

Introducción

M. Navarro Merino

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

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 1-3)

Durante las últimas dos décadas han surgido nuevos conceptos sobre la etiopatogenia del asma que han variado de manera significativa su enfoque terapéutico. Inicialmente el broncospasmo era considerado el componente fundamental de esta enfermedad y, por lo tanto, su tratamiento estaba basado principalmente en el uso de fármacos broncodilatadores. Posteriormente, ha podido comprobarse que desde el inicio de la enfermedad, existe un componente inflamatorio crónico, en todos los pacientes con asma, incluso en los casos de asma leve; esta inflamación bronquial es la responsable de que se produzcan fenómenos de destrucción y reparación de la vía aérea que van a llevar a su remodelado y en muchos casos a la obstrucción irreversible de la misma¹. Estos hallazgos han condicionado un cambio sustancial en el tratamiento del asma, siendo la medicación antiinflamatoria el pilar más importante para el tratamiento de base de la enfermedad.

La elaboración en los últimos años de las diferentes guías terapéuticas ha supuesto uno de los mayores logros en el manejo del asma, están bien adaptadas para el adulto; sin embargo, presentan problemas para su uso en pediatría y no siempre es fácil categorizar la gravedad del asma en un paciente concreto. Dos de los consensos más difundidos, el GINA² y Canadian Asthma Consensus Group³, proponen un tratamiento escalonado del asma dependiendo de su gravedad y la misma se define según los síntomas clínicos del paciente y su función pulmonar. Esta sistemática de estudio plantea varios problemas fundamentales en la edad pediátrica: en primer lugar, es difícil de aplicar en los niños menores de 5 años que al no colaborar para la realización de estudios de función pulmonar tenemos que basarnos exclusivamente en la sintomatología clínica del paciente. En segundo lugar, como hemos visto anteriormente, parece que el principal condicionante de la evolución a largo plazo del asma es la inflamación y existe una mala correlación entre la inflamación bronquial y la función pulmonar o la clínica del paciente y, así, se ha podido comprobar que pacientes con asma leve intermitente, que no requerirían tratamiento de base, tienen un grado de inflamación bronquial que va a condicionar un remodelado de la vía aérea sin apenas mostrar síntomas. Podemos concluir

que, entre los problemas para el uso en pediatría de las guías terapéuticas, cabe destacar la dificultad para clasificar la gravedad del asma en determinados pacientes y para seleccionar el tratamiento idóneo en cuanto a la elección de fármacos, dosis y, sobre todo, tiempo de mantenimiento de los mismos. Por estas dificultades el objetivo de la ponencia es hacernos una serie de preguntas, que habitualmente nos planteamos en la práctica clínica habitual y contestarlas con los mejores niveles de evidencias disponibles.

CORTICOIDES INHALADOS

Los corticoides inhalados son los medicamentos que hasta ahora han demostrado ser más eficaces en el control a largo plazo del asma. Aunque no se conocen completamente los mecanismos por los cuales los corticoides inhalados disminuyen la inflamación en el asma, se cree que estimulan la formación de nuevas proteínas como la lipocortina-1 (un inhibidor de la fosfolipasa A y de las vías dependientes de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa) e inhiben la síntesis de proteínas como citoquinas (interleucina 3 y 5 y factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos). Los corticoides tienen también efecto vasoconstrictor disminuyendo el edema de las vías aéreas. Reducen la secreción de glucoproteínas y potencian la respuesta de los receptores betaadrenérgicos⁴. En los pacientes tratados con corticoides inhalados se produce una reducción importante en el número de mastocitos, macrófagos, linfocitos T, y eosinófilos en el epitelio bronquial y submucosa⁵, además se produce una reparación del daño en el epitelio bronquial que aparece en los pacientes asmáticos⁶. Igualmente los corticoides inhalados reducen de forma significativa el grado de hiperreactividad bronquial⁷ y limitan el broncospasmo máximo que puede producirse con un estímulo bronquial⁸.

Tras la suspensión del tratamiento con corticoides inhalados, se produce la recaída de un número importante de pacientes, tanto de los síntomas como de la hiperreactividad bronquial. Esta recaída es mayor cuanto menor haya sido la duración del tratamiento. Probablemente es necesario el mantenimiento de una dosis baja de corticoides inhalados durante un largo plazo que no ha sido aún deter-

minado⁹ y esto nos llevaría a la primera pregunta: ¿hasta cuándo mantener los corticoides inhalados?

La respuesta en principio es difícil en parte por que no sabemos con exactitud qué parámetro debemos controlar para considerar bajar o suspender el tratamiento: los síntomas, la función pulmonar, la hiperreactividad bronquial, la tolerancia al ejercicio o la existencia de inflamación bronquial.

Sabemos que la mayoría de los pacientes con asma comienzan con sus síntomas durante la infancia precoz, aunque un porcentaje elevado de los niños con episodios de broncospasmo en los primeros años de la vida dejan de tener síntomas a los 5 o 6 años de edad. Una vez que el asma se establece, sobre los 6 años de edad, persiste a lo largo de la adolescencia y edad adulta, con una frecuencia mayor de lo que se creía¹⁰.

Uno de los tópicos del que más se habla en los últimos años es el de la posibilidad de modificar el curso natural de la enfermedad con un tratamiento precoz con medicación antiinflamatoria.

Sin embargo, la intervención precoz con corticoides inhalados puede tener algunos efectos adversos¹¹, lo cual, unido a que existen más dudas sobre cuál es el papel de los corticoides en el asma del niño pequeño nos lleva a la segunda pregunta: ¿los corticoides inhalados son eficaces en el niño preescolar?

INMUNOTERAPIA

Quizás uno de los aspectos más discutidos en el tratamiento del asma sea el de la indicación de la inmunoterapia con antígenos específicos en estos pacientes. Todas las guías terapéuticas indican que, de utilizar la inmunoterapia, ésta debe considerarse en pacientes muy seleccionados, monosensibles, y sólo cuando la evitación alérgica rigurosa y el tratamiento farmacológico, incluyendo los corticoides inhalados, hayan fracasado en el control del paciente asmático^{2,3}. Los estudios realizados en niños son escasos y a menudo con resultados contradictorios, por lo cual necesitamos una revisión actualizada para intentar responder a la pregunta: la inmunoterapia en el asma infantil, ¿tiene algún papel?

TERAPIA COMBINADA

No en todos los pacientes con asma bronquial infantil, se logra un control adecuado, con dosis bajas o medias de corticoides inhalados y si se incrementa posteriormente la dosis, no siempre se acompaña de un aumento proporcional de su efecto, pero sin embargo, si se incrementa de forma evidente su actividad sistémica, con la posibilidad de aparición de efectos secundarios en el niño. Los estudios en adultos han demostrado que la combinación de formoterol y budesonida en dosis bajas controla mejor la sintomatología del paciente que las dosis altas de budesonida¹². En la edad pediátrica, el efecto aditivo de los broncodilatadores de acción prolongada es más discutido^{13,14}. Un problema posible es la aparición de tolerancia, ha-

biéndose encontrado que los pacientes con una alteración específica de la expresión de los receptores betaadrenérgicos (homocigotos para Gly-16) tienen más probabilidad de desarrollar tolerancia a estos fármacos¹⁵.

El hecho de que los corticoides no bloqueen todos los componentes de la inflamación bronquial, y fundamentalmente, tengan un efecto pequeño sobre la liberación de los leucotrienos¹⁶, sugiere que la asociación entre corticoides inhalados e inhibidores de los receptores de los leucotrienos tenga en la actualidad un especial interés. La comodidad de la posología y su uso por vía oral simplifica de forma importante su uso en asma infantil. En un estudio reciente¹⁷, se ha comprobado la eficacia de la asociación de montelukast a budesonida en niños no controlados previamente con 400 µg de budesonida al día, tanto en la mejoría de la función pulmonar como en la disminución del uso de broncodilatadores de rescate y en el aumento de días libres de síntomas. En resumen, podemos decir que actualmente disponemos de dos grupos de fármacos para la terapia combinada con corticoides inhalados, los broncodilatadores de acción prolongada y los inhibidores de los receptores de los leucotrienos, el dilema está en qué grupo de pacientes con asma infantil elegiríamos uno u otro: terapia combinada en asma infantil, ¿con qué?

ASMA E INFECCIÓN. ¿CUÁL ES SU RELACIÓN?

Las infecciones virales son el factor precipitante más frecuente de crisis asmáticas en la infancia¹⁸. Los niños que acuden a guarderías durante los primeros 2 a 3 años de vida, van a tener un número mayor de infecciones del tracto respiratorio superior y de episodios de broncospasmo inducido por virus, pero a la larga, estos niños no tienen un riesgo mayor de desarrollar asma, incluso algunos estudios sugieren que los niños que van pronto a guarderías tienen un riesgo menor de tener asma en la edad escolar¹⁹. El papel que hace años se atribuía a los virus en la etiopatogenia del asma en la infancia está hoy día muy discutido, incluso se atribuye a las infecciones virales un papel protector del desarrollo futuro de asma²⁰. Por todo lo expuesto, es necesario hacer una revisión más amplia con trabajos publicados hasta la fecha, para posicionar actualmente la relación entre asma e infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P et al. Asthma: A disease remodeling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
2. 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.
3. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of Canadian Asthma Consensus Group. Canadian asthma consensus report, 1999. *CMAJ* 1999; 161 (11 Suppl): 1-64.
4. Taylor IK, Shaw RJ. The mechanism of action of corticosteroids in asthma. *Respir Med* 1993; 87: 261-277.

5. Djukanovic R, Wilson JW, Briten KM. Effect of inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669-674.
6. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and of a Beta(2)-agonists, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-42.
7. Barnes PJ. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 570-576.
8. Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 109-113.
9. Waalkens HJ, 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: 1252-1257.
10. Matin AJ, McLennan LA, Landau L, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980; 281: 1397-1400.
11. Warner JO. Asthma treatment in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 15-18.
12. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfiel AE, Bryne P, Barnes JP et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
13. Verbeke APH, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KJ. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 213-219.
14. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-234.
15. Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthma. *Lancet* 1997; 350: 995-999.
16. 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: 953-959.
17. 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: 694-698.
18. 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: 1225-1229.
19. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.
20. Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 95-99.