



# Respiratorio

## Puntos clave

El asma es una enfermedad que se caracteriza por inflamación de las vías aéreas, la presencia de obstrucción bronquial reversible y una hiperrespuesta de estas vías aéreas a gran variedad de estímulos.

Los linfocitos actúan como coordinadores del proceso inflamatorio, en el que también intervienen otras células (eosinófilos, mastocitos, macrófagos y neutrófilos) que, al ser activadas, liberarán una serie de mediadores inflamatorios que favorecerán la broncoconstricción.

La característica fisiopatológica más importante del asma es la obstrucción bronquial, que condicionará una limitación al flujo aéreo, de donde derivan tanto los síntomas clínicos como los hallazgos funcionales.

El diagnóstico de asma se basará en la clínica (episodios recidivantes de tos, sibilancias y dificultad respiratoria) y en la demostración de una obstrucción reversible al flujo aéreo que se realizará mediante espirometría y prueba broncodilatadora. Los parámetros más útiles son el flujo espiratorio forzado en el primer segundo, la capacidad vital forzada y el flujo espiratorio máximo.

En los niños no colaboradores, en general menores de 6 años, el diagnóstico de asma será clínico y por exclusión.

La gravedad del asma se clasificará teniendo en cuenta la intensidad y frecuencia de los síntomas clínicos y las alteraciones de la función pulmonar.

## Asma: etiopatogenia, clasificación y diagnóstico

MARTÍN NAVARRO, GUADALUPE PÉREZ Y MARÍA DEL MAR ROMERO

Sección de Neumología Infantil. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.  
mnavarro1@us.es; vallspez@arquimed.es; jbmellado@mixmail.com

El asma constituye la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Aunque se conocen bien las manifestaciones clínicas y el curso natural de la enfermedad, no se conoce exactamente la causa de su aparición en un individuo concreto. Se sabe que existe una predisposición genética, en la que influye una serie de factores ambientales que pondrán en marcha un complejo proceso inflamatorio en el que intervienen gran número de células y mediadores. El remodelado de la vía aérea contribuye tanto al desarrollo como a la evolución de la inflamación.

El diagnóstico del asma se basará en la clínica y en la demostración de una obstrucción reversible al flujo aéreo, por lo que será fundamental, por una parte, la realización de una historia clínica completa y, por otra, efectuar una espirometría forzada y un test de broncodilatación para demostrar la obstrucción reversible al flujo aéreo. En los niños menores de 6 años y no colaboradores, el diagnóstico será clínico y por exclusión.

### Etiopatogenia

Desde el punto de vista fisiopatológico el asma se caracteriza por la inflamación de las vías aéreas, la hiperrespuesta de éstas a una gran variedad de estímulos y la obstrucción bronquial reversible. La definición más aceptada actualmente es la que propone la Global Initiative for Asthma (GINA), según la cual “el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la que intervienen numerosas células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos T. La inflamación crónica produce un aumento de la hiperrespuesta bronquial que provoca episo-

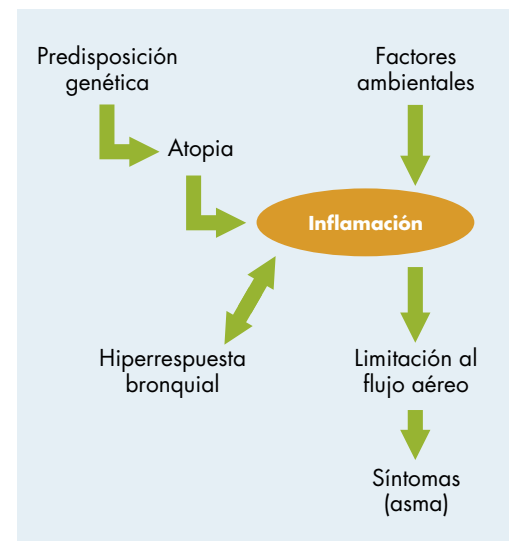


Figura 1. Patogenia del asma.

dios recurrentes de sibilancias, opresión torácica, dificultad respiratoria 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”<sup>1</sup>.

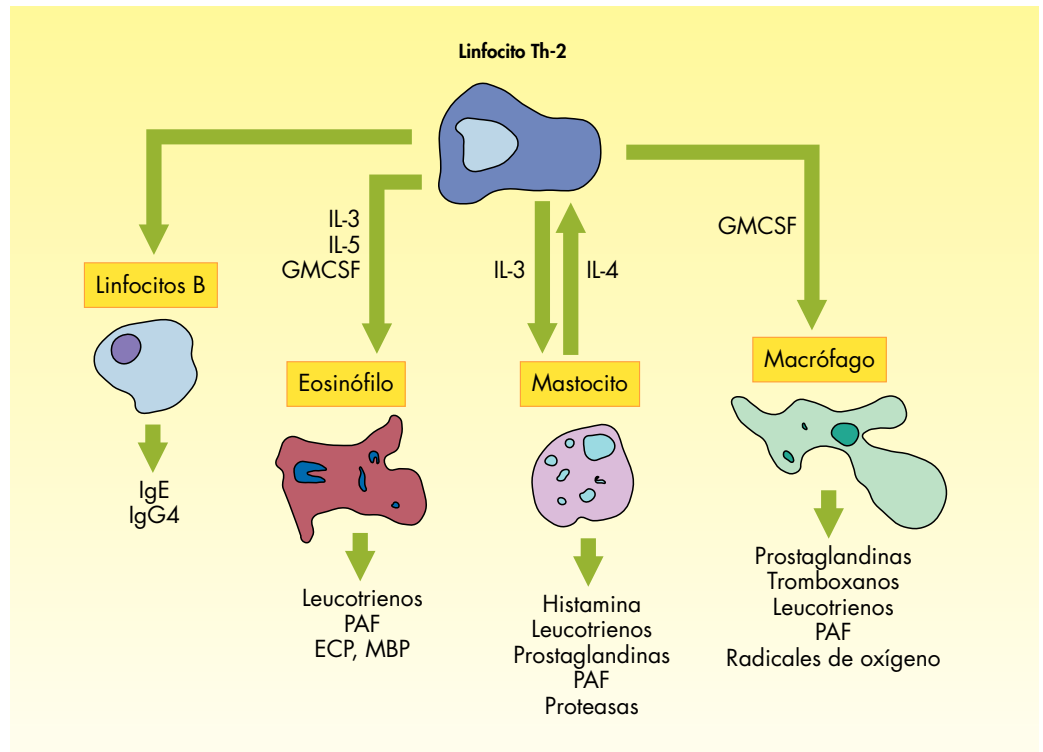
A pesar de conocer bastante bien las manifestaciones clínicas, la epidemiología y el curso natural del asma, no sabemos exactamente la causa exacta de su aparición en un paciente concreto. No se conoce bien la secuencia temporal de los fenómenos que intervienen en su aparición, aunque parece existir una predisposición genética para responder a una serie de estímulos externos o factores ambientales que probablemente tienen que actuar a una edad temprana para que el niño desarrolle el asma. El efecto genético estimado sobre la aparición del asma en gemelos es de entre el 35 y el 70%<sup>2,3</sup> (fig. 1).

## Lectura rápida

### Definición

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la que intervienen numerosas células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos T.

La inflamación crónica produce un aumento de la hiperrespuesta bronquial que provoca episodios recurrentes de sibilancias, opresión torácica, dificultad respiratoria y tos. Estos episodios van asociados generalmente a una obstrucción generalizada pero variable al flujo aéreo, que es reversible espontáneamente o con tratamiento.



**Figura 2.** Células y marcadores implicados en el proceso inflamatorio del asma.

PAF: factor activador de plaquetas; ECP: proteína catiónica eosinofílica; MBP: proteína básica mayor; GMCSF: factor activador de colonias de macrófagos y linfocitos; Th: T helper; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina.

## Inflamación bronquial

En los últimos años se ha podido confirmar que la inflamación es la base fisiopatológica celular y molecular del asma, y no sólo existe en el asma grave o en las crisis, como se creía inicialmente. Gracias al desarrollo de las técnicas de fibrobroncoscopia (lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial, etc.), se han podido realizar estudios en pacientes con asma leve y se ha comprobado que la inflamación se mantiene en los períodos asintomáticos durante largo tiempo, incluso en los casos de asma leve, y desde el inicio de la enfermedad<sup>4,5</sup>. En la inflamación asmática existe una infiltración celular en la que participan especialmente linfocitos, mastocitos y otras células, entre ellas los eosinófilos, que no suelen encontrarse en otros procesos inflamatorios.

La reacción asmática es muy compleja, si bien el primer paso tras la estimulación antigénica (factores ambientales, infecciones víricas, etc.), en un paciente genéticamente predispuesto, será el reclutamiento de mastocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos desde la circulación hacia la luz bronquial, gracias a una serie de moléculas, como las células de adhesión y ciertas citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que facilitan la activación de dichas células; éstas liberarán o sintetizarán una serie de me-

diadores que son los responsables de los efectos inflamatorios<sup>6</sup> (fig. 2).

### Linfocitos T

Los linfocitos actúan en el asma como coordinadores del proceso inflamatorio. Se activan en respuesta a la estimulación antigénica o tras una infección respiratoria.

Según los marcadores de superficie, los linfocitos T se dividen en 2 grupos<sup>7,8</sup>: a) CD4+ o linfocitos T helper (Th), y b) CD8+ o linfocitos T citotóxicos. Según el perfil de citocinas que producen, los CD4 se subdividirán a su vez en: a) Th1, con producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) e interleucina 2 (IL-2), y b) Th2, con producción de IL importantes en la reacción alérgica, como la IL-4 e IL-5.

Los linfocitos Th1 producen fundamentalmente IFN- $\gamma$  e IL-2, que inhiben la activación de linfocitos B y la síntesis de inmunoglobulina (Ig) E, mientras que las IL producidas por los Th2 favorecen la respuesta alérgica; la IL-4, además, induce la diferenciación de los linfocitos B hacia la síntesis de IgE y a los linfocitos T a diferenciarse en Th2. La IL-5 estimula la diferenciación de los eosinófilos en la médula ósea y su liberación al torrente sanguíneo<sup>9</sup>. En los pacientes asmáticos parece existir un desequilibrio a favor de los Th2 que hará que los linfocitos B produzcan IgE específica frente a los alérgenos, característica de la respuesta in-

munológica atópica. Aunque la elevación de IgE en el suero no siempre está asociada con el asma, parece demostrada la asociación entre su elevación y la existencia de hiperrespuesta bronquial y/o asma, incluso cuando no puedan demostrarse los rasgos atópicos<sup>10</sup>.

La razón del predominio de los Th2 en el asma no se conoce con exactitud, aunque hay diversas teorías al respecto. La más comentada en los últimos años es la denominada "teoría de la higiene", según la cual el estilo de vida occidental o de los países desarrollados habría condicionado una gran disminución de las infecciones en etapas tempranas de la vida, con lo que se frenaría la producción de IFN- $\gamma$  y la respuesta Th1, lo cual facilitaría el desarrollo de la vía Th2. Esta teoría apunta a que las infecciones tempranas protegerían contra el desarrollo de enfermedades alérgicas. De hecho, se ha observado que la respuesta Th1 está especialmente disminuida en niños con antecedentes de alergia o en los que se produce sensibilización alérgica posterior<sup>11</sup>. De todas formas, tanto los asmáticos alérgicos como aquellos en los que no existe alergia parecen tener un mecanismo inmunológico similar con perfil Th2, y el tipo de células que participan en el proceso inflamatorio son muy similares<sup>12</sup>.

#### *Macrófagos*

Los macrófagos actúan como células presentadoras de antígeno y producen IL-1, necesaria para la diferenciación y proliferación de los linfocitos T. Segregan una serie de sustancias que actúan en los procesos de lesión y reparación tisulares, sintetizan y segregan plasminógeno y un grupo de proteinasas que pueden degradar la elastina. También se relacionan con los fenómenos de remodelación de la vía aérea a través de la secreción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, del factor de crecimiento de fibroblastos y otros<sup>13</sup>.

#### *Mastocitos*

Estas células se encuentran en las vías aéreas de los pacientes asmáticos en una proporción mucho mayor que en las vías aéreas de personas sanas. Son las únicas células capaces de reaccionar con los alérgenos a través de sus receptores de alta afinidad para la IgE presentes en su membrana. Una vez sintetizada y liberada la IgE por los linfocitos B, ésta se une a sus receptores de la membrana celular de los mastocitos y, cuando interacciona con los antígenos inhalados, produce su activación; el mastocito activado libera una serie de mediadores como la histamina y la triptasa, contenidos en los gránulos de su citoplasma.

Los mastocitos también contribuyen a mantener la inflamación mediante la síntesis de nue-

vos mediadores proinflamatorios a partir del metabolismo del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos), capaces de producir broncoconstricción y alteraciones en la permeabilidad vascular<sup>14</sup> como veremos más adelante.

Además de los alérgenos, otros estímulos, tales como el ejercicio, la aspirina, el aire frío, etc., pueden dar lugar a la desgranulación de los mastocitos y producir los mismos efectos.

En los últimos años se ha comprobado que la infiltración del músculo liso bronquial por mastocitos es una característica típica del asma, relacionada a su vez con la alteración de la función pulmonar<sup>15</sup>.

#### *Eosinófilos*

Estas células, que cumplen un papel importante en el asma, actúan en la segunda fase de la reacción alérgica inflamatoria (fase II o tardía). Desde la médula ósea pasan a la sangre periférica una vez maduros, y desde aquí, tras un complejo proceso, migran hasta los tejidos, incluida la mucosa bronquial, donde liberan potentes mediadores citotóxicos capaces de dañar la propia mucosa de la vía aérea: proteína catiónica eosinofílica, proteína básica mayor, etc. Los eosinófilos también desencadenarán la síntesis de leucotrienos, como el C<sub>4</sub>, prostaglandinas, tromboxanos, citocinas y factor activador de plaquetas, todos ellos capaces de provocar broncoconstricción y edema, y a su vez mediadores de la maduración y el transporte de los propios eosinófilos y de otras células inflamatorias<sup>16</sup>.

Los linfocitos Th2 actúan como reguladores de la activación y supervivencia de los eosinófilos a través de las IL (IL-3 e IL-5). En un estudio reciente, el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL-5 redujo a valores indetectables los eosinófilos en sangre y en esputo, pero no tuvo efecto sobre la reacción alérgica temprana y tardía, y tampoco sobre la hiperrespuesta bronquial<sup>17</sup>, lo que lleva a poner en duda el papel que hasta ahora se ha asignado al eosinófilo en la patogenia del asma.

#### *Otras células y mediadores proinflamatorios*

La presencia de neutrófilos en la mucosa bronquial de los pacientes con asma crónica grave durante las exacerbaciones bruscas por virus ha permitido demostrar la implicación de estas células en el proceso inflamatorio asmático<sup>18</sup>. Por otra parte, los neutrófilos liberan también enzimas preformadas y compuestos citotóxicos que contribuyen a la obstrucción bronquial, a la lesión epitelial y al remodelado de la vía aérea. Los neutrófilos, en colaboración con las células endoteliales, pueden producir cisteinil-leucotrienos, que pueden favorecer las alteraciones vasculares descritas en la respuesta inflamatoria.

## Lectura rápida



### Etiopatogenia

En la inflamación asmática hay una infiltración celular en la que participan numerosas células, especialmente linfocitos, mastocitos, eosinófilos y macrófagos. Los linfocitos T actúan como coordinadores del proceso inflamatorio.

Generalmente los linfocitos CD4 se diferencian hacia linfocitos T *helper* 1 o 2 según el perfil de citocinas que produzcan. En el asma, debido a una predisposición genética y a una serie de estímulos antigénicos (factores ambientales, infecciones víricas, ejercicio físico, etc.), las células T indiferenciadas se activan induciendo la diferenciación hacia el fenotipo T *helper* 2, con la consiguiente liberación de interleucinas 4 y 5. Estas interleucinas estimulan a su vez la síntesis de inmunoglobulina E y la infiltración de eosinófilos, lo que favorece la respuesta alérgica.



## Lectura rápida



Las células inflamatorias, una vez activadas, liberarán una serie de mediadores como histamina, factor activador de plaquetas y metabolitos del ácido araquidónico (tromboxano, leucotrienos, prostaciclina) que favorecerán la broncoconstricción.

El término “remodelado” hace referencia a los cambios estructurales que pueden aparecer como consecuencia de la lesión epitelial recurrente de la vía aérea y de intentos sucesivos de reparación; estas alteraciones estructurales provocarán rigidez y engrosamiento de esta vía.

La inflamación, el remodelado y la alteración en el control neural de la vía aérea son responsables tanto de las exacerbaciones recurrentes como de la obstrucción bronquial más permanente.



Las plaquetas actúan liberando factor activador de plaquetas (colabora en la fase tardía de la inflamación), así como otros metabolitos del ácido araquidónico (tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos) que provocan broncoconstricción y vasoconstricción, aumento de la secreción de moco y proliferación de la musculatura lisa bronquial.

La inhalación del antígeno o el agente desencadenante de la reacción asmática induce la activación de mastocitos y macrófagos, con la consiguiente liberación de mediadores proinflamatorios, entre ellos citocinas, leucotrienos, histamina, etc. Los mediadores y las células, actuando conjuntamente, serán los responsables de las alteraciones fisiopatológicas del asma. Los mediadores con mayor actividad biológica son la histamina, el factor activador de plaquetas y los derivados del ácido araquidónico. La histamina se libera en la fase inmediata de la reacción alérgica y provoca broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular. Es sintetizada sobre todo por el mastocito. Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico (eicosanoides) presentes en la membrana de las células son potentes mediadores en la reacción inflamatoria alérgica.

Tras la estimulación de los receptores específicos de la membrana celular se produce la activación de la fosfolipasa  $A_2$ , que actuará sobre los fosfolípidos de membrana produciendo ácido araquidónico libre. El ácido araquidónico puede seguir la “vía metabólica de la ciclooxigenasa” y producir prostaglandinas tanto broncoconstrictoras como broncodilatadoras, tromboxano y prostaciclina, o bien la “vía metabólica de la lipooxigenasa”, con lo que da lugar a los leucotrienos ( $A_4$ ) y a los ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE).

Normalmente, en el pulmón el metabolismo de las prostaglandinas se mantiene en equilibrio entre los metabolitos broncoconstrictores (prostaglandina  $D_2$  y tromboxano  $A_2$ ) y los broncodilatadores (prostaglandina  $E_2$  y prostaciclina). La acción de los leucotrienos parece ser exclusivamente inflamatoria. El leucotrieno  $A_4$  se metaboliza, dependiendo de la enzima presente en cada célula, a otros leucotrienos ( $B_4$ ,  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$ ). El  $B_4$  induce la quimiotaxis de los neutrófilos y los eosinófilos, la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales y la agregación y activación de los neutrófilos con la liberación de sus enzimas. También provoca aumento de la secreción de moco y de la permeabilidad vascular, con el consiguiente edema. Los leucotrienos  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$  son potentes broncoconstrictores, están sintetizados por mastocitos y eosinófilos, y constituyen lo que antes se denominaba “sustancia lenta de la anafilaxia”<sup>19</sup>.

El 15-HETE, cuya síntesis es estimulada por la IL-4 (linfocitos Th2) e inhibida por el IFN- $\gamma$  (linfocitos Th1), es un activador de la secreción mucosa y de la quimiotaxis de mastocitos, neutrófilos y eosinófilos.

### Control neurológico de las vías aéreas (sistema nervioso autónomo)

Las vías aéreas están inervadas por un complejo sistema con acción adrenérgica, colinérgica y no adrenérgica/no colinérgica. La liberación de acetilcolina por las fibras posganglionares que inervan el músculo liso causa la contracción de éste. Otras fibras contienen otros neurotransmisores, como el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico, que ocasionan relajación de dicho músculo y regulan la secreción mucosa, el flujo sanguíneo y la función de las células epiteliales. El equilibrio en el funcionamiento de estos componentes parece tener importancia en la presencia e intensidad de la hiperrespuesta bronquial.

Además de los neurotransmisores clásicos, hay también neuropéptidos y neuroreguladores, como la sustancia P, la neurocinina A, el factor de crecimiento epitelial y otros, que parecen tener también un papel importante en la hiperrespuesta bronquial<sup>20</sup>.

Una serie de estímulos, como el aire frío, la niebla o el polvo, actúan sobre los receptores nerviosos de la vía aérea y provocan broncoconstricción en todos los individuos, pero en los asmáticos esta broncoconstricción aparecerá con un estímulo menor y la respuesta será mayor que en individuos no asmáticos. Se cree, pues, que el aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo parasimpático es uno de los posibles mecanismos de la hiperrespuesta de la vía aérea en los asmáticos.

## Mecanismos fisiopatológicos

La limitación al flujo aéreo es la característica funcional más importante en el asma, y es debida a una serie de procesos que analizaremos a continuación.

### Obstrucción bronquial

La obstrucción de las vías respiratorias se produce por distintas causas y mecanismos:

1. Contracción del músculo liso bronquial, producida como consecuencia de la liberación de mediadores por las células inflamatorias (histamina, prostaglandinas  $D_2$ , leucotrienos, etc.), de neuropéptidos a partir de los nervios aferentes locales y de acetilcolina a través de los nervios eferentes posganglionares.

2. Engrosamiento de la pared bronquial secundario al edema e infiltración celular.
3. Ocupación de la luz bronquial por acumulación de moco y restos de la descamación de la mucosa dañada por la acción de las células activadas y sus mediadores.

Esta disminución del calibre bronquial va a afectar a toda la vía aérea, sobre todo a la de pequeño calibre<sup>21</sup>.

La limitación al flujo aéreo en los episodios agudos de asma condiciona un aumento de la resistencia de la vía aérea, con dificultad para expeler el aire, lo cual provoca una hiperinsuflación pulmonar por aumento del volumen residual. Los cambios en la resistencia al flujo aéreo serán difusos pero no uniformes en todo el árbol bronquial, por lo que el aire inspirado tendrá una distribución irregular, con mayor flujo en las zonas de menor resistencia. Por otra parte, la hiperinsuflación también afectará a la circulación pulmonar disminuyendo la perfusión alveolar por aumento de la presión pleural e intraalveolar. Existirá pues una alteración en la relación ventilación/perfusión que tendrá como resultado, si se perpetúa, la hipoxia, la hipercapnia y el consiguiente fallo respiratorio.

Estos cambios funcionales son los responsables de los síntomas típicos del asma, sobre todo retracción torácica, sibilancias y disnea. La tos está provocada probablemente por la estimulación de las terminaciones nerviosas de la mucosa bronquial por los mediadores de la inflamación y/o por estímulos externos como el aire frío, la polución ambiental, algunos alérgenos, etc. La tos recurrente puede ser el único síntoma del asma, sobre todo en el niño (“tos como equivalente asmático”)<sup>22</sup>.

### Hiperrespuesta bronquial

La hiperrespuesta bronquial es una característica asociada a la definición de asma<sup>1</sup> y consiste básicamente en una respuesta exagerada del árbol bronquial frente a diversos estímulos. Los mecanismos productores de esta hiperrespuesta no se conocen bien, pero pueden estar relacionados con alteración de la conducta del músculo liso secundaria a cambios en su contractilidad o en su fenotipo, y posiblemente a cambios inflamatorios de la pared bronquial<sup>23</sup>. En la práctica clínica, la forma de medir la hiperrespuesta bronquial es mediante la realización de pruebas de provocación con agentes directos como la metacolina, la histamina o el carbacol que estimulan directamente la vía aérea, o utilizando otros agentes indirectos, como el aire frío, el ejercicio físico, el suero salino hipertónico o la adenosina<sup>24</sup>. Estos últimos no actúan directamente sobre el músculo liso, sino que provocan la liberación de mediadores por

parte de los mastocitos, de las terminaciones nerviosas o de otras células de la mucosa bronquial. Esto tiene una ventaja importante, ya que este mecanismo es similar al que ocurre en la clínica diaria.

Por otra parte, debido a la disposición del músculo liso bronquial en la vía aérea (como 2 espirales opuestas), cuando se contrae el músculo no sólo se reduce el calibre de aquélla, sino también su longitud. Asimismo se han descrito alteraciones en las características funcionales del músculo liso, como un aumento en la velocidad máxima de acortamiento, que podría explicar en parte el aumento de la reactividad bronquial<sup>25</sup>.

### Hipersecreción de moco

El aumento de la secreción de moco es otra de las características del asma. Hasta un 30% de los pacientes la refieren a diario y un 70% como un síntoma importante durante las crisis<sup>14</sup>. La producción de moco en el asma es debida a los cambios anatomopatológicos (metaplasia e hiperplasia) de las células caliciformes y de las glándulas submucosas de la vía aérea, hallazgos que se encuentran siempre en las vías respiratorias de los asmáticos y que participan en la “remodelación” de la mucosa, característica del asma crónica grave.

La obstrucción de la vía aérea por tapones de moco es un hallazgo común en los pacientes fallecidos por asma grave, y probablemente dichos tapones también sean la causa de la persistencia de la obstrucción bronquial a pesar del tratamiento con broncodilatadores en las crisis graves.

Las secreciones bronquiales de los asmáticos no sólo son más abundantes que en los sujetos sanos, sino que también difieren en la calidad (son más viscosas). La excesiva producción de mucina, la acumulación de albúmina extravasada de la microvasculatura bronquial, las proteínas básicas del eosinófilo y el ADN de la lisis de las células inflamatorias contribuyen a la anormal cantidad y viscosidad del moco bronquial.

## Remodelado de la vía aérea

El término “remodelado” hace referencia a la alteración de tamaño, masa o número de los componentes estructurales de un tejido que aparece durante el crecimiento o en respuesta a una lesión o inflamación. En el caso del asma, este término hace referencia a los cambios estructurales que pueden aparecer como consecuencia de la lesión epitelial recurrente de la vía aérea y de los intentos sucesivos de repara-

## Lectura rápida



### Mecanismos fisiopatológicos

La limitación al flujo aéreo es la característica funcional más importante en el asma y es secundaria a los siguientes procesos fisiopatológicos:

1. Obstrucción bronquial. Está provocada a su vez por la contracción del músculo liso, el engrosamiento de la pared bronquial y la ocupación de la luz bronquial por moco y restos de la descamación de la mucosa dañada.

2. Hiperrespuesta bronquial. Consiste en una respuesta exagerada del árbol bronquial ante diversos estímulos. Los mecanismos productores de esta respuesta parecen estar relacionados con alteración de la conducta del músculo liso y con cambios inflamatorios de la pared bronquial.

3. Hipersecreción de moco. Es debida a cambios anatomopatológicos (metaplasia e hiperplasia) de las células caliciformes y de las glándulas submucosas de la vía aérea secundarios a la acción de los mediadores liberados en la cascada inflamatoria.



## Lectura rápida



### Exacerbaciones

Las exacerbaciones o crisis de asma son un rasgo característico de la enfermedad. Estos episodios suelen estar desencadenados por determinados factores que actúan provocando broncoconstricción como son el aire frío y el ejercicio, o bien actúan sobre la inflamación como alérgenos, infecciones víricas, etc.

El ejercicio físico es el desencadenante más frecuente de episodios recortados de síntomas asmáticos en los niños.

Otros factores asociados al desencadenamiento de asma son la contaminación, el tabaquismo, el reflujo gastroesofágico y la ingesta de algunos medicamentos.



ción; estos cambios incluyen lesión 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. También se produce un depósito de colágeno y fibronectina en la lámina *reticularis*, que sólo se ha descrito en el asma, lo que induce a pensar que es una anomalía fundamental en la patogenia de la enfermedad. El conjunto de estas alteraciones estructurales de la vía aérea explica su tendencia al engrosamiento y rigidez.

Antes se creía que el remodelado aparecía como consecuencia de la inflamación, pero recientemente se ha señalado que puede ser independiente de la inflamación e incluso ser un acontecimiento primario en la historia natural del asma que contribuiría por sí mismo al desarrollo y la persistencia de la inflamación de la vía aérea<sup>26</sup>.

El remodelado de la vía aérea podría explicar el hecho de que en algunos asmáticos persista cierto grado de obstrucción "residual" tras el tratamiento con corticoides.

## Exacerbaciones: factores desencadenantes

Las exacerbaciones o crisis de asma son un rasgo característico de la enfermedad. Estos episodios suelen estar desencadenados por determinados factores que actúan provocando broncoconstricción, como son el aire frío y el ejercicio, o bien actúan sobre la inflamación (alérgenos, infecciones víricas, etc.).

Las infecciones respiratorias víricas constituyen un importante factor desencadenante en los niños, aunque también pueden actuar a otras edades. En un alto porcentaje de casos, las crisis asmáticas en niños se acompañan de infección respiratoria de las vías aéreas superiores. Los rinovirus son los más frecuentemente implicados, seguidos del virus respiratorio sincitial y el virus de la gripe<sup>27</sup>. Recientemente se ha descrito un nuevo agente vírico, desconocido hasta ahora, *Metapneumovirus*, que, aunque afecta a personas de todas las edades, es más virulento en lactantes y niños pequeños<sup>28,29</sup>. El papel de las infecciones víricas como desencadenantes del asma no parece plantear dudas; sin embargo, la relación entre las infecciones en la infancia temprana y el riesgo de desarrollar asma posteriormente sigue siendo motivo de estudio<sup>30</sup>.

La exposición a pequeñas cantidades de alérgenos puede precipitar una crisis en sujetos ya previamente sensibilizados<sup>31</sup>. Los alérgenos que con más frecuencia se asocian al asma en niños

son: ácaros, cucarachas, pólenes (árboles, gramíneas, malezas), hongos (*Alternaria* y *Cladosporium*) y epitelio de animales (gato, perro, caballo, etc.). En relación con este tema, estudios recientes han comprobado que la exposición a alérgenos es fundamental para la sensibilización alérgica, pero no para el desarrollo del asma<sup>32</sup>.

El ejercicio físico es el desencadenante más frecuente de episodios recortados de síntomas asmáticos en los niños. Se piensa que actúa aumentando la osmolaridad periepitelial secundaria al enfriamiento y desecación de la vía aérea que se produce por la hiperventilación debida al esfuerzo. El efecto es más intenso si se respira aire frío y seco. Las expresiones extremas de emoción, como el llanto o la risa, pueden provocar hiperventilación, y por el mismo mecanismo indirecto que el ejercicio pueden desencadenar una crisis de broncospasmo.

Otros factores se han asociado en mayor o menor medida al desencadenamiento de síntomas asmáticos, entre ellos la contaminación ambiental, el tabaquismo, el reflujo gastroesofágico, algunos medicamentos (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos), etc.

## Diagnóstico del asma bronquial

Las características clínicas del asma incluyen tos, dificultad respiratoria, sibilancias y dolor/opresión torácicos. Estos síntomas suelen presentarse de forma recurrente y tienen un carácter variable en el tiempo y en el espacio:

– *Tos*. Es el síntoma más frecuente, aunque tiene una especificidad muy baja ya que muchos otros procesos pueden cursar con tos<sup>33</sup>. Suele ser seca, aunque en ocasiones es productiva y se acompaña de expectoración, puede aparecer espontáneamente o provocada por el ejercicio, el llanto o la risa. El predominio nocturno o a última hora de la tarde es muy característico de la tos del asmático.

A veces éste es el único síntoma y su persistencia de forma recurrente con alguna de las características que hemos referido (predominio nocturno, tras el ejercicio, etc.) nos hará pensar en la tos como "equivalente asmático"<sup>22</sup>.

– *Expectoración*. Es poco frecuente en el niño pequeño, si bien en el niño mayor y en el adolescente puede presentarse como una expectoración blanquecina y espumosa; pero en algunas ocasiones puede ser muy viscosa y forma verdaderos tapones de moco que son auténticos moldes del bronquio donde se hallaba alojado.

– *Sibilancias*. El niño y/o la familia suelen describirlas como "pitos" o silbidos en el pecho. Acostumbran aparecer espontáneamente y re-

flejan la obstrucción del flujo aéreo con excelente especificidad (99%) aunque baja sensibilidad<sup>34</sup>. Son variables, según se encuentre el paciente en una fase aguda o en fase de remisión de las crisis. De progresar la obstrucción bronquial, sobre todo en los casos de asma grave, la espiración suele ser tan alargada y el flujo aéreo tan mínimo que las sibilancias están ausentes, lo que denota gravedad; esta situación se acompaña con frecuencia de cianosis y retención de anhídrido carbónico.

– *Disnea o dificultad para respirar*. Se relaciona con la necesidad de un mayor esfuerzo respiratorio para conseguir una mejor ventilación. Este mayor trabajo respiratorio puede traducirse en taquipnea (mayor profundidad de los movimientos respiratorios) o polipnea (mayor frecuencia respiratoria); esta última es lo más frecuente sobre todo en lactantes y niños pequeños, y suele ir acompañada de retracciones torácicas e incluso de aleteo nasal.

– *Opresión torácica o dolor torácico*. Es un síntoma poco referido en niños pequeños, mientras que es bastante común en adolescentes, sobre todo en relación con el ejercicio.

La valoración conjunta de los síntomas referidos por la familia y/o el paciente nos orientará hacia el diagnóstico clínico de asma, si bien el diagnóstico definitivo resultará de la combinación de una historia clínica concordante, la exploración física y la exploración funcional para demostrar la obstrucción reversible del flujo aéreo.

### Historia clínica

Deberá recoger la siguiente información (tabla 1):

– Constatación de los signos y síntomas de asma que hemos analizado anteriormente (tos, sibilancias, dificultad respiratoria).

– Características de los síntomas en cuanto a inicio, duración y frecuencia, para poder clasificar la gravedad del asma; forma de presentación (perenne, estacional o perenne con exacerbaciones estacionales), y variaciones diurnas, con especial interés en los síntomas nocturnos. Es importante conocer el número de episodios que el paciente ha presentado y la edad en que los ha tenido. Si el primer episodio aparece en la edad escolar o adolescencia, suele ser indicativo de que se trata de un asma que permanecerá a lo largo de los años<sup>35</sup>. Sin embargo, sólo un tercio de los niños menores de 5 años que presentan algún episodio de síntomas compatibles con asma continuarán con éstos en edades posteriores de la vida.

La gravedad de los episodios y los ingresos previos por asma, sobre todo si han sido en una

unidad de cuidados intensivos pediátrica, son importantes a la hora de plantear el tratamiento y, en general, orientan hacia un asma no transitoria<sup>36</sup>.

– *Relación con síntomas catarrales*. En los niños pequeños y lactantes los cuadros catarrales o infecciones víricas de vías altas son un desencadenante habitual de las crisis de asma. Es importante recoger este dato en la historia clínica porque cuando los síntomas de asma sólo se presentan asociados a catarras o infecciones respiratorias, resulta más probable la desaparición del asma en edades posteriores<sup>35</sup>.

– *Síntomas asociados*. La asociación de síntomas de rinitis, sinusitis o dermatitis atópica nos acercará aún más al diagnóstico de asma<sup>36</sup>.

**Tabla 1.** Evaluación del paciente asmático: historia clínica

<b>Síntomas de asma</b>
Tos
Sibilancias
Dificultad para respirar
Dolor/opresión torácica
<b>Edad de inicio</b>
<b>Frecuencia y gravedad de los síntomas</b>
<b>Presentación episódica o perenne</b>
<b>Valoración de períodos intercrisis</b>
<b>Tolerancia al ejercicio</b>
<b>Identificación de factores precipitantes</b>
Infecciones respiratorias
Alérgenos ambientales: polvo, pólenes, animales
Irritantes o contaminantes: humo del tabaco, olores, etc.
Relación con cambios ambientales (segunda vivienda)
Factores emocionales (llanto, risa)
Alimentos, aditivos, medicamentos
<b>Enfermedades asociadas</b>
Dermatitis atópica
Rinitis
<b>Antecedentes familiares</b>
Asma/atopia en padres o hermanos
<b>Nivel de percepción y conocimiento de la enfermedad</b>
<b>Impacto en la calidad de vida del niño y de la familia</b>
Participación del niño en juegos y deportes
Absentismo escolar
Pérdida de horas de trabajo/coste económico

## Lectura rápida



### Diagnóstico

El asma se caracteriza por episodios recidivantes de tos, sibilancias y dificultad respiratoria. En ocasiones, es frecuente que el único síntoma de asma sea una tos persistente y recidivante (equivalente asmático) que empeora con el ejercicio físico.

El diagnóstico de asma se basa en la clínica y en la demostración de una obstrucción reversible al flujo aéreo mediante espirometría forzada y prueba broncodilatadora; se admite como positiva un aumento del 9% o superior sobre el valor teórico o sobre el valor inicial (basal). En su defecto, se realizará monitorización domiciliaria del flujo espiratorio máximo para demostrar una variabilidad del 20% o superior.



## Lectura rápida



La hiperrespuesta bronquial se demostrará mediante los tests de broncoprovocación. Los más utilizados en la práctica son el test de metacolina y el test de esfuerzo.

La medición objetiva de la función pulmonar es una herramienta indispensable para el diagnóstico del asma, para cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar su evolución y evaluar la respuesta al tratamiento.



– Factores precipitantes. Además de los alérgenos ambientales (polvo, polen, epitelio de animales), se investigarán como posibles desencadenantes las infecciones víricas (sobre todo en niños pequeños), el humo del tabaco, el ejercicio físico, las emociones, la contaminación ambiental y doméstica, incluidos los irritantes (pinturas y barnices). Por ello, se preguntará por las condiciones generales de la vivienda y de la habitación del niño en particular.

– Perfil de las exacerbaciones. Es importante conocer las siguientes características de las crisis: rapidez de presentación, intensidad de los síntomas, respuesta al tratamiento domiciliario, necesidad de acudir a los servicios de urgencia, número de ingresos, tratamiento recomendado y efectuado en dichas situaciones.

– Impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del niño y de la familia. Valorar el absentismo escolar, la participación en juegos y deportes, trastornos del sueño y de la conducta, así como pérdida de horas de trabajo de los padres, costes económicos, etc.

– Nivel de percepción de la enfermedad. Saber el grado de conocimiento que tienen sobre la enfermedad tanto los padres como el niño, su eficacia a la hora de reconocer la situación clínica y saber actuar en caso de crisis, manejo de los medicamentos, sistemas de inhalación, etc.

– Antecedentes familiares. Los datos más relevantes de la historia familiar son la existencia de asma o enfermedades atópicas en los padres o familiares más cercanos.

### Exploración física

Deben comprobarse el peso y la talla del paciente para determinar la repercusión del asma en su desarrollo y crecimiento. La exploración física se centrará sobre todo en el aparato respiratorio, y además en el área otorrinolaringológica, ojos y piel. Hay una serie de datos que orientan sobre la probabilidad de padecer asma:

– Hiperexpansión del tórax (tórax en tonel) u otras deformidades torácicas que denoten insuficiencia pulmonar.

– Auscultación de sibilancias o espiración alargada.

– Examen otorrinolaringológico y ocular: secreción nasal acuosa, aspecto de la mucosa rosada pálida y/o unos cornetes hipertróficos, surco nasal transversal como resultado del “saludo alérgico”, ojeras, doble pliegue palpebral en los párpados inferiores (pliegue de Dennie-Morgan) y conjuntiva eritematosa y/o edematosa

– Aspecto de la piel: eczema en las zonas de flexión, retroauriculares, etc.

La exploración física normal en los períodos intercrisis no invalida el diagnóstico de asma.

## Exámenes complementarios

### Pruebas de función respiratoria

La medición objetiva de la función pulmonar es una herramienta indispensable para el diagnóstico del asma, para cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar su evolución y evaluar la respuesta al tratamiento.

Cualquier definición de asma incluye la existencia de una obstrucción reversible del flujo aéreo, espontánea o tras la administración de un broncodilatador. Por ello, en toda crisis en que se considere el diagnóstico de asma, siempre que la edad del paciente lo permita (mayor de 5-6 años), debería realizarse una prueba de función pulmonar que se basa en una espirometría y un test de broncodilatación<sup>37</sup>. En los lactantes y niños no colaboradores pueden utilizarse otro tipo de pruebas, más complejas y que precisan sedación, por lo que no son de utilidad en la práctica clínica habitual.

La constatación en la espirometría basal de descensos de la capacidad vital, de la capacidad vital forzada (FVC), del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), de su cociente (FEV<sub>1</sub>/FVC) y del flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC supone la objetivación de la obstrucción bronquial. Una vez demostrada ésta mediante la espirometría, el paso siguiente es demostrar la reversibilidad, para lo cual en la práctica clínica se realiza el test de broncodilatación o prueba broncodilatadora, que consiste en administrar un adrenérgico  $\beta_2$  por vía inhalatoria y, pasados unos 20 min, repetir la espirometría para determinar el aumento que se ha producido en el FEV<sub>1</sub>. En los niños se admite como positivo un aumento del 9% o más sobre el valor teórico o sobre el valor inicial (basal)<sup>38,39</sup>.

Una prueba broncodilatadora negativa no descarta el diagnóstico de asma, ya que puede deberse a que los valores espirométricos basales del paciente sean cercanos a la normalidad, o bien porque la obstrucción sea consecuencia básicamente de los fenómenos inflamatorios bronquiales, por lo que se considerará la prueba broncodilatadora tras un tratamiento con prednisona a la dosis de 1 mg/kg/día durante 10 días<sup>40</sup>.

La monitorización del flujo espiratorio máximo (PEF) mediante el uso de medidores portátiles (*mini-wright peak flow meter*) es de gran utilidad en la demostración de la variabilidad de la obstrucción al flujo aéreo. Es fácil determinar dicha variabilidad en el domicilio del niño efectuando mediciones en 2 momentos del día (mañana y tarde). En 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%. Una variabilidad diurna del PEF su-



terior al 20% puede ayudar al diagnóstico de asma, y la magnitud de dicha variabilidad suele ser proporcional a la gravedad de la enfermedad<sup>40,41</sup>. Sin embargo, en general se recomienda utilizar los medidores del PEF para monitorizar el asma persistente e inestable más que para el diagnóstico<sup>1</sup>.

En el caso de que exista duda diagnóstica es necesario realizar el estudio de la hiperrespuesta bronquial mediante los tests de provocación bronquial inespecíficos o específicos. Los agentes más utilizados en la práctica son los inespecíficos, bien farmacológicos (metacolina, histamina, carbacol o suero salino hipertónico), bien el esfuerzo o el aire frío. La metacolina es un fármaco colinérgico que provoca en todos los individuos una broncoconstricción proporcional a la dosis administrada por vía inhalatoria. Los individuos con hiperrespuesta bronquial presentarán broncoconstricción con dosis bajas. El test de metacolina<sup>14,42</sup> consiste en la realización de una espirometría basal comprobando que el paciente presenta valores normales ( $FEV_1 > 80\%$ ), y posteriormente se van administrando por vía inhalatoria dosis crecientes de metacolina hasta un tope ya predeterminado, con la realización de una nueva espirometría tras cada dosis. Cuando el  $FEV_1$  caiga un 20% o más, la prueba se considera positiva, y la concentración o dosis de metacolina que haya provocado dicho descenso se expresará como  $PC_{20}$  o  $PD_{20}$ . El valor predictivo negativo de la prueba es de casi el 100%, ya que en ausencia de hiperrespuesta bronquial puede descartarse el diagnóstico de asma.

Un porcentaje elevado de niños asmáticos presentan broncoconstricción inducida por el ejercicio, bien como único estímulo o bien asociado a otros. El test de esfuerzo puede realizarse de distintas formas, las más usadas en pediatría son la carrera libre durante 6 min (esfuerzo constante) o con un tapiz rodante o una bicicleta ergométrica (esfuerzo incremental)<sup>42</sup>.

Los tests de provocación específicos se utilizan sobre todo en el diagnóstico del asma ocupacional. Consisten en administrar por vía inhalatoria la sustancia sospechosa o un alérgeno determinado y comprobar, mediante la espirometría, la caída de los flujos. Tiene pocas indicaciones en los niños y mayor riesgo que los tests inespecíficos, pues el alérgeno puede provocar reacciones tardías a las 4-8 h, incluso a las 24 h de la prueba.

En síntesis, los parámetros funcionales<sup>40</sup> a valorar para hacer el diagnóstico de asma serán los siguientes:

– Prueba broncodilatadora: ascenso del  $FEV_1 \geq 9\%$ .

– Variabilidad del PEF  $\geq 20\%$ .

– Provocación con metacolina: descenso del  $FEV_1 \geq 20\%$ .

– Prueba de esfuerzo: descenso del  $FEV_1 \geq 15\%$ .

#### *Pruebas de laboratorio*

Otras pruebas de laboratorio pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de asma o el diagnóstico diferencial, pero no son definitivas ni indispensables. Así, podremos encontrar eosinofilia, elevación de la IgE sérica, eosinófilos en el esputo, etc. Sin embargo, estos parámetros son de escasa utilidad por su poca sensibilidad, ya que pueden hallarse elevados en otros procesos patológicos. Sus valores normales tampoco descartan el asma, por lo que no son buenas herramientas de tamizaje de la enfermedad alérgica.

La realización de un test del sudor para descartar fibrosis quística debería tenerse siempre en cuenta, sobre todo si coexiste retraso en el crecimiento.

En caso de infecciones asociadas, se descartará algún déficit inmunológico.

#### *Estudios radiológicos*

La radiografía de tórax no es imprescindible para el diagnóstico de asma, pero conviene realizarla en todos los casos, sobre todo para descartar aspiración de cuerpo extraño o malformaciones congénitas (en especial, en niños pequeños). En los períodos intercrisis puede ser totalmente normal o mostrar un leve atrapamiento aéreo bilateral periférico. En las crisis, suele haber atrapamiento aéreo manifiesto, con aumento del diámetro anteroposterior del tórax, horizontalización de las costillas y aplanamiento diafragmático. A veces existen infiltrados peribronquiales intersticiales.

La radiografía de senos paranasales debe considerarse en los niños con tos nocturna persistente, cefaleas y síntomas nasales. Suele existir con cierta frecuencia inflamación crónica de la mucosa sinusal en los niños asmáticos.

La radiografía lateral de *cavum* puede ayudar al diagnóstico de hipertrofia adenoidea, que al provocar obstrucción de la vía aérea superior y respiración bucal va a influir en la evolución del asma.

#### *Pruebas alérgicas*

La realización de pruebas alérgicas *in vivo* (pruebas cutáneas) e *in vitro* (RAST o IgE específica) está indicada en los niños con asma para descartar factores alérgicos asociados a ella o que contribuyen de manera importante en el curso evolutivo de la enfermedad. Las pruebas cutáneas se realizarán con los alérgenos que se sospeche puedan haber provocado

## Lectura rápida



Para completar el diagnóstico de asma se realizarán pruebas de alergia, como tests cutáneos o cuantificación de inmunoglobulina E específica. Ambos tienen ventajas e inconvenientes, pero el procedimiento de elección son las pruebas cutáneas por su mayor sensibilidad, mayor rapidez en conocer los resultados y menor coste.



## Lectura rápida



### Clasificación del asma

La gravedad del asma se clasificará teniendo en cuenta los síntomas clínicos y funcionales, así como la medicación diaria que se necesita para conseguir un control óptimo de la enfermedad.

La clasificación que más se adapta al asma infantil es la que la divide en: asma episódica ocasional, episódica frecuente, persistente moderada y persistente grave.

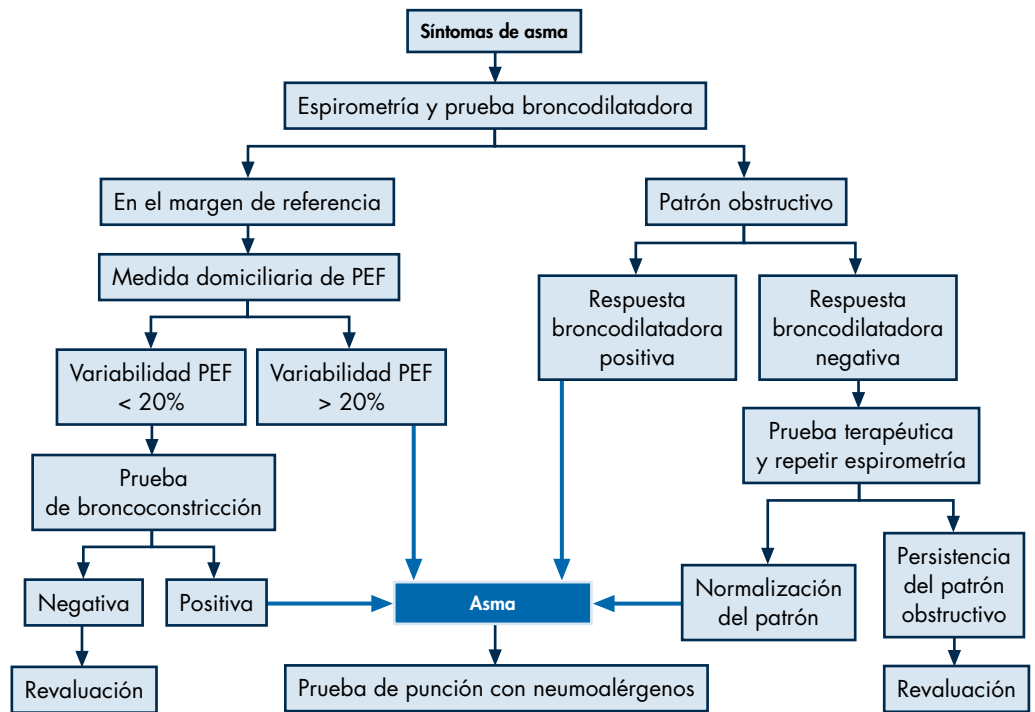


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en el asma. PEF: flujo espiratorio máximo.

sensibilización, teniendo en cuenta la estacionalidad de los síntomas, el entorno geográfico, el hábitat, etc.

El método más utilizado es la prueba de punción (*prick test*), procedimiento sencillo, rápido y seguro, con el que en raras ocasiones se desencadenarán reacciones sistémicas<sup>40</sup>. La determinación de IgE específica frente a alérgenos o RAST es menos sensible y específica que las pruebas cutáneas y supone un mayor coste económico, pero tiene la ventaja de ser cuantitativa. Debe reservarse a las situaciones concretas en las que no puedan realizarse las pruebas cutáneas: dermatofitosis, dermatitis, niños menores de 2 años o imposibilidad de interrumpir la medicación en pacientes que reciben antihistamínicos o medicamentos con esta actividad<sup>43</sup>. La prueba de punción y la IgE específica en suero tienen una buena correlación (90-95%), si bien cada una tiene las ventajas e inconvenientes ya mencionados. En caso de discordancia entre la clínica y el resultado de una de ellas, debería realizarse la otra<sup>44</sup>.

En la figura 3 podemos ver el algoritmo diagnóstico del asma<sup>40</sup>.

## Asma en niños menores de 6 años

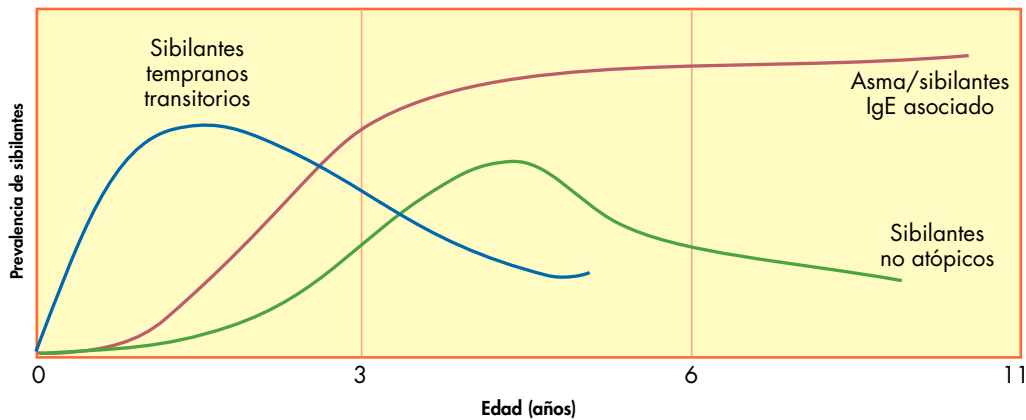
Como hemos referido, las sibilancias constituyen el signo clínico fundamental en el diagnóstico del asma, pero son muchas las afecciones respiratorias en el niño pequeño que cursan

con sibilancias, por lo que plantea dificultades el diagnóstico correcto sobre todo si tenemos en cuenta que a estas edades las pruebas de función pulmonar no se pueden realizar de forma habitual en la mayoría de los centros.

Los estudios de Martínez et al<sup>45</sup> en Arizona (referente obligado cuando se habla de la evolución del asma en el lactante) 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 están desencadenados por infecciones víricas en niños que ya nacen con una función pulmonar disminuida. De todos ellos, sólo el 20% desarrollará asma persistente. A la edad de 6 años, en relación con el patrón de sibilancias que presentan, los niños se pueden clasificar en 3 fenotipos característicos: sibilancias tempranas transitorias, sibilancias de comienzo tardío y sibilancias persistentes (fig. 4):

– *Niños con sibilancias tempranas transitorias.* Las inician en los 3 primeros meses de vida y desaparecen alrededor de los 3 años. Son los niños que han nacido con unos bronquios de menor calibre y con la función pulmonar disminuida. Generalmente no presentan antecedentes familiares de asma.

– *Niños con sibilancias persistentes.* Son los que siguen presentando sibilancias más allá de los 3 años. Estos niños tienen la función pulmonar normal al nacer, pero suelen tener factores de riesgo (padres asmáticos, ambiente de fu-



**Figura 4.** Fenotipo de asma en los niños<sup>45</sup>. Ig: inmunoglobulina.

madores, bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, etc.).

– *Niños con sibilancias tardías.* Los síntomas se inician entre los 3 y los 6 años de edad, presentando ya sensibilización alérgica. Su función pulmonar se mantiene estable en los primeros años.

Recientemente este mismo grupo de autores ha propuesto una modificación que mantiene las sibilancias tempranas transitorias pero

clasifica los otros 2 grupos fundamentalmente en función de la presencia o ausencia de atopia<sup>46</sup>.

Desde el punto de vista clínico es difícil reconocer qué niños serán los verdaderos asmáticos. En este sentido, los mismos autores<sup>47</sup> describen cuáles son los factores de riesgo para desarrollar asma y los clasifican en mayores y menores, de tal forma que un niño que presenta sibilancias tempranas y posee un factor de riesgo mayor o 2 menores tendrá una probabilidad alta de padecer asma persistente atópica a los 13 años. Los factores de riesgo mayores son: historia de asma en los padres y dermatitis atópica/eczema en el niño. Los factores de riesgo menores son los siguientes: a) diagnóstico de rinitis; b) eosinofilia periférica del 4% o mayor; c) sibilancias no relacionadas con infecciones respiratorias, y d) sensibilización frente a alimentos.

Como hemos señalado anteriormente, el diagnóstico de asma se basa sobre todo en el estudio de la función pulmonar, pero en los niños menores de 6 años y no colaboradores en general el estudio no es sencillo, si bien se realiza cada vez con mayor frecuencia.

## Diagnóstico diferencial del asma

El asma es una de las enfermedades respiratorias más frecuentes, que en general no plantea dudas diagnósticas, sobre todo en niños mayores en quienes se puede confirmar el diagnóstico con la exploración funcional, pero en otras muchas ocasiones, sobre todo en niños pequeños, las sibilancias pueden estar asociadas a otras afecciones, como la aspiración de cuerpo extraño o la fibrosis quística (tabla 2). Un diagnóstico erróneo supondría un tratamiento inadecuado del paciente y una actuación tardía sobre su enfermedad de base.

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial del asma en niños

### Obstrucción de vías aéreas de mayor calibre

- Aspiración de cuerpo extraño
- Disfunción de cuerdas vocales
- Anillos vasculares/membranas laríngeas
- Laringotraqueomalacia, estenosis traqueal o bronquial
- Tumores mediastínicos, adenopatías (compresión extrínseca)
- Anomalías congénitas pulmonares (atresia lobar, enfisema lobar congénito, etc.)

### Obstrucción de vías aéreas de pequeño calibre

- Bronquiolitis vírica (virus respiratorio sincitial, adenovirus, etc.)
- Bronquiolitis obliterante (síndrome de Swyer James McLeod)
- Fibrosis quística
- Displasia broncopulmonar
- Enfermedad cardíaca

### Otras

- Tos recurrente o crónica no asmática
- Aspiración o disfunción deglutoria/reflujo gastroesofágico
- Síndrome de hiperventilación

## Lectura rápida



### Asma en niños menores de 6 años

En los niños no colaboradores, en general menores de 6 años, el diagnóstico en la práctica diaria será clínico y por exclusión. Es difícil clasificar el asma en estas edades, ya que no es fácil disponer de pruebas funcionales y sólo se tienen en cuenta los síntomas referidos, no por el propio paciente sino por sus padres o cuidadores.

A pesar de existir una serie de factores de riesgo, actualmente es imposible predecir con exactitud el pronóstico de un lactante concreto con sibilancias recidivantes, ya que no se dispone de un marcador que identifique a los niños con riesgo de desarrollar a largo plazo asma persistente.



## Bibliografía recomendada

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes for Health, National Heart, Lung and blood Institute. Publication n.º 02-3659. Bethesda: NHLBI; 2002.

Consenso internacional sobre asma (Global Initiative for Asthma: GINA) que analiza con profundidad y exhaustivamente todos los aspectos del asma: etiopatogenia, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, así como el manejo global del asmático. Es una guía de gran repercusión mundial, que engloba recomendaciones de buena práctica clínica y es de obligada referencia. Dedica un apartado al asma infantil, si bien consideramos que la clasificación no se adapta demasiado bien a las características del asma del niño.

Sirvent J, González E. Fisiopatología, diagnóstico y evaluación del paciente asmático. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Tratado de neumología infantil. Madrid: Ergon; 2003. p. 577-98.

Capítulo dedicado al asma donde podemos encontrar los distintos aspectos del tema tratados con rigurosidad. Muy útil para tener una visión global de la enfermedad.

Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López A, Llauger MA, et al. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 5:3-42.

La guía española para el manejo del asma (GEMA) es un texto liderado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y elaborado de forma interdisciplinaria por especialistas de distintas sociedades científicas (neumólogos, neumólogos pediátricos, médicos y pediatras de atención primaria, epidemiólogos, alergólogos, médicos de deporte, diplomados en enfermería, etc.). Está dirigida sobre todo al médico asistencial, por lo que su redacción es escueta y clara, con gran número de tablas y algoritmos para facilitar su lectura.



Tabla 3. Clasificación clínica del asma

	Exacerbaciones	Síntomas con el ejercicio	Función pulmonar
<b>Episódica ocasional</b>	Infrecuentes < 1 cada 12-15 semanas Máximo 3-4 al año	Buena tolerancia al ejercicio	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% Variabilidad PEF < 20%
<b>Episódica frecuente</b>	< 1 cada 8-10 semanas Máximo 6-7 al año Inter crisis asintomáticas	Sibilancias a esfuerzos FEV <sub>1</sub> intensos	≥ 80% Variabilidad PEF < 20% Prueba ejercicio positiva
<b>Persistente moderada</b>	> 1 cada 4-6 semanas Síntomas leves en inter crisis	Sibilancias a esfuerzos moderados	FEV <sub>1</sub> : 70-80% Variabilidad PEF: 20-30%
<b>Persistente grave</b>	Frecuentes. Síntomas en inter crisis Ritmo de actividad y sueño alterados	Sibilancias frecuentes tras esfuerzo mínimo	FEV <sub>1</sub> < 70% Variabilidad PEF > 30%

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

## Clasificación del asma

La clasificación del asma en cuanto a su gravedad es extremadamente útil de cara al manejo y al tratamiento que deberá recibir el paciente. Las clasificaciones de la mayoría de los consensos se han hecho pensando sobre todo en el adulto<sup>1</sup> y no se adaptan bien a las características del asma del niño. Una nueva clasificación<sup>48</sup>, próxima a la del consenso internacional pediátrico<sup>49</sup>, describe 2 patrones fundamentales en el asma infantil (tabla 3). En el primero estará la mayoría de los niños cuya asma suele ser leve, aunque con episodios más o menos frecuentes; el asma en este grupo será episódica ocasional o episódica frecuente. En el segundo, menos numeroso, los niños además de las crisis presentarán síntomas de asma con frecuencia e intensidad variables en los períodos intercrisis; ésta será el asma persistente, que podrá ser moderada o grave.

En el último consenso británico, se realiza una gran aportación a la clasificación del asma de cara sobre todo al tratamiento escalonado<sup>50</sup>.

## Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. ●●● Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes for Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication n.º 02-3659. Bethesda: NHLBI; 2002.
2. Panhuysen CI, Meyers DA, Postma DS, Bleeker ER. The genetics of asthma and atopy. Allergy. 1995;11:863-9.
3. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. Clin Exp Allergy. 1999;29:1023-32.
4. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:403-9.
5. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1720-45.
6. Villa JR. Etiopatogenia del asma. En: I Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2004. p. 79-90.
7. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. Allergy. 1992;47:450-5.
8. Hamid Q, Tulio M, Liu M, Moqbel R. Inflammatory cells in asthma: mechanisms and implications for therapy. J Allergy Clin Immunol. 2002;111:S5-S17.
9. Barnes PJ. Th2 cytokines and asthma: an introduction. Respir Res. 2001;2:64-5.
10. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. N Engl J Med. 1991;325:1067-71.
11. Martínez FD, Stem DA, Wright AL, Holgberg CJ, Taussig LM, Jalonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parenteral allergy skin tests and with subsequent development of atopy. J Allergy Clin Immunol. 1995;96:652-60.
12. 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.
13. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Zinbanti 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.
14. ●●● Sirvent J, González E. Fisiopatología, diagnóstico y evaluación del paciente asmático. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Tratado de neumología infantil. Madrid: Ergon; 2003. p. 577-98.
15. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Higate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med. 2002;346:1699-705.
16. Broide DH, Gleich GJ, Cuomo AJ, Coburn DA, Federman EC, Schwartz LB, et al. Evidence of ongoing mast cell and eosinophil degranulation in symptomatic asthma airway. J Allergy Clin Immunol. 1991;88:637-48.
17. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet. 2000;356:2144-8.
18. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils inflammation. Clin Exp Allergy. 2000;30 Suppl 1:22-7.
19. Wenzel SE. Arachidonic acid metabolites: mediators of inflammation in asthma. Pharmacotherapy. 1997;17:3S-12S.

20. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. Part I. Am Rev Respir Dis. 1991;144:1187-98.
21. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:447-52.
22. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM, Halonen M, Martínez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:1259-65.
23. Solway J, Fredberg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. Am J Respir Cell Mol Biol. 1997;17:144-6.
24. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine and exercise challenges in children with asthma or pediatric chronic pulmonary disease. Thorax. 1995;50:511-6.
25. Fredberg JJ. Airway smooth muscle in asthma. Perturbed equilibria of myosin binding. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S158-S60.
26. 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.
27. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF Jr. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. Clin Chest Med. 2000;21:289-300.
28. Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med. 2001;7:719-24.
29. García ML, Calvo C, Martín F, López MR, Casas I, Díaz-Delgado R, et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. An Pediatr (Barc). 2004;6:213-8.
30. 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.
31. Sterk PH. Repeated low dose allergen exposure: a new investigational model of asthma as a persistent disease? Eur Respir J. 1998;11:798-800.
32. 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.
33. Rietvel S, Rijssenbeek-Nouwnes LH, Prins PJ. Cough as the ambiguous indicator of airway obstruction in asthma. J Asthma. 1999;36:177-86.
34. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? JAMA. 1995;273:313-9.
35. Martínez FD. What we have learned from the Tucson Children's Respiratory Study? Paediatr Respir Rev. 2002;3:193-7.
36. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study 1964-1999. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:189-94. ECC
37. ● Navarro M, Pérez G. Diagnóstico en el laboratorio. En: Cobos N, editor. Asma. Enfermedad crónica infantil. Madrid: Doyma, 1998; p. 131-58.
38. Pardos C, Fuertes J, Nerín I, González E. Cuando se considera positivo el test de broncodilatación. An Esp Pediatr. 2002;57:5-11.
39. Waalkens HJ, Merkus PJ, Van Essen-Zandvliet EE, Brand PL, Gerritsen J, Duijverman EJ, et al. Assessment of bronchodilator response in children with asthma. Dutch CNSLD Study Group. Eur Respir J. 1993;6:645-51.
40. ●● Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López A, Lauger MA, et al. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 5:3-42.
41. Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW. Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. Eur Respir J. 1998;12:842-7.
42. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irving CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:309-29.
43. Toral T, Moral L. Interpretación de las pruebas alérgicas. An Pediatr Contin. 2004;2:230-3.
44. Dolen WK. Skin testing and immunoassays for allergen-specific IgE: a workshop report. An Allergy Asthma Immunol. 1999;82:407-12.
45. 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.
46. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. Pediatrics. 2002;109 Suppl 2:362-7.
47. 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.
48. Grupo de Trabajo para el Estudio de la Enfermedad Asmática en el niño. Asma. An Esp Pediatr. 2002;56 Supl 7:37-43.
49. Warner JO, Naspitz CK. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. Pediatr Pulmonol. 1998;25:1-17.
50. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Thorax. 2003;58 Suppl 1:1-92.

## Bibliografía recomendada

**British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Thorax. 2003;58 Suppl 1:1-92.**

*Guía británica de obligada referencia por su impecable ejecución y contenidos. Es la guía que más se adapta al niño, y recomienda un tratamiento escalonado del asma por grupos de edades.*

**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.**

*Estudio prospectivo con una muestra de 826 niños controlados desde el nacimiento hasta los 6 años donde se investigan los factores que influyen en las sibilancias antes de los 3 años y su relación con las sibilancias a los 6 años. A los 6 años, el 51% de los niños nunca tuvo sibilancias; el 20% tuvo algún episodio de sibilancias en los 3 primeros años, pero no las tuvo a los 6 años; el 15% no tuvo sibilancias antes de los 3 años, pero las tuvo a los 6, y un 14% tuvo sibilancias en los 3 primeros años y a los 6. Los autores concluyen con la descripción de 3 fenotipos: sibilancias tempranas transitorias, sibilancias de inicio tardío y sibilancias persistentes.*

**Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. Pediatrics 2002;109 Suppl 2:362-7.**

*Los mismos autores anteriores han propuesto posteriormente una modificación que mantiene las sibilancias tempranas transitorias, pero clasifica los otros 2 grupos fundamentalmente en función de la presencia o ausencia de atopia.*

**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.**

*Estudio de 140 niños, 47 de ellos fueron hospitalizados por bronquiolitis, con infección por el virus respiratorio sincitial, en la lactancia; el 30% del grupo con virus respiratorio sincitial había desarrollado asma a los 7 años, en comparación con el 3% en el grupo control ( $p < 0,0001$ ). La prevalencia acumulada de "todas las sibilancias" fue del 68 y del 34%, respectivamente ( $p < 0, 001$ ).*