturna y con el ejercicio y, eventualmente, hipoxemia en reposo.
- La hipercapnia no suele detectarse hasta los últimos estadios de la enfermedad. En estos casos, la hipoxemia y los cambios estructurales en el pulmón contribuyen a incrementar la presión arterial pulmonar que puede monitorizarse por electrocardiografía o ecocardiografía. A partir de ese momento se puede aplicar una escala de gravedad que permite evaluar el pronóstico⁽¹⁷⁾.

DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

Radiografía de tórax

Es muy válida para el diagnóstico y es típicamente anormal (en todos los casos de la serie de Fan). Los infiltrados son predominantemente intersticiales (75%), mixtos (13%) o alveolares (8%)⁽¹⁶⁾. Los infiltrados intersticiales se describen como reticulares, nodulares, reticulonodulares o en panal de abeja y, aunque ninguno de ellos es específico de ninguna enfermedad concreta, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Un patrón en “vidrio deslustrado” suele reflejar una alveolitis activa, y las imágenes “en panal”, el estadio final de una fibrosis.

Tomografía axial computarizada de alta resolución

Se correlaciona muy bien con la extensión, distribución y gravedad de la en-

fermedad, y ayuda a decidir el lugar donde efectuar la biopsia. Es más útil que la Rx de tórax (63% frente al 13%, en la serie de Linch⁽²²⁾), pero no está claro si provee algún beneficio en la monitorización de la progresión de la enfermedad o de la respuesta al tratamiento. Sus hallazgos también se correlacionan con el diagnóstico biopsico de modo que el engrosamiento septal se encuentra en la linfangiomatosis o hemangiomatosis y en la microlitiasis capilar pulmonar; las opacidades en “vidrio deslustrado” en las EPIs infiltrativas como NIL, NID o neumonitis por hipersensibilidad; una hiperlucencia parcheada, con o sin bronquiectasias, en enfermedades del espacio aéreo como granulomatosis broncocéntrica o bronquiolitis obliterante; los quistes heterogéneos de pared fina y los nódulos pulmonares sólo se ven en la histiocitosis de Langerhans y los patrones consolidativos en los síndromes de aspiración, neumonía organizativa criptogenética (NOC) y vasculitis.

Gammagrafía pulmonar

Ciertos radionúclidos (específicamente Ga₆₇) se acumulan preferentemente en áreas de inflamación pulmonar activa lo que puede ayudar a localizarlas y a monitorizar la progresión de la enfermedad.

Ecocardiografía

Puede valorar la presencia de hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular derecha y permite descartar un retorno venoso pulmonar anómalo que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial ya que puede manifestarse como un distrés

respiratorio y mostrar infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax.

LAVADO BRONCOALVEOLAR

Se usa para diagnosticar infección, detectar aspiración, hemorragia o ciertos procesos específicos (enfermedad de Langerhans y proteinosis alveolar pulmonar) y estudiar los mecanismos de la enfermedad (sarcoidosis). Su utilidad en los pacientes pediátricos no está establecida, dados los escasos valores de referencia existentes para el recuento celular, la gran variabilidad evolutiva y la nula correlación con los hallazgos histológicos.

La detección de determinadas células en el lavado broncoalveolar (LBA) puede ayudar a acotar el diagnóstico diferencial, aunque generalmente no son específicas de un trastorno concreto. Entre ellas los macrófagos cargados de lípidos se detectan en las neumonías aspirativas, pero también se aprecian en las neumonías lipoides endógenas y en el embolismo graso, y los macrófagos cargados de hemosiderina se ven en la hemosiderosis pulmonar así como en las enfermedades hemorrágicas del pulmón.

BIOPSIA PULMONAR

Es el procedimiento diagnóstico más fidedigno de EPI aunque artículos recientes, en niños y adultos, han cuestionado si es necesario llevarla a cabo en todos los pacientes. No siempre logra el diagnósti-

co de la enfermedad y esto no depende del número de biopsias realizadas ni del método usado (abierta o toracoscopia). Se debería efectuar cuando los resultados de los estudios anteriores no han sido demostrativos o cuando el deterioro es rápido.

La biopsia abierta ha sido la más utilizada. Permite obtener suficiente cantidad de tejido de las áreas más idóneas para el diagnóstico, previamente seleccionadas por la TC pulmonar. El tejido debe ser fijado en insuflación, procesado por métodos estándares e interpretado por un patólogo experto en enfermedades pulmonares pediátricas⁽²³⁾.

La toracoscopia videoasistida (TVA) es el procedimiento de elección en niños por su menor morbilidad en relación con la biopsia a cielo abierto⁽²⁴⁾. En un estudio prospectivo en 30 niños con EPI, el rendimiento diagnóstico de la TVA y de la biopsia pulmonar abierta era similar (60 y 52%), pero con la TVA se reducía la duración de la cirugía, tubos de drenaje y estancia hospitalaria⁽²⁵⁾. Se ha comprobado que la realización de múltiples biopsias de distintos lóbulos no incrementaba el rendimiento diagnóstico.

La biopsia transbronquial se usa rutinariamente para detectar infección o rechazo en niños con trasplante corazón-pulmón o pulmonar. Dado el pequeño tamaño de los fibrobronoscopios pediátricos las muestras obtenidas son muy escasas y suelen precisarse varias. Es de limitado valor en niños con infiltrados difusos, excepto en la sarcoidosis. La aspiración percutánea con aguja fina bajo control de TC se ha utilizado en el diagnósti-

co de infiltrados difusos, pero su papel es incierto⁽²⁶⁾.

RECOMENDACIONES

Cualquier niño que presente taquipnea persistente, disnea, intolerancia al ejercicio, tos seca o hipoxemia debería ser evaluado en profundidad. Tras realizar una historia clínica y examen físico, se debería practicar una radiografía de tórax. La presencia de infiltrados pulmonares difusos sugestivos de EPI debería incitar a realizar tests adicionales que incluyeran (Tabla IV):

- Estudios de laboratorio: estudio inmunitario, niveles ACE, ANA, ANCA, C₃, anticuerpos anti GBM, cultivos o antígenos, estudio de neumonitis por hipersensibilidad.
- ECG, ecocardiograma.
- Estudios de función pulmonar. FVC, FEV₁, RV, TLC, DLCO, pulsioximetría.
- TC pulmonar.
- Lavado broncoalveolar.
- Biopsia pulmonar.

ESTADIOS

En el niño con EPI no se ha utilizado un sistema de estadiaje que, sin embargo, resultaría apropiado dado que el espectro de posibles diagnósticos finales es grande. En adultos se utiliza un *score* basado en hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos (*CRP scoring system*). Fan⁽²⁾ propone una escala de puntuación simple para los niños con EPI:

1. Asintomático.
2. Sintomático con saturación de la oxihemoglobina normal.
3. Sintomático con desaturaciones nocturnas (< 90%) o con el ejercicio.
4. Sintomático con desaturaciones en reposo.
5. Sintomático con hipertensión pulmonar.

Una puntuación de 5 indica mal pronóstico, con un 38% de supervivencia a los 60 meses. Un *score* de 2, 3 ó 4 indica una tasa de supervivencia del 76%. Al aplicar el modelo de azar proporcional de Cox se aprecia un 140% de incremento de riesgo de muerte con cada unidad sumada en el *score*.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

No existen recomendaciones específicas para las EPI, debiéndose aplicar los mismos principios que a cualquier paciente con enfermedad pulmonar crónica. Esto incluye una meticulosa atención al crecimiento y nutrición, vacunaciones (incluyendo la antigripal y antineumocócica), tratamiento de las infecciones secundarias y evitación del tabaquismo, tanto activo como pasivo. El tratamiento con broncodilatadores, glucocorticoides inhalados, o ambos, puede ser apropiado si se demuestra algún componente de hiperreactividad bronquial en las pruebas de función pulmonar; a pesar de ello, este tratamiento no modifica el curso clínico de la mayor parte de las EPIs. La oxigenoterapia, continua o durante el sueño, puede ser necesaria

para proveer una mejoría de los síntomas y disminuir el riesgo de progresión de la hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* relacionado con la hipoxia alveolar.

Dieta

Como en cualquier enfermedad crónica, el paciente debe recibir un número de calorías suficiente para mantener un crecimiento adecuado. Son necesarios suplementos energéticos ya que la disminución de la *compliance* incrementa el trabajo respiratorio y el consumo calórico. Los lactantes más pequeños con dificultades en su alimentación debidas a la disnea pueden requerir la colocación de una sonda de alimentación transpilórica o una gastrostomía.

Actividad

Puede estar limitada por la disnea, por lo que debe evaluarse la saturación de O₂ durante el ejercicio. Una programación monitorizada de ejercicio puede ser beneficiosa en niños mayores. Deben evitarse las situaciones que exacerben los síntomas pulmonares (altos niveles de ozono o de otros pululantes ambientales). Los pacientes con neumonía por hipersensibilidad deben evitar exponerse a las sustancias precipitantes (p. ej., pájaros, polvos orgánicos).

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

En algunas EPIs pueden utilizarse antibióticos para combatir ciertas infecciones, antiácidos o agentes procinéticos para el reflujo causante de la aspiración, medidas

de evitación de los antígenos desencadenantes en las neumonitis por hipersensibilidad, interferón alfa para la hemangiomatosis pulmonar y lavados pulmonares totales en los niños mayores con proteinosis alveolar⁽²⁷⁾. Una alternativa a este tratamiento puede ser el factor estimulador de las colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) que se requiere en la homeostasis normal del surfactante⁽²⁸⁾.

Se han utilizado múltiples fármacos para tratar las diferentes formas de EPI, pero ningún régimen terapéutico ha sido sometido a ensayos aleatorizados y controlados en la población pediátrica. Entre las estrategias terapéuticas existentes se incluye la administración de antiinflamatorios (p. ej., corticosteroides, agentes citotóxicos, inmunosupresores), inhibidores de la síntesis del colágeno, agentes antifibrinolíticos, antioxidantes, e inhibidores de citocinas que han sido revisados en el consenso de la ATS⁽²⁹⁾.

Terapia farmacológica

Los glucocorticoides son el tratamiento más utilizado en las EPI, a pesar de la escasa evidencia de su eficacia. La base teórica para su uso es la asunción de que el remodelamiento pulmonar es, en gran parte, resultado de una inflamación persistente. La respuesta a este tratamiento es un buen indicador pronóstico y se manifiesta por una disminución en la gravedad de los síntomas, mejoría de la oxigenación, de la tolerancia al ejercicio y de los tests de función pulmonar. En adultos existen patrones histopatológicos específicos relacionados con el grado de respuesta a los

corticoides, pero esto no ha sido verificado en los niños. En una serie de 48 niños, 30 recibieron glucocorticoides y el 40% respondieron positivamente⁽²²⁾. Tras la finalización del tratamiento, 42 niños pudieron ser seguidos, durante al menos un año, para valorar la reaparición de la enfermedad. De ellos, 22 mejoraron, 12 no experimentaron cambios, 4 empeoraron y 6 murieron.

Aunque se trata de una recomendación no basada en ensayos clínicos, los glucocorticoides pueden ser administrados diariamente: prednisona, o corticoide equivalente, a 1-2 mg/kg/día vo, durante al menos 6-8 semanas, no excediendo los 60-80 mg/día y reduciéndolos después progresivamente de acuerdo con la respuesta clínica y funcional, o en pulsos de altas dosis de prednisona (30 mg/kg/día durante tres días) que pueden ser igual o más efectivos con menores efectos secundarios.

Cuando los glucocorticoides fallan o dan lugar a efectos secundarios significativos, pueden utilizarse agentes inmunosupresores, aunque su eficacia es incierta. En estas circunstancias se incluye una segunda droga y se inicia entonces el destete corticoide. La hidroxycicloroquina (10 mg/kg/día) es la más frecuentemente utilizada y se piensa que es efectiva en la NID, NIL, neumonitis no específica y hem siderosis pulmonar⁽⁶⁾. En muchos casos tiene un efecto ahorrador de corticoides. La toxicidad retiniana, aunque rara, es una seria complicación.

Algunos clínicos usan ciclofosfamida o azatioprina en lugar de hidroxycicloroquina. También se ha utilizado metotre-

xato, ciclosporina y altas dosis de gammaglobulina.

Trasplante pulmonar

Es una opción para los niños con enfermedad grave y progresiva, que no responden al tratamiento. La supervivencia es similar a la lograda con otras indicaciones (50% a los 5 años). Sin embargo, la mortalidad para la bronquiolitis obliterante tras trasplante de corazón y pulmón es mayor en los niños que en los adultos (38 frente al 17%)⁽³⁰⁾. La recurrencia de la EPI primaria en los pulmones trasplantados de niños no ha sido comunicada.

PRONÓSTICO

Depende de la enfermedad subyacente, de tal modo que mientras los lactantes con TPI generalmente evolucionan bien, aunque puedan permanecer sintomáticos durante años, los pacientes con fibrosis extensa e hipertensión pulmonar tienen mal pronóstico. La mortalidad media se estima en un 12-15% en niños con EPI. La NID y los trastornos vasculares pulmonares tienen mucho peor pronóstico. Se han aportado tasas de mortalidad del 90% en lactantes, menores de 1 año, aunque en otros se observa mejor supervivencia con tratamiento conservador. La EPI familiar manifestada en la infancia va asociada a una muy alta mortalidad.

Un estudio llevado a cabo en Denver, Colorado⁽²⁾, durante un período de 15 años para valorar la evolución de 99 niños con EPI crónica debida a una variedad de tras-

tornos, como infección, bronquiolitis obliterante, neumonitis por hipersensibilidad o enfermedad vascular pulmonar, detectó 15 muertes. La posibilidad de supervivencia tras el inicio de los síntomas fue del 83% a los 24 meses, del 72% a los 48 y del 64% a los 60 meses. Ninguno de los factores clínicos consignados en la evaluación inicial (duración previa de los síntomas,

peso inferior al percentil 3, crepitantes, dedos en palillo de tambor o historia familiar de EPI) iba asociado a disminución de la supervivencia. Sin embargo, una alta puntuación en la gravedad del *score* de evaluación, basado en la presencia de hipoxemia y de hipertensión pulmonar, iba asociado de forma significativa a una disminución de la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fan LL, Langston C. Pediatric interstitial lung disease Children are not small adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1466-7.
1. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 939-42.
2. Barbato A, Panizzolo C, Cracco A, de Blic J, Dinwiddie R, Zach M. Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach. *Eur Respir J* 2000; 16: 509-13.
3. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic Interstitial Pneumonitis in children: A national Survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 23-9.
4. Fan LL. Pediatric interstitial lung disease. En: *Interstitial lung disease*. 3rd ed. Schwarz MI, King TE, editores. St Louis: Mosby Year Book; 1998.
5. Liñán S. Neumonitis por hipersensibilidad. Alveolitis alérgica extrínseca. *An Esp Pediatr* 2002; Supl 2: 46-53.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
7. Tal A, Maor E, Bar-Ziv J, Gorodischer R. Fatal desquamative interstitial pneumonia in three infants' siblings. *J Pediatr* 1984; 104: 873-6.
8. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406-10.
9. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 573-9.
10. Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 439-47.
11. Schroeder SA, Shannon DC, Mark EJ. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. *Chest* 1992; 101: 1065-9.
12. Deterding RR, Fan LL, Morton R, Hay TC, Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI) – A new entity. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32 (Suppl 23): 72-3.
13. Hull J, Chow CW, Robertson CF. Chronic idiopathic bronchiolitis of infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77: 512-5.

14. Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, Lapey A, Shannon DC. Follicular bronchitis in the pediatric population. *Chest* 1003; 104: 1183-6.
15. Fan LL, Mullen AL, Brugman SM, Inscore SC, Parks DP, White CW. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr* 1992; 121: 867-72.
16. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998; 101: 82-5.
17. Amin RS, Wert SE, Baughman RP, Tomaszefski JF Jr, Nogee LM, Brody AS, et al. Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. *J Pediatr* 2001; 139: 85-92.
18. Gaultier C, Chaussain M, Boule M, Buvry A, Allaire Y, Perret L, Girard F. Lung function in interstitial lung diseases in children. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1980; 16: 57-66.
19. Zapletal A, Houstek J, Samanek M, Copova M, Paul T. Lung function in children and adolescents with idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 154-66.
20. Steinkamp G, Muller KM, Schirg E, von der Hardt H. Fibrosing alveolitis in childhood. A long-term follow-up. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 823-31.
21. Lynch DA, Hay T, Newell JD Jr, Divgi VD, Fan LL. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 713-8.
22. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-96.
23. Rothenberg SS, Wagner JS, Chang JH, Fan LL. The safety and efficacy of thoracoscopic lung biopsy for diagnosis and treatment in infants and children. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 100-3; discussion 103-4.
24. Fan LL, Kozinetz CA, Wojtczak HA, Chatfield BA, Cohen AH, Rothenberg SS. The diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997; 131: 565-9.
25. Spencer DA, Alton HM, Raafat F, Weller PH. Combined percutaneous lung biopsy and high-resolution computed tomography in the diagnosis and management of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 111-6.
26. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL. Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989; 320: 1197-2000.
27. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-31.
28. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and Treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
29. Scott JP, Whitehead B, de Leval M, Helms P, Smyth RL, Higenbottam TW, Wallwork J. Paediatric incidence of acute rejection and obliterative bronchiolitis: a comparison with adults. *Transpl Int* 1994; 7 (Suppl 1): S404-6.