

## Mesa Redonda. Asma en Pediatría: nuevas aportaciones

### Introducción a la Mesa

A. BERCEDO SANZ

*Pediatra. C.S. Buelna. Servicio Cántabro de Salud*

El asma bronquial es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y adolescencia, constituyendo un importante problema de salud pública debido a su magnitud y distribución universal, al aumento de la morbilidad y mortalidad que tiene asociado, al gasto sanitario directo e indirecto que la enfermedad representa y a las importantes consecuencias para la calidad de vida de los niños y adolescentes que lo padecen y de sus familias. Se estima que alrededor de 300 millones de personas padecen actualmente asma en el mundo y que para el 2025 puede incrementarse en 100 millones de personas más a medida que la población mundial va occidentalizando su estilo de vida.

Uno de los aspectos que más han cambiado en los últimos años en los pacientes asmáticos pediátricos ha sido el manejo terapéutico de su enfermedad asmática y así, conocemos que los niños y adolescentes con asma acuden menos a los hospitales con crisis graves, ingresan menos, y por tanto su calidad de vida ha mejorado incluyendo también la de sus familiares. Sin embargo, no podemos afirmar que nuestros pacientes están controlados y en este sentido los datos disponibles de los estudios realizados en nuestro país son desalentadores con cerca del 25-40% de niños y del 65-70% de adultos mal controlados. Entre los factores asociados a este mal control detectado se encuentran la falta de planes de educación de los pacientes asmáticos y sus familias que busquen la concordancia con los pacientes en las decisiones terapéuticas para tratar de disminuir el incumplimiento del tratamiento tan característico en el asma bronquial, el tabaquismo familiar y del propio adolescente (cerca del 50% de los asmáticos están sometidos al tabaco en sus domicilios) así como la obesidad tan presente en los tiempos actuales y que

empeoran el control del asma, los factores emocionales frecuentemente olvidados en el manejo de la enfermedad asmática, etc.

En este sentido, la Iniciativa Global para el Asma (GINA) ha establecido como objetivo principal el control de la enfermedad asmática, estableciéndose nuevas clasificaciones basadas en la evaluación periódica del nivel de control del asma ya que este control deseable no solo depende de la severidad de la propia enfermedad sino de la respuesta al tratamiento del propio niño y adolescente. Este objetivo de control del asma recomendado debe ser alcanzado con el tratamiento de forma que permita controlar las manifestaciones clínicas del asma y las alteraciones de la función pulmonar durante periodos prolongados, y siempre considerando la seguridad, los potenciales efectos adversos y el coste del tratamiento.

A diferencia del niño mayor y adolescente donde la sospecha clínica de asma se puede confirmar mediante un estudio de función pulmonar, en el caso del asma del niño pequeño (lactante e incluso preescolar), donde los diagnósticos alternativos como causa de las sibilancias recurrentes pueden ser más probables y el estudio funcional no está disponible en la práctica clínica diaria, el concepto de asma queda definido por la existencia de tres o más episodios de sibilancias y/o tos en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma sea el más probable, y siempre que se hayan excluido otros diagnósticos menos frecuentes. Sin embargo, las peculiaridades de los niños de esta edad, la amplia gama de posibles causas que provocan las sibilancias y el escaso número de ensayos terapéuticos correctamente planteados hacen que el abordaje diagnóstico como terapéutico constituya un reto diario para el pediatra.

Como comprobamos diariamente la gravedad del asma en pediatría es muy variable. Algunos niños presentan un asma persistente, moderado o grave con muchas crisis y síntomas entre ellas, que persiste en la adolescencia y edad adulta, pero otros niños tienen muy pocas crisis, les dura muy pocos días, están asintomáticos tras ellas, e incluso puede remitir sus síntomas asmáticos cuando son mayores. Por supuesto, hay situaciones intermedias. Esta variabilidad mostrada que caracteriza al asma pediátrico ha sido parcialmente aclarada por los diferentes estudios epidemiológicos realizados, que han tratado de responder cual es la historia natural y progresión del asma desde los primeros años de vida.

Así, los datos publicados a principios de la década de los 90 del estudio Tucson Children's Respiratory Study que siguió más de 1000 niños desde su nacimiento y que clasificó a los niños a los 6 años de vida según los episodios de sibilancias durante los tres primeros años de vida, sugiere la existencia de distintos fenotipos de asma en el niño que, aunque comparten la presencia de una obstrucción bronquial recurrente, presentan características diferenciales que hay que conocer porque permiten establecer un pronóstico y elegir el tratamiento más adecuado. Tres de esos fenotipos son los sibilantes transitorios precoces (sibilancias hasta los 3 años pero que luego desaparecen), los sibilantes tardíos no atópicos (se inician en la edad de lactante tardío o preescolar y continúan más allá de los 6 años pero tienden a desaparecer en la preadolescencia) y los asmáticos o sibilantes persistentes atópicos (mediados por IgE, que se inician antes de los 3 años y en el 80% de los casos antes de los 6 años pero que persisten en la adolescencia). Otro estudio básico para entender la progresión del asma es el estudio de Melbourne que siguió una cohorte de niños desde los 7 años de edad hasta los 42 años demostrando la existencia de un "tracking" asmático de forma que en el 70% de los niños con asma y en el 90% del grupo con asma grave persistían los síntomas asmáticos a la edad de 42 años. Además, ambos estudios han demostrado que la pérdida de función pulmonar se establece incluso en los primeros años de vida y que es necesario un diagnóstico precoz para tratar de evitar el deterioro de la función pulmonar.

Es por tanto necesario que el estudio de la función pulmonar se universalice como una prueba rutinaria de diagnóstico y seguimiento del paciente asmático, por lo que es necesario un cambio radical en la actitud de los pediatras sobre todo en las consultas de Atención Primaria (AP) donde se ha demostrado que existe una baja implantación ya que menos de un tercio de los pacientes asmáticos seguidos en AP tenían realizada la espirometría en su historia clínica.

En cuanto al estudio de función pulmonar en el niño preescolar, aunque se ha publicado la normativa ATS/ERS al respecto, todavía dichas pruebas quedan limitadas a laboratorios de función pulmonar no disponibles en todos los hospitales de nuestro país. Sin embargo, una de las técnicas no invasivas que se ha mostrado más útil puesto que en pocos minutos nos informa del grado de inflamación eosinofílica de la vía aérea del paciente asmático es la Fracción de Oxido Nítrico Exhalado (FE<sub>NO</sub>), estando los valores de FE<sub>NO</sub> más altos a mayor inflamación. En la actualidad existen aparatos portátiles que permiten su medición de forma precisa, inmediata y reproducible, pudiendo ayudar su medición en el diagnóstico de asma e informar sobre la evolución del tratamiento antiinflamatorio y su cumplimiento.

Aunque la epidemiología y los factores de riesgo del asma están bien estudiados en niños mayores y los diversos estudios de cohortes desde el nacimiento han arrojado abundante luz sobre la génesis de las sibilancias en la infancia, no ocurre lo mismo en el primer año de vida siendo escasos los estudios multicéntricos que comparen la prevalencia de sibilancias en el lactante. Además la mayoría de estos estudios se centran en la etiología viral (virus sincitial respiratorio, metapneumovirus, bocavirus, rinovirus, etc.) presuntamente responsables de estos episodios de sibilancias, en la influencia alérgica de esas sibilancias, en la búsqueda de marcadores de riesgo de sibilancias y de asma persistente, en la relación con la lactancia materna prolongada y su posible efecto preventivo, y en la eficacia y seguridad de los tratamientos empleados.

Actualmente se está realizando siguiendo la experiencia del estudio ISAAC, el Estudio Internacional de Sibilancias del Lactante (EISL) que permitirá comparar entre países y dentro de cada país las prevalencias de sibilancias en el primer año de vida así como sus posibles causas. A esta iniciativa se han sumado diferentes países incluido España, mediante la utilización de un cuestionario validado en castellano que rellenan los padres a la edad de 15 meses de edad y en el que están participando diferentes áreas geográficas españolas, destacando Salamanca y Cantabria en representación de la SCCALP y que aportarán próximamente los primeros datos globales.

El asma como enfermedad poligénica que no sigue los patrones mendelianos clásicos presenta una expresión clínica muy variable con fenotipos dinámicos, que varían con el tiempo y que dependen de la interacción del genotipo con el ambiente. En la actualidad, existen varias regiones candidatas para explicar la base genética del asma que ha sido definidas por búsquedas amplias del genoma o por su relación con las síntesis de mediadores inflamatorios que participan

en el asma como la del clúster de la interleucina 4 (5q34), la del receptor de la inmunoglobulina E (11q13) o el bucle de amplificación interleucina 17-factor 3 del complemento (C3), este último recientemente descrito en ratones y relacionado con la gravedad del asma. Así mismo, se han descrito determinados polimorfismos genéticos que condicionan la respuesta al tratamiento de los asmáticos como los presentes en el gen regulador del receptor 1 de la hormona liberadora de la corticotropina (CHCR1), en el gen inductor de la 5-lipooxigenasa o en la proteína de resistencia multifarmacológica 1 (MPR1). Otros polimorfismos en el gen del receptor beta-adrenérgico se han relacionado con el desarrollo de tolerancia a agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Existen más de 120 genes distintos relacionados con el asma y son numerosos los estudios genéticos que describen asociaciones entre la expresividad clínica fenotípica y el trasfondo genético del asmático. En defi-

nitiva, son incalculables las posibles interacciones genéticas y ambientales que pueden existir en el asma y desconocemos si el efecto o expresión clínica de las mismas es diferente dependiendo del momento en el que se producen. En este sentido, el conocimiento de estas interacciones permitirá la identificación de niños susceptibles de desarrollar asma y la puesta en marcha de medidas preventivas.

Finalmente, y conociendo la complejidad del asma bronquial con más de 50 citocinas implicadas actuando a través de más de 20 tipos de receptores, lo que orienta a considerar que el asma se trataría de una enfermedad sistémica y no tanto exclusiva de la vía aérea, es posible que en el futuro a partir del perfil genético y fenotípico del paciente se puedan diseñar tratamientos más personalizados para el paciente asmático lo cual mejoraría la calidad de vida de los niños y adolescentes con asma bronquial.