

Asma en la infancia, ¿se corresponden las respuestas con las preguntas?

Eduardo González Pérez-Yarza

Unidad de Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

En un editorial de esta misma revista, Ramos-Barbón¹ finaliza su aportación sobre investigación básica en asma señalando que, en ciencia, más difícil e importante que encontrar respuestas puede ser formular las preguntas. Obviamente, estamos de acuerdo con dicha afirmación. Sin embargo, si reflexionamos sobre asma infantil en relación con los avances logrados en las 2 últimas décadas en conocimientos patogénicos, fisiopatológicos, diagnósticos y sus implicaciones terapéuticas, nos encontramos en parte en una situación similar a la que condujo al escritor a afirmar que “cuando conocimos las respuestas, nos quitaron las preguntas”, situación que implica la búsqueda y generación de nuevas preguntas para encontrar las respuestas adecuadas^{2,3}, en este caso para el manejo del asma en el niño, cuyo objetivo es el control total del asma⁴.

Una ecuación clásica ha sido igualar (identificar) asma con atopía y con inflamación eosinofílica, excluyendo de la denominación asma a otros cuadros respiratorios recurrentes que no expresaban atopía o inflamación eosinofílica. Sin embargo, los signos y síntomas que presentan los niños asmáticos son comunes a otros procesos y una parte importante de esos procesos también responde a los fármacos convencionales utilizados en el asma clásica: los esteroides inhalados. Todo ello ha motivado el ampliar el concepto de asma a un numeroso grupo de enfermedades obstructivas de la pequeña vía aérea, fundamentalmente en lactantes (asma del lactante), aunque su evolución posterior fuera muy heterogénea.

Los lactantes con sibilantes precoces transitorias, los sibilantes persistentes no atópicos y los sibilantes atópicos conforman 3 fenotipos distintos de asma infantil⁵, tanto en sus aspectos epidemiológicos⁶, como funcionales⁷ y evolutivos⁸. En este heterogéneo grupo de lactantes con sibilancias recurrentes y/o riesgo de asma, la respuesta a los tratamientos convencionales con esteroides inhalados no es unívoca. En líneas generales, responden adecuadamente durante la fase de intervención,

pero no se modifica el curso natural de la enfermedad, como así lo confirman 3 recientes ensayos clínicos (estudios PAC, PEAK e IFWIN), aunque con criterios de inclusión diferentes y con intervenciones terapéuticas distintas⁹⁻¹¹.

Si sumamos a estos datos las diferencias de prevalencias del asma entre países¹² y entre zonas distintas de un mismo país¹³, como es el caso de España, nos estimulan a participar en el concepto de que el asma infantil también es poco probable que se pueda considerar una única entidad patológica. De este modo, debemos considerarla más como un síndrome¹⁴, manifestación común de distintas enfermedades con genética distinta, desencadenantes diferentes, patrón inflamatorio no único¹⁵ y, posiblemente, manejo terapéutico individualizado desde la prevención a la fase de estado.

A nuestro pesar, la patogenia del asma permanece hoy inconclusa. Aun así, la inflamación bronquial continúa siendo el eje central del trastorno asmático y la responsable directa o indirecta de las manifestaciones de la enfermedad (síntomas, broncoconstricción e hiperrespuesta bronquial), de las agudizaciones e incluso de la remodelación de la pared bronquial¹⁶. El patrón inflamatorio, constituido por las células y los mediadores de la respuesta, no es único. Se han descrito distintos fenotipos inflamatorios en el asma infantil, muy similares a las descripciones realizadas en adultos, como son aquellos casos donde la inflamación expresa un componente de predominio eosinofílico (fenotipo eosinofílico), neutrofílico (fenotipo neutrofílico), mixto (fenotipo eosinofílico-neutrofílico), escaso componente inflamatorio (fenotipo paucinflamatorio) y, en ocasiones, ausencia de inflamación (fenotipo no inflamatorio)¹⁷. Sin embargo, esta distribución de la inflamación tiene solapamientos importantes, con fenómenos inflamatorios tan complejos que muchas veces es difícil señalar el fenotipo inflamatorio en niños, y este grado de dificultad es inversamente proporcional a la edad del sujeto.

Algunos trabajos publicados en los últimos años ponen de manifiesto esta complejidad. Sabemos que los lactantes con sibilancias recurrentes mayoritariamente normalizarán su cuadro respiratorio antes de los 4 años de edad, pero también sabemos que hay un grupo importante que continuará con síntomas respiratorios y otros presentarán asma en etapas posteriores. Sanghani

Correspondencia: Dr. E.G. Pérez-Yarza.
Unidad de Neumología Infantil, planta 0.
Edificio Materno-Infantil. Hospital Donostia.
San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: eduardo.gonzalezperez-yarza@osakidetza.net
Recibido: 10-10-2007; aceptado para su publicación: 11-10-2007.

et al¹⁸, utilizando biopsia endobronquial y lavado broncoalveolar (LBA) en lactantes con sibilancias recurrentes y limitación reversible del flujo aéreo intrapulmonar, han comunicado que la respuesta inflamatoria es mayoritariamente neutrofílica, sin apreciarse remodelación. Por el contrario, poco tiempo después, a la edad de 3 años, los niños con sibilantes severos muestran una inflamación de predominio eosinofílico, apreciándose cambios estructurales en la vía aérea (remodelación)¹⁹.

Estos distintos patrones inflamatorios han introducido, sin duda, una intranquilidad en el manejo farmacológico de estos niños, que pensamos ha dado lugar a una tendencia a identificar inflamación eosinofílica con esteroides inhalados e inflamación no eosinofílica con antagonistas de los receptores de los leucotrienos y, en etapas más recientes, con macrólidos, todo ello desde aproximaciones diagnósticas basadas en datos indirectos (presencia o ausencia de atopía en el sujeto o en los familiares de primer grado, eosinofilia en sangre periférica, IgE total elevada, etc.). La consideración de asma clásica o de fenotipo eosinofílico y buena respuesta a esteroides inhalados, y la consideración de asma de fenotipo no eosinofílico con escasa o nula respuesta a esteroides inhalados, proviene de los hallazgos en series de adultos. En niños, esto puede ser diferente. De hecho, hay 2 trabajos recientes que llegan a conclusiones distintas a las comentadas previamente. Lex et al²⁰ han estudiado la citología en esputo inducido antes y después de un pulso con corticoides orales o parenterales, observando que la citología inicial no se asocia con la respuesta prevista, mejorando incluso aquellos casos con fenotipo paucinflamatorio. Conclusiones similares obtienen Panickar et al²¹ en niños con asma de control difícil, donde la triamcinolona intramuscular se muestra efectiva en casos de fenotipo no eosinofílico.

Estos resultados requieren nuevas preguntas. Pudiera ser que el fenotipo inflamatorio del asma tuviera expresiones distintas en compartimentos diferentes, y esta hipótesis se sustenta en los datos siguientes. El patrón oro para estudiar el fenotipo inflamatorio del asma ha sido la biopsia endobronquial. Otros métodos de estudio desarrollados son el lavado broncoalveolar y el esputo inducido, desde niveles de mayor a menor agresividad, pero limitados en su aplicación a laboratorios de neumología pediátrica; el desarrollo de biomarcadores de la inflamación eosinofílica, como es el óxido nítrico exhalado (eNO), han aproximado el estudio de la inflamación a observadores más universales. Cuando se estudia el grado de acuerdo entre las dos primeras (LBA y esputo inducido), se observa que se asocian adecuadamente entre sí y también cuando se comparan con el eNO, comportándose este último como un buen marcador subrogado de la inflamación. Sin embargo, cuando se estudia el grado de acuerdo de estas técnicas (LBA, esputo inducido y eNO) con la biopsia bronquial, los resultados muestran una asociación débil en un importante número de casos²². Es decir, la eosinofilia endobronquial no se asocia con los demás parámetros, ¿por qué?

Bush²³ responde a esta cuestión señalando que, tal vez, los eosinófilos necesitan otros factores para expresar la enfermedad, basándose en estudios con anticuer-

pos monoclonales anti-IL5 que logran la ausencia de eosinófilos en esputo inducido, pero no se produce ningún cambio en el control del asma o persisten la inflamación eosinofílica con ausencia de síntomas. Además hay que destacar que los hallazgos patológicos y estructurales en el adulto y en el niño asmático se han obtenido a través de biopsias endobronquiales, de LBA, o de ambos, motivo de una reflexión al respecto. En el primer caso, las muestras obtenidas son de la vía aérea proximal; en el segundo, no parece que podamos afirmar que los hallazgos sean representativos de una localización determinada de la vía aérea. Por tanto, la comprensión del fenómeno inflamatorio tiene las limitaciones obvias de las técnicas de estudio, y parece poco consistente extrapolar los fenómenos inflamatorios de la vía aérea proximal a la vía aérea periférica y al parénquima pulmonar. En este sentido, hace más de 10 años que Kraft et al²⁴ comunicaron en adultos que la inflamación alveolar, constituida por eosinófilos y macrófagos, es la responsable de los cambios funcionales frente a la inflamación proximal.

Hoy es posible estudiar la producción de eNO bronquial y alveolar en niños mediante modelos matemáticos de dinámica de óxido nítrico pulmonar, con los medidores convencionales de quimioluminiscencia, cuantificando la fracción exhalada de eNO (FE_{NO}) utilizando registro *on-line* de única respiración, exhalando a múltiples flujos (50, 100, 200, 260 ml/s). La evaluación de la inflamación proximal y distal en las vías respiratorias y la respuesta a las intervenciones farmacológicas, mediante una monitorización incruenta de un biomarcador de la inflamación, posibilita una línea de investigación que puede facilitar la comprensión de los fenómenos inflamatorios del asma infantil. Esperamos con ello obtener respuestas que generarán nuevas preguntas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ramos-Barbón D. Investigación básica sobre asma: ¿hacia dónde nos dirigimos? Arch Bronconeumol. 2006;42:613-5.
- Oñate E, González Pérez-Yarza E, Figueroa de la Paz A, Aldasoro A, Aramendi JF, Bardagí S, et al. La prueba course-navette no es válida para detectar asma en programas de salud escolar. Arch Bronconeumol. 2006;42:564-8.
- Drobnic F. Detección del asma en la escuela. Arch Bronconeumol. 2006;42:561-3.
- Bordoy A, Aldasoro A, Pérez-Yarza EG. ¿Se sienten controlados los padres asmáticos de nuestros niños asmáticos? Arch Bronconeumol. 2006;42:45-6.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax. 1997;52:946-52.
- Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1253-8.
- Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. Lancet. 2007;370:758-64.
- Castro-Rodríguez JA. ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? Arch Bronconeumol. 2006;42:453-6.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Lolland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med. 2006;354:1998-2005.

10. Guilbert T, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1985-97.
11. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A, for the IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomized, controlled study. *Lancet*. 2006;368:754-62.
12. Vázquez Nava F, Saldívar González AH, Martínez Perales G, Lin Ochoa D, Barrientos Gómez MC, Vázquez Rodríguez EM, et al. Asociación entre atopía familiar, exposición a humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y asma en adolescentes. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:621-6.
13. Carvajal-Ureña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoian 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.
14. A plea to abandon asthma as a disease concept [editorial]. *Lancet*. 2006;368:705.
15. Wenzel S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368:804-13.
16. Belda J. La inflamación en el asma: aspectos diagnósticos y marcadores de la evolución. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40 Supl 6:23-6.
17. Bush A. Phenotype specific treatment of asthma in childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Supl A:S93-S101.
18. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:722-7.
19. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Aug 16; [Epub ahead of print].
20. Lex C, Jenkins G, Wilson MN, Zacharasiewicz A, Erin E, Hansel TT, et al. Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:298-303.
21. Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:573-8.
22. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of non-invasive tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1286-91.
23. Bush A. Inflammometry and asthma: onto the next level. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:569-72.
24. Kraft M, Djakanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:1505-10.