



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: ASMA INFANTIL

Autor: SERGIO JIMÉNEZ ROBLES

D.N.I.: 50121157V

Tutora: ESPERANZA PASCUAL SÁNCHEZ-GIJÓN

Convocatoria: JUNIO 2015

1. RESUMEN en español e inglés:

El asma es un síndrome que ocasiona inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias. Esto hace que se presenten sibilancias, dificultad respiratoria, opresión en el pecho y tos. Por el desarrollo industrial, se ha producido un aumento en la población infantil. En esta revisión bibliográfica, se intentará hacer una recopilación desde las pruebas usadas para su diagnóstico, su clasificación, fenotipos y los tratamientos más frecuentemente utilizados, así como, el uso de sistemas de inhalación.

Asthma is a syndrome that causes inflammation and narrowing of the airways. This causes wheezing, breathlessness, chest tightness and coughing. By industrial development, there has been an increase in the child population. In this review, we will try to make a compilation from the tests used for diagnostic, classification, phenotypes and the most frequently used treatments and the use of inhalation systems.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

El asma, más que una enfermedad, es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Desde un punto de vista conceptual, se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

Desde un punto de vista clínico un paciente podrá ser considerado asmático cuando ha presentado tres episodios de dificultad respiratoria con sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y/o tos, una vez excluida otras posibles etiologías. Aunque los síntomas de asma son similares a cualquier edad, existen en la infancia rasgos que la distinguen de la forma del adulto. Las diferencias son más llamativas en el lactante y preescolar, afectando eminentemente al diagnóstico. De hecho, la definición de asma más adecuada en este grupo de edad es “sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que es probable y se han descartado otras

enfermedades menos frecuentes.” A partir de los seis años aproximadamente, se puede aplicar las definiciones de los consensos generales. (1)

PREVALENCIA

La prevalencia de asma en España ha aumentado en los últimos años, probablemente en relación con el desarrollo industrial (2). Varios estudios transversales con atención especial a agentes contaminantes y utilización de cuestionarios ambientales han revelado importantes diferencias en prevalencia según la distribución geográfica (3). En un estudio diseñado para determinar la prevalencia y su relación con las infecciones respiratorias de vías bajas consideradas como factor de riesgo, se encontraron prevalencias de asma a los seis años de edad del 9.3% y del 16.6% para sibilancias persistentes (4). Utilizando la metodología ISAAC, la media de la prevalencia de asma infantil en España es del 10%, similar a la de la Unión Europea, siendo mayor en las zonas costeras (3).

PATOGENIA

Aunque el espectro clínico del asma es muy variable, la presencia de inflamación de la vía respiratoria es una característica patológica común, que está presente aun cuando los síntomas sean episódicos y afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente (5). En la mayoría de los pacientes asmáticos, el patrón inflamatorio característico incluye un aumento del número de mastocitos, eosinófilos activados, células natural killer y linfocitos T helper tipo dos, que liberan mediadores que ocasionan los síntomas de la enfermedad. Además de la respuesta inflamatoria, los pacientes asmáticos presentan con frecuencia cambios estructurales característicos, conocidos como remodelación de las vías respiratorias que incluyen: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar. Algunos de estos fenómenos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial en ocasiones irreversible (6). Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o aparecer independientemente del proceso inflamatorio (7).

Los episodios más graves ocurren generalmente en relación con infecciones víricas de la vía respiratoria superior (fundamentalmente por rinovirus y virus respiratorio sincitial) o por exposición alérgica (8). También pueden producir exacerbaciones asmáticas los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ejercicio, aire frío o ciertos irritantes inespecíficos. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente.

La **hiperrespuesta bronquial (HRB)** es otra característica de la fisiopatología del asma, ocasiona un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos que son inocuos en personas sin asma. Conduce a una limitación variable al flujo aéreo y a la aparición de síntomas intermitentes. Se han implicado diversos mecanismos en su aparición, como contracción excesiva del músculo liso de la vía respiratoria, desacoplamiento de la contracción de la vía respiratoria, engrosamiento de la pared de la vía respiratoria (6), nervios sensoriales sensibilizados. El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de la inflamación. El tratamiento antiinflamatorio mejora con el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina totalmente (9).

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DEPÓSITO DEL FÁRMACO A NIVEL BRONQUIAL (10)

1. Tamaño de las partículas: los inhaladores y nebulizadores generan aerosoles de partículas de uno a cinco micrómetros que se clasifican por el diámetro de masa media aerodinámica (DMMA).

2. Calibre y anatomía de la vía aérea: en niños pequeños el depósito pulmonar de la medicación es aproximadamente la décima parte del adulto. En lactante, la respiración nasal se comporta como un filtro que incrementa el depósito del fármaco en las vías aéreas superiores y lo disminuye en el pulmón. En pacientes con asma grave, el calibre basal de la vía aérea, más pequeño, altera el perfil de absorción temprana.

3. Velocidad de emisión: cuanto mayor es la velocidad de salida de las partículas, mayor es el impacto en la vía aérea superior.

4. Volumen de aire inhalado: la penetrabilidad de las partículas es mayor cuanto más profunda y homogénea sea la inspiración. Es aconsejable que los lactantes o niños pequeños se familiaricen con la cámara y mascarilla para evitar el rechazo y reciban la medicación estando despiertos. Un estudio ha demostrado que el

depósito pulmonar es similar en estos niños si se inhala la medicación nebulizada a través de la mascarilla con/sin chupete (11).

5. Flujo inspiratorio: el ideal es entre 30 y 60 L/min.

6. Apnea post-inhalación: debe ser de unos diez segundos. Ello favorece la sedimentación de partículas en la vía aérea inferior.

7. Técnica de inhalación: es uno de los factores más importantes que determina la biodisponibilidad del fármaco en la vía aérea inferior y la eficacia terapéutica de los inhaladores.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo de fin de grado es el de realizar una recopilación bibliográfica del diagnóstico de asma infantil; así como de su **clasificación por gravedad y control, y de los tratamientos y los sistemas de inhalación** más frecuentes para tratar de controlar este síndrome.

4. METODOLOGÍA

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma infantil se basa en los hallazgos clínicos, la exploración funcional, el estudio alérgico y las exploraciones complementarias que se consideran necesarias en orden a descartar otras patologías y/o comorbilidades de acuerdo con la edad del paciente. Debe estudiarse a todo paciente que haya presentado tres o más episodios de broncoespasmo independientemente de su edad, y a cualquier paciente que haya tenido una única crisis de características graves.

El diagnóstico se basa en una buena historia clínica y una exploración física completa. La anamnesis debe dirigirse hacia la sintomatología de las fases de agudización, así como a los antecedentes personales y familiares del paciente. Es importante no confundir términos equívocos muy empleados por los padres como fatiga, ahogo o bronquitis, asegurándonos que los episodios son realmente de dificultad en la fase espiratoria con sibilancias. En el caso de lactantes preescolares de corta edad será importante registrar la presencia de síntomas como tos, secreciones respiratorias y dificultad para la alimentación. También será importante recabar información acerca de posibles desencadenantes de la crisis. (12)

FUNCIÓN PULMONAR

Debe tenerse en cuenta, que la utilidad de las pruebas de función pulmonar en el niño para clasificar la gravedad del asma es menor que en el adulto, puesto que la mayoría de los niños con asma, incluso en las formas graves, en los periodos intercrisis tienen un **FEV1 (Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo)** dentro de la normalidad. (13) En los niños colaboradores se debe intentar confirmar la presencia de asma.

a. Función pulmonar en niños colaboradores: el diagnóstico funcional del asma en el niño colaborador, a partir de cinco o seis años, es similar al adulto. La espirometría forzada con prueba de broncodilatación es la prueba más útil para el diagnóstico y seguimiento del asma. En el niño, la relación FEV1/FVC (**FVC – Capacidad Vital Forzada**) se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV1 (14). La prueba broncodilatadora se considera positiva en niño, cuando a los quince minutos de la administración de 200-400 mg de salbutamol por vía inhalada se produce un incremento del FEV1 sobre el valor basal o superior al 12%, o bien un aumento del 9% respecto al teórico o finalmente un incremento del FEF₂₅₋₇₂ > sobre el teórico (15) (**FEF – Flujo Espiratorio Forzado**). Los niños son capaces de exhalar todo el aire en dos o tres segundos, por lo que puede darse como válida una espiración de este tiempo siempre y cuando la inspección visual de la calidad de la maniobra realizada por un experto confirme su validez (16).

La prueba de provocación con ejercicio es de especial interés en el niño por ser relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, aunque con una sensibilidad baja (17). Se considera positiva la prueba cuando se produce un descenso del FEV1 del 15% o del 25% del FEF 25-75, no aporta información adicional relevante y contribuye por tanto, a la toma de decisiones clínicas (18).

Otra característica del asma es la variabilidad del **flujo espiratorio máximo (PEF)** superior al 20%, especialmente en las formas persistentes. Es especialmente útil en aquellos niños con mala percepción de los síntomas. Su limitación radica en que se trata de una prueba esfuerzo-dependiente. Así mismo, es útil para valorar el grado de severidad de una exacerbación clínica (19).

b. Función pulmonar en niños preescolares: actualmente, con metodología adecuada, es posible realizar espirometrías fiables en niños de hasta tres años. Es

imprescindible utilizar metodología y los valores de referencia adecuados y no extrapolar los valores del niño mayor (20). El tiempo espiratorio de estos niños puede ser menor de un segundo, por lo que el valor más adecuado para valorar el grado de obstrucción bronquial y función pulmonar sería el FEV 0,5 (21). Las guías de consenso no reflejan todavía la interpretación de la positividad de la prueba de broncodilatación usando este parámetro (22).

La medida de la **FeNO (Oxido nítrico exhalado)** se correlaciona con el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño. Su medición en niños pequeños no es relevante para predecir el diagnóstico de asma en edad escolar (23). La FeNO se puede determinar en el niño pequeño mediante la técnica de respiración múltiple, habiéndose establecido valores de referencia entre uno y cinco años de edad (24).

c. Estudio de la inflamación: la medida de FeNO es útil para determinar la inflamación eosinofílica en las vías respiratorias. El tratamiento con GCI reduce la concentración de FeNO por lo que su determinación ayuda a monitorizar el tratamiento y su grado de cumplimiento. No existe acuerdo respecto a su papel como predictor de agudizaciones (25).

d. Estudio alérgico: su objetivo es determinar la existencia de alérgenos que influyan sobre el desarrollo de asma o sobre sus exacerbaciones. Debe realizarse en todo paciente con asma, al menos episódica frecuente. La realización de pruebas cutáneas de punción epidérmica (prick test) es el método de elección a todas las edades, incluso en niños pequeños. Entre los neumoaérgenos se encuentran ácaros, hongos, pólenes de gramíneas, de arbustos y de árboles (26).

FENOTIPOS

En la primera infancia (primeros años de vida), los estudios y las guías se apoyan en la presencia de sibilancias (wheezing), término que suele emplearse como sucedáneo del asma que resulta controvertido diagnosticar, principalmente por la dificultad para practicar pruebas de función pulmonar. La primera descripción de fenotipos del asma infantil proviene del estudio de Tucson (27). Desde entonces, diversos científicos prospectivos (cohortes seguidas desde el nacimiento) (28) o bioestadísticos complejos (agrupamiento de poblaciones sin hipótesis previa han identificado diferentes fenotipos de asma infantil. Sin embargo, se precisan más estudios para determinar su utilidad clínica. (29) El más conocido es el Índice Predictivo de Asma, desarrollado en los niños del estudio de la cohorte de Tucson.

Sin embargo, estos sistemas basados en puntuaciones obtenidas en función de la presencia de determinados factores tienen unos valores predictivos modestos y carecen de la precisión suficiente para hacer pronósticos fiables (30).

Fenotipos clásicos de niños con sibilancias del estudio de Tucson, basados en su evolución a largo plazo: (27)

1. Sibilancias precoces transitorias

- Comienzan antes del primer año y ceden hacia los tres años.
- IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar disminuida al nacimiento, bajos valores a los 16 años.
- Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años.

- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

2. Sibilancias persistentes no atópicas

- Comienzan generalmente antes del primer año y persisten a los 6 años.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE y pruebas cutáneas negativas sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.

- Existe hiperrespuesta bronquial.

- Suele persistir en adolescencia.

3. Sibilancias de inicio tardío (atópicas)

- El primer episodio aparece después del año y predominan en varones.
- IgE elevada y/o pruebas cutáneas negativas, sin antecedentes atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.

- Existe hiperrespuesta bronquial.

- Suelen persistir en la adolescencia.

5. RESULTADOS

CLASIFICACIÓN DEL ASMA INFANTIL

- GRAVEDAD CLÍNICA

Las clasificaciones tradicionales basadas en el asma del adulto son difíciles de aplicar en niños, sobre todo en los más pequeños. El asma en el niño es fundamentalmente episódica, en ocasiones con crisis graves, pero con pocos síntomas entre las exacerbaciones. En niños pequeños, en los que no sea posible realizar un estudio de la función pulmonar, se clasifica la gravedad de acuerdo a la sintomatología exclusivamente. Para tipificar correctamente un asma es necesario especificar, la afectación actual medida por la intensidad y frecuencia de la sintomatología (diurna, nocturna, limitación de actividad), necesidad de broncodilatadores y función pulmonar; y el riesgo futuro que incluye la probabilidad o riesgo de agudizaciones, el riesgo de pérdida de función pulmonar y efectos secundarios del tratamiento. Es importante incorporar este criterio dado que en el asma infantil, las agudizaciones juegan un papel importante constituyendo la única manifestación de la enfermedad en muchas de las formas de asma y condicionando una elevada morbilidad.

En el niño se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. La mayoría de los niños pequeños tienen asma exclusivamente durante las infecciones virales y, por tanto, pueden tener un asma moderada o grave durante el invierno y estar asintomáticos durante la primavera y verano. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave (31).

La clasificación se realiza cuando el paciente está sin tratamiento. Una vez que se consiga el control del asma, la medicación necesaria al niño asintomático indicará, mejor que los síntomas, el grado de gravedad.

Otra posible clasificación del asma es según el patrón inflamatorio, teniendo en cuenta el tipo de célula que predomine en la inflamación: eosinofílico, neutrofílico, mixto o que presente pocas células. Hasta hace poco estos patrones solo se podían establecer de acuerdo a pruebas invasivas en mayor o menor grado como el lavado broncoalveolar y el esputo inducido. Hoy en día disponemos de un método no invasivo y fácil de usar, como la medida del FeNO (óxido nítrico exhalado) cuyo valor elevado representa la inflamación eosinofílica de la vía aérea, y por lo tanto predice aquellos pacientes que teóricamente van a responder mejor a los corticoides inhalados. (32)

- **CONTROL**

Como en el adulto, el control del asma viene definido por el grado en que sus manifestaciones se han reducido o eliminado, con o sin tratamiento. Así mismo, incluye los dos componentes: control actual de los síntomas y el riesgo futuro (33).

La evaluación del control actual de los síntomas en el niño trata la presencia y frecuencia de síntomas tanto diurnos como nocturnos, la necesidad de medicación de rescate y la existencia de alguna limitación de la actividad física.

El riesgo futuro evalúa la presencia de factores de riesgo para padecer exacerbaciones, para desarrollar una limitación fija del flujo aéreo (infratratamiento con GCI, exposición ambiental a humo del tabaco, contaminantes, alérgenos, FEV1 inicial bajo, asma grave) y para padecer los efectos secundarios de la medicación (ciclos frecuentes de GC orales, dosis elevadas de GCI) (34).

Para facilitar la evaluación de los síntomas se han diseñado cuestionarios específicos, algunos validados al castellano. Uno de ellos es el cuestionario Control del Asma en el Niño (CAN) que dispone de una versión para niños de 9 a 14 años y otra para padres (niños de a 8 años), que evalúa nueve preguntas sobre la clínica en las últimas cuatro semanas y se puntúa entre 0 (buen control) y 36 (mal control). Se considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor de 8 (35). También está disponible el Childhood Asthma Control Test (C-ACT) cuya versión original ha sido recientemente validada en castellano (36).

Además del control clínico y de la función pulmonar se ha propugnado evaluar el control de la inflamación mediante la medición de la FeNO. Aunque puede ser de utilidad en algunos pacientes, su medición no parece que añada grandes beneficios al seguimiento y forma de manejo señalado previamente.

Teniendo en cuenta el control actual y el riesgo futuro, el asma se puede clasificar como bien controlada, parcialmente controlada o no controlada. Los criterios establecidos para definir el control varían de unas guías a otras.

6. DISCUSION

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

- **Glucocorticoides inhalados (GCI).** En niños mayores de tres años la eficacia de los GCI está suficientemente contrastada, con mejoría en los parámetros

clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, con una mejor calidad de vida, reducción del riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones, por los que constituye la primera línea de tratamiento.

Los lactantes y preescolares tratados con GCI presentan menos episodios de asma/sibilancias frente a placebo (37), obteniendo una mejor respuesta al tratamiento aquellos con factores de riesgo para desarrollar un asma persistente, siendo limitada la respuesta en las sibilancias episódicas inducidas por virus. Se recomienda realizar un ensayo terapéutico y valorar la respuesta (38).

El tratamiento continuo o intermitente con GCI no modifica la historia natural de la enfermedad. El tratamiento intermitente con dosis altas de GCI utilizado de forma precoz al inicio de los síntomas en lactantes y preescolares con sibilancias episódicas moderadas-graves y con factor de riesgo ha demostrado eficacia al reducir la gravedad y duración de las exacerbaciones, pero se precisan más estudios que evalúen la seguridad del fármaco (39).

Los GCI a las dosis habituales son fármacos seguros para el tratamiento del asma en niños, si bien la talla final de los niños tratados con GCI durante un periodo prolongado es menor, siendo este efecto dosis-dependiente (40).

- **Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT).** Su eficacia está demostrada en el control del asma infantil, y aunque su capacidad antiinflamatoria y eficacia en estudios clínicos es menor que la de los GCI, la efectividad mejora en ensayos en la vida real debido a su buen perfil de cumplimiento terapéutico (41). En niños atópicos menores de tres años con sibilancias recurrentes se ha demostrado eficaz en reducir el número de episodios, mejorar la función pulmonar y disminuir el óxido nítrico exhalado.

Su asociación con los GCI permite no incrementar la dosis de éstos y mejorar el control de los síntomas. Además, los ARLT podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones inducidas por virus en niños con asma intermitente. Montelukast, en monoterapia o en combinación con GCI, es más eficaz que la administración del GCI solo o con agonistas β 2-adrenérgicos de acción larga (LABA), para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio en niños de 6 a 18 años (42).

- **Asociación de LABA y GCI.** Su utilización está autorizada por encima de los cuatro años de edad. Es seguro si se administra asociado a un GCI y nunca en monoterapia. Un estudio demostró una disminución de las exacerbaciones y

necesidad de glucocorticoides sistémicos en niños con formoterol/budesónida administrados en un solo inhalador, tanto como tratamiento de mantenimiento, como de alivio (estrategia MART) (43). En dos estudios en niños con asma persistente no controlada con dosis bajas de GCI, añadir un LABA fue más efectivo en el control clínico y en la función pulmonar que doblar la dosis con GCI (44). No obstante, hay que valorar la heterogeneidad de respuesta individual frente a GCI, ARLT y LABA (45), por lo que es necesario monitorizar la respuesta al tratamiento con niños con asma no controlada con GCI.

- **Anticuerpos monoclonales anti-IgE.** Diversos estudios han demostrado eficacia terapéutica (disminución de la dosis de GCI, mejoría de la calidad de vida, reducción de la crisis y las hospitalizaciones) en niños mayores de seis años con asma alérgica persistente moderada o grave, insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA. En un estudio en vida real en niños con asma alérgica grave, al quinto mes de tratamiento con omalizumab se observó mejoría en el control del asma y reducción de las tasas de exacerbaciones e ingresos y de la dosis de GCI (46).

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA EXACERBACION

- **Agonistas β 2-adrenérgicos inhalados de acción corta (SABA).** Son la primera línea de tratamiento por su mayor efectividad y menores efectos secundarios. Se deben administrar preferentemente con un inhalador presurizado con cámara espaciadora, ya que esta forma de administración es tan efectiva como la de los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma.

Las dosis recomendadas y los tiempos de administración dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales (47). El fármaco más utilizado es el salbutamol, disponible en solución para nebulizar y en inhalador presurizado. Este último, se debe administrar en tandas de dos a diez pulsaciones de cien microgramos hasta conseguir la respuesta. Los SABA nebulizados deben registrarse sólo para los casos en los que el paciente requiera un aporte de oxígeno para normalizar su SaO₂. La nebulización continua no ofrece grandes ventajas respecto a la nebulización intermitente, en iguales dosis administradas (48).

- **Bromuro de ipratropio.** Añadir dosis frecuentes, cada veinte minutos, de bromuro de ipratropio durante las dos primeras horas, en los casos de crisis asmática grave o en los casos de crisis moderada que no responda al tratamiento inicial con SABA, se ha mostrado eficaz y seguro. La dosis nebulizada es de 250 microgramos en menores de 30 kg y 500 microgramos en mayores de ese peso. La

dosis con cámara de inhalación es desde 40 hasta 80 microgramos (de dos a cuatro pulsaciones). El efecto máximo se produce en las primeras dosis. En los lactantes, su uso en combinación con los SABA inhalados se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las crisis más graves (49).

- **Glucocorticoides sistémicos.** La eficacia de los glucocorticoides sistémicos en preescolares con episodios agudos de sibilancias de leves a moderadas, por infecciones víricas, está cuestionada; por lo que su uso debería restringirse a las crisis más graves. En mayores de cinco años, han demostrado su beneficio cuando se usan precozmente, siendo la vía oral la de elección. Deben administrarse en las crisis graves y pueden considerarse en las crisis moderadas si no se obtiene suficiente mejoría con los broncodilatadores o si el niño tiene antecedentes de crisis graves. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día (máximo 40 mg) de tres a cinco días o hasta la resolución (50).

- **Glucocorticoides inhalados (GCI).** Aunque en una revisión el uso precoz de altas dosis de GCI en la crisis reduce la necesidad de hospitalización en pacientes que recibieron glucocorticoides sistémicos, no hay suficiente evidencia científica para recomendar el uso de GCI como tratamiento alternativo o adicional a los glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de las crisis asmáticas y hacen falta más estudios con muestras mayores y buena calidad metodológica, y que incluyan un análisis de coste-eficacia (51).

- **Sulfato de magnesio.** Se puede utilizar en las crisis graves que no han respondido al tratamiento inicial (52). Se administra por vía intravenosa en una sola dosis de 40mg/kg (máximo dos gramos) en 20 minutos.

SISTEMAS DE INHALACIÓN

Los diferentes sistemas de inhalación se clasifican, según las características físicas del fármaco, en dos grandes grupos:

1. **Inhaladores:** el medicamento se dispersa en forma de aerosol de pequeñas partículas sólidas. Existen distintos tipos:

- **INHALADORES DE CARTUCHO PRESURIZADO.** También denominados inhaladores de dosis medida o MDI. Tienen una válvula que permite liberar una dosis fija del fármaco con cada pulsación. Con este sistema de inhalación se encuentran disponibles la mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento del asma. Existen otros dispositivos tipo MDI, que sólo se activan con la inspiración del

paciente a flujos bajos (18-30 L/min). A diferencia de los anteriores no precisan la coordinación inspiración-pulsación. Sin embargo, el disparo del dispositivo en el momento de la inspiración origina una impactación del medicamento en la boca del paciente, disminuyendo el rendimiento de la técnica de inhalación. En pediatría, se recomienda utilizar el inhalador presurizado siempre con cámara espaciadora, con/sin mascarilla, pero nunca directamente en la boca

- **CARTUCHO PRESURIZADO CON CÁMARA ESPACIADORA**

Las cámaras espaciadoras son dispositivos que se intercalan entre el MDI y la boca del paciente para simplificar la técnica de inhalación y mejorar su eficiencia. Suelen tener una o dos válvulas unidireccionales, permiten que las partículas del aerosol queden en suspensión en el interior de la cámara y puedan ser inhaladas sin necesidad de coordinar el disparo con la maniobra de inspiración. Además, retienen las partículas grandes del fármaco que se depositarían en la orofaringe, disminuyendo así la absorción oral y gastrointestinal, su disponibilidad sistémica y consecuentemente los efectos secundarios locales y sistémicos. Independientemente de la edad, en pediatría se recomienda siempre el uso de cámaras espaciadoras cuando se prescriben fármacos con cartucho presurizado.

Las cámaras de pequeño volumen con mascarilla facial se utilizan para lactantes o niños no colaboradores, pero generalmente a partir de los tres o cuatro años, siempre que sean capaces de realizar la técnica de forma correcta. Se recomienda retirar la mascarilla e inhalar a través de la boquilla. De este modo, al eliminar el espacio muerto de la mascarilla, aumenta la biodisponibilidad del fármaco y el depósito pulmonar. Si se utiliza la mascarilla facial, ésta debe adaptarse perfectamente para cubrir sólo la boca y nariz del niño, no otras zonas de la cara. A los tres años, algunos niños ya son capaces de realizar una maniobra de inspiración máxima (53).

INHALADORES DE POLVO SECO

Estos dispositivos contienen el fármaco en forma de polvo que se libera tras una inspiración activa del paciente. Existen dos sistemas: unidosis y mutidosis. En el sistema unidosis (54), el principio activo se encuentra en cápsulas para inhalación. No suelen indicarse a niños en la actualidad. En pediatría los dispositivos más utilizados son los de dosis múltiples.

Los inhaladores de polvo seco precisan un flujo inspiratorio mínimo de 30 L/min para ser activados y son una buena opción en niños habitualmente a partir de

los cinco años. En el asma estable son igual de efectivos que el inhalador presurizado con cámara (55).

2. Nebulizadores: generan aerosoles de partículas líquidas en un gas.

En la actualidad su indicación se restringe a casos muy concretos, sobre todo en exacerbaciones graves o en aquellos pacientes en los que no se pueden utilizar otros dispositivos. Para el tratamiento de los episodios agudos leves o moderados, el MDI con cámara espaciadora es al menos tan eficaz como los nebulizadores (12) y presentan mejor coste/eficiencia. También en las agudizaciones moderadas-graves, en niños menores de cinco años, un metaanálisis ha demostrado la superioridad de este sistema de inhalación frente a los nebulizadores (55).

Siempre que sea posible, se recomienda en todas las edades, utilizar MDI con cámara frente a los nebulizadores por su mayor comodidad, efectividad, mayor depósito pulmonar y menor coste y riesgo de efectos secundarios en niños (taquicardia, temblores e hipoxemia paradójica) (54,34).

7. CONCLUSIONES

La clasificación del asma por gravedad se realiza en pacientes sin tratamiento para elegir el de mantenimiento inicial. Posteriormente, las modificaciones se realizarán de forma escalonada, ajustando la medicación según el control actual de los síntomas, valorando el riesgo futuro y teniendo en cuenta la edad del niño.

Los niños con asma episódica ocasional deben usar broncodilatadores a demanda y sin tratamiento de mantenimiento. Los **niños con asma episódica** frecuente deben iniciar el tratamiento en el escalón dos (GCI a dosis bajas o ARLT) y, si no se controlan, se subirá el tratamiento hasta lograr el control. Los **niños con asma persistente moderada** deben iniciar el tratamiento en el escalón tres. En los **niños con asma grave** es preferible iniciar el tratamiento en el escalón cinco y en cuanto se logre el control bajar de escalón (step down) buscando la dosis mínima efectiva. El grado de control y el nivel del tratamiento deben evaluarse cada tres meses. Aunque hay que individualizar en cada caso, el sistema de inhalación más adecuado en función de la edad: **Niños <4 años** Inhalador presurizado con cámara espaciadora de pequeño tamaño y mascarilla facial. **De 4 a 6 años** Inhalador presurizado con cámara espaciadora con/sin mascarilla. **> 6 años** Inhalador de polvo seco, inhalador presurizado activado por inspiración o inhalador presurizado con cámara (19, 34).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el Manejo de Asma 2015. (GEMA 4.0)
www.gemasma.com
2. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren M, Martínez J, et al. Cambios en la prevalencia del asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 425-30.
3. Carvajal-Urueña I, García- Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España.* *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 659-66.
4. Puig C, Fríguls B, Gómez M, García-Algar O, Sunyer J, Vall O. Relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma y sibilancias en niños. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46: 514-21.
5. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 232-7.
6. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 451-62.
7. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2006-15.
8. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 1178-87.
9. West AR, Sytyong HT, Siddiqui S, Pascoe CD, Murphy TM, Maarsingh H, et al. Airway contractility and remodeling: links to asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 3-12.
10. Rueda Esteban S, Valverde Molina, J, López-Seyller M. Taller. Dispositivos para el suministro de la terapia inhalada. En VII Curso de Educadores en Asma. Praena Crespo M (Ed.). Editorial Wanceulen; 2010.
11. Amirav I, Luder A, Chleechel A, Newhouse MT, Gorenberg M. Lung aerosol deposition in suckling infants. *Arch Dis Child.* 2012; 97:497–501.
12. BTS2004. British guideline on the management of asthma. A national clinic guideline. Revised edition April 2014. Edinburgh.
13. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of

children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 382-9.

14. Van Dalen C, Harding E, Parkin J, Cheng S, Pearce N, Douwes J. Suitability of forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity vs. percentage of predicted forced expiratory volumen in 1 s for the classification of asthma severity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162: 1169-74

15. Tse AM, Gold DR, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, et al. Diagnostic accuracy of the broncodilator response in children. *A Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 554-9.

16. Müller-Brandes G, Krämer U, Gappa M, Seitner-Sorge G, Hüls A, von Berg A, et al. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society/European Respiratory Society quality criteria replace visual inspection of spirometry *Eur Respir J*. 2014; 43: 1347-56.

17. Asensio O, Cordón A, Elorz J, Moreno A, Villa JR; Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte II. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5): 518-30.

18. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF 25-75% and FEF 75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1051-58.

19. Castillo Laita JA, De Benito Fernandez J, Escribano Montaner A et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr* 2007; 67(3):253-73.

20. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)*. 2009b; 70(1): 3-11. 101. Stanojevic S, Wade A, Lum S, Stocks J. Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: A review. *Pediatric Pulmonology*. 2007; 42(10): 962-72.

21. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets H, Aurora P, et al.; An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 1304-45.

22. Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Broncodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch Dis Child*. 2013; 98: 112-7.

23. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra M, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax*. 2010; 65: 801-7.

24. Van der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, van der Pol P, Merkus PJ. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49: 291-5.
25. Stanley J. Szeffler, MD Advances in pediatric asthma in 2012: Moving toward asthma prevention. J Stanley et al. *JACI* 2013;131;36-46
26. Sicherer SH, Wood RA; American Academy of Pediatrics Section on Allergy And Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics*. 2012 Jan; 129(1):193-7.
27. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1096-110.
28. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA, for the Childhood Asthma Management Program Research Group. Classification of childhood asthma phenotypes and longterm clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1289-1300.
29. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, The PASTURE Study Group. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 129-38.
30. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 325-31.
31. Castillo JA, de Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(3): 253-73.
32. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051). Full text available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm
33. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 59-99.
34. GINA2014. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. <http://www.ginasthma.com> (Última visita el 30 de marzo de 2015).

35. Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al.; on behalf of the CAN Investigator Group. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44: 54-63.
36. Rodríguez-Martínez CE, Melo-Rojas A, Restrepo-Gualteros SM, Sossa-Briceño MP, Nino G. Validation of the Spanish version of the childhood asthma control test (cACT) in a population of Hispanic children. *J Asthma.* 2014; 51(8): 855-62.
37. Castro-Rodriguez JA, Pedersen S. The role of inhaled corticosteroids in management of asthma in infants and preschoolers. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19: 54-9.
38. Brand P, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, García-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014; 43: 1172-77.
39. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med.* 2011; 365(21): 1990-2001.
40. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. CAMP Research Group. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. *N Engl J Med.* 2012; 367 (10): 904-12.
41. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med.* 2011; 364(18): 1695-707.
42. 366. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatment on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 12: 383-9.
43. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22: 9-19.
44. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al.; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung and Blood Institute. Stepup therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med.* 2010; 362: 975-85.
45. Van der Mark LB, Lyklema PHE, Geskus RB, Mohrs J, Bindels PJE, van Aalderen WMC, et al. A systematic review with attempted network meta-analysis of asthma therapy recommended for five to eighteen year olds in GINA steps three and four. *BMC Pulmonary Medicine.* 2012, 12: 63. 374. Seddon P, Bara

46. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittie JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1224-33.
47. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev.* 2014; 15(1): 98-112.
48. Rodrigo GJ, Plaza V, Bardagí S, Castro-Rodríguez JA, de Diego A, Liñán S, et al. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46: s2-s20.
49. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8): CD000060.
50. Brand P, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, García-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014; 43: 1172-77.
51. Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodríguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49(4): 326-34.
52. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 74-7.
53. Schultz A, Le Souëf TJ, Venter A, Zhang G, Devadason SG, Le Souëf PN. Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children. *Pediatrics.* 2010; e1493-e1498.
54. Molina París J, Viejo Bañuelos JL. Inhaladores bronquiales. Dispositivos y técnicas de inhalación. En: GEMA, ed. GEMA educadores. Manual del educador en asma. Madrid: Luzán 5 Editores; 2010. p.104-123.
55. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulizers for betaagonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19