

REVISIÓN  
DE CONJUNTO

## Asma infantil: Consideraciones de interés para el Pediatra de Atención Primaria

A. Sáiz / A. Muñoz

### PARTE I

#### Generalidades

**E**l asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia (1, 2). Se ha producido un aumento de la mortalidad por asma, tanto en niños como en adultos, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes (3, 4). El asma actualmente en España, presenta una prevalencia realmente importante, en torno al 8-14%. Estos aspectos tan significativos han sido suficiente, para que determinados pediatras de atención primaria, amparándose en las directrices de la A.E.P., hayan tenido la iniciativa de organizarse en torno a lo que ellos mismos autodenominan «Grupo de Vías Respiratorias». Enfatizan lo esencial de una Pediatría Social, al proponer el modelo de intervenir en la comunidad y familia, propugnando que el niño y adolescente deben ser atendidos en su hábitat y entorno, insistiendo en la construcción de unos ambientes familiares, que sean saludables, autosuficientes, y por supuesto autónomos. Puesto que potencialmente puede interferir con las actividades habituales del niño, y porque su evolución natural persiste, en mayor o menor grado, más de 6 meses, el asma es una enfermedad crónica. Es reconocido que suele requerir recursos especiales para su control, al tratarse de la en-

fermedad crónica infantil de mayor prevalencia. Según algunas estadísticas, el 70% del total de niños con enfermedades crónicas en atención primaria corresponde al asma, seguida a distancia por las enfermedades neurológicas.

Ya que afecta claramente a la calidad de vida, consume grandes recursos sanitarios y proporciona un gran gasto «tercera parte del gasto farmacéutico», se cataloga como un problema de salud pública importante (5).

#### Definición

Sobre el asma existen muchas definiciones. Existen tres circunstancias que explican la dificultad de un consenso en la definición de asma: 1) que la disposición asmática está distribuida de manera continua, que redunde en establecer un límite arbitrario discriminatorio entre enfermos y los demás. 2) otras enfermedades pueden causar síntomas similares. 3) hay problemas en los intentos de aportar los conocimientos acerca de los mecanismos patogénicos en la definición. Por tanto no existe un consenso universal en su definición que satisfaga a clínicos, fisiopatólogos y epidemiólogos. Posiblemente éstas que a continuación se mencionan sean de las más actuales: «Crisis de disnea de diversa intensidad, con la particularidad de ser reversibles y recidivantes». (MUÑOZ y CRUZ, en *Tratado de Pe-*

41

Palabras clave: Asma infantil. Atención primaria.

Fecha de recepción: Febrero 2003.

Seminario Médico

Año 2003. Volumen 55, N.º 1. Págs. 41-94

diatría de M. Cruz Hernández. 8.ª edición, 2001).

El hecho de que el factor reversibilidad no siempre sea posible en su totalidad, hace que la siguiente definición aunque menos concisa pueda resultar más explicativa: «*Enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que participan muchas células, principalmente mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, neutrófilos y células epiteliales. En los individuos susceptibles esta inflamación produce episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, presión torácica y tos, particularmente por la noche y a primera hora de la mañana. Estos episodios se asocian, normalmente, con una obstrucción generalizada y variable al flujo aéreo, que es a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento. La inflamación es también causa de un aumento asociado de la hiperrespuesta bronquial frente a una variedad de estímulos.*» (National Health Lung; And Blood Institute, 1997).

Por otro lado, PAUPE define el asma infantil como: episodios de sibilancias y/o tos intermitente en una situación clínica en la que el asma es posible y enfermedades menos frecuentes se han descartado (6).

En resumen, el asma se considera hoy más como un síndrome que como una enfermedad, en el sentido de que la respuesta común de sus mecanismos no es como se creía hace años, la broncoconstricción, sino la respuesta inflamatoria (7).

Impacto del asma en la población infantil española

#### Prevalencia del asma en España

El asma bronquial es más frecuente en la infancia y en la vejez. El 80% de los pacientes asmáticos empieza a tener síntomas antes de los 5 años de edad, y se estima que el asma infantil comienza durante el primer año de la vida en la mitad de los casos (9). La mayoría de los niños asmáticos, 75

al 85% presentan formas leves y sólo una minoría, 5-10%, sufren asma severa. Los síntomas de asma en la infancia tienden a mejorar con la edad, pero, en realidad existe un patrón de remisión del asma en la adolescencia pero se acompañará de una ulterior exacerbación en la edad adulta, persistiendo en muchos casos durante toda la vida (9).

Por tanto no resulta tedioso encontrar estudios sobre la prevalencia de asma, pero sin embargo son escasos los estudios respecto a la prevalencia de asma actual o asma activa que es el concepto que mejor puede orientarnos sobre la situación real de esta patología. Entendemos por *Asma actual o activa aquellos niños diagnosticados de asma que han presentado clínica en los últimos 12 meses*. En este sentido, no se encontraron estudios sobre lactantes y preescolares. Tras suscitar una merecida crítica en este sentido, proponen entender por *Asma del lactante a aquellos menores de 24 meses que presentan 3 ó más episodios de sibilancias, independientemente de la etiología de éstos*, aunque es frecuente que suela ser por causa vírica. Sin embargo otros autores prefieren denominar a esta situación del niño *Lactantes silbantes* (5).

Respecto a los niños en edad preescolar, se encuentran en una etapa transitoria, a diferencia de los niños escolares, en donde el 85% de su asma es de causa alérgica. Finalmente nos expresan un incómodo interrogante ¿Sólo existe asma en mayores de 6 años?

También encuentran que el 15-55% de lactantes silbantes en los primeros años suelen hacerse asmáticos en edad infantil. La pregunta es clara ¿Quién lo será? Para dar una posible contestación a estas preguntas este grupo aconseja la valoración de determinados aspectos o factores que en definitiva aumentan la evolución de lactante asmático a asma infantil: 1) existencia en el niño de familiares de primer grado con asma. 2) el aumento de IgE en lactantes con dermatitis atópica y/o el padecimiento de alergia alimentaria junto a eosinofilia en

suero de más del 4%. 3) un historial de sibilancias sin catarro. 4) una función pulmonar normal antes de los 6 meses de edad y sin embargo alterada a los 6 años.

Respecto a la administración de corticoides inhalados en los lactantes sibilantes, en los últimos estudios realizados al respecto, se ha demostrado su eficacia.

De una manera u otra, tras haberse excluido otros diagnósticos probables, parece sensato emplear el término asma en todas las enfermedades con sibilancias episódicas y recurrentes de la infancia, independientemente de la edad, y de los factores predisponentes. En este sentido actualmente hay estudios en curso en España, unos basados en diagnósticos médicos y otros en cuestionarios («ISSAC») (5). Otros autores van más lejos y etiquetan un niño asmático si ha presentado síntomas cardinales de asma (sibilancias, opresión torácica, tos y dificultad respiratoria): 1) al menos 3 veces en su vida. 2) al menos 2 veces en el último año. 3) al menos 2 veces en su vida precisando ingreso en al menos 1 de ellos (11).

Esta claro que la prevalencia del asma varía según la definición usada (12). La incorporación de la medida de la hiperreactividad bronquial a los estudios epidemiológicos, ha permitido, sin duda, obtener una medida más objetiva de la prevalencia de asma.

En España, la prevalencia de asma bronquial en la población infantil está comprendida entre el 7% y el 12%. Las áreas geográficas húmedas, como son la Cornisa Cantábrica y las Islas Canarias, tienen las mayores tasas de prevalencia, mientras que en las zonas geográficas secas, como son Madrid y Castilla-León, la prevalencia es menor (6).

Destacan los siguientes estudios epidemiológicos: en Galicia, OTERO (13) en 1989, comunica una prevalencia de 10.8%. En Valencia, SANZ (14) en 1990 observa una prevalencia del 5%. En Guipúzcoa, CALLEN (15), en un estudio caso-control se comunica una prevalencia de 8.84%. En el estudio ISSAC, en Bilbao se ha estimado en niños de

13-14 años de edad en un 11.9%, según datos obtenidos de un estudio transversal efectuado por MOLINA (16) y por MORATO (17). En Vitoria, en un estudio del año 1996 realizado por BENGOA (18), se habla de una prevalencia acumulada de asma de 23.8% y una prevalencia actual o asma activa de 9.58%

#### *Prevalencia e incidencia en otros países*

La prevalencia de asma varía ampliamente entre los distintos países, y esta variación no puede explicarse únicamente por las diferencias metodológicas de los distintos estudios. Los países menos industrializados muestran tasas de prevalencia más bajas, especialmente en niños, a menudo menores al 1% (6).

También hay casos de prevalencias muy altas, como el caso de las Islas Maldivas, donde se encontró un 20% (19), y de prevalencias muy bajas, como es el estudio de una comunidad infantil rural de Zimbawe (20), donde se encontró una prevalencia del 0.1%. En 1986, WOOLCOCK (21) y COOKSON en 1988 ponen de relieve las importantes fluctuaciones geográficas de la prevalencia de asma en todo el mundo, y enfrentan las cifras de países según sean desarrollados o en vías de desarrollo. Encuentran diferencias en este sentido significativas, sin dejar de criticar las diferencias de metodologías en los diferentes estudios, y mucho más evidentes en cuanto a datos de asma en niños.

En países pobres las prevalencias oscilan o son inferiores al 1%. En algunos países en desarrollo se encuentran prevalencias más altas en adultos que en niños en el mismo estudio.

Estas importantes variaciones de prevalencias a nivel mundial, sugieren que los factores ambientales pueden tener una influencia importante. Estos hallazgos, servirán de base para otros estudios, que investiguen factores genéticos, de estilo de vida, ambientales y médicos que expliquen estas diferencias (22).

#### Relación asma y género

La mayoría de los estudios actuales hablan de mayor frecuencia en el varón, pero esta diferencia desaparece tras la adolescencia (6). En general el asma tiene una incidencia doble en el niño que en las niñas. El 80% de los pacientes asmáticos empieza a tener síntomas antes de los 5 años, y se estima que el asma infantil comienza durante el primer año de la vida en la mitad de los casos (9). Se afirma que el asma tiende a ser más severo en niños que en niñas

#### Tendencias evolutivas

En los últimos años esta aumentando, y no se ha encontrado una explicación clara (5).

#### Raza y asma

Parece ser que la prevalencia del asma en la raza gitana es mayor que en la población blanca caucásica. También se observa una mayor prevalencia en la raza negra que en la blanca (23, 24).

#### Gravedad del asma

Predominan las formas leves (55%-62.2%), mientras que la prevalencia de las formas graves tienen un promedio del 2.3% (5).

#### Morbilidad que origina el asma

Es la enfermedad crónica que causa mayor morbilidad en la infancia. Entre ellas hay que citar: ansiedad, problemas emocionales y del comportamiento, síntomas depresivos, alteraciones del humor (el asma permanente más que el estacional), peor socialización, absentismo (ausencia a clase entre 5.6 y 10 días al año), limitación deportiva y una mayor frecuentación al servicio de urgencias (5).

#### Mortalidad por asma

Es poco frecuente, aunque en las últimas décadas se observa, a nivel mundial, un aumento de la mortalidad por esta enfermedad (25). Sin embargo en España, en los últimos estudios, la mortalidad es más baja que en el resto de Europa y con tendencia

decreciente en todas las edades. El índice de mortalidad por asma en la infancia es aproximadamente una décima parte del que se registra en la población adulta (5).

#### Organización de la asistencia al niño con asma desde la comunidad

La consulta del Pediatra de Atención Primaria es una magnífica situación sanitaria por varias razones: permite normalmente una mejor accesibilidad a consulta, se favorece una atención más continuada, proporciona un enfoque integral de la salud infantil permitiendo una mejor integración escolar y familiar del niño y en definitiva un mejor equilibrio en salud mental (menos sobreprotección y mejor autoestima), repercute en una intensa implicación en promoción de autocuidados, invita a conocer mejor la estructura y entorno de la familia, lo que puede servir para detectar más prematuramente un bajo o mal cumplimiento del tratamiento prescrito al niño y en consecuencia a todo lo comentado puede facilitar un mejor nivel de efectividad y eficiencia para el manejo y control del asma (5).

#### Impacto del asma en la actividad asistencial del pediatra de atención primaria

Sobre la consulta a demanda

Es evidente que entra de lleno en el concepto de *Síndrome del Niño Vulnerable*, que hace referencia a que la presencia de un problema crónico de salud condiciona mayor demanda por problemas agudos no necesariamente relacionados con la patología de base. La estacionalidad variable que duda cabe que va a repercutir en la demanda clínica asistencial. También parece demostrarse que el momento más idóneo para hacer una mejor educación sanitaria es cada acto médico (Nivel II de evidencia). Por último, los programas de atención específicos de Asma van a proporcionar una disminución en morbilidad y en la asistencia.

#### Sobre la consulta programada de crónicos

El objetivo pretendido, según argumenta el nuevo Grupo de Vías Respiratorias de la A.E.P. de Atención Primaria, es la creación de consultas programadas de 20-30 minutos de duración y que impliquen a un mayor número de personal sanitario junto con la elaboración de unos pertinentes sistemas de evaluación de calidad (5).

#### Sobre el seguimiento de salud infantil

Permite detectar niños con perfil de riesgo para desarrollar Asma y Alergia y promocionar entornos saludables (tabaco, contaminación, etc...) (5).

#### Sobre actividades de educación grupal

Hace posible una mayor rentabilidad y satisfacción; por otro lado va a permitir una disminución en la demanda asistencial y secundariamente este objetivo va a redundar en un aumento cultural sobre el tema (5).

#### Diagnóstico clínico del asma

Resulta más complicado en niños pequeños (lactantes y preescolares) fundamentándose en la anamnesis y exploración. También es cierto que la mayoría de lactantes que tienen enfermedades de vías respiratorias bajas con sibilancias no padecerán asma en el futuro y lo mismo ocurre con los preescolares con síntomas tan sugerentes de asma como tos nocturna crónica. Es muy importante para todo pediatra clínico o médico que quiera con dignidad asistir a niños, conocer que el diagnóstico no pocas veces va a ser impreciso, ya que las sibilancias sólo aparecen en un 15% de niños con obstrucción al flujo aéreo demostrada en espirometría.

Por tanto es evidente que para establecer el diagnóstico de asma se requiera algo más que lo puramente clínico. Se proponen tres criterios:

##### 1) Criterio clínico

Son síntomas cardinales de asma: respiración sibilante, sensación de opresión torá-

cica, disnea, dificultad respiratoria, tos (más frecuente por la noche o al levantarse).

*Cualquiera de esos síntomas inducidos por el ejercicio, risa o emociones, o por exposición a irritantes o alérgenos conocidos, aumentan la probabilidad de A. Episodios repetidos de A. es condición más necesaria en el niño pequeño. (En niños mayores a veces no es necesario, como ocurre en el asma estacional).*

La respuesta o franca mejoría de los síntomas a broncodilatadores apoya el diagnóstico, aunque otras veces la falta de resolución de la clínica no excluye el diagnóstico.

##### 2) Criterio de diagnóstico diferencial

Obstrucción de vías altas

- Rinitis alérgica.
- Sinusitis.

Obstrucción de vías aéreas grandes

- Cuerpo extraño en traquea y bronquios.
- Disfunción de cuerdas vocales.
- Anillos vasculares, membranas laríngeas.
- Laringotraqueomalacia, estenosis traqueal, broncoestenosis.

Obstrucción de vías aéreas pequeñas

- Bronquiolitis vírica.
- Bronquiolitis obliterante (Swyer-James-McLeod).
- Fibrosis quística.
- Displasia broncopulmonar.
- Enfermedad cardíaca.

Otras

- Tos recurrente no debida a asma.
- Aspiración por disfunción de succión o por RGE.

Las distintas edades pediátricas, posibilitan diferentes diagnósticos diferenciales:

Escolares:

- Sinusitis.
- Hipertrofia adenoidea.
- Rinitis alérgica.
- Estridor psicógeno.

Preescolares:

- Aspiración de cuerpos extraños.
- Todos los de la edad escolar.

Lactantes y menores de 2-3 años:

- Displasia broncopulmonar.
- Malformaciones laringotraqueales.
- Anillos vasculares.
- Cardiopatía con congestión pulmonar.
- Fibrosis quística.
- RGE.
- Asociadas a otros procesos: infección vírica, prematuridad tabaquismo, postnatal y prenatal, hacinamiento, etc.

En este momento, y para este grupo de niños pequeños es obligado que contestemos la siguiente pregunta ¿SERÁN ASMÁTICOS EN EL FUTURO?: Cumplen este riesgo los lactantes que han padecido más de tres episodios de IRA con sibilancias y que satisfagan al menos un criterio mayor o al menos dos criterios menores. (Sensibilidad baja).

Criterios mayores:

- Asma en alguno de los padres.
- Dermatitis Atópica.

Criterios menores:

- Rinitis alérgica.
- Sibilancias sin episodios catarrales.
- Eosinofilia > 4% al final del primer año.

### 3) Criterio funcional

Niños colaboradores

- Obstrucción al flujo aéreo (espirometría).
- Reversibilidad de esa obstrucción (FEM).
- Prueba de provocación (ejercicio físico).
- Variabilidad (1-3 semanas con FEM).

Niños no colaboradores:

- Sibilancias (es poco sensible, pero muy específico) (5).

### Diagnóstico de los factores etiopatogénicos en asma

Los orígenes del asma siguen siendo oscuros. En el caso de la atopía (predisposición al estado clínico de alergia, debida a una serie de alteraciones inmunológicas que conducen a una producción exagerada de IgE), no se ha podido dilucidar qué es lo que determina el que una persona atópica se convierta en asmática (26). La exposición a alérgenos en los primeros meses de vida, es importante en

el desarrollo de la sensibilización alérgica.

La respuesta inmune de los niños nacidos de familias con un importante historial de enfermedades alérgicas, es relativamente inmadura al nacimiento, en comparación, con niños sin historia familiar de alergia, con una disminución en la producción de Interferon-gamma y niveles bajos de células T activadas y de memoria. La interacción de estos dos factores es importante en el desarrollo de la enfermedad alérgica (27).

La frecuencia de crisis de asma y la necesidad de medicación continua durante la infancia son los factores indicadores más importantes para determinar la persistencia de asma y no la edad de comienzo antes de un año (28).

El nivel socioeconómico es otro factor importante. Los niños de bajo nivel socioeconómico muestran un riesgo mayor de padecer asma (29, 30). Esta diferencia es mayor en niños de 6 años.

El notable incremento de la prevalencia de enfermedades alérgicas en los últimos veinte años, parece tener que ver no sólo con la genética, sino con ciertos factores ambientales. Uno de estos factores es una mayor «higiene», que ha producido una disminución de las infecciones en la infancia. Las infecciones virales tienen un efecto a la vez positivo y negativo, en el desarrollo de la inflamación de la vía aérea y el asma, ya que por una parte ayudan a la modulación del sistema, pero por otro influyen en el desarrollo de inflamación persistente de la vía aérea (31).

### 1. Desencadenantes. (Tabla I)

#### 1. Asma e infección

Existen numerosos estudios que apoyan la relación entre virus y asma, especialmente en los niños (32).

En los primeros años de la vida los virus involucrados en el desarrollo de asma son por orden de frecuencia: VRS, parainfluenzae y adenovirus. En los mayores de 3 años toman el protagonismo los rinovirus (5).

En niños mayores de 6 años, los patógenos implicados son mycoplasma y chlamydia

**Tabla I**

	Lactante	1.ª Infancia	2.ª Infancia	Adolescencia
<i>Infección respiratoria</i>	++++	+++	++	+++
<b>Alergenos:</b>				
Domésticos	+	+++	+++	+++
Estacional	-	++	++	++
Alimentos	+	+	+	+
Irritantes	+	++	++	++
Ejercicio físico	+	++	+++	++
<i>Factores emocionales</i>	+	++	+++	++
Aínes	-	-	+	+

pneumoniae. Por encima de los 10 años la infección respiratoria es una causa menos frecuente de asma, aunque esta posibilidad persiste hasta el adulto (5).

Parece que si un individuo sano presenta una infección respiratoria de vías altas, puede detectarse una HRB transitoria, mientras que en el caso de un sujeto asmático la misma infección se comportaría como una agresión adicional y el niño podría presentar una crisis de asma o, por lo menos, objetivarse un claro aumento de la HRB medida con pruebas de provocación bronquial. En cualquier caso el resultado va a depender de la edad del sujeto, la importancia de la HRB subyacente y del propio virus infectante.

Actualmente es conocido que normalmente las sibilancias que ocurren tras una infección por VRS desaparecen antes de los 4 años y no se asocian con un incremento de atopía. Además, la prevalencia de asma a los 7 años, es igual entre los que tuvieron contacto con el VRS y los que no. Parece ser que unas infecciones protegen (Hepatitis A, sarampión y TBC), y otras predisponen al desarrollo de la enfermedad (micoplasmas, clamidias). En los mayores es diferente y los neuroalergenos son los grandes protagonistas (6).

## 2. Asma y tabaco

La patogenia es desconocida, aunque el riesgo de desarrollar asma en el niño que vive en ambiente de tabaquismo es 1.46 superior, subiendo a cotas de 2.5 veces más, en el caso de tratarse de hijos de madres fumadoras de más de 10 cigarrillos al día (5). Hay estudios en niños que muestran que la hiperreactividad empeora en aquellos asmáticos que son fumadores pasivos, sin poder asegurar que la exposición pasiva al humo del tabaco induzca hiperreactividad o aumente el riesgo de desarrollar asma en niños sanos (33, 36). Sin embargo, sí se ha demostrado el impacto negativo del tabaquismo pasivo sobre la función pulmonar en el niño asmático (36, 38). Por tanto podemos afirmar de alguna manera que el tabaco aumenta la sensibilidad a alérgenos y a padecer una hiperreactividad bronquial. En el niño asmático produce empeoramiento de la función pulmonar e incluso en el embarazo puede contribuir a formarse mal las estructuras pulmonares (menor calibre) (6).

## 3. Asma y ejercicio físico

El asma inducido por el ejercicio (AIE) no es exclusivo del asmático, puesto que en la población general aparece entorno a una no despreciable proporción (12-15%), y en sujetos con rinitis alérgica es más evidente,

encontrándose en una proporción francamente superior (35-40%).

Las características del AIE son las siguientes: Es una broncoconstricción de grandes y/o pequeñas vías aéreas, se desencadena tras un ejercicio intenso y prolongado, la crisis es sintomática a los 5-15 minutos post-esfuerzo, es peculiar una resolución espontánea a los 30-60 minutos, es posible una fase tardía broncoespástica a las 2-6 horas y aparece un período refractario a la una o dos horas del ejercicio.

El AIE se debe a una pérdida de calor y agua de la mucosa de las vías respiratorias por la hiperventilación. No induce deterioro de la función pulmonar. Es importante conocer que induce una taquifilaxia, concepto que viene a indicar que tras una crisis de AIE hay un período refractario de 1-2 h en las que no se puede producir crisis de gran intensidad. Por otro lado el AIE es menos patente si el asma esta bien controlado, si al niño le indicamos hacer un previo entrenamiento y calentamiento antes del ejercicio o competición, si logramos controlarle los factores externos pertinentes y por supuesto si conseguimos una adecuada respiración nasal, ya que nunca hay que menospreciar en el niño asmático una rinitis de la naturaleza que esta sea. Una defectuosa respiración nasal influye negativamente en el asma y en particular en el AIE. Las vías respiratorias no son exclusivas de la estructura bronquial y pulmonar. Debemos recordar que el tracto respiratorio comienza en la mucosa nasal y sinusal. No en vano tanto la mucosa nasal como sinusal están tapizadas por un epitelio pseudoestratificado, como el del resto de las vías respiratorias. Por último quiero recordar que aunque muchos dicen que el mejor deporte para el asmático es la natación o deporte similar, parece que lo más sensato, y más al tratarse de la infancia, es recomendar la práctica deportiva que al niño o adolescente más le divierta (5).

#### 4. Asma y ambiente

Se conoce que la contaminación ambiental puede reagudizar el asma, pero no aumenta su prevalencia (5).

El aumento de estas enfermedades en los países desarrollados se piensa pueda ser debido a factores asociados con el «modo de vida de Occidente», donde ha habido cambios en el comportamiento y en las costumbres de sus habitantes.

Son diversos los contaminantes ambientales capaces de desencadenar asma. En espacios abiertos: óxidos de azufre, óxidos de carbono, nitrógeno, amonio, óxido nítrico, dióxido de nitrógeno, ozono, hidrocarburos, formaldehído y partículas. En espacios cerrados: humo de cigarrillos, dióxido de nitrógeno, formaldehído, monóxido de carbono, humo de madera, derivados del radón y compuestos orgánicos volátiles.

Se ha incriminado a la contaminación atmosférica como uno de los motivos principales del aumento de la prevalencia de asma en el niño en las últimas décadas. Los estudios sobre las consecuencias de la contaminación atmosférica en la salud presentan las dificultades propias de realizarse con metodología distintas, lo que hace difícil las comparaciones. Para soslayar esta dificultad, en la actualidad se están llevando a cabo dos estudios prospectivos, multicéntricos, con la misma metodología: el estudio APHA (Air Pollution on Health European Approach) y el estudio PEACA (Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe) (39).

Algunos agentes habituales de la contaminación ambiental, como son el dióxido de azufre, el ozono, el óxido nítrico y algunas partículas de tamaño menor a 10 micras, son irritantes y podrían ocasionar HRB. Sin embargo, la mayor parte de los estudios han encontrado dificultades para asociar el aumento de alguno de ellos con la sintomatología clínica (40). Por otra parte, parece que el número y gravedad de las crisis asmáticas aumentan cuando se eleva la contaminación (41), sobre todo si existe un au-



mento de óxido nítrico asociado a tabaquismo (42).

En vista de la documentación epidemiológica existente, se piensa hoy que existen pocas bases que apoyen el hecho de que el asma se inicie por la existencia de contaminación atmosférica, pero si que la presencia de niveles elevados de polución pueden hacer que los asmáticos tengan reactivación de sus síntomas, como observan Duhme y col. En su estudio en niños de Alemania de Este y del Oeste (43).

#### 5. Otros factores desencadenantes

Las emociones pueden contribuir a un empeoramiento del asma. La involucreción del reflujo gastroesofágico en la enfermedad asmática es un hecho cada vez más probado. Se piensa que se debe a un reflejo vagal producido tras estimulación de las fibras nerviosas colinérgicas del tercio distal del esófago, que en determinados niños predispuestos, puede llegar a precipitar una broncoconstricción exagerada. Por último, como ya hemos indicado, la inflamación de las mucosas rinosinuales (Rinitis o/y sinusitis) también pueden precipitar, desencadenar o agravar una enfermedad asmática (5).

El asma ocupacional tiene menos interés en pediatría, pero hay que conocerlo, pues valiéndonos de una historia clínica bien dirigida podemos intuirlo. Hay más de 200 sustancias capaces de inducir asma de este origen: harina de trigo, la amilasa fungal, los isocianatos, maderas tropicales, los ácaros de almacenamiento y el cianoacrilato. Entre los agentes capaces de inducir asma sin período de latencia están la exposición a niveles altos de humos o vapores irritantes. En este tipo de asma el paciente debe ser apartado de su actividad laboral, aunque el asma sea leve, para impedir que la inflamación progrese y pueda llegar a ser irreversible (6).

Por otro lado, la prematuridad y el bajo peso neonatal, inferior a 2.500 g, aumentan el riesgo de desarrollar asma durante la infancia y la adolescencia (45). El mecanismo patogénico no está dilucidado,

pero podría explicarse por el menor calibre de la vía aérea, el aumento de la susceptibilidad a la sensibilización antigénica, la prevalencia aumentada de enfermedades virales y, como consecuencia, un aumento en la HRB desencadenada por las virasis respiratorias (6).

#### 6. Asma y alimentos

Actualmente la prevalencia de asma por alimentos en niños esta en torno a 3-5%, siendo más frecuente en el primer año de vida. Es importante que no confundamos el concepto de alergia con el de intolerancia ya que este término describe sólo una respuesta fisiológica anómala a un alimento y el primero aunque básicamente coincide en la clínica, atiende ya a una base inmunológica demostrada (IgE y mediadores químicos). Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria pueden ser muy diversas y ocasionalmente graves: *digestivas* (faringoamigdalitis, vómitos, diarrea, dolor abdominal y distensión abdominal), *cutáneas* (urticaria / angioedema), *respiratorias* (asma bronquial, rinitis, otitis serosa, tos espasmódica) y *anafilaxia* (5).

Se han descrito algunos nutrientes con discutido efecto protector sobre la HRB inespecífica: aceites de pescado (46), vitamina C (47), vitamina B6 (48), selenio (49). Sin embargo otros alimentos podrían ser desencadenantes de síntomas asmáticos, en orden de frecuencia: huevo, cacahuete, leche, soja, nueces, marisco, pescado y trigo, también las legumbres, bananas, chocolate, naranja o refrescos con cola. En algunas ocasiones la vía de entrada es la inhalatoria, como sucede con fritura de pescado y con el cocimiento de los mariscos (6).

En niños pequeños los alérgenos más habituales van a ser la leche de vaca y el huevo, mientras que en edades más avanzadas son los frutos secos, marisco, pescado, legumbres y algunas frutas. Por último sospecharemos la alergia alimentaria como causa de asma cuando coincidan estas circunstancias: asma del lactante con dermatitis atópica, IgE > 1.000, antecedente de anafilaxia y/o urticaria aguda en relación con alimentos, asma

de difícil control con tasas de IgE muy elevadas.

Si la sensibilización o alergia a un determinado alimento en un niño se inició muy prematuramente, puede darse la circunstancia de que remita su alergia de forma espontánea, aunque esta posibilidad es más difícil si la alergia es a determinados alimentos. En concreto: pescado, frutos secos y leguminosas, son los alimentos que tienen mayor facilidad para persistir como alérgenos «activos». Sin embargo la lactancia materna puede retrasar el debut de alergia alimentaria, pero las dietas de exclusión en lactancia y embarazo, que por otro lado son muy habituales actualmente en la práctica diaria, carecen de eficacia (6).

Las reacciones adversas a los aditivos alimentarios están siendo ampliamente descritas en los últimos años. Cabe mencionar: sulfitos (50), glutamato (52) (uno de los aditivos alimentarios más ampliamente difundidos es el mundo, relacionado con el síndrome del restaurante chino), tartracina, benzoatos y parabenos (53).

#### 7. Asma y medicamentos

Hay que tener en cuenta que un 90% de consultas realizadas por posibles reacciones adversas en realidad no lo son. Existe un grupo de pacientes con asma generalmente intrínseco en los que la ingestión de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos produce grandes agudizaciones disneicas acompañadas de intensos síntomas de rinitis. En estos casos es frecuente encontrar poliposis nasal. A este conjunto de síntomas se le ha denominado ASA-triada (asma, poliposis nasal e intolerancia a AINE), y suele presentarse en pacientes que padecían asma previamente, en torno a los 40-50 años, aunque pueden detectarse casos aislados en niños (54). Realmente el asma por esta causa en la infancia es excepcional (Aines, AAS y beta bloqueantes).

#### 2. Asma y atopia

En los niños asmáticos, la prevalencia de enfermedades atópicas es mayor que en la po-

blación no asmática. La rinitis alérgica existe en un 5-10% de niños, pero su frecuencia en pacientes asmáticos es de 28-61%. Aproximadamente la mitad de los niños asmáticos es de 28-61%. Aproximadamente la mitad de los niños asmáticos tienen alguna forma de dermatitis atópica (55). Diversos autores (56) han encontrado que el nivel de IgE, con independencia de pruebas cutáneas positivas, se relaciona con la prevalencia de asma, concluyendo que el asma está casi siempre asociado con algún tipo de reacción relacionada con IgE y que, por tanto, tiene una base alérgica incluso si la IgE específica no se puede identificar, afirmación no basada en evidencias.

En la patogenia de asma en niños y en adolescentes, la inflamación está inducida en la mayoría de los casos por la sensibilización y consecuente exposición a alérgenos ambientales, sin embargo en el asma que debuta en el adulto, el elemento inductor de los fenómenos inflamatorios es desconocido en un número importante de casos (6).

Los estudios epidemiológicos recientes muestran una cierta asociación entre hiperreactividad bronquial y atopia (57). Parece que esta asociación es más evidente en los sujetos más jóvenes (58). Parece probable la existencia de una asociación causal entre atopia e hiperreactividad bronquial (59). Muchos niños con asma, después de los dos años, y particularmente a partir de los 5 años, tienen una constitución alérgica. Realmente un 80% de niños con asma tienen sensibilidad alérgica. Esta afirmación alude al «Concepto de Marcha atópica» que son aquellas entidades con mecanismo patogénico común, pero con expresiones diferentes. (Fig. 1).

Actualmente se admite una posible relación entre el número de pruebas cutáneas + y la gravedad del asma. Se entiende por Atopia a la predisposición a desarrollar reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I de Gell y Coombs) mediadas por IgE en personas genéticamente predispuestas, y variando su expresión según el órgano diana afectado y el alérgeno involucrado (5).

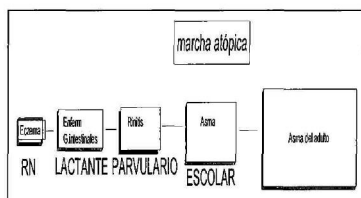


Fig. 1.

Los alérgenos ambientales, son los factores causales más importantes en pediatría, sin olvidar los factores ocupacionales, las drogas y los aditivos alimentarios. En líneas generales, los alérgenos son antígenos que se han demostrado capaces de inducir reacciones alérgicas en los individuos susceptibles (60). Para que los aeroalérgenos sean capaces de ejercer su impacto sobre las membranas de la mucosa respiratoria tienen que tener un tamaño determinado. La mayoría de los alérgenos son proteínas globulares de un diámetro de 2-6 micras (6). Por tanto, los neuroalérgenos, sin duda son los más importantes en niños. De ellos los más importantes son los siguientes: ácaros, pólenes: gramíneas, árboles y malezas, hongos, epitelios de animales y cucarachas (5).

#### a) Ácaros

Son artrópodos. Están implicados en el asma y rinitis no estacional. Viven en el polvo de casas, granos, alimentos, basureros, nidos de aves o pequeños mamíferos. La mayoría de los que hay en el polvo de casa son de la familia Pyroglyphidae, género Dermatophagoides (5) (pteronyssimus y farinae). Las heces de los ácaros tienen capacidad alérgica relacionada con una proteasa implicada en el proceso digestivo del ácaro (61, 62). Son los alérgenos que sensibilizan más precozmente al niño. Viven a 20° y en una humedad de 70-75% (por debajo de 50% no), por lo tanto tienen mayor posibilidad en la costa y en localidades que están a nivel del mar. Una concentración de 100 ácaros/gramo de polvo es suficiente para que un niño pueda sensibilizarse. No hay que menospreciar a otros ácaros con capacidad

de sensibilizar al niño: *Lepidoglyphus destructor*, ácaros sirus, *Tyrophagus putrescentiae*.

Sospechar alergia a ácaros, en todo niño que habita una casa húmeda-templada de zona de costa, que presenta síntomas durante todo el año, mejorando en el verano, que además empeora al entrar en cualquier casa cerrada, empeora por la noche o al despertar, vive con un animal doméstico y que presenta una rinitis perenne (5).

#### b) Pólenes

Es el alérgeno principal de las enfermedades alérgicas y tras los ácaros es el segundo en importancia en relación al asma. Se presentan con estacionalidad y esta condicionado por la temperatura, la humedad y el viento, puesto que empeora por la tarde y días de viento, pero mejora por la noche y los días de lluvia. Son por tanto anemófilos y proceden de flores no olorosas: gramíneas o hierbas: grama (*dactylis*), ballico (*lolium*), timotea (*phleum pratense*) y espiquilla (*poa*). Presentan una reactividad cruzada entre los pólenes de hierbas y van a polinizar en primavera-verano. Árboles: abedul (*betula*), olea europea. Otros árboles: aliso, avellano, ciprés, plátano, chopo, encina y malezas: parietarias, artemisa. Sospecharemos alergia a pólenes, cuando exista una estacionalidad en su presentación, empeoramiento los días de sol y viento, aparezcan las crisis tras la exposición al polen, presente simultáneamente una rinoconjuntivitis, mejoren los síntomas por la noche y haya una coincidencia con el calendario polínico (5).

#### c) Epitelio de animales

Entre los productos desprendidos por los animales (gato, perro, hámster, conejo, caballo), algunos son alérgenos potenciales: pelo, caspa, pluma, orina, saliva, etc. Las partículas de estas sustancias pueden encontrarse en suspensión en el aire (5). Los antígenos contenidos es la saliva del gato y en las glándulas sebáceas de la raíz pilosa (63), son potentes desencadenantes del asma en individuos sensibilizados. La desaparición

ción completa de los alérgenos del gato sólo tiene lugar tras varios meses de su ausencia del domicilio (64).

d) *Hongos*: alternaría, *cladosporium*, *aspergillus* y *penicilium*.

Se favorece por una suave temperatura (20-30°) y humedad relativa apreciable (75-90%) y no suele presentar el niño rinoconjuntivitis (5).

e) *Cucarachas*: Lo sospecharemos cuando el niño habite en casa antigua, con poca higiene, con pobreza y sobre todo si se han visto (5).

### 3. Diagnóstico alérgico

#### Historia clínica

Se dice que un niño o adolescente presenta una personalidad asmática, cuando aglomera la mayoría de los datos que a continuación se exponen: Existencia de unos antecedentes familiares alérgicos positivos, la presencia de una IgE sérica positiva, la asociación de otras enfermedades alérgicas, la coincidencia en el mismo individuo de unos llamados parámetros menores, tales como eosinofilia sanguínea, déficit de IgA sérica o/y secretoria, sequedad cutánea, pliegue nasal transversal, doble surco del párpado inferior, dolor abdominal recurrente, jaquecas o prurito cutáneo y por último resulta muy sugerente todo asma que debuta en un niño de más de 3 años de edad.

#### Antecedentes familiares

Entre los tipos de enfermedades alérgicas de los padres, son importantes el asma y la rinoconjuntivitis, pero la que tiene más valor predictivo es sin duda el asma. Hay que tener presente que si ambos padres son alérgicos y con igual patología, existe un riesgo de herencia del 50-80%.

#### Antecedentes personales

1. *Presencia de enfermedades atópicas asociadas*: El 50% de niños con dermatitis atópica y el 75% de niños con rinitis desarrollan asma. Pero no hay que precipitarse en dar un diagnóstico, puesto que no toda si-

bilancia que encontremos va a ser atribuible a asma («no todo lo que silba es asma»).

2. *Enfermedades infecciosas*: bronquiolitis, sibilancias post-bronquiolitis, bronquitis catarrales, inmunodeficiencias, Fibrosis quística, T.B.C. y patología O.R.L. recurrente.

3. *Edad del niño y evolución de los síntomas*: Es muy complicado precisar la evolución pero hay datos que pueden orientarnos sobre la existencia de un posible asma potencialmente grave o persistente.

4. *Otros datos*: Tabaquismo materno, prematuridad, problemas respiratorios neonatales, tipo de lactancia, calendario de beikost e historia de RGE.

#### Síntomas de asma

Perenne, perenne con agudizaciones estacionales, estacional y ocasional.

*Factores precipitantes o agravantes* (5)

*Factores ambientales o entorno del niño* (5)

Exploración física

Se deben valorar todos aquellos datos subjetivos de atopia: la inspección general, tipo de piel, ojos, garganta, nariz, oídos, tórax y finalmente los datos somatométricos, peso

### Tabla II. Diagnóstico diferencial de asma

#### *Afectación de vías altas:*

Rinitis alérgica o sinusitis.

#### *Obstrucción de grandes bronquios:*

Aspiración de cuerpo extraño.

Anillos vasculares. Disfunción de cuerdas vocales.

Laringotraqueo-broncomalacia.

Compresiones extrínsecas.

#### *Obstrucción de vía aérea periférica:*

Fibrosis quística.

Bronquiolitis. Bronquiolitis obliterante.

Displasia broncopulmonar.

Enfermedades cardíacas.

#### *Otras causas:*

Tos recurrente (no asmática).

Síndromes aspirativos (reflujo gastroesofágico).

**Tabla III. Factores de riesgo de asma persistente**

Factores genéticos: Historia familiar de asma	Atopia: Eczema y rinitis alérgica	Edad de inicio después de 2 años	Gravedad de asma y severidad de síntomas. Tabaquismo	Función pulmonar alterada (FEF 25-75%)
---	---	-------------------------------------	---	--

y talla. No en vano un pediatra experto, a la simple inspección, puede intuir una constitución atópica. La facies atópica, es aquella que expresa unos ojos y cercos periorbitarios marcados, ojerosos y sensiblemente sonrosados. El niño se frota la nariz con la palma de su mano diestra (saludo alérgico), su piel es áspera consecuente de una dermatitis atópica, su mucosa nasal en muchas ocasiones estará pálida y muchas veces expresará cierta hipoventilación nasal al paso de aire, como consecuencia la faringe estará permanentemente hiperémica o brillante y por simple otoscopia observaremos una otitis seromucosa, que podremos constatar por timpanometría. Otras veces el timpanómetro nos evidenciará una obstrucción tubárica como consecuencia de la inflamación y/o estenosis de las trompas de Eustaquio. Finalmente, y en caso de una larga evolución de una enfermedad grave asmática, podemos encontrarnos con ciertas deformidades torácicas e incluso un crecimiento mermado tanto en peso como incluso en talla.

## PARTE II

### Etiopatogenia del asma

En cualquier grado de asma, hay cambios inflamatorios en la vía aérea (65). El hallazgo principal es la presencia de tapones de moco y el aumento de eosinófilos en la vía aérea (66). Hay lesión epitelial, con descamación y denudación a nivel del epitelio pseudoestratificado. La membrana basal está engrosada, como expresión del depósito de colágeno sobre la lámina reticularis (67). Hay un incremento de leucocitos, predominando eosinófilos y linfocitos T, que muestran signos de activación.

### Genética

La genética del asma es independiente y diferente de la que existe en la hiperreactividad bronquial (59, 68).

#### Genética de la atopia

Actualmente sigue existiendo controversia sobre el modo de herencia de la atopia y el asma. Posiblemente es por la intervención de múltiples genes. Estos genes, junto a diferentes factores medioambientales, expresan la enfermedad de distinto modo e intensidad. En 1995, POSTMA et col (69), han puesto de manifiesto que los niveles elevados de IgE y la hiperreactividad bronquial (HEB) tiene rasgos comunes de herencia y que el gen responsable de la HRB está situado cerca del locus mayor que regula los niveles séricos de IgE en el cromosoma 5q31-q33 susceptibles de causar asma. La genética de la atopia es probable que resida en la asociación entre la respuesta IgE a antígenos específicos y el sistema antigénico de los leucocitos humanos (HLA). Existe una asociación significativa entre el sistema HLA clase II DR y los fenotipos DP con las respuestas alérgicas IgE e IgG a alérgenos ambientales (6).

#### Genética de la hiperreactividad bronquial

Por estudios realizados parece que la HRB tiene carácter hereditario (70, 71, 72, 73), y esta transmisión genética parece ser distinta de la del asma. La base de esta susceptibilidad genética no se conoce bien. Un candidato es el gen ADRB2 que juega un papel importante es el tono muscular de la vía aérea (74) (Fig. 2). Parece existir un polimorfismo en este gen, describiéndose ciertos cambios de posición de sus aminoácidos (75-80).

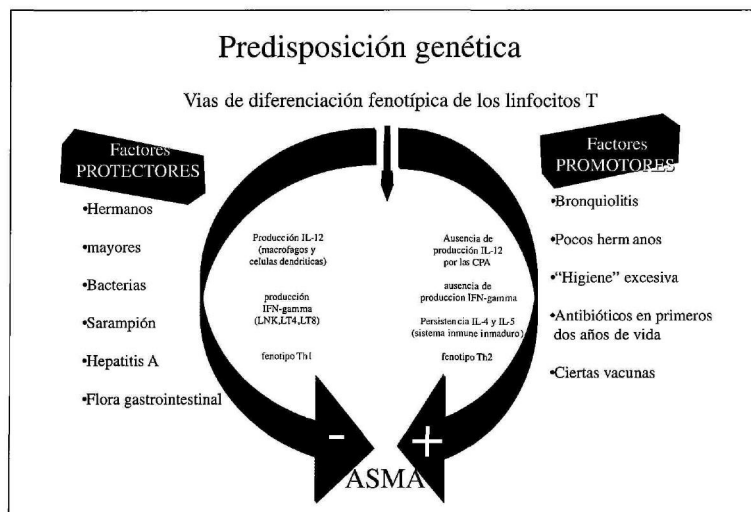


Fig. 2.-Diferenciación fenotípica de los linfocitos.

#### Mecanismos inmunológicos

El gran protagonista inmunológico en la etiopatogenia del asma, parece ser el linfocito T, muy particularmente en el reclutamiento de los eosinófilos en la vía aérea (81). A la llegada de un alérgeno aparecen cambios en el desarrollo de los diferentes tipos de linfocitos T-helper (Th) CD4. Para que el alérgeno sea reconocido por el Th ha de ser previamente procesado por las células presentadoras del antígeno (CPA), que son células dendríticas, macrófagos y células B. Como consecuencia se producen péptidos antigénicos que son presentados por las moléculas de clase II de histocompatibilidad mayor (CHM) en la superficie de las CPA (82, 83). Los componentes celulares y humorales de la respuesta inmunológica específica, están regulados por dos líneas celulares distintas, derivadas de los linfocitos Th0 CD4+, llamadas células tipo 1 (Th1) y células tipo 2 (Th2) respectivamente (84). Las células Th, cuando se estimulan por los antígenos, presentan un per-

fil diferente de producción de citoquinas: las Th1 secretan interleuquina IL-2 y 12 e interferon gamma, mientras que las Th2 producen IL-4-5-10 y 13.

Dos factores, derivados de la CPA, intervienen en la modulación diferencial de la célula Th0: la prostaglandina PGE2 y la IL-12 (Fig. 3).

El desarrollo de respuestas alérgicas (como son la fiebre del heno, el asma bronquial y la dermatitis atópica) refleja un balance anómalo entre las poblaciones Th1 y Th2, existiendo una respuesta dominante tipo Th2 frente a uno o varios alérgenos ambientales comunes (85) (Figs. 3 y 4). Este proceso de desviación inmune hacia Th2 acontece durante épocas muy tempranas de la vida (época fetal) como consecuencia de los procesos de remodelación inmunológica maternos derivados del embarazo, en la que la madre anula o ralentiza sus mecanismos de rechazo inmunológico (mediados por linfocitos Th1), con lo cual se produce una dominancia del circuito Th2, que va a pre-

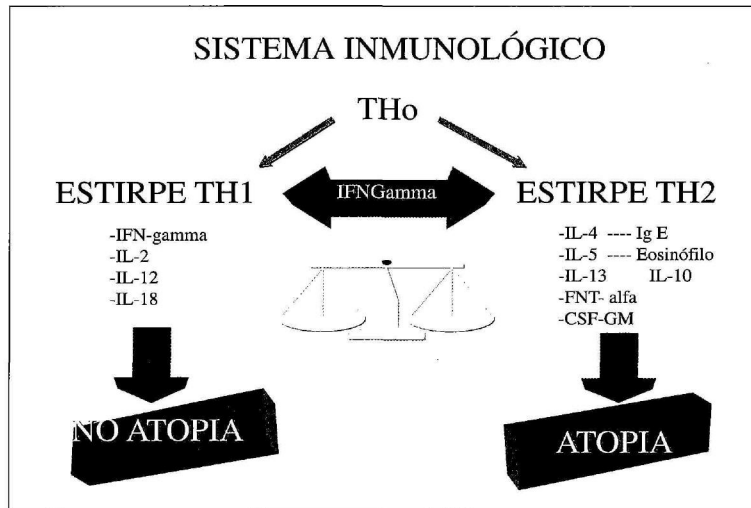


Fig. 3.-Diferenciación del sistema inmunológico en sujetos atópicos y no atópicos.

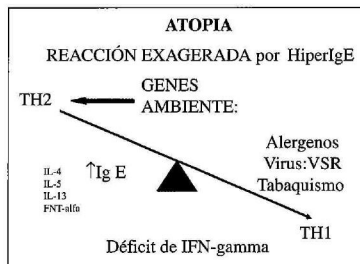


Fig. 4.-Desarrollo de la respuesta alérgica.

disponer al niño al desarrollo de un proceso alérgico ante la intervención de un alérgeno o de un virus y/o bacterias y/o parásitos activadores del circuito Th2, en detrimento del perfil Th186-88 (Figs. 4 y 5).

Cuando se induce la síntesis de IgE específica, la combinación con el alérgeno da lugar a la liberación de mediadores que pueden producir broncoconstricción de las vías aéreas y migración de las células inflamatorias desde la circulación al pulmón. Los

mediadores pueden ser preformados (mastocitos): histamina, serotonina, etc; neoformados; leucotrienos, prostaglandinas; y proteínas tóxicas del eosinófilo: PCE, PBM, PXE. La activación de estas células inflamatorias conduce a la liberación de más mediadores, los cuales producen lesión estructural en la vía aérea.

La síntesis y la secreción de IgE por las células B están controladas por interacciones celulares directas y por algunas citoquinas.

55



Fig. 5.-Etapas del proceso alérgico.

El contacto celular y determinados factores son necesarios para su producción y secreción:

La IL-4 y la IL-13 inducen y expresan la transcripción desde la célula inicial (89). La interacción celular entre las células B y las células T activas, mastocitos y basófilos, aportan el segundo mensajero (90).

En los últimos años el eosinófilo y su papel en el asma están siendo estudiados con sumo interés (91). Lo importante son los eosinófilos residentes en el tejido y no los eosinófilos circulantes periféricos. Estos cambian de modo importante sus características, en el paso a través de la barrera endotelial del aparato circulatorio, migrando a la submucosa y liberando mediadores con características lesivas para los tejidos.

Este proceso, que conlleva la activación de los eosinófilos, se denomina *priming* (92). Se ha comprobado que determinadas citoquinas son responsables de este fenómeno, especialmente las IL-3, IL-5 y el factor estimulante del crecimiento de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (93). La producción y liberación de la proteína mayor básica (MBP) a cargo de los eosinófilos activados, actuarían sobre los mastocitos de la mucosa, provocando en ellos la liberación de sustancias broncoactivas, histamina y leucotrienos. Además, la MBP es un tóxico directo (descamación) para el epitelio bronquial (86).

Otras células, los basófilos, también se encuentran implicados en las reacciones alérgicas a nivel de piel, nariz y pulmón. Son la principal fuente de histamina (94). La degranulación de los basófilos se ve activada por mediadores y citoquinas, que dan lugar a la depleción de los depósitos de calcio y la activación de la interleuquina IL-3, la IL-5 y el GM-CSF. Los eventos de adhesión celular están mediados por estas citoquinas.

El papel de los macrófagos en la orquestación de la respuesta inflamatoria es muy complejo. Los macrófagos alveolares se comportan como una célula antiinflamatoria (95), limitando la respuesta inmunológica en

el pulmón: la ausencia de macrófagos aumenta la respuesta inmunológica en el órgano de diana. También los macrófagos actúan como células presentadoras del antígeno, ya que dicha presentación requiere la cooperación del GM-CSF (96).

Una vez establecido el papel de los linfocitos, eosinófilos, basófilos y macrófagos, queremos señalar el papel de las moléculas de adhesión (97). Hasta hace poco tiempo se creía que la inflamación se caracterizaba por la participación selectiva de los leucocitos. Así los leucocitos se convertían en activados y entonces adquirirían la posibilidad de adherirse al endotelio, que se comportaría como una barrera inerte y entrarían en el espacio extravascular donde se encontraba el patógeno.

Sabemos actualmente que el endotelio no es inerte, sino que participa activamente y de una forma importante en el proceso inflamatorio (98). Las moléculas de adhesión pueden ser subdivididas en base a su distribución celular y características morfoestructurales: las selectinas, las integrinas y los receptores de la superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas. Todas ellas pueden encontrarse en las células endoteliales, leucocitos o ambas.

El papel de las adhesinas en el proceso de migración celular, sería el siguiente:

En primer lugar, los leucocitos rodarían sobre el endotelio de las vénulas postcapilares adyacentes a los focos inflamatorios extravasculares, en gran parte debido a las selectinas. Las integrinas y moléculas inmunoglobulinas-like provocarían la firme adhesión al endotelio de las poblaciones seleccionadas por las selectinas, permitiendo la diapédesis y migración al tejido subendotelial. La relación exacta que este mecanismo tiene con el asma, no ha sido establecida, pero aumentan las evidencias sobre un importante papel del mismo.

Las adhesinas parecen participar en el reclutamiento celular activo de la vía aérea, seleccionando el tipo celular. Sin embargo, su papel no parece estar relacionado con la patogenia del asma, como han sugerido es-



tudios en los que se ha observado que los niveles de ICAM-1 y E-selectina son similares a los presentados por sujetos sanos. Además, este nivel se mantiene pese a la gran cantidad de eosinófilos que hay en la mucosa de los asmáticos y pese al tratamiento con glucocorticoides inhalados que reducen el infiltrado de eosinófilos (97, 98).

#### **Diagnóstico in vivo: Pruebas cutáneas**

Tres tipos de variables se consideran habitualmente en epidemiología para evaluar la alergia tanto en adultos como en niños: la presencia de manifestaciones alérgicas a partir de respuesta a cuestionarios epidemiológicos, la respuesta a las pruebas alérgicas cutáneas y la tasa sérica de IgE total. Sin duda son las pruebas cutáneas alérgicas, el método de elección para el diagnóstico de alergia (5).

#### ***Prick test: Concepto y significado***

Las pruebas cutáneas pueden ser por punción (prick test), por escarificación (Scrath test) e intracutáneas o intradérmicas (intradérmorreacción)

El Prick test detecta IgE específicas ligadas a los receptores celulares en la superficie de los mastocitos. Para considerar una prueba como positiva siempre debe existir correlación clínica. Podemos encontrar que un test cutáneo sea positivo a un determinado alérgeno y sin embargo no exista traducción clínica correspondiente. Es lo que se denomina «Sensibilización atópica o alergia latente». Se desconoce actualmente cual es su verdadera significación clínica (5).

#### ***Extractos alérgicos***

Deben usarse aquellos reactivos que siguen las normas internacionales, y sólo en caso de hacerse un estudio a antígenos alimentarios se pueden utilizar alimentos en crudo (técnica del prick by prick) (5).

#### ***Elección de los alérgenos a testar***

Se pueden usar una batería mínima o ampliada.

#### **Batería mínima**

Se elegirán aquellos reactivos que individualmente puedan estar involucrados, según la historia personal del niño y la tipología alérgica de la zona.

Se necesita un control negativo: glicerosalino 50%, que permite valorar una eventual reactividad cutánea inespecífica, y por supuesto un control positivo con histamina a una concentración de 1 mgr/ml.

#### **Batería ampliada**

En contrapartida hay autores que recomiendan realizar test no solo a los alérgenos sospechados, sino también a: ácaros (pteronysinus y farinae), pólenes (gramíneas, árboles, olivo y maleza), gato, perro y hongos. No sobrepasando 10-14 alérgenos. O emplear mezclas de alérgenos relacionados (gramíneas, hongos, árboles, malezas): G-7 (gramíneas) (65).

#### ***Factores que interfieren o influyen en la interpretación de los resultados***

Quien la hace, edad del paciente (En niños menores de 3-5 años mejor no hacerlo). Características de la piel: Espaldas / antebrazo. Cubital / radio. Proximal del antebrazo / Distal del antebrazo (mayor sensibilidad en las zonas expresadas en primer lugar), dermatografismo (provoca falsos +). La dermatitis atópica suele dificultar la técnica. Un ritmo circadiano, ya que suele haber mayor reactividad por la tarde y finalmente no hay nunca que olvidar la medicación: antihistamínicos (Los de 1.<sup>a</sup> generación se deben interrumpir 3 días, la hidroxicina y ketotifeno 10-15 días, y los de acción larga 2 meses). Los Beta 2 agonistas no afectan salvo si se administran por vía intravenosa, interfiriendo entonces de unos minutos hasta 24 horas. Las teofilinas lo hacen 12 horas. Las cromonas y corticoides inhalados no interfieren para nada los resultados de las pruebas. En referencia a los esteroides sistémicos, es conocido que si utilizamos una tanda corta no, al contrario que una pauta larga que suele si suelen interferir. Los esteroides

tópicos lo hacen entre 2 ó 3 semanas. Antidepresivos 7-14 días. Antibióticos no, y finalmente la inmunoterapia específica prolongada puede sesgar los resultados de forma variable, dependiendo del mayor o menor tiempo que se haya pautado previamente a la realización de las pruebas cutáneas correspondientes alergológicas. Para la valoración personalizada de cada caso en concreto existen pautas específicas de actuación, que nos indican los días que no debemos administrar inmunoterapia a un niño, para que no interfieran o sesguen los resultados correspondientes a un test alergológico (5).

#### *Contraindicaciones del prick con neumoalergenos*

Realmente, nunca es una urgencia el realizar un test, y habrá que elegir la mejor situación de salud del niño para realizarla. Debemos decir que un asma inestable, una urticaria activa o un dermatografismo importante pueden interferir el resultado de las pruebas. Hay quien aconseja pedir consentimiento informado a los padres (5).

#### *Técnica del prick test*

##### 1. Preparación previa

Equipo y medicación de Urgencias:

Medicación: adrenalina al 1 por mil, prednisona i.v., salbutamol aerosol, aminofilina IV y antihistamínicos i.v.

Equipo de urgencias: fonendo y esfíngo, torniquete, ambú o mascarilla (botella de O<sub>2</sub>), equipo de intubación endotraqueal y equipo con líquidos para perfusión i.v.

La frecuencia estimada de reacción generalizada es menor de 1 caso por cada 2 millones. Cifra por citar un ejemplo, menor que el número de reacciones adversas posibles con las vacunas sistemáticas autonómicas administradas en todos los Centros de Salud de nuestro país.

##### 2. Realización del prick test

Primero se testa el glicerosalino y luego la histamina.

##### 3. Interpretación de resultados

Se refiere a la pápula o habón: DM/DP (mm). Puede ser interesante, pero secundario medir el eritema circundante.

##### 4. Registro de los resultados

Lo ideal es la fotografía, recordando colocar regla u objeto orientador.

##### 5. Control de calidad

*Del equipamiento:* caducidad (2 meses antes), 2-8° C. Último reactivo que se debe colocar en la piel y lancearlo es el de la histamina.

*De la técnica:* cuando control - e histamina > 3 mm. Debe existir una validación individual en cada paciente (5).

#### *Diagnóstico in vitro*

##### *Ig E sérica total*

Valores normales: nacimiento 5 UI / ml. (1 UI = 2.4 ng / ml). Valores máximos a los 10 años de 40 UI/ml. Valores por encima de 100 UI/ml + (5).

El valor predictivo de la IgE total (en sangre de cordón o en suero) para la aparición de manifestaciones alérgicas se ha puesto en evidencia durante los años 80 (97, 98) y posteriormente por diversos autores como WAHN et al (99) y DEAN (99).

Hay un amplio diagnóstico diferencial de entidades con una IgE alta que se deben considerar: parasitosis, inmunodeficiencias (Wiskott-Aldrich, DiGeorge, Nezelof, Hiper IgE), aspergilosis, mieloma IgE, mononucleosis infecciosa, hem siderosis pulmonar. No olvidar que a veces nos vamos a encontrar una clínica atópica, concomitando con IgE específicas positivas e IgE normal (5).

##### *Phadiatop*

No aporta mucho y es actualmente una prueba cara. Es una mezcla equilibrada de neumoalergenos prevalentes (ácaros, hongos, árboles, malezas, gato y perro). Nos dice simplemente un «sí / no», para padecer alergia. Detecta IgE específica a algunos

de los neuroalergenos aludidos, sin especificar a cuál (5).

#### Cuantificación de IgE específica

Se hace mediante el test de detección de anticuerpos IgE específico, existiendo varios sistemas según soporte sólido y marcador: Método más usado: CAP (mejor que RAST) Resultados: en clases, correspondiendo cada clase a un determinado rango de nivel cuantitativo de IgE: Cifras mayores de 3.5 Ku. /L son positivas y superiores a 17.5 indican elevada sensibilización. Debe haber una correlación con la clínica y con los tests cutáneos. Se estima que esta correlación se encuentra entorno a un 80%.

¿Diferencia entre test cutáneos e IgE específicas?: tests cutáneos: Detectan IgE ligados a receptores específicos de mastocitos y tienen una vida media de meses o años. IgE específicas: detectan IgE específicas circulantes y tienen una vida media de dos días.

Las indicaciones de solicitar IgE específicas son las siguientes: riesgo de anafilaxia, dermatografismo intenso o dermatitis atópica intensa, niños esta tomando fármacos que interfiere con pruebas cutáneas, imposibilidad de hacer pruebas cutáneas, discordancia entre clínica y prick y en el asma de primera infancia (pronóstico de atopía).

Otros métodos: test de liberación de histamina, Test de degranulación de basófilos, pruebas de provocación bronquial con alérgenos. específicos (casos dudosos), hemograma: eosinofilia 7-15%, eosinófilos en esputo (período crítico), rx. Tórax (atelectasia, atrapamiento, infiltrados) rx. de senos, tránsito GE, Ig. séricas y subclases, alfa-1 antitripsina y test del sudor (5).

#### **Diagnóstico de asma**

Desde el punto de vista diagnóstico, el componente inflamatorio del asma puede evidenciarse mediante los siguientes exámenes complementarios: biopsia pulmonar (101), lavado broncoalveolar (102), marcadores biológicos de la inflamación y marcadores

fisiológicos de la inflamación. Los dos primeros por razones tanto éticas, como materiales y económicas, no son aplicables en estudios epidemiológicos pediátricos. Veremos a continuación los marcadores biológicos y fisiológicos de la inflamación.

#### Marcadores biológicos

Nos permite obtener datos indirectos sobre la inflamación, sin utilizar métodos invasivos:

a) análisis de gases en aire espirado: medición de óxido nítrico exhalado.

b) Cuantificación de mediadores de las células implicadas en el proceso inflamatorio: proteína catiónica del eosinófilo en sangre.

c) El óxido nítrico es una molécula simple y muy difusible, que participa en la hematopoyesis, neurotransmisión, vasodilatación y mecanismos inflamatorios. Se produce por varias células del tracto respiratorio por la sintetasa del NO (NOS) de la que existen dos formas: la constitutiva (cNOS) y la inducible (iNOS).

El óxido nítrico es una molécula simple y muy difusible, que participa en la hematopoyesis, neurotransmisión, vasodilatación y mecanismos inflamatorios. Se produce por varias células del tracto respiratorio por la sintetasa del NO (NOS) de la que existen dos formas: la constitutiva (cNOS) y la inducible (iNOS).

EL NO se detecta en aire exhalado y aumenta en pacientes con procesos inflamatorios de la vía aérea (asma, bronquiectasia, etc). Ha despertado gran interés, pues proporciona una forma no invasiva de medir la inflamación bronquial, por lo que se puede emplear repetidamente e incluso en niños con obstrucción severa. Existen evidencias de que los niveles de NO disminuyen con tratamiento corticoideo, por lo que puede ser útil para ver la efectividad del tratamiento (103). Sin embargo, aún no se ha estandarizado esta técnica en los niños, siendo esto necesario para aceptar los niveles de NO exhalado como un nuevo test de función pulmonar (104).

La proteína catiónica del eosinófilo es una potente molécula citotóxica. Además tiene otras acciones: inhibe la proliferación de linfocitos T, interfiere con la síntesis de IgG por los linfocitos B, produce liberación de histamina y triptasa de basófilos, etc., sugiriendo así el efecto inmunomodulador que ejerce el eosinófilo a través de la secreción de la PCE. Se determina de forma sencilla mediante fluoroinmunoensayo (105, 106).

#### *Marcadores fisiológicos*

En una publicación reciente (107) se han revisado a fondo los marcadores fisiológicos en el asma, en los siguientes aspectos:

- 1) Espirometría forzada.
- 2) Hiperrespuesta de la vía aérea.
- 3) Volúmenes pulmonares estáticos.
- 4) Resistencia de la vía aérea.
- 5) Factor de transferencia.
- 6) Gasometría arterial.

#### *Espirometría forzada*

El estrechamiento de la vía aérea puede ser detectado como una alteración obstructiva de la ventilación durante la espiración. Este defecto obstructivo ventilatorio se traduce en una reducción en el FEV1, proporcionalmente mayor a la disminución de la FVC. El FEV1 es muy reproducible y tiene coeficiente de variabilidad intrasujeto (3-5%) en individuos normales (108).

Esta prueba se puede realizar en niños a partir de los 6 años. En la primera visita permite establecer el diagnóstico de asma y en las revisiones posteriores permite valorar la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Esta prueba es muy importante, pues incluso en ausencia de sintomatología puede existir una obstrucción importante del flujo respiratorio, que frecuentemente pasa inadvertida para el paciente y para el médico (109).

La espirometría permite realizar el test de broncodilatación, también útil para establecer el diagnóstico, en el contexto de una historia clínica sugestiva de asma, al poner de manifiesto una reversibilidad de la vía aérea. Una mejoría en el FEV1 igual o su-

perior al 9% en niños, sobre el valor teórico, es una evidencia que confirma el diagnóstico de asma (110, 111). En adultos la mejoría del FEV1 postbroncodilatación debe ser mayor o igual al 15% con respecto al FEV1 basal (112-114).

El PEF constituye la medida más extendida para constatar la obstrucción del flujo aéreo. Es el flujo espiratorio máximo que se consigue con un esfuerzo máximo después de una inspiración forzada máxima. Es un índice tanto del calibre de las vías aéreas centrales como de la fuerza ejercida por los músculos espiratorios (6).

#### *Hiperrespuesta de la vía aérea*

El incremento de la reactividad de la vía aérea a los estímulos físicos, químicos o farmacológicos, es otra de las características típicas del asma. En la práctica clínica habitual, el incremento de la hiperrespuesta bronquial se mide mediante el test de ejercicio, test de aire frío o test farmacológicos (115) (histamina, metacolina). En estos últimos el método más común de presentar los resultados se basa en la interpolación de la dosis o concentración del agente usado, capaz de provocar un descenso del FEV1 o del PEF del 20% (116).

#### *Resistencia de la vía aérea*

La resistencia de la vía aérea (Raw) puede medirse dividiendo la diferencia de presión entre alveolo y boca por la tasa de flujo en ese momento. La Raw es un índice muy sensible del calibre bronquial y es un método alternativo a la espirometría forzada como indicador de la obstrucción de la vía aérea. En sujetos normales, la mayoría de la resistencia de la vía aérea se localiza en las vías aéreas de grueso y mediano calibre. En cambio en los pacientes asmáticos se distribuye en todos los calibres, incluyendo los de tamaño tan pequeño como 2 mm de diámetro. La medida de la Raw tiene la ventaja sobre la espirometría forzada de realizarse a respiración corriente, lo que evita el esfuerzo, facilita la maniobra y resulta mucho más accesible. Sin embargo, su valor como mar-

cadador de la inflamación de la vía aérea en el sujeto asmático está por determinar. En resumen, como marcadores fisiológicos de la inflamación parece que aun con sus limitaciones, la espirometría forzada, el test de broncodilatación, la monitorización de PEF, y los tests de provocación bronquial, son los que más se ajustan al control del asma y el estudio epidemiológico del mismo (6).

#### Estudio de la función pulmonar en niños asmáticos

##### Introducción

Permite diagnosticar de asma a cualquier niño, valorar el grado de gravedad y por último ajustar adecuadamente el tratamiento. Su importancia es aun mayor al constatarse que puede existir obstrucción bronquial en personas asintomáticas (7).

##### Espirometría

Permite medir dos parámetros: 1) volumen exhalado en una espiración máxima. 2) flujo o ritmo al que es exhalado el aire (l/min o l/s). El flujo es dependiente de la presión que genera la propia elasticidad del pulmón e inversamente proporcional a la resistencia de la vía aérea. De esta manera podemos obtener una **ESPIROMETRÍA LENTA** que mide los volúmenes estáticos (no-volumen residual) y una **ESPIROMETRÍA FORZADA** que se obtiene al realizar una espiración con el máximo esfuerzo y en el menor tiempo posible, desde la máxima

inspiración (TLC) hasta el final de la máxima espiración (VR) (7).

##### Parámetros espirométricos

###### Volúmenes estáticos (7)

**Volumen tidal (VT):** volumen que puede ser inspirado o espirado en una respiración normal.

**Volumen residual (VR):** volumen contenido en los pulmones en una espiración forzada  
**Volumen de reserva inspiratorio (RV):** volumen máximo que se puede inspirar a partir de una inspiración normal.

**Volumen de reserva espiratorio (ERV):** volumen máximo que se puede espirar a partir de una espiración normal.

**Capacidad vital (VC):** volumen máximo espirado después de una inspiración máxima. (CV lenta o relajada).

**Capacidad vital forzada (FVC):** volumen máximo que se puede espirar en el menor tiempo posible, después de una inspiración máxima.

**Capacidad pulmonar total (TLC):** volumen contenido en los pulmones después de una inspiración forzada.

**Capacidad residual funcional (FRC):** volumen contenido en los pulmones después de una espiración normal.

###### Volúmenes dinámicos (7)

**FEV1:** volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada. (Mide flujo de vía central y esta lineal e inversamente relacionado con la gravedad de la obstrucción bronquial). **PATRÓN DE REFERENCIA**



**Tabla IV. Pruebas de función pulmonar en niños**

Hospitalarias	Domicilio
Espirometría forzada	
Test de broncodilatación	
Test de broncoprovocación o test de ejercicio	
Test de dilución con helio	
Pletismografía	
Osciloesistometría	Monitorizar PEF

**FEM:** pico máximo de flujo obtenido en el curso de una FVC.

**MIF 50:** flujo medio alcanzado en la mitad de una inspiración en el transcurso de una maniobra de capacidad inspiratoria forzada.

**MEF 25:** flujo alcanzado cuando se lleva espirado el 25% de la FVC.

**MEF 50:** flujo alcanzado cuando se lleva espirado el 50% de la FVC.

**MEF 75:** flujo alcanzado cuando se lleva el 75% de la FVC.

**FEF 25-75:** flujo medio alcanzado en el tramo de la curva comprendido entre el 25 y el 75% de la FVC. (Mide flujo vía aérea fina. Detecta obstrucción precozmente).

**Capacidad ventilatoria**

**MVV:** volumen de aire espirado por minuto durante una respiración máxima.

**Variables espirométricas más importantes**

**FEV1**

**FEV1/FVC.** Índice de Tiffeneau: muy sensible y específico para detectar obstrucción.

**FEF 25-75.**

**¿Cómo hacer la espirometría?** Requiere una experiencia en la técnica. Se deben seguir las bases dictadas por las respectivas Sociedades de Neumología: Lo primero es introducir los datos de filiación del niño examinado (edad, sexo, talla, fecha) que el propio espirómetro nos lo solicita. El mismo espirómetro nos proporciona, con relación a los datos que previamente hayamos introducido, unos valores teóricos espirométricos que se utilizan de referencia. Es necesaria la utilización de unas pinzas nasales y la disponibilidad de una boquilla adecuada a la edad del niño. Hay autores que recomiendan realizar la espirometría con el niño sentado y otros de pie. De una manera u otra, siempre procuraremos hacer la misma técnica. Finalmente para terminar es necesaria la realización de un mínimo de 3 maniobras satisfactorias y un máximo de 8 (7).

La espirometría forzada se expresa por dos curvas: curva volumen-tiempo y curva flujo-volumen.

**Valoración**

1) Valores normales (SEPAR) (7)

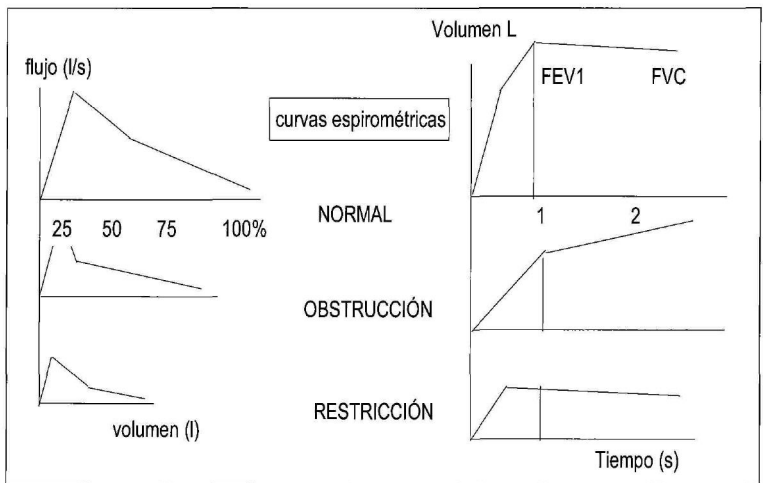


Fig. 6.

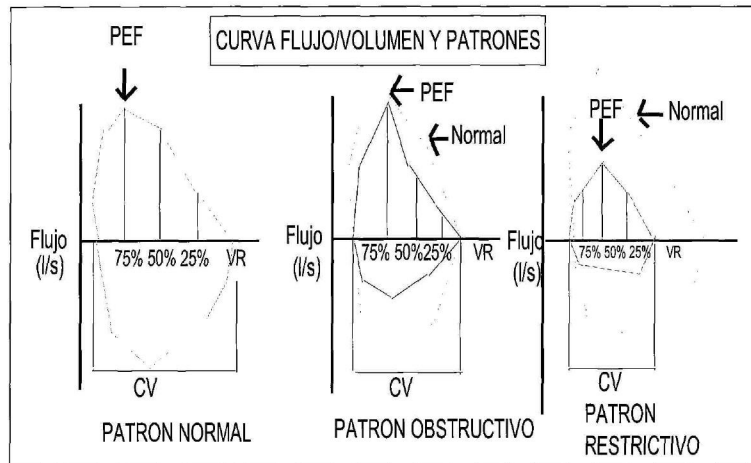


Fig. 7.

FEV1 y FVC > 80% del teórico.

FEV1/FVC > 75% del teórico.

FEF25-75 > 65% del teórico.

2) Morfología de la curva (7)

Normal/obstruktiva/restrictiva (Figs. 6 y 7).

Clasificación de la alteración ventilatoria (7)

**Tipo obstructivo:** hay una disminución del flujo espiratorio:

FEV1 < 80%.

FEV1/FVC < 75%.

FEF 25-75 < 65%.

FVC normal o ligeramente disminuida.

**Tipo no obstructivo:** hay una disminución del volumen pulmonar:

FVC < 70%.

FEV1/FVC normal o aumentado.

Clasificación de la alteración ventilatoria (7)

**Tipo mixto:**

Disminución del flujo: FEV1 < 80%.

Disminución del volumen pulmonar: FVC < 70%.

Valoración del grado de obstrucción bronquial

Obstrucción leve: FEV1 y FVC 80-65% del valor teórico.

Obstrucción moderada: FEV1 y FVC 64-50% del valor teórico.

Obstrucción grave: FEV1 y FVC 49-35% del valor teórico.

Obstrucción grave: FEV1 y FVC < 35%.

Aplicabilidad de la espirometría

1) Sirve para el diagnóstico de asma, demostrando la existencia de una de las siguientes manifestaciones: patrón obstructivo, afectación de vías aéreas pequeñas y reversibilidad.

2) Para el seguimiento del niño asmático.

3) Como valoración de una determinada crisis de asma.

Llegado este momento podemos plantearnos algunos interrogantes ¿ESPIROMETRÍA O FEM? Obviamente, el FEM no es una espirometría. ¿CON QUIÉN DEBEN COMPARARSE LOS RESULTADOS DE UN NIÑO? Las primeras evaluaciones deben de hacerse con los valores teóricos de referencia (POLGAR...) y las posteriores con-

siglo mismas y con los mejores valores para terminar cruzándolos con los teóricos (5).

Ejemplos (5):

CASO 1: sospechamos asma, pero espirometría es normal. En tal caso, se realiza un test de broncodilatación, puesto que pudiera tratarse de un asma latente.

CASO 2: detectamos por espirometría un patrón obstructivo, pero se da la circunstancia que en este momento el niño no tiene clínica de asma. Realizaremos entonces un test de broncodilatación, y volveríamos de nuevo a realizar otra espirometría a los 20 minutos y compararíamos.

CASO 3: sospechamos en un niño asma, realizamos la lógica espirometría y como resultado sólo aparece una disminución aislada del FEF 25-75%. En tal caso, procederíamos a realizar un test de broncodilatación. Si como resultado obtenemos una mejoría del FEV1 lo catalogásemos al niño de posible asmático.

CASO 4: intuimos una crisis asmática y hacemos el indicado test de broncodilatación. Si encontramos reversibilidad se confirma el asma. Para valorar la REVERSIBILIDAD se puede hacer sobre la base de tres parámetros espirométricos, Comparando, en cualquier caso, el valor obtenido antes de broncodilatar con el broncodilatado, y sobre la base de los valores que a continuación se expresan.

FEV1: FEV1 previo-postbroncodilatación: 15% + \*\*\* y FEV teórico-postbroncodilatación: 9% +.

FVC: FVC previo-postbroncodilatación: 10%.

FEF 25-75%: FEF 25-75% previo-postbroncodilatación: 25%.

CASO 5: Niño diagnosticado de asma que deseamos conocer la GRAVEDAD de su

proceso. Para ello utilizaremos el FEV1 y sobre la base de ello clasificamos (Tabla V).

#### Datos imprescindibles para ejecutar una espirometría

Lo fundamental para ello es una colaboración suficiente que permita conseguir una espiración lo más rápida y fuerte posible hasta el vaciamiento total del aire, y por supuesto unos requisitos que a continuación explicamos.

**Aceptabilidad:** Término que alude a una técnica apropiada para la obtención de una curva adecuada. Para conseguirla se hará una espiración de al menos 3 segundos, si son 6 mejor o mejor hasta que la curva volumen-tiempo sea plana.

**Reproductividad:** Cuando se consigue la presencia mínima de dos curvas aceptables, con unos valores de FVC y FEV1 menor de 200 ml de diferencia.

**Interpretación y evaluación de resultados:**

#### Espirometría basal (7)

1) Valoraremos los parámetros obtenidos, seleccionando aquellos que mejor nos vayan a servir para un estudio en concreto.

2) Luego hay que interpretar la forma de la curva, ya que es de gran ayuda para diferenciar los diferentes patrones respiratorios que podemos encontrar.

#### TBD o reversibilidad (5)

Tras una espirometría basal, provocamos una broncodilatación administrando 4 inhalaciones de un beta-2 (salbutamol), aplicando el nebulizador acoplado a una cámara espaciadora. A los 15-20 minutos, se realiza una nueva espirometría. Si encontramos una diferencia mayor del FEV1 de un 15%, consideramos la prueba positiva.

Indicaciones:

**Tabla V**

ASMA LEVE	FEV1 normal (> 80%)
ASMA MODERADO	FEV1 60-80%
ASMA SEVERO	FEV1 menos del 60%



1) En la primera visita junto a la espirometría forzada: establecer el diagnóstico de asma y la valoración inicial del grado de obstrucción bronquial. Esta indicación está recomendada por la SEPAR.

2) En el seguimiento del paciente, cuando la espirometría forzada presenta: FEV1 >80% con respecto al valor teórico y FEF 25-75 <75%, aunque esta indicación es todavía discutible, al ser esta variable espirométrica muy controvertida.

Con relación al test de broncodilatación todavía no hay consenso, ni normativas precisas sobre la metodología, con lo cual pueden producirse interpretaciones erróneas o incorrectas de los resultados. En este sentido existen algunos problemas pendientes. No hay acuerdo sobre la dosis de broncodilatador a utilizar, pues unos autores administran 800 microgrs, mientras que otros emplean 400 microgrs. La opción más generalizada es el uso de 400 microgrs de salbutamol en cámara Volumatic (6).

No hay acuerdo en la forma de expresar la respuesta al broncodilatador, pues la expresión de esta respuesta varía según la forma usada y el valor del FEV1 inicial. Por este motivo se han propuesto distintas fórmulas: 1) incremento del FEV1 en valores absolutos expresados en ml. 2) cambio porcentual del FEV1 respecto al valor inicial según la fórmula:  $\text{FEV1 post-FEV pre} / \text{FEV1 pre} \times 100$ . Ésta ha sido la fórmula más usada, aunque introduce un sesgo matemático, ya que al estar el FEV1 en el denominador, cuanto menor sea, mayor será la respuesta; de esta forma los pacientes más obstruidos, que tienen un menor FEV1 basal, se etiquetan de «más reversibles» al ser mayor la respuesta, mientras que aquellos pacientes con un FEV1 inicial en límites cercanos a los normales pueden ser considerados como «no respondedores». 3) cambio porcentual del FEV1 respecto al valor teórico:  $\text{FEV1 post-FEV1 pre} / \text{FEV1 teórico} \times 100$ . Es la fórmula recomendada para adultos por la ERS y para niños por WAALKENS et al (117), ya que el valor obtenido no depende de la edad, talla, ni cali-

bre bronquial. 4) cálculo del incremento ponderado, según la fórmula:  $2 (\text{FEV post-FEV1 pre} / \text{FEV1 post-FEV1 pre}) \times 100$ . Es la fórmula recomendada por la SEPAR para adultos. 5) cambio porcentual respecto al déficit o cambio «cambio posible»:  $\text{FEV1 pre} / \text{FEV1 pre} \times 100$ .

No hay consenso en la definición de positividad del test, ya que el establecimiento de un punto de corte para una respuesta positiva es arbitrario. Actualmente la recomendación más aceptada es considerar un test de BD positivo cuando el FEV1 post-broncodilatación aumenta un mínimo un 90% sobre el FEV1 teórico del paciente (118). Si se utiliza la fórmula del cambio porcentual respecto al valor inicial, se considera positiva cuando el FEV1 post aumenta un 15% o más.

#### Test de ejercicio (5)

Tras una previa espirometría, que debe ser normal, y cerciorarnos que no existe riesgo hemodinámico para el niño, se le invita a realizar un ejercicio (correr) de unos 6 minutos. Se harán espirometrías seriadas durante un tiempo máximo de 30 minutos. En el momento que observemos una caída superior al 15%, catalogaremos la prueba como positiva. Consecuentemente estaremos ante un posible padecimiento de asma inducido por el ejercicio.

**Flujo espiratorio máximo. Utilidades para el diagnóstico y seguimiento del asma**

#### Conceptos

FE.M. (Flujo espiratorio máximo). Es el valor de mayor flujo al que una persona puede exhalar aire en el curso de una espiración forzada partiendo desde la CPT y sin apnea previa (119). Los determinantes del FE.M. son numerosos: esfuerzo coordinado, la fuerza muscular, el calibre de la vía aérea, el volumen pulmonar y la viscoelasticidad del parénquima pulmonar. La relación entre el FE.M. y los parámetros espirométricos se corresponde con el flujo espiratorio forzado máximo (FE.Fm) que

coincide con el ápice de la curva flujo-volumen y se correlaciona con los índices de obstrucción de espirometría (FEV1 y FEF 25-75%), pero en especial con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Realmente el F.E.M. no es más que un índice de obstrucción de los bronquios de gran tamaño, y además es excesivamente dependiente del esfuerzo personal que se realice en el momento de la realización de la prueba (5).

#### Valoración de la función pulmonar

##### Estudio de la obstrucción

Para ello se debe conseguir el mejor FEM personal en condiciones de normalidad clínica. Si no es posible se puede hacer una aproximación, calculando sobre la base de la talla del niño y según el nomograma de Godfrey, un valor teórico que a la postre consideraremos como FEM teórico, pero que lógicamente no tendrá nunca la misma objetividad. Consideraremos un FEM inadecuado cuando exista un 20% de caída respecto al mejor FEM personal de referencia. Debe realizarse a todo niño asmático, aunque haya una aparente control, cada 6-12 meses (5).

##### Estudio de la reversibilidad (Test de broncodilatación)

A veces puede darnos resultados falsos negativos, pero sin duda, es válido para un mejor control del asma. La técnica es prácticamente igual que cuando se realiza este mismo test con espirometría. Tras un FEM basal, provocamos una broncodilatación, para lo que administramos 2-4 inhalaciones de un beta-2. A los 10-20 minutos, se realiza un nuevo peak flow. Si encontramos una diferencia mayor de un 15%, consideramos la prueba positiva (5).

##### Estudio de la variabilidad

También a veces puede resultar un test engañoso, no teniendo la misma validez que cuando se realiza una pura espirometría. La técnica es sencilla. Lo primero es conseguir la medición del FEM matinal y vespertino de 2 ó 3 semanas. Sobre la base de estos

datos registrados, calcularemos su correspondiente media aritmética. A continuación hallaremos la diferencia entre FEM de la mañana y noche del día que en concreto estemos examinado, y en definitiva haremos los cálculos. Una variabilidad media igual o mayor del 20% será patológica (5).

##### Estudio de la hiperreactividad bronquial (Test de esfuerzo)

Igualmente pueden aparecer resultados falsos negativos. De cualquier manera permite el diagnóstico de asma inducido por ejercicio físico en Atención Primaria. La técnica es sencilla. Tras un previo FEM en reposo, que debe ser normal, y cerciorarnos que no existe riesgo hemodinámico para el niño, se le invita a realizar un ejercicio (correr) de unos 6 minutos. Se harán mediciones seriadas de FEM durante un tiempo máximo de 30 minutos. En el momento que observemos una caída superior al 15%, catalogaremos la prueba como positiva. Consecuentemente estaremos ante un posible padecimiento de asma inducido por el ejercicio (5).

#### Utilidades clínicas del FEM (5)

- 1) *diagnosticar asma, detectando situaciones de obstrucción, de reversibilidad, de A.I.E. o por un incremento de la variabilidad diaria;*
- 2) *valorar la gravedad de la agudización de una determinada crisis asmática, con relación al mejor valor personal (Tabla VI);*
- 3) *clasificar la gravedad del asma y la evaluación posterior a la respuesta al tratamiento correspondiente: (Tabla VII);*
- 4) *detección del asma en una situación, no rara, de una posible percepción subjetiva deficiente de asma.*

#### Pletismografía corporal

##### Parámetros de medición:

- 1) Volumen de gas torácico o gas contenido en el tórax. S medición no está afectada por los espacios mal ventilados, los cuales son subestimados por el método de dilución con helio.

**Tabla VI. Valorac. de gravedad de agudización según medición del F.E.M.**

Gravedad	Leve	Moderada	Grave
<i>F.E.M. actual</i>	>70%	50-70%	<50%

Porcentaje sobre el mejor valor personal.

**Tabla VII. Clasificación de gravedad del A. y avalua. de respuesta al Ti.º**

	FEM o (FEVI) basal**	Variabilidad del FEM
<i>LEVE INTERMITENTE</i>	> 80%	<20%
<i>LEVE PERSISTENTE</i>	> 80%	20-30%
<i>MODERADA</i>	60-80%	>30%
<i>GRAVE</i>	<60%	>30%

(\*\*) Porcentaje sobre el valor teórico o mejor valor personal.

- 2) Raw: resistencia de la vía aérea.
- 3) Gaw: Conductancia de la vía aérea =  $1/Raw$ .
- 4) Gaw: conductancia específica =  $Gas/Volumen$  pulmonar.

#### Indicaciones

- 1) Niños con clínica sugestiva de asma y una espirometría forzada normal y un test de broncodilatación negativo.
- 2) Patologías pulmonar intesticial.
- 3) Patología de la vía aérea extrapulmonar como: obstrucción de las vías aéreas altas extratorácicas como parálisis de las curvas vocales (existe un aumento de la resistencia inspiratoria y espiratoria).

#### Aparataje

Cabina herméticamente cerrada donde se coloca el paciente.

Neumotacógrafo con transductor de presión: mide el flujo aéreo y la presión en la cabina.

Boquilla y pinzas nasales.

Shutter o válvula entre la boquilla y el neumotacógrafo. Interrumpe el flujo entre ambas.

#### Metodología

Se coloca dentro de la cabina al paciente, sentado y con las pinzas nasales.

Se le indica que hay 3-4 respiraciones normales (a  $V_t$ ) y después que se coloque las manos en las mejillas y que respire muy rápido: a las 3 ó 4 respiraciones se cierra herméticamente la válvula mientras el niño jadea se comprime y dilata el aire intratorácico, generalmente unos cambios de la boca ( $P_b$ ) y en la cabina ( $P_c$ ) que son proporcionales al volumen de gas existente en el tórax. Estos cambios se reflejan en una gráfica en la que las abscisas representan la  $P_c$  y las ordenadas la  $P_b$ . Como la glotis está abierta, el flujo es nulo y la presión es uniforme en toda la vía aérea, con la cual la presión en la boca es igual a la alveolar (120).

### PARTE III

#### Otras pruebas funcionales respiratorias

##### Test de provocación

El término provocación bronquial o hiperreactividad bronquial (HB) o hiperrespuesta bronquial está incluido en la definición de asma, de modo que no hay duda que existe una relación estrecha entre HB y la severidad del asma (Cockcroft, 1977) (121). La reagudización del asma tras la exposición antigénica (Cockcroft, 1977) (122) o cuadro viral (Halpem, 1985) (122), se aso-

cia a un incremento de la HB. Los glucocorticoides inhalados mejoran la HB (Juniper, 1990) (124).

#### Objetivo

Determinar la existencia o ausencia de hiperreactividad bronquial en un paciente, la cual se define como una sensibilidad anormal de la vía aérea, que se expresa por un aumento de la obstrucción bronquial al flujo aéreo al exponerse este individuo a estímulos diversos, totalmente inocuos en personas sanas. La HB parece estar relacionada más con el engrosamiento de la pared bronquial secundario a la inflamación que con el acortamiento del músculo liso. Constituye una característica muy importante del asma, pero no exclusiva de esta enfermedad, pues acompaña a otras enfermedades como fibrosis quística, virosis y además se presentan en un 10-15% de las personas sanas. La importancia clínica de la HB es difícil, pues hay una disociación entre reactividad bronquial y sintomatología, habiéndose comprobado en diversos estudios una HB (medida con metacolina o histamina) en individuos totalmente asintomáticos y al contrario pacientes catalogados de asmáticos que no tienen en ese momento una HB. Por este motivo HB no es equivalente a asma, ya que la relación entre estas dos entidades es compleja y difícil (119).

A pesar de las normas para la estandarización de los test de provocación bronquial y de su amplia utilización, la situación actual se puede definir de la siguiente manera. 1) no hay acuerdo unánime sobre cual es: el estímulo o el test más adecuado para valorar la HB, la forma más idónea de realizar y evaluar estos test y el punto de corte entre las personas sanas y las hiperreactivas, ya que es una variable continua y modificable. 2) existen muchas discrepancias en la interpretación clínica y funcional de esta respuesta exagerada.

#### Tipos de test de provocación bronquial

Según el estímulo empleado para desencadenar la HB se divide en:

1) Con estímulos directos: test de metacolina, histamina y carbacol. Se emplean estos agentes por vía inhalada, que estimulan los receptores bronquiales. Son los más usados al estar muy bien validados y estandarizados. La metacolina y el carbacol estimulan los receptores colinérgicos. La histamina estimula los receptores vagales de la mucosa y los receptores histamínicos del músculo liso. De todos ellos la metacolina es el más recomendado al tener menos efectos secundarios, aunque no está disponible en muchos países.

2) Con estímulos indirectos: test de esfuerzo, de esfuerzo constante (carrera libre), de esfuerzo incremental (tapiz rodante, bicicleta ergométrica), suero salino hipertónico y aire libre. Estimulan la liberación de mediadores de los mastocitos y macrófagos. Estimulan la liberación de mediadores de los mastocitos y macrófagos. Estimulan la liberación de mediadores de los mastocitos y macrófagos. Estimulan los receptores sensoriales nerviosos de los bronquios. Reproducen mejor las condiciones naturales medioambientales del paciente (119). (Tabla VIII).

#### Test de provocación con metacolina

Consiste en la administración de metacolina por vía inhalada, mediante un nebulizador. Según el tipo de nebulizador empleado existen dos formas: a) forma continua: se administra la metacolina a concentraciones crecientes, mediante nebulizador continuo (tipo Wright, De Villbiss) respirando al paciente a volumen corriente, según la normativa de Cockcroft-Junifer (125). La metodología es la siguiente: en la primera nebulización se utilizan 3 ml. de solución salina tamponada; a los 30 y 90 segundos se hacen dos espirometrías, eligiendo la mejor de las dos y de ella escogeremos el FEV<sub>1</sub>, que se considera el FEV<sub>1</sub> basal; posteriormente, va inhalando cada 2 minutos el FEV<sub>1</sub> basal; posteriormente, va inhalando cada 2 minutos dosis crecientes de metacolina, durante 2 minutos y 30 y 90 segundos después de cada una de ellas se le hacen 2 espiraciones eligiendo la mejor. Respecto a la dosis, se comienza por 0.03 mg/ml y se van duplicando hasta 16 mg/ml. La prueba se

**Tabla VIII. Test de provocación bronquial (sensibilidad y especificidad)**

	Sensibilidad	Especificidad
<i>Aire frío</i>		
<i>Estudios epidemiológicos</i>	31-35%	90%
<i>En asmáticos</i>	70%	95%
<i>Suero salino hipertónico</i>	47-51%	90%
<i>Metacolina/Histamina</i>		
<i>Estudios epidemiológicos</i>	52%	90-95%
<i>En asmáticos</i>	100%	
<i>Carrera libre</i>		100%
<i>En asmáticos</i>	50-60%	

prosigue hasta que con una de estas dosis se consigue una caída del FEV1 superior al 20% del basal. Si no se produce esta caída, el test finaliza al inhalar la última dosis considerándose entonces la prueba negativa. El punto de corte entre personas normales e hiperreactivas en estudios epidemiológicos esta en 8 mg/dl. b) Forma intermitente: se utilizan nebulizadores con dosímetro (tipo Optineb, Mefar) que permiten la liberación de una dosis fija de metacolina en cada inspiración, pero no es a volumen corriente, sino una inspiración máxima, desde FRC hasta TLC (119).

La metodología utilizada es la siguiente:

Inhalación del diluyente, a los 30 y 90 sg se hace 2 espirometrías, eligiendo de la mejor el FEV1 basal. El paciente hace 3-5 inhalaciones máximas de dosis sucesivas con: tiempo de inhalación de 0.5 ml=0.005 ml, tiempo de apnea después de cada inhalación de 5 sg y pausa entre 2 inhalaciones: 9.9 sg. Tras ello 2 minutos y 2 minutos y 30 sg después de la inhalación se hacen 2 espirometrías, eligiendo la mejor de las dos.

La prueba se considera positiva y se da por concluida cuando se produce un descenso del FEV1 superior al 20% del basal. La prueba es negativa cuando no hay una caída del FEV1 superior al 20%, después de inhalar la dosis máxima acumulada.

El resultado obtenido se expresa mediante la construcción de una curva dosis-respuesta en escala semilogarítmica o lineal, colocando en abscisas el logaritmo de la dosis inhalada o la propia dosis y en ordenadas el porcentaje de descenso de FEV1.

La expresión de la respuesta va a ser distinta según la forma empleada:

La forma continua se expresa mediante la curva PC20 que refleja la concentración de metacolina que produce una caída del FEV1 del 20% o más con respecto al FEV1 basal.

La forma intermitente se expresa mediante la curva PD20, que refleja la dosis acumulada que produce el mismo resultado (119).

Las indicaciones clínicas del test de PB con agentes farmacológicos son:

- 1) Demostrar existencia de HB, confirmando el diagnóstico de asma en: niños con historia sugestiva de asma, con espirometría normal y test de BD negativo y niños con síntomas atípicos con tos crónica o disnea al esfuerzo.
- 2) Valorar la gravedad del asma: en este sentido tienen una utilidad limitada.
- 3) Medir el grado de HB antes de suspender el tratamiento: indicación no validada (119).

Las indicaciones en investigación son:

- 1) En estudios epidemiológicos para establecer puntos de corte en personas asmáticas y normales.
- 2) Estudios experimentales sobre los mecanismos que intervienen en la patogenia del asma.
- 3) Para valorar la eficacia de fármacos antiastmáticos (119).

Sus contraindicaciones son:

- 1) Hipersensibilidad a la histamina o a los fármacos anticolinérgicos
- 2) Espirometría previa con un FEV1 inferior al 80% del teórico.
- 3) Enfermedad viral 3-4 semanas antes, que pueda aumentar la HB
- 4) Arritmia grave

El grado de hiperreactividad bronquial se clasifica en (126):

- 1) Normal: >2.1 mg
- 2) Leve: entre 0.6 y 2.1 mg
- 3) Moderada entre 0.07 y 0.6 mg
- 4) Severa < 0.07 mg

Test de hiperventilación aire frío

Utiliza como estímulo bronquial una mezcla de aire frío y CO<sub>2</sub>. Tiene como ventaja que es un estímulo natural con lo que evitamos el uso de agente farmacológicos. La broncoconstricción desaparece a los 10 minutos. Existen dos formas de llevarlo a cabo: Test múltiple y el test único, que es el más usado, se coloca al niño la pinza nasal y respira a volumen corriente por la boquilla del aparato una mezcla de aire seco y comprimido a -15° c y un suplemento de 5% de CO<sub>2</sub>, durante 4 minutos (Flujo: 60% de su MVV (ventilación voluntaria máxima) = FEV1 x 15 l/min) y por último se realiza una espirometría al terminar la provocación. La prueba se considera positiva cuando se produce una caída del FEV1 del 10% del basal (119).

Test de esfuerzo

Los tres tipos existentes (Protocolo de tapiz rodante, protocolo de bicicleta ergométrica, protocolo de bicicleta ergométrica, protocolo de rampa o de trabajo constante),

todos ellos tienen una metodología similar, por lo que exponemos el test de esfuerzo con tapiz rodante: se anotan previamente la temperatura y el grado de humedad, se toma al paciente la TA, frecuencia cardiaca y respiratoria basales, se realiza una espirometría basal y se anota el FEV1, se le coloca un monitor de frecuencia cardiaca en el lóbulo de la oreja y se comienza la prueba con un grado de pendiente del tapiz del 10% y con una velocidad que va aumentando progresivamente en dos minutos de 0 a 6 Km/h, una vez alcanzada una frecuencia cardiaca de 160 lpm, se mantiene la misma velocidad hasta completar los 6 minutos; en todo momento la frecuencia cardiaca debe mantenerse por encima del 80% de la basal. Las espirometrías se realiza al cabo de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos. El test se considera positivo cuando hay una caída del FEV1 superior al 15% o de PEF superior al 30% (119).

Test de provocación con suero salino hipertónico

Scoheffel (127), utiliza distintos tipos de soluciones desde hipotónicas, isotónicas e hipertónicas en pacientes asmáticos en sujetos normales. El método es rápido, sencillo y un método de hiperreactividad bronquial. Strauch et al (128) usaron el protocolo ISAAC en pacientes con historia antigua y actual, llegan a la conclusión de que este método está fuertemente asociado a las sibilancias actuales y en el pasado.

Sont et al (129), relaciona respuesta positiva al suero salino hipertónico con los valores de basófilos, eosinófilos y monocitos en sangre periférica.

Estos agentes hiperosmolares producen una respuesta bronquial de manera indirecta al producir una liberación de agentes endógenos, a los cuales el paciente es sensible. En estudios epidemiológicos, la sensibilidad y la especificidad con agentes hiperosmolares es similar al uso de metacolina o histamina («current asthma»), es del 50% y 90% respectivamente. La repetibilidad del test es buena con una diferencia para el PD20 y PD15, en un período de 2 semanas, siendo

un factor de 1.64 para adultos (130) y 1.70 para niños respectivamente (131).

Lis et al (132) en un estudio de 13 niños y utilizando el test de aire frío, encuentran, considerando una caída del FEV1 basal del percentil 90 con respecto a peso y talla, una sensibilidad y especificidad para las sibilancias en el último año del 44% y 90%, respectivamente; mientras que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma es del 67 y 90%, respectivamente. La respuesta positiva al test es más frecuente en sujetos con 3 o más episodios de pitos en el último año, la caída del FEV1 es mayor de 3 o más episodios de pitos en el último año, la caída del FEV1 es mayor en niños que en niñas. De igual manera encuentran una mayor respuesta al suero un IgE elevada y eosinofilia por encima del 5%, en los niños y en sus madres y los pricks positivos a ácaros y perro. Encuentran, así mismo una respuesta positiva al suero salino del 12.5%.

Los errores más frecuentes son: 1) error preparación de fármacos, 2) ventilación minuto insuficiente, 3) colaboración del paciente mala, 4) episodio reciente de infección respiratoria y 5) ausencia del médico. La decisión de una u otra depende del material disponible y de la clínica.

1. Test de ejercicio: asma inducido por ejercicio.

2. Test de hiperventilación con historia de asma en ambientes fríos.

3. Test farmacológicos: mayor estandarización de procedimiento.

Existen muchos estudios que comparan los diferentes métodos de broncoprovocación bronquial, describimos a continuación algunos de ellos:

Avitat et al (133), comparan los test de provocación inespecífica, encontrando que el test de metacolina es el más sensible (98%, frente al segundo adenosina 95.5%) en detectar hiperreactividad bronquial en niños y adolescentes con asma leve y moderada. O'Byrne et al (134), compara el test de aire frío con el de metacolina y llega a la conclusión que en su estudio los dos tests son

iguales de sensibles y específicos para el diagnóstico de hiperrespuesta bronquial, a la misma conclusión llega de Bendictis et al (135).

Lin CC (136), realizan una comparación de la metacolina con el test de ejercicio, y concluyen que el test de metacolina es más específico que el ejercicio.

Araki et al (137), encuentran una sensibilidad del test del 80%, frente al 90% de la metacolina y 80% del test de hiperventilación. Según el autor con estos resultados, el test del suero salino es un test muy importante para el diagnóstico de asma.

La crisis del asma

#### Introducción

En toda crisis de asma es fundamental tener en cuenta estos aspectos: identificar la crisis lo más precoz posible, instaurar el correspondiente tratamiento sin pérdida de tiempo, y por último que la pauta terapéutica prescrita sea lo necesariamente enérgica (119).

#### Agudización asmática

Los criterios que definen la agudización o exacerbación asmática son el empeoramiento progresivo, en un plazo breve de tiempo, de alguno o todos los síntomas relacionados con el asma (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) y la disminución del flujo aéreo espiratorio (138).

Los objetivos que se persiguen con el tratamiento de la agudización asmática son los siguientes (138):

1) Recuperar, de la forma más rápida posible, las alteraciones producidas en la función respiratoria (obstrucción al flujo aéreo y anomalías en el intercambio gaseoso), y hacer desaparecer los síntomas asmáticos.

2) Impedir el desarrollo de insuficiencia respiratoria.

3) Evitar la aparición de complicaciones y efectos adversos producidos por la utilización de fármacos o como consecuencia de maniobras terapéuticas o diagnósticas.

**Tabla IX. Clasificación de severidad de crisis asmática. Wood-Downes modificada**

	Sibilancias	Tiraje	FR.	EC.	Ventilación	Cianosis
0	No	No	< 30	< 120	Buena simétrica	No
1	Teleespiratorias	Subcostal bajo +	31-45	> 120	Regular simétrica	Sí
2	Toda la espiración	Supraclavicular y aleteo nasal	45-60		Muy disminuida	
3	Inspiratorias y espiratorias	+ intercostal alto y SE	> 60		Tórax silente	

Crisis leve 1-3. Crisis moderada 4-7. Crisis grave > 8.

- 4) Evitar la muerte del paciente.
- 5) Mantener la función respiratoria estable, impidiendo nuevas recaídas

**Desencadenantes de la crisis**

Alergenos, virus, tabaco, polución e hiperventilación, y otros tales como las emociones, alimentos, aditivos, medicamentos, rinitis crónica, sinusitis, reflujo gastroesofágico y la menstruación (5).

**Diagnóstico de la crisis**

No hay que olvidar que puede darse el caso de existir una pobre correlación entre la severidad a la obstrucción aérea y la clínica,

por lo que sí nos animamos a realizar pruebas funcionales a todo niño con sospecha de asma, no ponemos la salud de ningún niño en riesgo (FEM o FEV1)

Así mismo, la *Pulxiosimetría es fundamental*, sobre todo en lactantes, en cuanto a la valoración y la respuesta al tratamiento correspondiente que se haya instaurado, y más cuando se conoce que niños con hipoxemia, pueden tener menos grado de disnea que los que no la padecen. De cualquier manera, hay dos situaciones extremas: 1) Si la fatiga muscular es notable, puede provocar una paradójica ausencia absoluta de síntomas y 2) La auscultación silente, no



**Tabla X. Clasificación de la severidad de la crisis asmática GINA (I)**

Parámetro	Leve	Moderada	Grave	Parada resp. inminente
<i>Disnea</i>	Al andar Puede estar acostado	Al hablar En el lactante. llanto más suave y corto con dificultad para alimentarse. Prefiere estar sentado	En reposo El lactante no puede alimentarse	Al andar Puede estar acostado
<i>Habla con:</i>	Frasas largas	Frasas cortas	Palabras sueltas	
<i>Estado de consciencia</i>	Puede estar agitado	Habitualmente agitado	Habitualmente agitado	Adormilado o confuso
<i>Frecuencia respiratoria</i>	Aumentada	Aumentada	Muy aumentada a menudo > 30 resp. / min.	



**Tabla XI. Clasificación de la severidad de la crisis asmática GINA (II)**

Parámetro	Leve	Moderada	Grave	Parada resp. inminente
Frecuencia cardíaca	< 100	100-120	> 120	Bradycardia
Uso de musculatura accesoria y retracción supraesternal	No habitualmente	Sí	Sí. Intensas	Movi
Sibilancias	Moderada	Intensas	Intensas	Ausente
FEM post Beta 2	> 80%	> 80%	< 60% o respuesta <2	
SaO2%	95%	91-95%		
PaO2	-	60	< 60	
PacO2	-	45	> 45	

poder hablar o cianosis suele ser una situación seria y grave de asma (5).

**Valoración de la gravedad de la crisis**

La actuación inicial ante cualquier paciente que presenta una agudización asmática debe ser la evaluación de la gravedad de la crisis, determinada fundamentalmente por el grado de obstrucción al flujo aéreo y/o las alteraciones en el intercambio gaseoso. La medición objetiva de ambos parámetros funcionales, especialmente el flujo espiratorio máximo, constituye el elemento principal en la valoración inicial y condiciona las diversas actuaciones terapéuticas (5).

Dividimos la valoración de gravedad en a) *Valoración clínica*: existen una serie de Scores o guías para valorar la gravedad clínica

1. Score de Wood-Downes modificada (139) (Tabla IX)

2. Score del GINA (I) (Tabla X) (II) (Tabla XI)

3. Guía de frecuencia respiratoria según edad. (Tabla XII).

4. Guía de frecuencia cardíaca según edad. (Tabla XIII).

b) *Valoración funcional*:

De acuerdo con la medición del FEM clasificaremos la gravedad de la exacerbación. (Tabla VI). En los casos en que se disponga de espirógrafo, los niveles de gravedad se establecerán en función del FEV1, expresado como porcentaje del teórico, utilizando para ello los mismos puntos de corte que el FEM (5).

*Asma de riesgo vital*

Esta posibilidad siempre hay que tener presente. En general es poco frecuente. Valo-



**Tabla XII. Guía de frecuencia respiratoria según edad**

Edad	FR.
<2 m.	< 60
2-12 m.	< 50
1-5 años	< 40
6-8 años	< 30

**Tabla XIII. Guía de frecuencia cardíaca según edad**

Edad	EC.
2-12 m.	< 160
1-2 m.	< 120
2-8 años	< 110

raremos siempre la situación, considerando los siguientes factores de riesgo (5).

Factores de riesgo de muerte por asma.

*Historia Médica:* historia anterior de pérdida de conciencia, que requirió ventilación mecánica o que ocasionara un ingreso en UCI por crisis asmática, necesidad de empleo crónico o frecuente de corticoides sistémicos, mala cumplimentación terapéutica, depresión, adolescencia, más de tres ingresos previos por asma en último año, obstrucción persistente o moderada de la vía aérea, insuficiente atención hacia los síntomas por el paciente o familia, utilización del asma con fines manipulativos o de renta, existencia de familia disfuncional., conflictos entre la familia y el pediatra en el manejo de la enfermedad.

*Datos del episodio actual:* obstrucción severa al flujo aéreo, escasa respuesta a la medicación broncodilatadora, hipoxemia severa (saturación de O<sub>2</sub> < 90%), normocapnia o hipercapnia, acidosis metabólica (5).

Criterios de ingreso en UCI

No hay criterios uniformes, se considera siempre ante la falta de respuesta a tratamiento con criterios de gravedad según los scores vistos.

Las causas que justifican el ingreso en UCI son:

- Necesidad de intubación y ventilación mecánica: deterioro progresivo del grado de conciencia y parada cardíaca o respiratoria.
- Insuficiencia respiratoria (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg o PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) a pesar del tratamiento con oxígeno a concentraciones altas (FiO<sub>2</sub> > 50%).

- FEM < 33% o deterioro del estado clínico (agotamiento o cansancio) a pesar del tratamiento broncodilatador (140).

Criterios de remisión o ingreso en el hospital

Los criterios de ingreso en el Hospital, una vez tratada la exacerbación asmática, son muy similares a los criterios de remisión que deben utilizarse en aquellos casos en los que la exacerbación asmática haya sido valorada o tratada en los departamentos de urgencias extrahospitalarias o en el propio domicilio de paciente.

Así, se remitirá al paciente para continuar tratamiento y/o ingresara en el hospital en los siguientes supuestos:

- Presencia de signos de riesgo vital inminente.
- FEM inferior al 33% después de la administración inicial de beta 2 adrenérgicos nebulizados.
- Persistencia de obstrucción ventilatoria severa (FEM < 50%) o respuesta clínica inadecuada a pesar del tratamiento.
- Pacientes con factores de riesgo de asma fetal: exacerbación reciente, número elevado de exacerbaciones en el último año, ingreso previo en UCI, utilización de corticoides orales en el momento de iniciarse la crisis, duración de los síntomas superior a una semana o inferior a 2 horas desde el comienzo de la crisis y problemas psicosociales.
- Imposibilidad de que el paciente sea controlado médicamente en las próximas 24 horas (140).

Criterios de alta de urgencias

- Buena respuesta clínica al tratamiento.
- FEM > 70% del teórico, mantenido durante un período de observación de al me-

nos 60 minutos después de la última dosis de broncodilatador.

c) FEM del 50-70% después del tratamiento, siempre y cuando se observe una mejoría clínica y funcional desde su admisión y no existan factores de riesgo de asma fatal.

d) Disponibilidad a cumplir el tratamiento (140).

#### *Recomendaciones al alta*

Es aconsejable que antes de proceder al alta de los pacientes con agudización asmática hayamos revisado los siguientes puntos:

a) El tratamiento y recomendaciones deben darse siempre por escrito.

b) Remitir al médico de atención primaria y/o especialista para control y seguimiento en las próximas 24 horas.

c) Revisar si el paciente tiene y conoce algún plan de automanejo (140).

#### *Tratamiento de la crisis asmática*

En el tratamiento del asma infantil nos basaremos como pieza fundamental en las últimas revisiones de la GINA 2002 (141).

#### *Utilización de dispositivos para el tratamiento del asma*

La vía inhalatoria es la vía de primera elección en el asma. En general cada niño debe utilizar el sistema de inhalación que mejor realice.

#### *Aerosol dosificador presurizado*

Casi todas las dificultades de manejo están relacionadas con la alta velocidad de las partículas del aerosol (100 Km/h) en el punto de salida. Con el uso de este modelo de dispositivo cabe esperar que en más de la mitad de los niños no se obtenga ningún beneficio o que éste sea muy parcial. Por tanto, la prescripción de aerosoles presurizados en niños debe asociarse a otros utillajes que mejoren su prestación. Los aerosoles activados por la inspiración (Autohaler) mejoran la coordinación mano-boca. Su indicación sería en niños mayores de 7 años.

#### *Cámaras espaciadoras*

Utilizar cámaras de pequeño volumen con un a válvula unidireccional (Aerochamber, 144 ml) o con dos válvulas (Babyhaler, 300 ml). La indicación es entre 4 y 7 años de edad. La técnica inhalatoria patrón estriba en inhalar durante un tiempo inspiratorio de 5 segundos, seguido de una pausa inspiratoria de 10 segundos, por cada dosis individual con que se carga la cámara. La recomendación popular se basa en inspirar cuanto más despacio posible y expirar muy lentamente, con un número de respiraciones que será el resultado de dividir el volumen de la cámara por el volumen corriente del niño ( $VC = 10 \text{ ml/Kg}$ ).

Los niños menores de 4 años, precisan utilizar las mismas cámaras (Babyhaler, Aerochamber), con la mascarilla facial ajustada a la boquilla inhalatoria de la cámara.

#### *Inhaladores de polvo seco*

Existen los inhaladores monodosis (Spinhaler) y de dosis múltiples (Diskhaler) o con dispositivo (Turbuhaler). Están indicados en mayores de 6 años. La técnica de inhalación es inspirar lo más rápido y fuerte posible, de forma mantenida, realizar una pausa inspiratoria de 10 segundos y expirar lentamente. De cualquier manera si el niño está en crisis aguda es preferible utilizar aerosoles presurizados con cámara espaciadora pediátrica.

#### *Nebulizadores*

Los hay convencionales, neumáticos y ultrasónicos. La indicación absoluta es el niño discapacitado. Los nebulizadores tipo dosímetro permiten utilizar dosis eficaces de glucocorticoides inhalados muy superiores a las administradas con otros utillajes, con dosis dispensadas mucho menores. Su indicación sería la ratio desfavorable efecto clínico/efecto sistémico en cualquier edad (141).

#### *A) Medicación*

1) *Oxígeno*: es una magnífica medida terapéutica. Busca como finalidad solucionar

la existencia de una hipoxemia, ocasionada por una alteración de la relación ventilación / perfusión o por la simple hipoventilación. Se administra con una Fi O<sub>2</sub> 100% y aplicando un flujo, que puede fluctuar entre 6-8 l/min, aunque generalmente se prefiere flujos altos, para asegurar la llegada del O<sub>2</sub> a los bronquiolos más finos.

2) *B2-agonistas*: la nebulización continua se puede usar en casos graves, mientras se hace el traslado del niño al hospital, así como las vías subcutáneas e intravenosa que se indican su uso para igual cometido pero en casos extremadamente graves.

3) *Corticoides sistémicos*: siempre en crisis moderadas o graves. Precozmente. Preferible oral. Si empleamos un ciclo corto no hay que hacer una retirada descendente. Ningún corticoide ni ninguna dosis se han demostrado mejor.

4) *Anticolinérgicos*: son menos potentes y de efecto más prolongado, pero también más tardío. Potencian a los beta 2, en las crisis severas, si se administran juntos. Generalmente no debe sustituir a los beta-2 ni a corticoides sistémicos (salvo intolerancia)

5) *Adrenalina*: indicada si nos encontramos en una reacción anafiláctica o en una situación de parada cardiorespiratoria.

6) *Corticoides inhalados*: ¿Pueden sustituir a los sistémicos?, los estudios orientan a que sí, pero no son eficaces en el manejo de las crisis agudas moderadas. En el caso que un determinado niño no tuviera previamente pautado el corticoide inhalado, al iniciarse una crisis, antes de yugularle el corticoide sistémico indicado en la crisis aguda, se le debe de empezar a administrar, incluso simultáneamente, el correspondiente corticoide inhalado.

7) *Metilxantina*: son unos broncodilatadores menos potentes y con más efectos secundarios. Su indicación en las crisis de asma, es en crisis graves refractarias a otros tratamientos, y preferiblemente en ámbito hospitalario.

8) *Agonistas B-2 de acción prolongada*: de las dos opciones disponibles en la actualidad, el salmeterol tarda más en actuar que

el formoterol, pero su acción es más sostenida. Este último se ha aprobado como rescate, pero no hay referencias (5).

#### *B) Tratamiento en el domicilio:*

tiene muchas ventajas prácticas, ya que permite un tratamiento precoz, proporciona la posibilidad de reconocer una crisis de forma rápida, favorece algo tan necesario y deseado en el asma, el automanejo, que puede redundar en una disminución de la asistencia al servicio de urgencias, y por último y desde un plano más psicológico, permite en definitiva, aspirar a una mayor autonomía, objetivo, por otro lado muy válido, al tratarse el asma de una enfermedad crónica.

Valoración de la gravedad

Existe una escala adaptada a la familia (GINA)

#### *Clasificación de Severidad de una crisis A. (GINA) (Tabla XIV y XV)*

##### *1) Valorar severidad*

1. Valorando los síntomas. Es importante conocer que la tos, la disnea, las sibilancias y la opresión torácica suelen tener una correlación parcial con la gravedad. Pensar en la existencia de una crisis grave ante la existencia de tiraje y el empleo de la musculatura accesoria.

2. Practicando determinación de un F.E.M. Si el flujo espiratorio máximo (F.E.M.) es menor del 50% del mejor valor personal, indica crisis severa.

##### *2) Tratamiento inicial*

###### *Beta 2 inhalado*

Hay dos opciones. Aplicando un preparado comercial en aerosol con cartucho presurizado, aplicando 1 puf / 30-60 sg. 2-10 puf según gravedad. Repetir cada 20 minutos según gravedad. Máximo tres tandas. Por el sistema de polvo seco, cuya pauta debe ser de 1 inhalación por minuto. 1 a 5 inhalaciones según gravedad. Repetir cada 20 minutos según gravedad. Máximo tres tandas.

###### *Beta oral*

**Tabla XIV. Clasificación de severidad de una crisis asmática. Gina**

Parámetros	Gravedad leve	Gravedad moderada	Gravedad severa
<i>Disnea</i>	Al andar. Puede estar acostado	Al hablar. Lactante: Llanto más suave y corto. Puede haber dificultad para alimentarse. Prefiere estar sentado	En reposo. El lactante no puede comer. Encorvado hacia adelante
<i>Habla con:</i>	Frases normales	Frases cortas	Palabras sueltas
<i>Estado de consciencia</i>	Normal o agitado	Habitualmente agitado	Habitualmente agitado
<i>Frecuencia respiratoria</i>	Aumentada	Aumentada	A menudo > de 30/ minuto
<i>Uso de músculos accesorios y retracciones</i>	Habitualmente no	Habitualmente	
<i>Pulsaciones al minuto</i>	< 100	100-120	<120
<i>FE.M. (tras la administración del broncodilatador)</i>	Más del 80%	60-80%	< 60% del previsto o del mejor valor personal, o la respuesta dura < 2 horas

**Tabla XV. Score Wood-Downes**

	0	1	2
<i>Cianosis</i>	No	Con aire	Con FiO <sub>2</sub> >40%
<i>P0<sub>2</sub></i>	70-100 mm Hg	<70 mm Hg	< 70 mm Hg
<i>Murmullo inspiratorio</i>	Normal	Desigual	Disminuido / ausente
<i>Sibilancias espiratorias</i>	No	Moderadas	Marcadas
<i>Musculatura accesoria</i>	No	Moderadas	Máxima
<i>Función cerebral</i>	Normal	Deprimido o agitado	Coma

> 5 hay que tener precaución si además la pCo<sub>2</sub> es mayor de 55 mmHg valorar UCIP. Puntuación > 7, inminente fracaso respiratorio agudo.

Se administrará a las dosis habituales. Actualmente su empleo es excepcional, al disponerse de la vía inhalatoria que es más segura y eficaz.

3) *Respuesta (Tabla XVI)*

Se debe entregar en cada acto médico un plan de actuación por escrito. Es impres-

cindible un diario de síntomas. Una adecuada formación y educación escolar siempre sirve de gran ayuda: los profesores y en general, los cuidadores del niño, deben tener los mínimos conocimientos sobre el asma, para actuar de forma eficaz ante una emergencia que en el horario escolar se pudiera producir. La disponibilidad escolar



**Tabla XVI. Actuación según respuesta al Tt.º de la crisis asmática**

RESPUESTA:	<i>BUENA</i> FEM > 80% Sin síntomas Mantenido más de 4 horas	<i>REGULAR</i> FEM 50-80% Síntomas persistentes o que reaparecen antes de 3 horas	<i>MALA</i> FEM < 50% Frecuencia de la sintomatología
TRATAMIENTO:	Beta agonista/6-8 h. 1-2 días. Contactar con el pediatra para seguimiento y ajuste de tratamiento	Beta agonista/3-4 horas Comenzar tratamiento con corticoide oral. Contactar con el pediatra inmediatamente	Repetir beta 2 agonistas de forma inmediata y dosis superior. Asociar corticoide oral Acudir al servicio de Urgencias más rápido

de «Botiquín antiasmático», pensamos, que debería ser obligatorio en todo colegio.

**B) Tratamiento en el Centro de Salud (Figs. 8 a 12)**

Se basa en una historia clínica dirigida y en unos objetivos que deben tenerse muy claros: revertir obstrucción, corregir hipoxemia, restaurar función pulmonar y poner al día el tratamiento de fondo

Criterios de alta al domicilio

Deben cumplir tres criterios: 1) buena respuesta clínica. 2) F.E.M. o F.E.V1 > 70%, que se mantenga al menos 60 minutos tras la última dosis de broncodilatador. 3) buena disponibilidad a seguir tratamiento (5).

**C) Tratamiento hospitalario**

*Agudización grave*

Indicado siempre que existan estos datos: 1) FEM inicial < al 50% del teórico o por debajo de 150 l/min. 2) insuficiencia respiratoria: Pa O2 < 60 mmHg y/o Pa CO2 > 45 mm Hg. 3) signos indicativos de gravedad o riesgo vital inminente (Tabla XIV y XV).

En estos pacientes una vez realizada la gasometría arterial y tratados con O2 a concentraciones altas (FiO2 > 0.35), se administraran:

1) Beta 2 adrenérgicos (terbutalina o salbutamol) por vía inhalatoria.

Lo más común es administrarlo nebulizando la solución con oxígeno a flujos altos o me-

dante compresor de aire o ultrasonidos. La terbutalina se da a dosis de 10 mgrs diluidos en 3 ml. de suero fisiológico y el salbutamol a 5 mgrs diluidos en 3 ml. de suero fisiológico.

En ausencia de dispositivos de nebulización, estos se pueden administrar por cartuchos presurizados unidos a una cámara de inhalación.

Si se administra mediante mediante cartuchos presurizados, se recomienda realizar 4 disparos consecutivos del beta 2 adrenérgico, separados entre sí por un intervalo de 30 segundos; posteriormente se realizara un disparo cada minuto hasta que mejore el broncoespasmo o hasta que aparezcan efectos secundarios. No suele ser necesario más de 8-10 inhalaciones. La utilización de beta 2 adrenérgicos por vía parenteral (intravenosa o subcutánea) se asocia a un mayor numero de efectos secundarios y no aumenta la eficacia respecto a la vía inhalada. Su indicación real es cuando haya deterioro del grado de conciencia o aquellos que sean incapaces de realizar una maniobra inspiratoria eficaz. Las dosis utilizadas son: adrenalina (0.3 ml por vía s.c.), salbutamol (5 mgrs/ Kg por vía i.v. durante 10 min.) o terbutalina (0,25-0,5 mgr. por vía i.v. durante 10 minutos.)

2) Corticoides sistémicos a dosis altas  
Metilprednisolona (1-2 mg/Kg por vía i.v.)  
o hidrocortisona (200 mgrs por vía i.v.)  
3) Anticolinérgicos inhalados

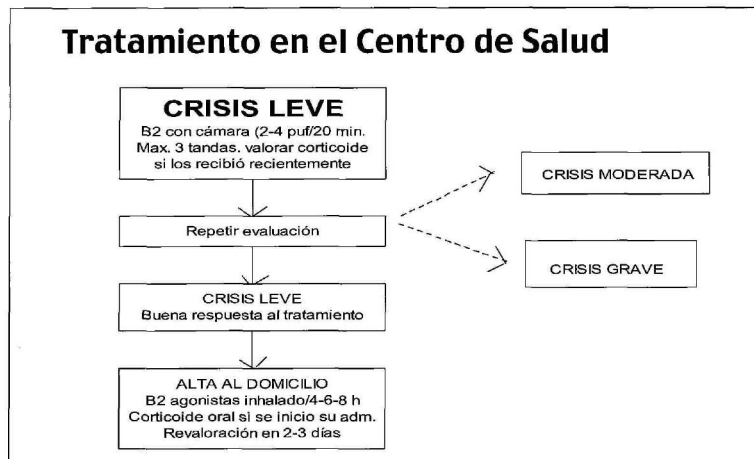


Fig. 8.

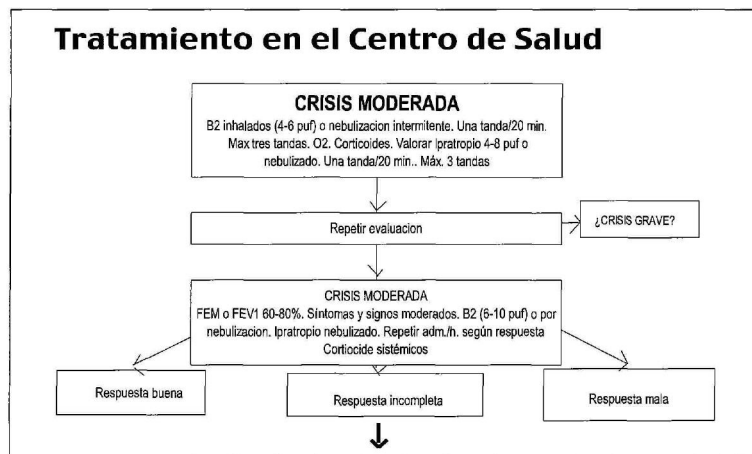


Fig. 9.

Si signos de riesgo vital inminente o FEM < 33%, añadir bromuro de ipratropio, o nebulizado (0.5 mgrs) o por cartucho presurizado con espaciador: 4-6 inhalaciones consecutivas (0.02 mg/inh.)

Transcurrida media hora después del tratamiento, se vuelve a valorar al niño: Si el FEM es > 50% de teórico y no hay signos de gravedad: observación una hora. Si entonces no hay empeoramiento y el FEM

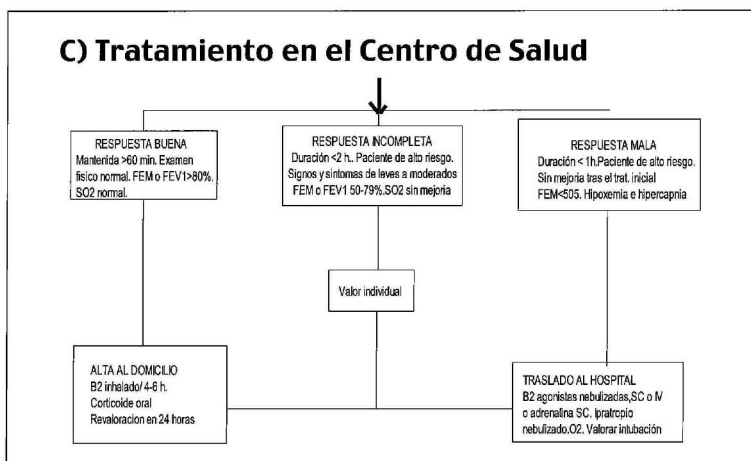


Fig. 10.

es > 50% se ingresa. Si anomalías gasométricas, se realiza otra extracción para asegurar la mejoría. El tratamiento durante las primeras 24 horas es beta 2 adrenérgicos nebulizados (2.5-5 mg/4-6 h), corticoides sis-

témicos (metilprednisolona, 1-2 mg/Kg/ día o equivalentes) y oxígeno si lo precisara. Si el FEM no mejora o es < 50%: se administra una segunda dosis de beta 2 adrenérgicos nebulizados + bromuro de ipra-

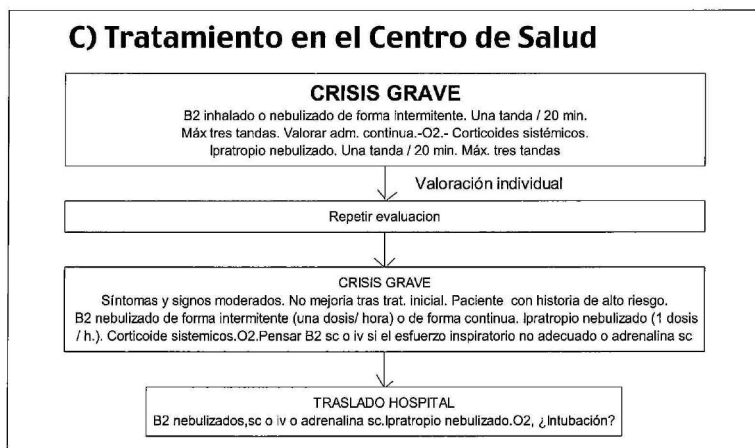


Fig. 11.



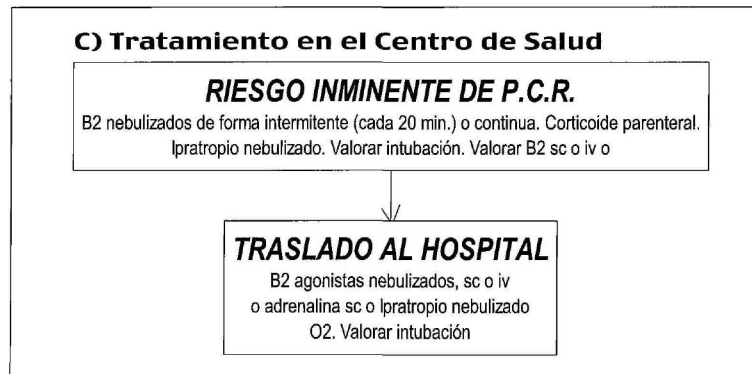


Fig. 12.

tropio. A los 30 minutos, revalorar pidiendo una segunda gasometría arterial y midiendo el FEM.

Si el FEM ha empeorado o es < 33% ingresar en UCI

Si el FEM ha mejorado, pero con valores entorno al 33-50%: administrar tercera dosis de beta 2 adrenérgicos + aminofilina en perfusión iv. El tratamiento con aminofilina se ajustara según las tasas plasmáticas de teofilina. En los niños que no tomen teofilinas por vía oral, se administrara una dosis de carga de 6 mgrs/Kg. La dosis de mantenimiento será de 0,6 mg/Kg/h. A los 30 minutos se valora de nuevo al niño y, si empeora, se ingresa en UCI, por el contrario si permanece igual o mejora se ingresa en sala, administrándole en las primeras 24 h. beta 2 adrenérgicos nebulizados (2,5-5 mg/4-6 h), corticoides sistémicos (metilprednisolona, 1-2 mg/Kg/día o equivalentes), bromuro de ipratropio (4 inhalaciones/6 horas) o aminofilina, y oxígeno si lo precisara (119).

#### Agudización moderada

Tras administrar O2 (FiO2 >35%):

- 1) Beta adrenérgicos por vía inhalatoria  
 Se administra por nebulización o utilizando cartuchos presurizados, siendo las dosis exactamente igual que en la exacerbación grave.
- 2) Corticoides sistémicos a dosis altas.

Se administra metilprednisolona o hidrocortisona a iguales dosis que en el caso anterior. A los 30 minutos se valora de nuevo la situación y se mide también el FEM:

Si es superior el FEM al 70% del teórico se observa al niño una hora. Si entonces no hay empeoramiento clínico y el FEM sigue siendo > 70%, se le da al paciente el alta. El tratamiento en el alta será un beta 2 inhalado a demanda y corticoides inhalados a dosis diarias superiores a 1200 microgrs.

Si el FEM permanece igual (50-75%) y no hay empeoramiento clínico. Se administra una segunda dosis de beta 2 adrenérgicos inhalados.

Si el FEM empeora y es < 50%: administramos una segunda dosis de beta 2 nebulizados + bromuro de ipratropio, nebulizado, con 0,5 mgrs a la solución de beta 2, o por cartucho presurizado con espaciador: 4-6 inhalaciones consecutivas (0,02 mgrs/inh.). También se hará una gasometría y una radiografía de tórax.

Siempre que el FEM aun no sea superior al 70% después de la segunda dosis de beta 2, se vuelve a valorar al paciente a los 30 minutos:

Si el FEM es > al 70% del teórico: el paciente se dará de alta, tras una previa observación de un hora. El tratamiento al alta se hará con beta 2 adrenérgicos a demanda,

corticoides inhalados a dosis superiores a 1200 microgrs y una tanda corta de corticoides orales (40 mgrs/ día)

Si el FEM aun permanece entre 50-70% del teórico: se valorar de forma individual el ingreso en sala o el alta. Si los FEM sucesivos van mejorando, respecto al que tenia el niño a la admisión, y no hay empeoramiento clínico, se dará de alta. El tratamiento será: beta 2 inhalados a demanda, corticoides inhalados a dosis diarias superiores a 1200 y una tanda corta de corticoides orales (40 mgrs/día). Si los registros del FEM siguen estables o disminuyen, se ingresara, con este tratamiento: Beta 2 nebulizados (2,5-5 mgrs/4-6 h), corticoides sistémicos y O2 si lo necesitara.

Si el FEM es < al 50% del teórico: administrar una tercera dosis de beta 2 nebulizados y añadir una aminofilina.

Valorar luego el ingreso en sala o su traslado a UCI si el niño empeora (119).

#### Agudización leve

1) Beta 2 por vía inhalada

Se puede hacer nebulizado o con cartucho presurizado, con espaciador o en polvo seco.

Si optamos por la primera opción las dosis son las de siempre, 10 mgrs para la terbutalina y 5 mgrs para el salbutamol. Si utilizamos cartuchos, se harán 4 disparos consecutivos de terbutalina o salbutamol.

Si el niño se mantiene estable y no hay alteraciones clínicas: se le dará de alta al niño, siempre tras una hora de observación. El tratamiento al alta: beta 2 adrenérgicos inhalados a demanda y corticoides inhalados a dosis diarias > a 1200 microgrs.

Si existe empeoramiento y el FEM es < 70% se hará igual que en la exacerbación moderada (119).

#### Clasificación de la severidad del asma

Se debe usar para el asma que se manifiesta con agudizaciones y en niños menores de 5 años.

#### Medidas de evitación y control de desencadenantes

#### Prevención primaria

Intenta impedir el desarrollo de asma en todo niño susceptible, para lo cual se aconseja:

Tabla XVII. Clasificación de la Gina/Naep

	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4
Síntomas	<i>Leve intermitente</i> < 2 veces a la semana. Asintomática con FEM en intercrisis normal. Exacerbaciones breves (horas a pocos días), la intensidad puede variar	<i>Leve persistente</i> > 2 veces a la semana y < 1 vez al día. Las exacerbaciones pueden afectar a la actividad.	<i>Moderada</i> Diarios. Uso diario de beta 2. Las exacerbaciones afectan a la actividad. Crisis > 2 veces por semana, pueden durar días.	<i>Grave</i> Continuos. Actividad física limitada. Agudizaciones frecuentes.
Síntomas frecuentes	< 2 veces al mes	> 2 veces al mes	< 1 vez a la semana	Frecuentes
Función pulmonar	FEV1 o FEM > 80% el valor teórico. Variabilidad del FEM < 20%	FEV1 o FEM > 80% del valor teórico. Variabilidad del FEM > 20-30%	FEV1 o FEM > 0-80% del valor teórico. Variabilidad del FEM > 30%	FEV1 o FEM > 60% del valor teórico. Variabilidad del FEM > 30%



**Tabla XVIII. Clasificación del consenso internacional pediátrico**

	Episódico infrecuente	Episódico frecuente	Persistente
<b>FRECUENCIA CRISIS</b>	< 1 cada 4-6 semanas	> 1 cada 4-6 semanas y < 1 al mes.	Episodios frecuentes > 1 al mes
<b>GRAVEDAD</b>	Habitualmente no grave	Frecuentemente problemáticas	Precisan hospitalización
<b>SINTOMAS INTERCRISIS</b>	Asintomático	Síntomas presentes < 1 vez /semana	Requieren beta 2 > 3 veces /semana por despertar nocturno u opresión de pecho por la mañana
<b>EJERCICIO</b>	Normal o sibilancias mínimas después de ejercicio intenso	Sibilancias con ejercicio moderado prevenibles con beta 2 o cromonas	Sibilancias al mínimo esfuerzo
<b>FUNCION PULMONAR</b>	Normal entre episodios	Normal o cerca de la normalidad entre episodios	Habitualmente se objetiva la limitación al flujo aéreo entre episodios
<b>PREVENCIÓN</b>	Generalmente no precisa	Generalmente necesaria	Obligatoria

sejan estas medidas: Reducción de la exposición a alérgenos en los primeros años de la vida: «ACAROS y EPITELIO DE GATO». Disminuir la exposición de humo de tabaco, incluso en el período fetal. Luchar contra la contaminación ambiental (st. vehículos). Prevenir la prematuridad y el bajo peso. Evitar las infecciones virales respiratorias. (no causan el asma pero si pueden contribuir a su desarrollo o empeoramiento). Favorecer una buena nutrición en las embarazadas y durante la práctica de la lactancia materna.

Prevención secundaria

**Identificación individual y control**

Si se sospecha sensibilidad a alérgenos animales se deben retirar las mascotas, así como las alfombras y moquetas que acumulan sus residuos.

Si hay posible sensibilidad a los ácaros, procurar la menor exposición posible en las regiones húmedas. Se deben usar fundas, lavar las sábanas, mantas y cortinas todas las semanas, CON AGUA a 70°. No se deben usar moquetas, ni alfombras. Se debe evitar el acumular libros. No se aconsejan humidificadores. Va bien usar aspiradora, como el ventilar bien la casa a diario. Se debe reducir la humedad en menos del 50%, y por ultimo el aconsejar el empleo de los acaricidas es actualmente controvertido. Si la sensibilidad puede ser a las cucarachas se deben proponer el uso de trampas. Cuidado con los insecticidas, puesto que por su propia naturaleza, son irritantes respiratorios. Si la posible causa son los hongos. Estos presentan unas condiciones de humedad y temperatura igual que los ácaros, salvo que crecen con una menor temperatura (sótanos). Favorecer el uso de pinturas antihongos. No aconsejar humedifica-

dores. Si los problemas son los pólenes. Evitar la exposición en días soleados y con viento...

En cuanto a los alérgenos ocupacionales, es importante conocer la dedicación y aficiones de los padres. En relación a las sustancias irritantes, evitar la exposición al tabaco y la práctica de ejercicio, especialmente en días de mucha contaminación.

Cuidados generales: se deben evitar contacto con IRA, importante el tratamiento precoz de las crisis, así como el control y tratamiento de las rinitis/sinusitis a veces subyacentes, importante también la vacunación anual con GRIPE si existe una asma perenne, va bien usar bufandas si hace frío, aconsejar playa los fines de semana si existencia de gran polinización. NO-TABACO (5).

#### *Inmunoterapia*

Indicada en enfermedades alérgicas mediadas por IgE (rinitis, asma extrínseca y reacciones anafilácticas por himenópteros). No existe en la actualidad un mecanismo ciertamente reconocido (se hable de «cambio de respuesta antigénica de tipo Th2 hacia tipo Th1»). Los pacientes se deben seleccionar muy bien, los extractos alérgicos deben ser adecuados y no se tiene que administrar de forma continuada más de 3-5 años.

Existen tres posibles pautas de tratamiento: pre-estacional, perenne o continua. De una manera u otra siempre se debe estar atentos a reacciones y no se debe de administrar si en el momento de tener que poner la correspondiente dosis, nos encontramos una de estas circunstancias: I.R.A., fiebre, crisis de asma o de rinitis severa, asma inestable, TBC activa, hepatitis, enfermedad crónica, dermatitis atópica grave e imposibilidad de disponer de adrenalina.

En caso de tener que interrumpir transitoriamente la inmunoterapia, por cualquier motivo, se deben seguir pautas que están establecidas, variables según se este administrando pauta de inicio o de mantenimiento. Las posibles reacciones locales, ge-

neralmente solo requieren modificar la pauta de administración si el diámetro de la reacción es > de 5 cm.: Repetir en tres ocasiones sucesivas la última dosis tolerada. Las reacciones sistémicas suelen ser inmediatas (< 30 min.), requiriendo tratamiento urgente: Torniquete proximal al punto de inyección, adrenalina sc, repartiendo dosis entre los dos brazos. Hasta tres dosis (cada 15 min.). A veces Beta 2 o aminofilina IV, antihistamínicos, O<sub>2</sub>. Si shock, fluidoterapia con expansores. Siempre corticoides (5).

#### **Tratamiento farmacológico de mantenimiento**

##### *Asma leve intermitente*

Beta 2 demanda. En los menores de 18 meses puede utilizarse bromuro de ipratropio. En ocasiones, puede requerirse corticoides inhalados de forma esporádica, sobre todo con el ejercicio físico.

##### *Asma leve persistente (Fig. 13)*

Añadir corticoides inhalados a dosis baja (< 100-400 de budesonida o equivalente) o cromona (poca evidencia de eficacia) o antileucotrienos (su administración en este tipo de asma puede estar justificado en exacerbaciones más severas, aunque los estudios actuales no son muy sólidos).

##### *Asma moderado (Fig. 14)*

Corticoide inhalado a dosis media (400-800 de budesonida o equivalente) o Corticoide inhalado a dosis baja o media asociado a un Beta 2 de acción prolongada o antileucotrieno o teofilina retard. La administración de antileucotrieno es una alternativa, pero posiblemente encontremos mejores resultados cuando el asma se asocia con una rinitis crónica.

##### *Asma grave (Fig. 15)*

Corticoide inhalado a dosis alta (>800 microgrs de budesonida o equivalente al día) asociado a uno o varios de las siguientes opciones: beta 2 de acción prolongada, teofilina retard, antileucotrieno y corticoide

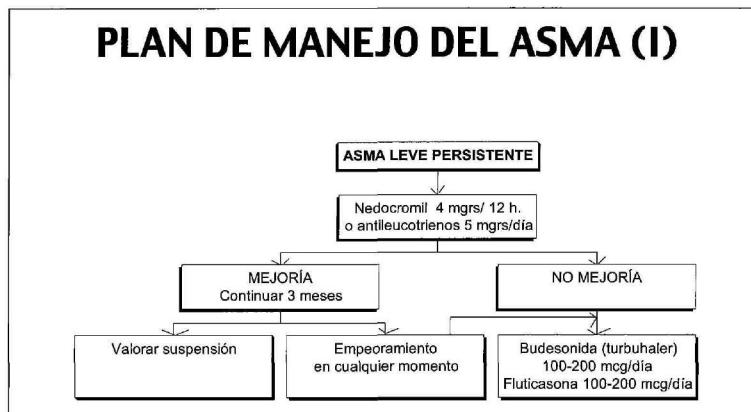


Fig. 13.



Fig. 14.

oral. Este último debemos emplearlo solo si no se controla con los anteriores fármacos y a la dosis más baja posible.

#### ¿Cuándo administrar una medicación de fondo?

Se adicionará cuando exista un previo empleo diario de Beta 2 agonistas de acción corta.

#### ¿Qué medicamentos han mostrado utilidad en el control de asma?

Corticoides inhalados, teofilinas, Cromonas (Hay trabajos que encuentran utilidad, pero no confirmado todavía en metaanálisis), Beta 2 de larga duración (usar en asma de mal control junto a corticoides inhalados, y en adolescentes con asma moderado



Fig. 15.

que tienen síntomas nocturnos). Modificadores de los leucotrienos. (Se precisan más estudios para llegar a conclusiones válidas). Ketotifeno. (No se recomienda de primera línea en Asma)

#### ¿Cuál es la medicación de elección?

Corticoide inhalado, porque su empleo prolongado mejora función pulmonar, reduce uso de Beta 2, mejora hiperreactividad bronquial y disminuye recaídas. Por otro lado entre las dos cromonas que existen, ninguna es superior a otra en cuanto a prevenir el asma por ejercicio.

¿Qué corticoides inhalados usar y a que dosis emplear? La potencia de budesonida es igual que la fluticasona, pero la potencia de budesonida en polvo es el doble que la administrada en cartucho presurizado. Por último hay que conocer que la fluticasona y budesonida tienen el doble de potencia que la beclometasona (5).

#### Corticoides inhalados (dosis para niños) (5) (Tabla XIX)

En asmático de nuevo diagnóstico. ¿Cuál es mejor pauta, comenzar con bajas dosis o altas dosis de budesonida? No hay ventajas entre las dos opciones.

¿Con qué dosis de corticoides se debe comenzar? 200-1000 mcg./ día en niños de beclometasona o equivalente.

¿Cuánto esperar para aumentar los corticoides si no hay mejoría? Se aconseja 1 mes (no metaanálisis).

Caso de aumentarse corticoides ¿Cuánto se deben subir para conseguir el control del asma? De dos a cuatro veces (no consensuado del todo).

Una vez controlado el asma. ¿Cuánto tiempo se debe mantener el corticoide inhalado? Reducir un 25% / 2-3 meses. La GINA 2002, recomienda iniciar la retirada de la medicación descendiendo de escalón una vez logrados los objetivos y haberlos mantenido durante un tiempo mínimo de 3-6 meses (119).

¿Es eficaz usar una sola dosis al día de corticoide inhalado? Sí, en asma controlado. Otros recomiendan, en este caso, añadir beta 2 de larga duración.

¿Es útil añadir cromonas a un corticoide inhalado o sistémico, en lugar de aumentar el corticoide? No.

¿Qué utilidad es asociar beta 2 de larga duración a los corticoides inhalados en lugar de elevar la dosis de éstos? Es una alternativa al incremento de dosis de corticoides,

**Tabla XIX. Dosis infantiles de corticoides inhalados**

Fármaco	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis alta
<i>Beclometasona</i>	84-336 mcg 1-4 puf de 84 mcg mcg	336-672 mcg 4-8 puff de 84 mcg	> 672 mcg > 8 puf de 84
<i>Budesonida turbuhaler</i> 100, 200, 400, MDI 50, 200	100-200 mcg 200-400 mcg	200-400 mcg 400-800 mcg	> 400 mcg > 800 mcg
<i>Fluticasona MDI y PDI</i> 50, 100, 250 mcg/dosis	100-200 mcg	200-500 mcg	> 500 mcg

y debería usarse como terapia acompañante a las dosis moderadas y altas de corticoides en el control de los síntomas persistentes de asma.

*¿Cómo se debe dar los beta 2 de corta duración para controlar los síntomas? ¿a demanda? ¿por sistema? A demanda, ya que la hiperreactividad es así menos severa (5).*

Actualización sobre los antagonistas de los antileucotrienos (GINA 2002) (119).

Son mediadores lipídicos, sintetizados por diversas células inflamatorias, a partir de una molécula precursora llamada ácido araquidónico (AA), que es uno de los tres ácidos grasos esenciales presentes en la membrana de todas las células. El AA se libera a partir de los fosfolípidos de la membrana, por la fosfolipasa A2 activada y se metaboliza por tres rutas, dando lugar a distintos mediadores pro-inflamatorios implicados en la patogenia del asma (142-143).

Los cisteinil-leucotrienos son los broncoconstrictores más potentes y que se pueden bloquear farmacológicamente. Dos son los fármacos existentes en España: Montelukast (MSD) y Zafirlukast (Zeneca).

Las indicaciones propuestas son:

- 1) Tratamiento preventivo de primera línea en asma leve persistente
- 2) Tratamiento asociado a corticoides inhalados en el asma moderado y severo.
- 3) Monoterapia preventiva en el asma inducido en el ejercicio (141).

#### Plan de manejo del asma

La GINA (131) ha revisado en el año 2002, 2001 y 1998, su protocolo del año 1995, por dos motivos:

- a) Aparición de nuevos fármacos (leucotrienos)
- b) Modificación de la dosis de corticoides inhalados, porque se ha visto que dosis superiores a 800 microgrs/ día durante largos períodos de tiempo, puede ocasionar efectos secundarios. Actualmente se considera dosis altas > 800 microgrs/día, moderadas de 400-600 microgrs/día y bajas < 400 microgrs/día.

#### Asma leve crónico

Se diferencian dos grupos de edades:

- a) *Menores de 5 años:* corticoides inhalados (200 microgrs/día de fluticasona o 400 microgrs/día de budesonida, antileucotrienos (Montelukast 4 mgrs/ día o cromonas (en desuso).
- b) *Mayores de 5 años:* corticoides inhalados: entre 250 microgrs/día de fluticasona y 500 microgrs/día de budesonida, antileucotrienos: Montelukast 5 mgrs/ día en mayores de 5 años y 10 mgrs en adolescentes. Zafirlukast solo en mayores de 7 años, con poca experiencia en niños o cromonas (en desuso)

#### Asma moderado crónico

- a) *Menores de 5 años:* iniciar corticoides inhalados: 400 microgrs/día de fluticasona o 600 microgrs/día, el control al 1-2 meses. Si

mejoría dividir dosis a la mitad y así hasta suspender. Si no hay mejoría: primero asociar beta 2 de larga evolución y control a los 1-2 meses. Si no mejoría duplicar dosis de corticoides y si hay mejoría suspender los B2 de larga duración y posteriormente la dosis de corticoide. En mayores de 4 años se puede asociar montelukast cuando no mejora con el beta 2 de larga duración.

b) *Mayores de 5 años.* Es igual que el anterior, pero se inicia con dosis altas de corticoide de 500 microgrs/día de fluticasona o 800 microgrs/día de budesonida. Si no hay mejoría añadir beta 2 de larga duración, sobre todo si predominan los síntomas nocturnos o montelukast si predominan los síntomas tras el ejercicio o rinitis asociadas. Si a pesar de esto no hay mejoría tras un control de 1 ó 2 meses, se puede considerar un asma severo.

#### Asma severo

*Primer nivel:* corticoides inhalados (500 microgrs/día de fluticasona o 800 microgrs/día de budesonida) + beta 2 de acción prolongada o montelukast.

Si no mejoría:

*Segundo nivel:* corticoides inhalados (800 microgrs/día de fluticasona o 1200 microgrs/día de budesonida + beta 2 de acción prolongada + montelukast.

Si no mejoría:

*Tercer nivel:* Corticoides inhalados (1600 microgrs/día o 2000 microgrs/día de budesonida + beta 2 de acción prolongada + montelukast + teofilina retardada o bromuro de ipratropio.

Si no mejoría:

*Cuarto nivel:* todo lo anterior + corticoides orales a 1-2 mgrs/kg/día.

**Reacción adversa anafiláctica tras inmunoterapia o prick test**

#### Reacción anafiláctica

Intuir anafilaxia ante toda sensación de calor con dificultad al tragar y opresión torácica. Si no se pone remedio, pronto aparece una urticaria, acompañada de angioedema,

estridor, sibilancias y a veces síntomas digestivos, como dolor abdominal y diarrea.

En ocasiones, la situación es más grave, apareciendo un edema de pulmón fulminante. Ante esta situación se actuaría de este modo:

1) Valorar riesgo vital y monitorizar ctes (Pulso /FC/ TA): prioritaria la optimización de la permeabilidad de las vías aéreas, para poder conseguir, lo antes posible, una adecuada estabilidad hemodinámica y neurológica.

2) Si riesgo vital: empezar con una RCP básica: extender cabeza, respiración boca-boca, ventilación con ambú o intubar si fuese necesario. Realizar una traqueotomía, ante la imposibilidad de intubar por el edema. Evitar aspiración por vómitos (frecuentes en estos pacientes), y por último comenzar tratamiento de shock anafiláctico.

3) Si no Riesgo vital: se hará tratamiento de anafilaxia (144).

#### Tratamiento de anafilaxia

1. *Posición en decúbito o Trendelenburg*

2. *Oxígeno*

3. *Torniquete proximal al punto de inyección* (aflojar durante 1-2 min. / 5-10 min.) o aplicar hielo en la zona de punción.

4. *Medicación:* adrenalina al 1 por mil en solución acuosa a 0.01 ml/Kg. (max. de 0.5 ml.) s.c. o i.m. (acción más rápida). En niños de más de 14 años 1 ml. Se adm. en zona contralateral o por encima del torniquete. Se puede volver a repetir la dosis a los 2-3 min. Se debe masajear el sitio de inyección para favorecer su absorción. Si fuese necesario se puede repetir a intervalos de 20-30 minutos, vigilando signos de toxicidad (taquicardia o arritmias). Antihistamínicos IV (no sustituye a adrenalina). Corticoides IV (no son útiles en la anafilaxia, pero se deben administrar de forma precoz para prevenir síntomas tardíos y recaídas). Medicación sintomática: antitérmicos, broncodilatadores.. Se debe estar expectante sobre posible recurrencia, para ello mantener al niño en observación o ingresarle 12-48 horas y se debe pautar una



pauta corta de antihistamínicos y corticoides 24-48 horas.

5) *Si signos de shock:* se administrara de inmediato adrenalina intravenosa. Si no se dispone de una vía adecuada se administra endotraqueal, por el tubo o por punción de los plexos venosos sublinguales. Mejor administrarla al 1 por 10000 (1 ml. de adrenalina al 1/1000 en 9 ml. de suero salino, 1 c.c. de la solución = 0.1 mgrs.). La dosis debe administrarse a 0.1 ml./Kg. de la solución en 10 min., siendo aconsejable con monitorización EKG. Siempre hay que estar expectante porque el efecto se debe apreciar en 1-2 minutos, con una duración entorno a 20 minutos, aunque ocasionalmente puede ser necesaria otra nueva dosis.

6) *Si Shock establecido:* controlar y optimizar vía aérea. Se requiere eficaz oxigenación y ventilación (Hospital). Monitori-

zar T.A., Pulso y E.K.G. Obtener vía central y monitorizar P.V.C.. Corregir hipovolemia: perfundir plasma o seroalbúmina al 5% o similar de 20-50 c.c./Kg. (No Suero salino)

Si no mejoría: perfundir adrenalina a 0.02-0.01  $\mu$ grs./ Kg./min., dosis más altas, incluso de 0.2-0.5, si se toleran pueden servir. Si persiste la hipotensión se puede administrar Norepinefrina a 0.02-0.1  $\mu$ grs./ Kg./ minutos (144). ◀

---

Agustín Sáiz de Marco, *Pediatra (Centro de Salud de Cazorra)*. Antonio Muñoz Hoyos, *Pediatra (Hospital Clínico Universitario «San Cecilio»)*. Profesor Titular de *Pediatría (Facultad de Medicina de Granada)*.

---

Referencias bibliográficas

1. SCHEMANN; DE BLIC, J.; DELACOURT, C.; LE BOURGEOIS, M., et PAUPE, J.: «L'enfant asthmatique». *Rev. Prat* (París) 1992; 42:2.437-45.
2. NEWACHECK, PW.; BUDETTI, PP., HALFON, N.: «Trends in Activity-limiting Chronic Conditions among children». *Am. J. Public Health*, 1986; 76:178-84.
3. STRACHAN, DP., ANDERSON, HR.: «Trends in hospital admission rates for asthma prevalence». *BMJ*, 1992; 304:819-20.
4. GERSMAN, BB.; BOSCO, L.A., TOMITA, DK.: «Trends in the prevalence of asthma hospitalization in the 5 to 14 year old Michigan Medicaid population, 1980 to 1986». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993; 91: 838-843.
5. CANO GARCINUÑO, A.; DIAZ VÁZQUEZ, CA., y MONTÓN ÁLVAREZ: *Asma en el niño y adolescente (Aspectos fundamentales para el pediatra de atención primaria)*. 1.ª edición: marzo 2001.
6. CHAMIZO MORENO, MB.: «Análisis de la prevalencia y gravedad del asma bronquial en niños de 13 y 14 años de la provincia de Almería y su relación con factores medioambientales». Tesis doctoral. Universidad de Granada, 2002.
7. BATLLES GARRIDO, J.: «Estudio de la función pulmonar en niños asmáticos». En *An. Esp. Pediatr.*, 2000; 53:19-27.
8. PAUPE, J., SCHEINMANN, P.: Consensus conference. «The management» of asthma in children». *Ann. Pediatr.* (París) 1990; 37:631-43.
9. CRONER, S., KJELLMAN, N.-M.L.: «Natural History of bronchial asthma in childhood. A prospective study from birth up to 12-14 years of age». *Allergy*, 1992; 47:150-7.
10. BRONNIMAN, S., BURROWS, B.: «A prospective study of the natural history of asthma remission and relapse rates». *Chest*, 1986; 90:480-4.
11. FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, N.: «Asma bronquial». En *Aparato Respiratorio, ORL, Inmunología y alergias. Curso intensivo de atención primaria*. Asturias, 2001.
12. GERGEN, PJ.; MULLALLY, DL., EVANS, R.: «III National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980». *Pediatrics*, 1988; 81:1-7.
13. OTERO GONZÁLEZ, MT.; MARTÍN ECAÑA, L., DOMÍNGUEZ JUCAL, J. et al.: «Epidemiología del asma bronquial en la población escolar de Galicia». *Arch. Bronconeumol.*, 1989; 25:1-2.
14. SANZ ORTEGA, J.; MARTORELL ARACONÉS, A., ÁLVAREZ ANGEL, et al.: «Estudio epidemiología de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de patología respiratoria en la población infantil». *An. Esp. Pediatr.*, 1990; 32:389-98.
15. CALLÉN BLECUA, M.; ALÚSTIZA MARTÍNEZ, E., SOLORZANO SÁNCHEZ, C. et al.: «Prevalencia y factores de riesgo de asma en Guipúzcoa. Estudio multicéntrico caso-control». *An. Esp. Pediatr.*, 1995; 43:347-50.
16. MOLINA, I.; BURGALETA, A., MORATO, MD. et al.: «Prevalencia y gravedad autodescrita del asma bronquial en 3.000 niños de 6-7 años de Bilbao (Abstract)». *An. Esp. Pediatr.*, 1995:81.
17. MORATO, MD.; BURGALETA, A., MOLINA, I. et al.: «Prevalencia y gravedad autoestimuladas de síntomas asmáticos en niños de 13-14 años de Bilbao (Abstract)». *An. Esp. Pediatr.*, 1995:85.
18. BENGEOA, A.: «Contribución al estudio epidemiológico del asma, alergia e hiperreactividad bronquial, en niños de un área urbana de la Comunidad Autónoma vasca». Tesis doctoral. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Bilbao, 1996.
19. COODKSON, JB.: «Prevalence rates of asthma in developing countries and their comparison with those in Europe and North América». *Chest*, 1987; 91 (Suppl 6): 97s-103s.
20. KEELEY, DJ.; NEIL, P., GALLIVAN, S.: «Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children». *Thorax*, 1991; 46:549-53.
21. WOOLCOCK, AJ.: «Worldwide differences in asthma prevalence and mortality. Why is asthma mortality so low in the USA?». *Chest*, 1986; 90: 97s-103s.
22. ISSAC STEERING COMITEE: «World variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC». *Lancet*, 1998; 351:1.225-32.
23. GOLD, DR.; WYPIJ, D., WANG, X. et al.: «Gender and race specific effects of asthma and wheeze on level and growth of lung function in children in six U.S. cities». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149:1.198-208.
24. ARRIGLI, HM.: *US asthma mortality: 1941 to 1989: AADE Ed J 1995*; 74:321-6.
25. «Centro para el estudio de la enfermedad asmática». En: *Plan de formación continuada en asma. Unidad didáctica I*. Madrid: Editorial Emisa, 1994: 66-106.
26. CESEA: *Plan de formación continuada en asma. Unidad Didáctica I: Aproximación general al estudio de la enfermedad asmática*. Madrid: Emisa, 1994: págs: 13-51.
27. WARNER, J.; JONES, CA.; JONES, AC.; MILES, EA.; FRANCIS, T., WARNER, J.: «Immune responses during pregnancy and the development of allergic disease». *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997; 8 (suppl 10): 5-10.
28. SPORIK, R.; HOLGATE, S., COCSWELL, J.: «Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study». *Arch. Dis. Child.*, 1991; 66:1.050-3.
29. HALFON, N.; NEWACHECK, PW.: «Childhood asthma and poverty: differential impacts and utilization of health services». *Pediatrics*, 1993; 91:56-61.

30. PENE, J.; ROUSSELL, F.; BIERE, F. et al.: «IgE production by normal human lymphocytes is induced by IL-4 and suppressed by alpha-interferon, gamma-interferon and prostaglandin E2». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988; 85:8.166-70.
31. OPENSHAW, P.; HEWITT, C.: «Protective and harmful effects of viral infections in childhood on wheezing disorders and asthma». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162:40-43.
32. MICHAEL, I.; INGLIS, H.; SIMPSON, H.: «Viral infections in wheezy bronchitis and asthma in children». *Arch. Dis. Child.*, 1976; 51:707-11.
33. MURRAY, AB.; MORRISON, MJ.: «Effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986; 77:575-81.
34. O'CONNOR, GT.; WEISS, ST.; TACER, IB.; SPEIZER, FE.: «The effect of passive smoking on pulmonary function and non-specific bronchial responsiveness in a population based sample of children and young adults». *Am. Rev. Respir. Dis.* 135:800-4.
35. MARTÍNEZ, FD.; ANTAGNONI, G.; MACRI, F. et al.: «Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 518-23.
36. CALLEN, MT.: «Contribucion al estudio del tabaquismo pasivo sobre la funcion pulmonar del niño asmático». Tesis doctoral. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Bilbao, 1996.
37. MURRAY, AB.; MORRISON, BJ.: «Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls on older than on young children». *Pediatrics*, 1989; 84:451-9.
38. CHILMONCZYC, BA.; SALMUN, LM.; MEGATHLIN, KN. et al.: «Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children». *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328:1.665-9.
39. TIMONEN, KL.; PEKKANNEN, J.; KORPPI, M.; VAHTERISTO, M.; SALONEN, RO.: «Prevalence and characteristics of children with chronic respiratory symptoms in eastern Finland». *Eur. Respir. J.*, 1995; 8:1.155-60.
40. ANTÓ, JM.; SUNYER, J.: «A point source asthma outbreak». *Lancet*, 1986; I:900-3.
41. MOLFINO, NA.; SLUTSKY, AS.; ZAMEL, N.: «The effects of air pollution on allergic bronchial responsiveness». *Clin. Exp. Allergy*, 1992; 22: 667-72.
42. POWEL, CVE.; PRIMHAK, RA.; STATHERS, CA.: «Atmospheric pollution and hospital admissions for asthma in children». *Eur. Respir. J.*, 1993; 6 (Suppl 17): 223 s.
43. DUHME, H.; WEILAND, SK.; RUDOLPH, P.; WIENKE, A.; KRAMER, A.; KEIL, U.: «Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster and Greifswald using the ISSAC phase I protocol». *Eur. Respir. J.*, 1998; 11:840-7.
44. JUSTE PICÓN, S.: «Asma ocupacional. Aspectos diagnósticos y terapéuticos». En: *Asma bronquial*. Viejo Bañuelos, JL. (De). Burgos: Simposio de Neumología, 1994; págs. 119-31.
45. SCHWART, J.: «Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142:555-62.
46. PEAT, JK.; SALOMÉ, CM.; WOOLCOCK, AJ.: «Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian and children». *Eur. Respir. J.*, 1992; 5:1.190-3.
47. ADERELLE, WR.; ETTÉ, SI.; ODUWOLE, O.; IKPEME, SJ.: «Plasma, vitamin C (ascorbic acid) levels in asthmatic children». *Afr. J. Med. Sci.*, 1985; 14:115-120.
48. REYNOLDS, RD.; NATTA, CL.: «Depressed plasma pyridoxal phosphate concentrations in adults asthmatic». *Am. J. Clin. Nutrition.*, 1985; 41: 684-8.
49. ROBONSON, ME.: «Selenium and man». *NZ. Med. J.*, 1985; 98:278-80.
50. TAYLOR, SL.; BUSH, RK.; NORDLEE, JA.: *Sulfites. Food Allergy, adverse reactions to foods and food additives*. DD. Metcalfe, HA. Sampson, RA. Simon, eds. Oxford: Blackwell scientific Publications, Ltd 1991; págs. 239-60
51. SIBBALD, B.; HORN, MEC.; BRAIN, EA.; GREGG, I.: «Genetic factors in childhood asthma». *Thorax*, 1980; 35:671-4.
52. ALLEN, DH.; DELOHERY, J.; BAKER, G.: «Monosodium I-glutamate-induced asthma». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987; 8:530-7.
53. JACOBSEN, DW.: «Adverse reactions to benzoates and parabens». En: *Food allergy, adverse reactions to foods and food additives*. DD. Metcalfe, HA. Sampson, RA. Simon, eds. Oxford: Blackwell Scientific Publications, Ltd, 1991: 276-87.
54. RUBIO SOTÉS, M.; DE BARRIO FERNÁNDEZ, M.; SIERRA DE GRADO, Z.: «Asma (I). Definición. Clasificación. Clínica. Diagnóstico». *Medicine*, 1997; 7: 2703-9.
55. MARTÍN AJ.; LANDAU, LL.; PHELAN, PD.: «Predicting the course of asthma in children». *Aust. Paediatr. J.*, 1982; 18:84-7.
56. BURROWS, B.; MARTÍNEZ, F.; HALONEN, M.: «Association of asthma with serum IgE levels and skin tests reactivity to allergens». *N. Engl. J. Me.*, 1989; 320:271-7.
57. POWER, C.; SREENAN, S.; HURSON, B.; POULTER, LW.: «Distribution of immunocompetent cells in the bronchial wall of clinically healthy subjects showing bronchial hyperresponsiveness». *Thorax*, 1993, 48:1.125-9.
58. COOKSON, WOCM.; MUSK, AW.; RYAN, G.: «Associations between asthma history, atopy and non-

- specific bronchial responsiveness in young adults». *Clin Allergy*, 1986; 16:425-32.
59. KJELLMAN, N-I.: «Prediction and prevention of atopic allergy». *Allergy*, 1982; 37:463-7.
  60. THOMSON, NC.; KIRKWOOD, M., LEVER, RS.: *Manual de alergia clinica*. Barcelona: De Mayo, S.A., 1991.
  61. CHAPMAN, MD., PLATTS-MILLS, TAE.: «Purification and characterisation of the major allergen from Dermatophagoides pteronyssimus-antigen PI». *J. Immunol*, 1980; 125:587-92.
  62. PLATTS-MILLS, TAE.; HEYMANN, PW.; CHAPMAN, MD.; SMITH, TE., WILKINS, SR.: «Mites of the genus Dermatophagoides in dust from the houses of atman and other allergic patients in North America: development of a radioimmunoassay for allergen produced by D. farinae and/or D. pteronyssimus». *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol*, 1985; 77:163-5.
  63. MATHEWS, KP.: «Other inhalant allergens». En: *Allergy, principles and practice*. Vol. I. Middleton, E. Jr., Reed, ChE, Ellis, EF, Adkinson, NE, Yunginger, JW., eds. St. Louis: CV Mosby Co, 1998: 338-72.
  64. MORELL, F., SAMPOL, G.: *El asma*. Barcelona: M. Salvat Vilá de, 1993.
  65. FREW, AJ.: «The inflammatory basis of asthma». *Eur. Respir. Rev.*, 1996; 6:1-3.
  66. BRADLEY, BL.; AZZAWI, M., JACOBSEN, M. et al.: «Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils and macrophages in bronchial biopsy specimen from atopic subjects with asthma: comparison with specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship hyperresponsiveness». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991; 88:661-74.
  67. BEASLEY, R.; ROCHE, W.; ROBERTS, JA., HOLGATE, ST.: «Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 139:806-17.
  68. WOOLCOCK, AJ.; COLMAN, MH., JONES, MW.: «Atopy and bronchial reactivity in Australian and Melanesian population». *Clin. Allergy*, 1978; 8:155-64.
  69. POSTMA, DS.; BLEECKER, ER.; AMELUNG, PJ.; HOLROYD, KL.; PANHUYSEN, CL.; MEYERS, PA., LEWITT, RC.: «Genetic susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness is coherited with a major gene for atopy». *N. Engl. J. Med.*, 1955; 333:894-900.
  70. TOWNLEY, RG.; BEWTRA, AE.; WILSON, AE.; HOPP, RJ.; ELSTON, RC., NAIR, N. et al.: «Segregation analysis of bronchial response to methacoline inhalation challenge in families with and without asthma». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986; 77: 101-7.
  71. HOPP, RJ.; BEWTRA, AK.; WATT, GD.; NAIR, NM., TOWNLEY, RG.: *Genetic analysis of allergic disease in twins 1984*; 73:265-70.
  72. LEWITT, RC.; MITZNER, W.: «Expression of airway hyperreactivity to acetylcholine as a simple autosomal recessive trait in mice». *FASEB J.*, 1988; 2:2605-8.
  73. PAUWELS, RM.; VAN DER STRAETEN, M.; WEYNE, J., BAZIN, H.: «Genetic factors in nonspecific bronchial reactivity in rats». *Eur. J. Respir. Dis.*, 1985; 66: 98-104.
  74. BARNES, PJ.: «Beta adrenergic receptors and their regulation». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152:838-60.
  75. REINHAUS, E.; INNIS, M.; MAC INTYRE, N., LIGGETT, SB.: «Mutations in the gene encoding for beta adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects». *Am. J. Respir. Cell Moll. Biol.*, 1993; 8:334-9.
  76. TURKY, J.; PAK, J.; GREEN, SA.; MARTÍN, RJ., LIGGETT, SB.: «Genetic polymorphisms of the beta adrenergic in nocturnal and nonnocturnal asthma». *J. Clin. Invest.*, 1995; 95:1.635-41.
  77. TAN, S.; HALL, IP.; DOW, E., LIPWORTH: «Association between beta adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics». *Lancet*, 1997; 350:995-9.
  78. MARTÍNEZ, FD.; GRAVES, PE.; BALDINI, M.; SOLOMON, S., ERICKSON: «Association between genetic polymorphism of the beta-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing». *J. Clin. Invest.*, 1997; 100:3.184-8.
  79. HALL, IP.; WHEATLEY, A.; WILDING, P., LIGGETT, SB.: «Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatics subjects». *Lancet*, 1995; 345:1.213-4.
  80. DEWAR, J.C.; WILKINSON, J.; WHEATLEY, A.; THOMAS, NS.; DOUL, NS., MORTON, N. et al.: «The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated levels in asthmatic families». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997; 100: 261-5.
  81. KAY, AB.: «Asthma and inflammation». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991; 87:893-913.
  82. COLLINS, DS.; UNANUE, ER., HARDING, CV.: «Reduction of disulfide bonds within lysosomes is a key step in antigen processing». *J. Immunol.*, 1991; 147:4.054-9
  83. HARDIN, CV.; COLLINS, DS.; SLOT, JS.; GURZE, HJ., UNANUE, ER.: «Liposome encapsulated antigens are processed in lysosomes, recycled and presented to T-cells». *Cell*, 1991; 64:393-401.
  84. MOSSMANN, TR., COFFMAN, RL.: «TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokinen secretion lead to different functional properties». *Annu. Rev. Immunol.*, 1989; 7:145-73.
  85. ROBINSON, DS.; HAMID, Q., YING, S. et al.: «Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma». *New. Engl. J. Med.*, 1992; 326:295-304.

86. VILLARRUBIA, VG.; GONZÁLEZ, P.; NAVARRO, SR.; CALVO, CG.; DE LA HERAS, M.; ÁLVAREZ-MON, M.: «Patogenia inmunológica/inflamatoria del asma: el predominio ontogénico Th2 y su relación con los mecanismos de desvío inmunológico durante las épocas fetal y neonatal. Implicaciones terapéuticas». *Allergol et immunopathol*, 1999; 27:213-31.
87. ROBINSON, DR.; HAMID, Q.; YING, S.; TSIKOPOULOS, A.; BARKANS, J.; BENTLEY, AM. et al.: «Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma». *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326:298-304.
88. BLANCO, A.; CASTRO, J.; TELLERÍA, J.J.: «Fundamentos biológicos y genéticos de la atopía y el asma». *Allergol et immunopathol*, 1998; 26: 59-73.
89. PUNNONEN, J.; AVERSA, G.; COCKS, BH.: «Et al. Interleukin-13 induces interleukin-4-independent IgG4 and IgE synthesis and IgE synthesis and CD 23 expression by human B-cells». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90:3.730-33.
90. CLARK, AE., LEDBETTER, JA.: «How B-and T-cells talk to each other». *Nature*, 1994; 367: 425-28.
91. KROECEL, C.; VIRCHOW, JC.; LUTTAMN, W.; WALKER, C.; WARNER, JA.: «Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part 1)». *Eur. Respir. J.*, 1994; 7:519-43.
92. WARRINGA, RA.; MENGELERS, HJ.; KUIJPER, PH.; RAALJMAKERS, JAM.; BRULINZEEL, PL.; KOENDERMAN, L.: «In vivo priming of platelet-activating factor-induced eosinophil chemotaxis in allergic asthmatic individuals». *Blood*, 1992, 79:1.836-41.
93. SILVERSTEIN, DS., DAVID, JR.: «The regulation of human eosinophil function by citokines». *Immunol Today*, 1987; 8:330-5.
94. KIMURA, I.; TANIZAKI, Y.; SAITO, K.; TAKASHAKI, K.; UEDA, N., SATO, S.: «Appearance of basophils in the sputum of patients with bronchial asthma». *Clin. Allergy*, 1975; 5:95-8.
95. THEPEN, T.; VAN ROOIJEN, N., KRAAL, C.: «Alveolar macrophage elimination in vivo is associated with an increase in pulmonary immune response in mice». *J. EXP. Med.*, 1989; 170: 499-509.
96. BILYK, N., HOLT, PG.: «Inhibition of immunosuppressive activity of resident pulmonary alveolar macrophages by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor». *J. Exp. Med.*, 1993; 177:1.773-7.
97. WEIN, M., BOCHNER, BS.: «Adhesion molecule antagonist: future therapies for allergic diseases?». *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:1.239-1.242.
98. MONTEFORT, S.; BAKER, J.; ROCHE, WR., HOLGATE, ST.: «The distribution of adhesive mechanisms in the normal bronchial epithelium». *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:1.257-1.263.
99. WAHN, U.; BERGMANN, R.; KULIG, M.; FORSTER, J., BAUER, CP.: «The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood». *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1997; 8 (suppl 10): 16-20.
100. BARBEE, RA.; BROWN, WG., KALTENBORN, W. et al.: «Allergy skin test reactivity in a community population sample: correlation with age, histamine skin reactions, and total serum IgE». *Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68:15-19.
101. DJUKANOVIC, R.: «Bronchial biopsies». En: Busse, WW., Holgate, ST., eds. *Asthma and Rhinitis*. London: Blackwell, 1995; págs. 118-129.
102. CILHOUN, WJ., LIN, MC.: «Bronchoalveolar lavage and bronchial biopsy in asthma». En: Busse, WW., Holgate, ST., eds. *Asthma and rhinitis*. London: Blackwell, 1995; págs. 130-44.
103. COBOS, N.; REVERTÉ, C.; GARNER, S.; LUÑAN, S., QUINTÓ, LL.: «Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos». *An. Esp. Pediatr.*, 1998; 49:241-7.
104. KISOON, N.; DUKCORTH, L.; BLAKE, K.; MURPHY, S., SILKOFF, P.: «Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: techniques and interpretations». *Pediatr. Pulmonol.*, 1999; 28:282-96.
105. BUSINCO, L.; MARCHETTI, F.; PELLEGRINI, G., PERLINI, R.: «Predictive value of cord blood IgE levels in "at risk" newborn babies and influence of type of feeding». *Clin. Allergy.*, 1983; 13: 503-8.
106. ANDERSON, SD., SMITH, CM.: «The use of non-isotonic aerosols for evaluating bronchial hyperresponsiveness. Provocative challenge procedures». *Futura*, 1989; 227-252.
107. RODRÍGUEZ-ROISIN, R.: «Physiological markers of airway inflammation in asthma». *Eur. Respir. Rev.*, 1996; 6:19-22.
108. ATS STATEMENT: «Standardization of spirometry: 1994 Update». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152:1.107-36.
109. WOOLCOCK, AJ.: «Therapies of control the airway inflammation of asthma». *Eur. J. Respir. Dis.*, 1986; 69:166-74.
110. QUANJER, PH.; TAMMELING, GL., COTES, JE. et al.: «Lung volumes and forced ventilatory flows». *Eur. Respir. J.*, 1993; 6 (Suppl 16): 5-40.
111. WAALKENS, HJ.; MERBENS, PJFM.; VAN ESSEN, EEM.; BRAND, PLE.; GERITSEN, J., DUIVERMAN, EJ. et al.: «Assesment of the bronchodilator response in children with asthma». *Eur. Respir. J.*, 1993;6:645-51.
112. Normativa para la espirometría forzada. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. De. Doyma, S.A., 1985; págs. 1-35.
113. QUANJER, PHH.; TAMMELING, GJ.; COTES, JE.; PEDERSEN, OF.; PESLIN, R., YERNAULT, JC.: «Official statement of the European Respiratory Society on lung volumes and forced ventilatory flows». *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:5-40.

114. »Standardization of Spirometry 1994 Update. American Thoracic Society Medical Section of the American Lung Association». *Am. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152:1.107-36.

115. LE SOUËT, PN.: «Can measurements of airway responsiveness be standardized in children?». *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:1.085-7.

116. STERK, P.; FABBRI, LM.; QUANJER, PH. et al.: «Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults». *Eur. Respir. J.*, 1993; 6 (Suppl 16):58-83.

117. COBOS BARROSO, N.: «Pruebas diagnósticas en la inflamación asmática». *Anal. Esp. Ped.*, 2001; vol. 54. Supl. 26-8.

118. WAAKENS, HJ.; MERBENS, PJFM., VAN ESSEN, EEM. et al.: «Assessment of the bronchodilator response in children with asthma». *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:643-651

120. «Estudio de la función pulmonar en niños asmáticos» (BATTLES CARRIDO, J.: *An. Esp. Pediat.*, 2000, 53 (suppl 1): 19-27.

121. COCKCROFT, DW.; RUFFIN, RE.; DOLOVICH, J. et al.: «Allergen-induced increase in nonallergic bronchial reactivity». *Clin. Allerg.*, 1977, 7: 503-513.

122. COCKCROFT, DW.; RUFFIN, RE.; DOLOVICH, J. et al.: «Allergen-induced increase in nonallergic bronchial reactivity». *Clin. Allerg.*, 1977; 7: 503-513.

123. HALPEN, SA.; EGGLESTON, PA., BEASLEY, P. et al.: «Exacerbations of asthma in adults during experimental rhinovirus infection». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985; 132:976-980.

124. JUNIFER, E.; KLINE, P., VANZIEGHEM, M. y cols.: «Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroids (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non-steroid-dependent asthmatics». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142:832-836.

125. COBOS, N.; LINÁN, S., BARCELÓ, J. et al.: «Valores normales de MMEF en niños de 5 a 15 años». *Arch. Bronconeumol.*, 1979; 15:64-66.

126. HARGREAVE, FE.; C. RYAN, N.; THOMSON, NC.; O'BYRNE, PM.; LATIMER, K.; JUNIPER, EF. and J. DOLOVICH, 1981: «Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance (Review)». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 68:347-355.

127. SCHOEFFEL, RE.; ANDERSON, SD.; ANDERSON, SD., ALTOUNYAN, RE.: «Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulized solutions of distilled water and saline». *Br. Med. J.*, 1981; 283:1.285-1.287.

128. STRAUCH, E.; NEUPERT, T., IHORST, G. et al.: «Bronchial hyperresponsiveness to 4.5% hypertonic saline indicates a past history of asthma-like symptoms in children». *Pediatr. Pulmonol.*, 2001; 31:44-50.

129. SONT, JK.; BOOMS, P., BEL, EH. et al.: «The determinants of airway hyperresponsiveness to hypertonic saline in atopic asthma in vivo. Relationship with sub-populations of peripheal blood leucocytes». *Clin. Exp. Allergy*, 1993; 23:678-688.

130. ANDERSON, SD., SMITH, CM.: «The use of non-isotonic aerosols for evaluating bronchial hyperresponsiveness. Provocative challenge procedures». *Futura*, 1989; 227-252.

131. RIELDER, J.; READE, T., ROBERTSON, GF.: «Repeatability of the response to 4.5% NaCl challenge in children with mild to severe asthma». *Pediatr. Pulmonol.*, 1994; 18:330-336.

132. LIS, G., PIETREZYK, JJ.: «Response-dose ratio as an index of bronchial responsiveness to hypertonic saline challenge in an epidemiological survey of asthma in Polish children». *Pediatr. Pulmonol.*, 1998; 375-382.

133. AVITAL, A.; GODFREY; SPRINGER, C.: «Exercise, metacholine and adenosin 5' monophosphate challenges in children with asthma». *Pediatr. Pulmonol.*, 2000; 30:207-214.

134. O'BYRNE, PM.; RYAN, G., MORRIS, M. et al.: «Asthma induced by cold air and its relation to non-specific bronchial responsiveness to methacoline». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982; 125: 281-5.

135. DE BENEDICTIS, FM.; CANNY, GJ., MACLUSKY, IB. et al.: «Comparación of airway reactivity induced by cold air and metacholina challenges in asthmatic children». *Pediatr. Pulmonol.*, 1995; 19:326-9.

136. LIN, CC.; WU, JL.; HUANG, WC. et al.: «A bronchial response comparison of exercise and metacholine in asthmatic subjects». *J. Asthma* 1991; 28:31-40.

137. ARAKI, H., SLY, PD.: «Inhalation of hypertonic saline as a bronchial challenge in children with mild asthma and normal children». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989; 84:99-107.

138. BRITISH THORACIC SOCIETY: «The British asthma guidelines on asthma management». *Thorax.*, 1997; 52:11-21.

139. DOWNES, JJ.; VIDYASACAR, D., BOOGS, TR. et al.: «New clinical score system with acido base and blood gas correlations». *Clin. Pediatr.*, 1970; 9:625-631.

140. MARTÍNEZ, C., RUZA, E.: «Status asmático». En: *Cuidados intensivos pediátricos*, 2.º de: 465.

141. GINA 2002. [www. Ginaasthma.es](http://www.Ginaasthma.es)

142. WJST, M.; DOLD, S., ROELL, G. et al.: «Bronchial hyperreactivity and history of wheezing in children». *Eur. J. Pediatr.*, 1994; 153:682-686.

143. VON MOTIUS, E.; MARTÍNEZ, FD., FRITZSCH, C. et al.: «Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994 feb.; Vol. 149 (2 Pt 1): 358-364.

144. LAMAMIE DE CLAIRAC, P.; RUZA, E., y SANTOS GARCÍA: «Otros tipos de shock: shock anafiláctico y síndrome del shock estafilocócico». En F. Ruza: *Cuidados Intensivos Pediátricos*. 2.ª ed. Madrid, 1994.