

Artigo revisão

Asma del Lactante: Bases para el Diagnostico y Tratamiento

Asthma in Infants: Fundamentals of Diagnosis and Treatment

Javier Mallol¹

RESUMEN

El asma del lactante, en su forma de presentación más frecuente – episodios recurrentes de sibilancias y tos – es sin duda una condición de alta prevalencia afectando, en promedio, a uno de cada cinco lactantes en el primer año de vida; al mismo tiempo, una alta proporción de estos lactantes sufren episodios severos, visitas a servicios de urgencia y hospitalizaciones.

La evidencia actualmente disponible señala que no hay razones para evitar hacer el diagnóstico de asma en el lactante, ni para demorar la instauración de un tratamiento adecuado. La creciente información respecto a los factores inductores e inhibidores del asma que inician su acción muy tempranamente en la vida pre y postnatal, indica entre otros, un rol destacado de las infecciones respiratorias por virus, como los del resfrío común, en el establecimiento y programación de la respuesta asmática.

Los clínicos que atienden lactantes con síntomas recurrentes de asma no deberían esperar que se aclare la patogenia altamente compleja de esta condición para establecer su diagnóstico y tratamiento antiasmático (corticoides inhalados y β_2 -agonistas) en lactantes con síntomas de asma, especialmente si la frecuencia y severidad de los episodios alteran la calidad de vida del niño y de su familia.

Palabras clave: Asma; Sibilancias; Ruidos respiratorios; Asma/prevenición & control; Asma/epidemiología.

ABSTRACT

Asthma in infants, in its most common form of presentation—recurrent episodes of wheezing and coughing—is certainly a highly prevalent condition, affecting, on average, one in five infants in the first year of life. A high proportion of such infants suffer severe episodes, requiring emergency room visits or hospitalizations.

Recent evidence indicates that there is no reason to avoid making the diagnosis of asthma in infants or to delay the introduction of appropriate treatment. The growing information regarding asthma inducers and inhibitors, which begin to have effects very early in life, suggests that viral respiratory infections considered safe in the past, like the common cold, play a prominent role of in the development and programming of asthma responses in childhood and adulthood.

In infants with recurrent asthma symptoms, clinicians should not wait for the highly complex pathogenesis of asthma to become clear before establishing the diagnosis and initiating treatment (inhaled corticosteroids and β_2 agonists), especially if the frequency and severity of wheezing episodes disturb the quality of life of the infant and its family.

Keywords: Asthma; Wheezing; Respiratory sounds; Asthma/prevention & control; Asthma/epidemiology.

1. Universidad de Santiago de Chile – USACH – Santiago, Chile.
No hay conflicto de interés.

Dirección postal: Prof.Dr. Javier Mallol. Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Hospital CRS El Pino, USACH. Camino Padre Hurtado 13560, Santiago, Chile. Tel: 562 2576-7300. E-mail: javier.mallol@usach.cl.

INTRODUCCIÓN

La expresión sintomática del asma del lactante, es decir los episodios recurrentes de sibilancias y tos, representan una carga importante para los padres y servicios de salud en términos de morbilidad, número de consultas, y uso de medicamentos, entre otros (1-3); con frecuencia esta condición implica un deterioro significativo en la calidad de vida de los niños y sus padres (4). Las sibilancias recurrentes (SR) no solamente son un importante predictor de asma, función pulmonar alterada e hiperreactividad bronquial posteriormente en la niñez (5-7), sino que además se asocian con continuidad o recaída del asma en la adultez (8,9).

Recientemente se ha descrito que la prevalencia de sibilancias recurrentes (SR) en lactantes durante el primer año de vida es alta, alcanzando un promedio de 21% en América Latina (10). Existe controversia y falta de conocimiento sobre varios aspectos del asma en lactantes tales como su origen, factores inductivos, presencia y tipo de inflamación y remodelación, fenotipificación, relación con sensibilización atópica, relación con virus respiratorios comunes, relación con exposición a noxas ambientales (dieta, tabaco), entre otros. El problema es más que un academicismo, pues este déficit de conocimiento científico se traslada hacia la práctica clínica, resultando en un subdiagnóstico y consecuentemente en el uso de tratamientos inapropiados (antibióticos, antitusivos, antihistamínicos, etc.), que no tienen ningún efecto sobre los síntomas de asma y retardan innecesariamente el inicio de un tratamiento adecuado para lograr el control de la enfermedad.

Hoy existe información internacional que demuestra que una alta proporción de los lactantes con síntomas de asma sufren de episodios severos, consultas a servicios de urgencia y hospitalizaciones durante su primer año de vida (10), siendo las SR un alto riesgo para neumonía en el lactante durante el primer año de vida (11,12). Recientemente se ha encontrado que 46% de los lactantes con SR pero sin diagnóstico de asma son tratados con corticoides inhalados en el primer año de vida según el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) (10), lo que sugiere que a nivel de la atención primaria se emplean otros factores, aparte de definiciones y recomendaciones de guías, para decidir el inicio de tratamiento antiasmático con corticoides inhalados en lactantes con SR durante el primer año de vida.

El III Consenso Internacional Asma Pediátrico (13) define asma como la existencia de "SR (3 o más episodios) y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes". Esta definición sigue plenamente vigente y ha sido recomendada en consensos más recientes (14) por ser práctica y adecuada para el lactante y preescolar.

La fenotipificación de las sibilancias del lactante es de baja utilidad para el diagnóstico y manejo clínico del asma del lactante puesto que los fenotipos se establecen en forma retrospectiva, varios años más adelante en la vida y por aplicación de un cuestionario a la madre o tutores. Algunos otros fenotipos "clínicos" más recientes como el episódico viral y por desencadenantes múltiples (multitrigger, o atópico), tampoco son de utilidad puesto que se ha demostrado que el fenotipo inicial, determinado de acuerdo al informe de los padres, cambiará en el 54% de ellos después de un año (15). Con respecto al fenotipo atópico, en la práctica es de valor limitado para el diagnóstico y manejo de lactantes y preescolares asmáticos. Una revisión sistemática de estudios de corticoides inhalados en niños preescolares con sibilancias demostró que la atopia no es útil para predecir la respuesta al tratamiento (16).

Recientemente, hemos reportado (10) que la prevalencia de diagnóstico médico de asma en lactantes con SR y padres asmáticos es de 42,5%, a pesar de que ambos son criterios recomendados para el diagnóstico de asma e inicio del tratamiento con corticoides inhalados en lactantes (17,18). De acuerdo al EISL (10), si se consideran esos criterios para el diagnóstico de asma atópica en lactantes, entonces habría un subdiagnóstico de asma en el 57% de los lactantes que cumplen con dichos criterios estrictos (18). Los marcadores de severidad en los con SR tuvieron prevalencias notoriamente altas: el 27% fue hospitalizado por sibilancias, 71% fue llevado al servicio de urgencias, el 60% refirió haber tenido episodio severo.

Se ha demostrado que la función pulmonar en lactantes con SR está disminuida (19) y que los niños que tienen asma a los 7 años tuvieron hiperreactividad bronquial y déficit de su función pulmonar en el periodo neonatal sugiriendo que el origen de estas alteraciones podría ser prenatal (20).

Con respecto a la inflamación/remodelación de la vía aérea en lactantes asmáticos, la información disponible es controversial (21) y proviene de grupos de pacientes altamente seleccionados (22-27). Aunque en lactantes y preescolares predominaría la inflamación neutrofílica, es importante considerar que por lo menos un 41% de los niños asmáticos tiene un patrón inflamatorio variable en esputo (28), lo que refuerza que dichos fenotipos inflamatorios en esputo y probablemente en el líquido de lavado broncoalveolar son inestables. La evaluación indirecta de la inflamación midiendo los niveles de óxido nítrico en lactantes indica que los niveles de óxido nítrico exhalado son casi tres veces más altos en los lactantes asmáticos con síntomas persistentes que en aquellos con asma bien controlada (29,30).

Las infecciones virales respiratorias son responsables de la gran mayoría de las exacerbaciones de asma tanto en niños (80-85%) como en adultos (75-80%) y probablemente el porcentaje es mayor aun en lactantes asmáticos. Además se ha demostrado que en lac-

tantes asmáticos, las infecciones respiratorias virales comunes (resfriados comunes) producen una disminución transitoria pero significativa de la función pulmonar (31). De las IRAs virales relacionadas con exacerbaciones de asma, aproximadamente el 60% son por rinovirus (los principales virus causantes del resfrío común); las infecciones respiratorias por RV y otros virus respiratorios comunes, en especial si son frecuentes, severas o suceden en los primeros meses de vida, son un importante factor de riesgo tanto para síntomas recurrentes de asma tanto en el primer año de vida (11), como para el asma a los 6 años. El rol de varios de los virus del resfrío común en el inicio y progresión del asma es motivo de intenso estudio en la actualidad (32-35).

DIAGNÓSTICO

El diagnostico de asma en lactantes, al igual que en niños mayores, se hace principalmente basándose en el patrón recurrente de los síntomas (tos y sibilancias) y en una evaluación clínica cuidadosa de la historia personal, familiar y en los hallazgos del examen físico (36).

En nuestro Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, el diagnóstico de asma en lactantes y el inicio del tratamiento con corticoides inhalados, se realiza cuando en niños con SR diagnosticadas por médico están presente uno o más de los siguientes criterios de criterios de frecuencia, severidad, o atopia: 1) alta frecuencia de los episodios (1-2 al mes), episodios severos (relato materno, consultas a servicios de urgencia u hospitalización por sibilancias); 2) asociación clara y consistente de resfriados comunes con sibilancias (el resfriado "le toma el pecho"); 3) Dermatitis alérgica personal, y/o rinitis o asma en los padres o hermanos. Todos ellos son conocidos predictores para asma en la edad escolar (32-35).

La presencia de síntomas respiratorios desde el nacimiento, con periodos intercríticos mal definidos o inexistentes, y con predominio de la hipersecreción sobre la obstrucción, generalmente sugiere otras causas como malformaciones (anillos vasculares), cardiopatías congénitas con repercusión pulmonar, malformaciones traqueales o bronquiales, discinesia ciliar, entre otras. Asimismo, la aparición de síntomas obstructivos permanentes después de neumonías graves (por adenovirus) sugiere bronquiolitis obliterante postinfecciosa; cuando pacientes preescolares previamente sanos comienzan bruscamente con sibilancias y tos debe considerarse la aspiración de cuerpo extraño. Entre otras causas poco frecuentes de sibilancias de evolución tórpida, generalmente acompañadas de compromiso del estado general o ponderal, están las infecciones crónicas (TB), fibrosis quística, trastornos neuromusculares y algunas inmunodeficiencias.

El diagnostico diferencial del asma del lactante debe ser realizado con el mismo enfoque que se emplea para el niño mayor o adulto, es decir entendiendo que se puede tener asma y también otras enfermedades, u otras enfermedades y también asma. Por ejemplo la presencia de

asma no excluye la posibilidad de tener además fibrosis quística, broncomalacia o discinesia ciliar, tuberculosis; o viceversa. La historia clínica cuidadosa podrá confirmar o descartar la mayoría, o casi todos, los cuadros clínicos que causan síntomas relativamente similares a los del asma en el lactante. Aunque la exclusión de las otras causas de obstrucción bronquial en el lactante debe estar siempre presente al plantear un diagnostico médico, la evolución tórpida del cuadro clínico a pesar de un tratamiento correcto (buena calidad de los aerosoles, técnica inhalatoria correcta, dispositivos espaciadores adecuados, y adherencia a las indicaciones terapéuticas), es un importante indicador para iniciar estudios más profundos en estos pacientes y derivarlos al especialista.

Los exámenes que eventualmente se podría solicitar incluyen radiografías de tórax, electrolitos en sudor, pruebas de función inmunológica, fibrobroncoscopia, estudios para reflujo gastroesofágico, esófago contrastado, ecocardiografía, TAC de tórax, entre otros.

El uso regular con corticoides inhalados está recomendado como tratamiento de primera línea en lactantes cuyos síntomas de asma sean frecuentes o severos, especialmente si afectan la calidad de vida del lactante y de su familia. Es perfectamente válido realizar una prueba terapéutica por 3 meses con corticoides inhalados en forma regular y beta2 de acción corta según necesidad, en lactantes en los cuales se sospecha asma (36); una clara mejoría con el tratamiento y un deterioro al suspenderlo apoya el diagnostico de asma. Algunos de los puntos a considerar para iniciar el tratamiento del asma en el lactante y que son mencionados explícitamente en guías actuales basadas en evidencia (17), son los siguientes: 1) las infecciones virales respiratorias son la causa más común de síntomas de asma en este grupo de edad, y muchos niños que presentan sibilancias con infecciones respiratorias responden bien al tratamiento del asma, aunque el diagnóstico de asma no esté claramente establecido; 2) en los niños que han tenido exacerbaciones asmáticas con infecciones virales, las exacerbaciones son a menudo graves (requieren atención de emergencia u hospitalización), aunque esos niños no tengan síntomas significativos entre las exacerbaciones; 3) está demostrado que estos niños tienen un bajo nivel de deterioro, pero un alto nivel de riesgo de exacerbaciones. Por lo tanto, la terapia prolongada con corticoides inhalados para el control del asma en niños de 0-4 años se recomienda tanto para la reducción del deterioro como del riesgo de exacerbaciones, en acuerdo con los dos dominios principales de control del asma. Los beneficios de los CI son mayores que cualquier intranquilidad sobre los riesgos potenciales de una reducción pequeña, no progresiva, de la velocidad de crecimiento o de otros posibles efectos adversos. Indudablemente, los CI, como cualquier otro medicamento, deben ser ajustados o titulados hasta obtener la mejor dosis para el rápido control de los síntomas y encontrar la menor dosis necesaria para mantener un control adecuado. Generalmente, la persistencia y recurrencia de los

síntomas de asma en los lactantes, una vez descartadas otras causas, indican lo mismo que en el niño mayor o adulto: un asma mal controlada.

Una de las grandes causas de falla del tratamiento está dada por el uso inadecuado de la aerosolterapia. Algunas de las consideraciones acerca de la aerosolterapia que podrían afectar cualquier tratamiento son las siguientes: 1) la formulación actual de casi todos los aerosoles MDI no es adecuada para producir aerosoles que tengan el tamaño adecuado para llegar a la vía aérea mediana y pequeña de los lactantes; 2) por lo común las dosis recomendadas no consideran la gran retención del medicamento en las aerocámaras o espaciadores empleados (algunos dispositivos valvulados pueden retener hasta el 80-85% de la dosis nominal), y de lo que se libera hacia el paciente un muy alto porcentaje será depositado en la orofaringe, laringe, traquea y bronquios principales; por lo tanto, la sugerencia de usar un tratamiento de prueba por tres meses con CI tiene claras posibilidades de fallar a menos que se efectúen los ajustes correspondientes en términos de calidad de los aerosoles (tamaño de partículas), dosis y técnicas de administración.

REFERENCIAS

1. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-28.
2. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
3. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-28. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? *Allergol Int* 2008;57:11-9.
4. Barrueto L, Yáñez M, Gálvez V, Mallol J. Calidad de vida en madres de lactantes portadores de sibilancias recurrentes. *Rev Chil Enf Respir* 2004; 20 (2): 71-75
5. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni Ce. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1466-72.
6. Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souef PN. Childhood asthma and increased airway responsiveness: a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:98-104.
7. Jedrychowski W, Maugeri U, Perera FP, Maugeri U, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E et al. Early wheeze as reported by mothers and lung function in 4-year-olds. Prospective cohort study in Krakow. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:919-26.
8. 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.
9. Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR et al. Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest*. 2005;127:845-50.
10. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing

CONSIDERACIONES FINALES

La evidencia internacional actual indica que el asma del lactante no puede seguir siendo considerado como un problema menor de salud. Esta condición afecta a una alta proporción de niños durante su primer año de vida y es sujeto de importante subdiagnóstico y falta de tratamiento apropiado. De acuerdo a la información epidemiológica reciente (7), no es una condición benigna y aquellos lactantes que la sufren tienen alta prevalencia de hospitalizaciones y de consultas al servicio de urgencias por sibilancias, y de neumonía. El diagnóstico y el correcto tratamiento del asma en el lactante deben ser planteados en todo niño que presente episodios recurrentes de obstrucción bronquial diagnosticados por médico y que por su frecuencia o severidad alteren seriamente la calidad de vida del niño y de su familia. El tratamiento adecuado (corticoides y β_2 -agonistas adrenérgicos inhalados) debe incluir medicamentos de calidad demostrada, sistemas eficientes de entrega de aerosoles al sistema respiratorio, verificación de la adherencia a las indicaciones médicas y evaluaciones clínicas periódicas.

- during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65:1004-9.
11. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:878-88.
 12. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2005;33(5):257-63.
 13. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
 14. Consensus on the treatment of asthma in pediatrics. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:253-73.
 15. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand P, EISL Group. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr*. 2010;99:56-60.
 16. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e519-25.
 17. Guidelines for the diagnosis and management of asthma (August 2007). National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH). http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/08_sec4_lt_0-11.pdf (acceso enero 2013).
 18. Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:212-6.
 19. Borrego LM, Stocks J, Leiria-Pinto P, Peralta I, Romeira AM, Neuparth N et al. Lung function and clinical risk factors for asthma in infants and young children with

- recurrent wheeze. *Thorax*. 2009;64:203-9.
20. Bisgaard H, Jensen SM, Bønnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1183-9
 21. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? *Allergol Int* 2008;57:11-9.
 22. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner O. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533-40.
 23. Hauk PJ, Krawiec M, Murphy J, Boguniewicz J, Schiltz J, Allison G et al. Neutrophilic airway inflammation and association with bacterial lipopolysaccharide in children with asthma and wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:916-23.
 24. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-1343.
 25. 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
 26. Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S; Lindahl H; Kajosaari M et al. Lung function, airway remodeling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax*. 2011;66:157-62.
 27. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, Jeffery PK. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:858-64.
 28. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012;67:675-81
 29. Ghdifan S, Verin E, Couderc L, Lubrano M, Michelet I, Marguet C. Exhaled nitric oxide fractions are well correlated with clinical control in recurrent infantile wheeze treated with inhaled corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1015-20.
 30. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES, Gama KL, Redding GJ. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1228-34.
 31. Mallol J, Aguirre V, Wandalsen G. Common cold decreases lung function in infants with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol* 2010;38:110-4
 32. Johnston SL. Innate Immunity in the Pathogenesis of Virus-induced Asthma Exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:267-70.
 33. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
 34. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:680-6.
 35. Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol* 2009;37:249-51.
 36. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:1-17.