MESA REDONDA SOBRE

AVANCES EN NEUMOLOGÍA PEDIATRICA

Celebrada el día 21-11-2018 en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla en Homenaje al Prof. Martín Navarro Merino.

INTRODUCCION

Prof. Martín Navarro Merino

Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla y Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

La patología respiratoria en el niño es una de las causas de consulta al pediatra más frecuentes, así como de hospitalización de niños pequeños. En esta mesa redonda se van a tratar cuatro aspectos de suma frecuencia y/o importancia.

La **bronquiolitis aguda** es la infección respiratoria aguda de vías respiratorias inferiores más frecuente en niños menores de un año y supone el 18% de todas las hospitalizaciones pediátricas. Habitualmente está causada por virus, sobre todo el virus respiratorio sincitial (VRS), pero también otros como el rinovirus, metapneumovirus, bocavirus, etc.

Las infecciones por VRS afectan al 75% de los lactantes en su primer año de vida, aunque sólo el 2-3% de los niños con una primoinfección por VRS menores de 1 año, requiere hospitalización y de ellos, el 2-6% precisa ingreso en Cuidados Intensivos. La mortalidad en niños previamente sanos, hospitalizados por bronquiolitis, es muy baja en los países industrializados (0-1,5%), pero globalmente, dada su elevada frecuencia, cada año fallecen en el

mundo 66.000-199.000 niños debido a infecciones por VRS, siendo la segunda causa de muerte tras la malaria en niños entre 1 y 12 meses.

La **sibilancias recurrentes** en la infancia, afectan al 30-40 % de los niños menores de 3-4 años. La mayoría de estos cuadros están desencadenados por infecciones virales, y en un 80 % de los casos suelen evolucionar hacia la desaparición alrededor de los 4-5 años. Es muy importante realizar un correcto diagnóstico diferencial para descartar otras patologías como las malformaciones pulmonares, anillos vasculares, traqueomalacia, cuerpos extraños respiratorios, etc. A esta edad es muy útil la fibrobroncoscopia y el estudio de la celularidad en el lavado broncoalveolar, para orientar la etiología de la inflamación bronquial.

Un porcentaje, que oscila entre el 5-10 % persistirá más allá de esta edad, desarrollando una alergia respiratoria. Esos cuadros suponen una alta frecuentación en los servicios de urgencias hospitalarios y extrahospitalarios, así como consultas con el pediatra de atención primaria y hospitalario.

El **asma de difícil control** en el niño, sólo supone del 5 al 7 % de los asmas infantiles, pero por su severidad y riesgo, suponen más del 50 % del consumo de los recursos sanitarios destinados al niño asmático (fármacos, horas de ingreso, pérdida de días de colegio del niño y trabajo de los padres, etc.). Suponen un riesgo para la vida del niño, y deben ser estudiados y controlados en unidades hospitalarias especializadas, requiriendo estudios complejos y tratamientos adecuados e individualizados.

La **tuberculosis** sigue siendo en el s. XXI un problema de salud mundial, estimándose que provoca más de 200.000 muertes anuales en niños. Además, en los últimos años han aumentado el número de casos resistentes a fármacos que dificultan significativamente su tratamiento. Se están incorporando en los últimos años nuevas técnicas de diagnóstico que permiten analizar de forma rápida el patrón de sensibilidad del bacilo tuberculoso y nuevos fármacos para el tratamiento de la formas resistentes.

BRONQUIOLITIS AGUDA. UN RETO PERMANENTE

Dr. José Ramón Villa Asensi

Jefe de Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús. Madrid

Pocas enfermedades tienen un impacto tan importante sobre la salud de los niños pequeños como la bronquiolitis aguda producida fundamentalmente por el virus respiratorio sincitial (VRS)[1]. Se calcula que aproximadamente el 20% de la cohorte anual de recién nacidos requieren atención médica en algún momento durante el primer año de vida por patología relacionada con el VRS y entre el 2% y 3% de los menores de 12 meses requieren hospitalización por bronquiolitis[2,3]. Todo esto tiene un gran impacto tanto económico como social. No solamente el VRS es responsable de estos cuadros de bronquiolitis aguda, otros virus como los rhinovirus, parainfluenza, metapneumovirus, coronavirus, adenovirus, virus de la gripe y algunos enterovirus, pueden producir un cuadro similar y en otras épocas del año, existiendo con frecuencia coinfecciones.

La mortalidad por bronquiolitis en los países desarrollados es escasa, pero en los países subdesarrollados alcanza cifras muy importantes, calculándose que se producen entre 66.000 y 199.999 muertes anuales en niños por bronquiolitis en el mundo[1].

El manejo y tratamiento farmacológico de la bronquiolitis aguda ha estado siempre rodeada de polémica[4]. En primer lugar, no existe un acuerdo definitivo sobre la definición de la enfermedad.

La bronquiolitis aguda es una enfermedad que generalmente es producida por una infección viral del tracto respiratorio inferior en lactantes y que se caracteriza por inflamación aguda, edema y necrosis de las células epiteliales que recubren las vías aéreas pequeñas y aumento de la producción de moco.
Típicamente se manifiesta como un lactante en el que, durante los meses de invierno, se presenta un con un cuadro de 2-4 días de fiebre, congestión nasal y rinorrea con síntomas de afectación de las vías respiratorias bajas con tos, polipnea, aumento progresivo del esfuerzo respiratorio que se manifiesta como quejido respiratorio, aleteo nasal y retracciones subcostales, intercostales o

supraclaviculares. En los bebés más pequeños la forma de presentación puede ser las apneas. A la auscultación los ruidos más característicos son los crepitantes y las sibilancias[5].

La definición más aceptada es “el primer episodio de sibilancias y dificultad respiratoria el en un lactante menor de 12 meses”. Indudablemente esta definición es muy arbitraria.

La evolución de la bronquiolitis es muy variable y difícil de predecir. La mayoría de los niños a los 2 años de vida, han tenido alguna infección por VRS, sin embargo, sólo una pequeña minoría desarrolla un cuadro grave que le obligue a ingresar y de estos, sólo unos pocos requerirán soporte respiratorio.
Existen ciertos grupos de niños que tienen un mayor riesgo de padecer una bronquiolitis más grave que los otros: los grandes prematuros, los niños con displasia broncopulmonar, los niños con cardiopatías congénitas y, con inmunodeficiencias o aquellos menores de 2-3 meses en el momento de la presentación.

La respuesta inmune inducida por el VRS puede ser tanto protectora como patogénica y parece que hay diferencias entre la infección inicial en un lactante seronegativos y las siguientes reinfecciones en niños mayores o en adultos. A lo largo de toda la vida se producen sucesivas reinfecciones por VRS a pesar de que se induce la formación tanto de anticuerpos específicos como de la respuesta de células T tras la primera infección por VRS y la ausencia de cambios antigénicos detectables en las glicoproteínas de superficie del VRS. No se conoce cómo el VRS y se evade o inhibe las defensas del huésped.
Un ensayo clínico realizado en los años 60 con una vacuna inactivada con formalina, mostró que los niños vacunados no desarrollaban una respuesta inmune protectora. Los vacunados que sufrían una infección natural por VRS tuvieron una enfermedad más grave que los no vacunados. Este estudio paralizó las investigaciones sobre una vacuna frente a este virus durante muchos años, pero se están retomando en los últimos años, aún sin resultados adecuados[1].

La transmisión del VRS es persona-persona a través de las gotas gruesas de secreciones respiratorias y manos. Las secreciones permanecen contaminantes durante 6 horas, en las manos 25 minutos, en la ropa 30 minutos. La eliminación del virus se mantiene entre 1 y 21 días. En el contagio

intrahospitalario es mucho más frecuente el contagio niño - personal - niño que entre niños.

El diagnóstico de la bronquiolitis se basa en la historia clínica y examen físico. No se debe hacer analítica ni radiografía de rutina (nivel de evidencia B) Los criterios de ingreso no son uniformes entre los diferentes protocolos y los diferentes centros. Se puede considerar el ingreso en los niños de alto riesgo, niños con Sat O_2 < 92% con aire ambiental, apariencia tóxica, frecuencia respiratoria > 70 rpm, atelectasias en la Rx tórax (en caso de haberla realizada y aquellos con mala tolerancia alimentaria (ingesta <50% de lo habitual en las últimas 24 horas).

Respecto al tratamiento de la bronquiolitis aguda se han propuesto diversos fármacos: broncodilatadores, adrenalina nebulizada, suero salino hipertónico al 3% nebulizado, glucocorticoides inhalados o sistémicos o fisioterapia respiratoria, y ninguno parece ser realmente útil en el manejo de los niños con bronquiolitis[6-9]. La mayoría de las bronquiolitis son leves y se pueden manejar en el domicilio del paciente. Los puntos fundamentales para el tratamiento domiciliario son: explicar la enfermedad a los padres, mantener una hidratación y alimentación adecuadas (al menos debe ingerir el 50% de lo habitual, explicar cuáles son los signos que deben observar de deterioro respiratorio para volver al hospital.

Desde hace muchos años se conoce la poca eficacia de los tratamientos farmacológicos para la bronquiolitis, sin embargo, la obsesión de los médicos por “hacer algo” nos lleva a utilizarlos con mucha frecuencia, en ocasiones a pesar del riesgo de aumentar los efectos secundarios. Ya en una publicación de 1963 Reynolds afirmaba: “El oxígeno es de importancia vital en la bronquiolitis. Existe muy poca evidencia de que ningún otro tratamiento sea útil”, no ha habido ningún cambio relevante en casi 60 años.

Las recomendaciones sobre el manejo de la oxigenoterapia en bronquiolitis también son muy variables, y el nivel de saturación de oxígeno que se decida en cada protocolo va a determinar el número de ingresos que se produzcan y el tiempo durante el que los niños van a estar ingresados. La Asociación Americana de Pediatría recomienda que se indique tratamiento con oxígeno si SpO_2<90% en niños previamente sanos. Se puede discontinuar el oxígeno con

SpO_2>90% si el niño come bien y tiene poco trabajo respiratorio (nivel de evidencia D).

Los protocolos más actuales no recomiendan la utilización de ningún fármaco, inhalado ni sistémico, ni de suero salino hipertónico ni de fisioterapia respiratoria durante la bronquiolitis aguda.

Respecto a la prevención de la transmisión en el hospital, se recomienda usar batas y guantes desechables, aislamiento de niños VRS y que las enfermeras que manejan estos niños no deben manejar otros niños de riesgo (especialmente prematuros, trasplantados, inmunodeficientes, oncológicos...) La descontaminación de las manos es el elemento más importante en la prevención de la infección nosocomial por VRS (nivel de evidencia B). Las soluciones alcohólicas son preferibles (nivel de evidencia B).

Tanto en cuanto aparece una vacuna eficaz, la única forma actual de profilaxis es la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales frente al VRS (Palivizumab). Éste es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína F (de fusión) del VRS evitando la infección de las células del huésped, reduciendo la replicación viral y su diseminación a otras células susceptibles. Las indicaciones generalmente aceptadas son: EG $\leq$ 28 semanas hasta que cumplan 1 año, menores de 24 meses con DBP que hayan precisado oxígeno en los últimos 6 meses o niños con cardiopatía hemodinámicamente significativa[6]. Aunque hay otros grupos de riesgo que podrían beneficiarse de su uso: fibrosis quística, enfermedades neuromusculares graves etc..

BIBLIOGRAFÍA

1).- Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. N Engl J Med 2016;374:62-72..

2).- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 1545- 55.

3).- Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK, et al. Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with Global Disease Detection regional centers. J Infect Dis 2013; 208: Suppl 3: S246-S254.

4).- Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. J pediatr. 1963;63:1205-7.

5).- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014; 134(5): e1474-e1502.

6).- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 2014; 134(2): e620-e638. 11.

7).- Mittal V, Darnell C, Walsh B, et al. Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. Pediatrics2014; 133(3): e730-e737

8).- Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub4

9).- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub4

SIBILANCIAS RECURRENTES EN LA INFANCIA

Dr. Joan Figuerola Mulet

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Son Expases. Palma de Mallorca. Presidente de la Sociedad española de Neumología Pediátrica.

Las sibilancias recurrentes son una entidad clínica muy frecuente en el niño preescolar. Supone un reto para los pediatras y un gasto inmenso para los servicios de salud. En estos momentos, no existen evidencias en cuanto a su fisiopatología y tratamiento. Una serie de estudios de cohortes han aumentado el conocimiento sobre la misma describiendo diferentes fenotipos.

El diagnóstico diferencial de estos niños incluye un buen número de enfermedades como las sibilancias desencadenadas por infecciones, malformaciones congénitas de la vía aérea o pulmonares, anillos vasculares, reflujo gastroesofágico , anomalías cardíacas, aspiración de cuerpo extraño, fibrosis quística, asma bronquial entre otras.

Dependiendo de la sospecha clínica basada en la historia clínica y la exploración se decidirá seguir la evolución sin realizar pruebas complementarias, sin tratamiento o con algún tratamiento de prueba, o ya de entrada realizar un estudio más o menos extenso que puede incluir hemograma, estudio de la inmunidad, estudios de imagen, test del sudor, ph-impedanciometria, fibrobroncoscopia, etc.

Las pruebas más invasivas dependen de la morbilidad y las dudas generadas en torno al diagnóstico. Se encuentran justificadas cuando los síntomas aparecen desde el nacimiento, la obstrucción de la vía aérea es grave, la recuperación lenta o incompleta, los episodios son continuos en ausencia de infecciones virales o generan múltiples ingresos o visitas a los centros de urgencias.

En relación al estudio de los niños afectos de un cuadro de sibilancias graves durante los primeros años de la vida presentamos los resultados de dos estudios realizados en el Hospital Universitario de Son Espases de Palma de Mallorca:

1) Lavado broncoalveolar como recurso diagnóstico en sibilancias recurrentes graves

Introducción

En los últimos años, en preescolares se han postulado distintos fenotipos inflamatorios siendo considerada la inflamación eosinofílica una de las características diferenciales del asma.

A pesar de ello, el tratamiento actual sigue basado en el tratamiento del asma eosinofilico incluso conociendo que los episodios de sibilancias en el lactante no siempre son asma y que el principal desencadenante de estos episodios son las infecciones virales. El uso de antibióticos en estos casos ha disminuido espectacularmente en los últimos años y en general la respuesta al tratamiento habitual muchas veces no es buena.

Existen distintos métodos de estudio de los mecanismos inflamatorios en estos casos: Oxido nítrico exhalado, Oxido nitrico en el condensado del aire exhalado, Esputo inducido, Lavado broncoalveolar procesando las muestras para estudio microbiológico y/o citológico

Objetivos

Analizar el perfil celular del lavado broncoalveolar (LBA) de niños menores de 3 años de edad con episodios de sibilancias recurrentes/persistentes graves
Valorar la incidencia de infección pulmonar en estos pacientes

Metodología

Estudio retrospectivo descriptivo. Se revisan1015 fibrobroncoscopias realizadas de enero de 1995 a diciembre de 2008 y se seleccionaron 86 motivadas por sibilancias recurrentes/persistentes graves en menores de 3 años, con realización de LBA

Se excluyeron 38 por presentar prematuridad, condensación persistente, inmunodepresión, malformaciones congénitas, encefalopatías o síndromes aspirativos

Resultados

48 pacientes cumplieron los criterios. La edad media fue de 13 meses, 39 varones y 9 mujeres.

El recuento celular diferencial estuvo alterado (aumentos de N ó L ó E) en 35 casos (73%) y normal en 13 (27%)

De los pacientes con recuento diferencial alterado en 16 encontramos un aumento de neutrófilos, en 10 de linfocitos, en 9 de ambos y en 1 de eosinófilos

Los cultivos de LBA fueron positivos en 28 casos (58%) y negativos en 20 (42%)

En los pacientes con cultivos del LBA positivos, en 11 se aislaron virus, en 15 bacterias y en 2 virus y bacterias.

Resultados microbiológicos del LBA:

- 9 Haemophilus influenzae (>10.000 colonias)
- 4 Moraxella Catarrahalis (>10.000 colonias)
- 4 CMV
- 3 Parainfluenza

En cuanto a la relación entre la antibioterapia previa al LBA y la presencia de infección:

- El porcentaje de infección bacteriana si habían recibido antibióticos en el último mes previo al lavado fue de: 6% de cultivos positivos
- El porcentaje de infección bacteriana si NO habían recibido antibióticos en el último mes: 43%

Conclusiones

En niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes graves predomina una inflamación mediada por neutrófilos

Existe infección en un porcentaje importante de estos pacientes. La bronquitis bacteriana persistente puede estar infradiagnosticada o mal diagnosticada como asma

Debemos señalar que se trata de un estudio retrospectivo sin grupo control. Y que todos los pacientes estaban siguiendo un tratamientos con corticoides inhalados

2) Hallazgos en el BAL en lactantes con sibilancias de repetición graves y evolución clínica a los 6 años.

Introducción

La utilización de fibrobroncoscopio (FB) para la obtención de lavado broncoalveolar (BAL) ha permitido entender mejor la fisiopatología del asma.
Existen pocos trabajos que estudien el BAL en niños menores de 3 años con sibilancias de repetición, y la mayoría de éstos describen la presencia de infiltrado neutrofílico, al contrario que en mayores y adultos asmáticos que es principalmente eosinofílico.

No hemos encontrado ningún trabajo que analice la persistencia de sintomatología a mayor edad según los hallazgos del BAL.

Objetivos

Valorar la morbilidad respiratoria a partir de los 6 años en pacientes que han presentado sibilancias de repetición graves antes de los 3 años de edad, clasificados según el patrón celular obtenido en el BAL.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo. Se realizó seguimiento de pacientes menores de 3 años sometidos a FB + BAL por sibilancias de repetición graves durante el periodo 2001-2008. En 2014 se les efectuó el cuestionario Isaac modificado para evaluar la persistencia de síntomas. Se excluyeron pacientes prematuros y/o con patología cardiaca y/o malformaciones pulmonares y/o condensaciones persistentes

Resultados:

Se seleccionaron 32 pacientes, de los cuales 23 pacientes contestaron la encuesta telefónica. Su mediana de edad era 12 meses; 20 varones.

De ellos en 12 persistían los síntomas y 11 se encontraban asintomáticos-

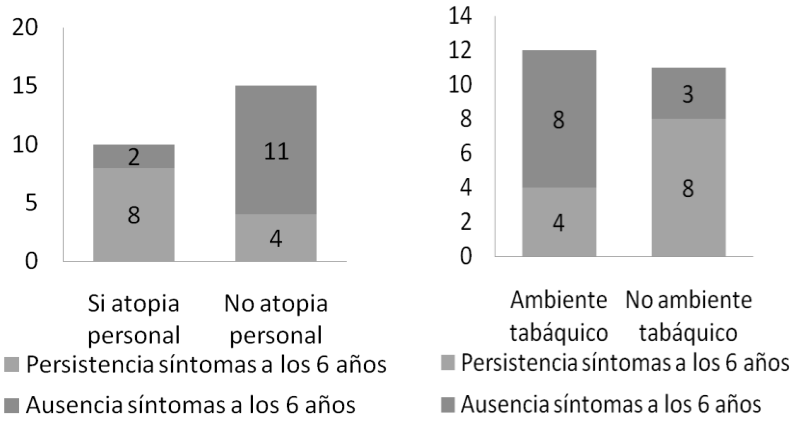
El patrón celular del BAL fue: Normal en 6 casos, Neutrofílico en 5 casos, Linfocítico en 5 casos, Mixto (neutrofilico y linfocítico) en 4 casos y Eosinofílico en 3 casos.

Según el patrón celular, de la evolución a los 6 años destaca que los 3 pacientes con patrón eosinofílico persistían con síntomas a los 6 años, de los 5 con patrón neutrofílico, 4 no persistían con síntomas. En el resto de patrones el resultado no ofrecía diferencias.

Los cultivos positivos que se encontraron en los diferentes tipos de patrones se encuentran en la siguiente tabla:

	Cultivo bacteriano +	**Cultivo bacteriano -**
Patrón eosinofílico	1	2
Patrón neutrofílico	3	2
Patrón linfocítico	0	5
Patrón mixto	1	5
Patrón normal	1	5

La influencia de la atopia y el ambiente tabáquico en relación a la presencia de síntomas a los 6 años se encuentra en la siguiente tabla:



No se encontraron diferencias en relación a la atopia y al ambiente tabáquico en los diferentes patrones celulares

Conclusiones

En nuestra serie:

- El patrón eosinofílico se asocia con la persistencia de síntomas a los 6 años.
- El patrón neutrofílico se asocia con la ausencia de síntomas a los 6 años.
- La presencia de bacteria en el BAL no se comporta como factor pronóstico.
- La atopia personal independientemente del patrón celular se asocia con persistencia de síntomas a los 6 años
- El ambiente tabáquico independientemente del patrón celular no se relaciona con la persistencia de síntomas a los 6 años

BIBLIOGRAFIA

1).- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995;332:133–8.

2).- Muriel Le Bourgeois, Maria Goncalves, Laurence Le Clainche, Marie-Rose Benoist, Jean-Christophe Fournet, Pierre Scheinmann and Jacques de Blic Bronchoalveolar Cells in Children < 3 Years Old With Severe Recurrent Wheezing. *Chest* 2002;122;791-797 DOI 10.1378/chest.122.3.791

3).- S. Saglani*, A.G. Nicholson#, M. Scallan", I. Balfour-Lynn*, M. Rosenthal*, D.N. Payne* and A. Bush* Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? Eur Respir J 2006; 27: 29–35 DOI: 10.1183 / 09031936.06.00030605

4).- P.L.P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A.L. Boner, J.A. Castro-Rodriguez, A. Custovic, et al Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. ERS TASK FORCE. Eur Respir J 2008; 32: 1096–1110 DOI: 10.1183/09031936.00002108

5).- Matricardi PM, Illi S, Gruber C, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. Eur Respir J 2008;32:585–92.

ASMA DE CONTROL DIFICIL

Dr. A Andrés Martín.

Sección de Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría y UGC. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Profesor asociado de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más prevalente en el niño, y que condiciona el consumo de una gran cantidad de recursos. De acuerdo con las guías actuales GINA y GEMA, la severidad del asma se define en base a la intensidad del tratamiento requerido para alcanzar un buen control. La guía conjunta de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias y de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) añade que para considerar asma severo, el paciente debe mantenerse en este nivel de tratamiento los últimos 12 meses, incluyendo también en esta categoría a pacientes que hayan recibido corticoides sistémicos durante 6 o más meses el año previo. En resumen, en el asma severo debemos distinguir tres grupos: a). Asma severo no tratado (que no sería auténticamente un asma severo, pues está sin tratamiento) b). Asma severo difícil de tratar o Asma de control difícil (ACD) y c). Asma severo resistente al tratamiento

Eresumen, consideramos como asma grave la que se presenta en niños con crisis agudas, con o sin síntomas intercrisis, se considera como Asma Grave no controlado, la que a pesar de un tratamiento correcto con conticoides inhalados (CI) provoca:

1) al menos un ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos
2) al menos dos ingresos hospitalarios que requieran tratamiento intravenoso o
3) al menos dos ciclos de corticoides orales en el año previo

Sistemática de estudio del asma severo y asma de control difícil.

Lo primero que debemos hacer es catalogar si está realizando tratamiento o no, y en que escala de tratamiento está en función de la severidad de su asma.

En segundo lugar debemos realizar un diagnóstico correcto de asma, en el cual no entraremos en este artículo, pero que básicamente se basará en la historia clínica, una exploración clínica, el estudio de la función pulmonar y el estudio alergológico, con la medición de la inflamación pulmonar mediante el óxido nítrico exhalado.

El siguiente paso es diferenciar entre un ACD de un asma persistente refractario al tratamiento. Para ello debemos realizar el siguiente planteamiento.

1.- Un diagnóstico diferencial ante otras causas que pueden simular un asma que no responde al tratamiento, siendo la posibilidad de falso asma más frecuente, cuanto menor sea la edad del niño.

2.- Asegurar la adherencia al tratamiento. Está demostrado que la no adherencia al tratamiento es la principal causa del mal control del asma y que se necesita al menos un 75 % o más de adherencia al tratamiento con fármacos controladores para que el control del asma sea aceptable. Sin embargo, la realidad indica que los niveles de adherencia oscilan entre el 30 al 50 %. El problema es que la adherencia no es fácil de objetivar, pero cuando se han empelado diversos métodos de control (entrevistas, cuestionarios, registros de prescripción y retirada de medicamentos de la farmacia, peso de los inhaladores, dispositivos electrónicos, etc.

3.- Comprobar la técnica inhalatoria.

Este es otro de las causas más frecuentes por la cual fracasa la terapéutica de mantenimiento: porque la técnica es incorrecta y/o porque el dispositivo empelado no es el adecuado para la edad del niño. Existen diversas revisiones sobre este aspecto, por si los lectores desean profundizar en este aspecto. El empelo incorrecto de estos dispositivos condiciona un inadecuado control del asma, siendo fundamental la elección correcta en función de la edad y las preferencias del niño. Los diversos consensos recomiendan el tipo de sistema en función de la edad

4.- Evaluar la presencia de coborbilidades. La existencia de comorbilidades debe ser valorada, puesto que su no tratamiento puede condicionar un mal control del asma, siendo obligatorio esta consideración ante un niño con asma de difícil control. Entre las comorbilidades que más frecuentemente pueden condicionar un mal control del asma están: la rinitis alérgica, el reflujo gastroesofágico (RGE), la obesidad, los trastornos psiquiátricos y la respiración disfuncional.

5.- Evaluar la exposición a factores ambientales, como humo de tabaco, alérgenos ambientales, etc.

Una vez que hemos analizado todos los aspectos anteriores, no debemos olvidar valorar la exposición a factores ambientales. La exposición persistente a los alérgenos al cual es sensible el niño, condiciona aumento de los síntomas y de las exacerbaciones del asma, al igual que sucede con la exposición pasiva al humo de los cigarrillos, contaminantes intradomiciliarios por la combustión de estufas o contaminación ambiental y por lo tanto un peor control del mismo.

Manejo del niño con asma de control difícil / asma severo.

En este punto, una vez comprobado todos estos aspectos, la mitad de los asmas de difícil control, lo han dejado de ser, y se habran controaldo con las medidas adecuadas. La otra mitad, aproximadamente, serán un auténtico asma severo, resistente al tratamiento. Por ello, siempre es fundamental comprobar la adherencia, la técnica inhalatoria y descartar comorbilidades y factores ambientales, antes de iniciar estudios complejos y/o aumentos en el escalón de tratamiento. Incluso, muchas veces, controlado estos aspectos, el asma se controla y podemos ir disminuyendo las dosis de corticoides inhalados y de otros fármacos controladores. Hay que insistir en comprobar la técnica de inhalación, pues incluso tras su enseñanza al niño y a la familia, no es raro comprobar en visitas sucesivas, errores en la misma.

Llegado a este nivel, el asma severo debe ser manejado a nivel de las consultas externas hospitalarias. Estos niños ya están con altas dosis de corticoides inhalados más beta 2 agonistas de larga duración (LABA) y montelukast. Debemos pues pensar en añadir otro fármaco controlador, que podría ser una terapia biológica (omalizumab o mepolizumab) o bien un

anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio) e incluso corticoides orales a bajas dosis.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti Ig E que está indicado en nuestro país para niños mayores de 6 años con asma alérgico con Ig E elevada. Bloquea la Ig E libre circulante, evitando la degranulación del mastocito frente a la presencia del alérgeno. Su uso ha demostrado que reduce el número de exacerbaciones y hospitalizaciones por asma bronquial,. La dosis a usar depende del peso del niño y de la cifra total de Ig E y se aplica cada 2 o 4 semanas. No está totalmente definido el tiempo de tratamiento, pero oscila entre 4 a 6 años.

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti interleuquina 5 (IL-5), aprobado por la FDA para mayores de 12 años. Este anticuerpo s eune a la IL-5 evitando que ésta interactue con su receptor en los eosinófiilos, y se traduce en un menor recuento de los mismos en sangre y esputo. Está indicado en niños mayores de 12 años, con asma mal controlado a pesar del tratamiento en el escalón 4 de la GINA y que sea un asma eosinofílico con exacerbaciones frecuentes. Una cifra de más de 150 eosinófilos / microlitro es un buen indicador de respuesta, con una dosis recomendada de 100 mgr por vía subcutánea cada 4 semanas.

El tiotropio es un agente antimuscarínico de vida media larga (LAMA) que es usado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ha sido aprobado hace poco, por la FDA para el tratamiento del asma, en niños mayores de 12 años, en el escalón 4 o 5 de la GINA. Reduce las exacerbaciones y mejora la calidad de vida, con un buen perfil de seguridad. Se administra por vía inhalatoria, aportando 2,5 microgr por inhalación. La dosis recomendada es de 2 inhalaciones /5 microgramos) una vez al día.

La teofilina a dosis bajas tiene algunas propiedades inmunomoduladoras que la hacen atractiva como terapia asociada a GCI pero, aunque se ha utilizado mucho en el pasado, está poco estudiada en niños. Es aceptable realizar una prueba en pacientes no controlados de otra manera.

Los corticoides orales a bajas dosis podrían ser una alternativa de segunda línea, para pacientes con asma severo resistente al tratamiento, en los cuales no se controlen en el escalón 4 de la GINA y que no existan otras posibilidades de terapia. Debemos evitar el uso de corticoides orales (al menos de forma

prolongada) en los niños, puesto que antes de recurrir a ellos tenemos la alternativa (dependiendo de la edad) de los anticuerpos monoclonales y/o el Tiotropio. Si tuviésemos que usarlos, deberíamos usar una dosis de 0,5 mgr/Kg de peso y día, con una prueba terapéutica durante 14 días y si no notamos mejoría, suspenderlo. Si la respuesta es positiva, debemos ir reduciendo la dosis hasta el mínimo necesario que permita el control del asma y suspenderlos en cuanto sea posible.

Los macrólidos tienen un efecto inmunomodulador junto con propiedades antibacterianas que los hacen atractivos para el tratamiento del asma grave y se ha propuesto su uso para el tratamiento del asma neutrofílica. En los escasos estudios realizados, no parece tener eficacia en asma grave. Probablemente, parte del efecto observado sobre la clínica en preescolares con sibilancias persistentes esté en relación con su efecto antibacteriano.

BIBLIOGRAFIA

1. GINA: Update 2016 Disponible en: www.ginasthma.com

2. GEMA 4.2. Guía española para el Manejo del Asma [consultado 15 abril 2018]. Disponible en http://www.gemasma.com/

3. Guilbert T W, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 489-500.

4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–73.

5. Navarro Merino M, Andrés Martín A, Asensio de la Cruz O, García García ML, Liñán Cortes S y Villa Asensi JR. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. An Pediatr (Barc) 2009; 71:548-67.

6.- Bozzetto S, Carraro S, Zanconato S, Baraldi E. Severe asthma in childhood: diagnostic and management challenge. Curr Opin Pulm Med 2015, 21:16–21.

7.- Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ES, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. Respir Med 2012; 106: 338-43

8. Morton RW, Everard ML, Elphic HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. Arch Dis Child 2014; 99: 949-53.

9. Klok T, Kaptein AA, Duivermann EJ, Brand PL. It´s the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children). Eur Respir J 2014; 43: 783-91.
10. Jochmann A, Artusio L, Jamalzadeh A, Nahakumar P, Delgado.Eckert E, Saglani S et al. Electronic monitoring of adherence to inhaled corticosteroids: an essential tool in identifying severe asthma in children. Eur Respir J 2017;501700910 [https://doi.org/10.1183/13993003.00910-2017].
11.- Andrés Martín A, Pérez Pérez G y Navarro Merino M. Cámaras de inhalación para el niño asmático. Una actualización desde el punto de vista práctico. Vox Paediátrica 2014;XXI (2):35-52.
12. Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, Wang G, Phipatanakul W. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. Environ Health Perspect 2015; 123: 6-20.
13. Milligan KL, Matsui E, Sharma H. Asthma in Urban Children: Epidemiology, Environmental Risk Factors, and the Public Health Domain. Curr Allergy Asthma Rep 2016; 16:33.
14. Saglani S, Fleming L . How to manage a child with difficult asthma? Expert Rev Respir Med. 2016; 2: 1-7.
15. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014 Jan 13; (1): CD003559.
16. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. Chest 2011; 139:28–35.
17. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa S. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med 2009; 360: 973-84.
18. Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. Curr Opin Pulm Med 2016, 22:74–9.
19. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann AllergyAsthma Immunol 2015; 115: 211-16.
20. Strunk RC, Bacharier LB, Philips BR, Szefler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. J Allegy Clin Immunol. 2008; 122: 1138-44.

LA TUBERCULOSIS EN EL SIGLO XXI. ¿Dónde estamos?

Dr. David Gómez-Pastrana

Médico Adjunto Pediatría y Neumología Infantil. Hospital de Jerez.

La tuberculosis es una enfermedad tan antigua como el hombre. Existen casos documentados en momias del antiguo Egipto que hacen presuponer la existencia de posible tuberculosis vertebral datados 5000 años a. C. Con el descubrimiento de la estreptomicina, y posteriormente de las combinaciones de fármacos, se llegó a un tratamiento efectivo de la enfermedad que hizo pensar que la tuberculosis sería erradicada en los siguientes años.

Sin embargo, algunos hechos en los años 80 cambiaron el curso previsto para la enfermedad. La aparición del VIH, que afecta a la inmunidad celular responsable de contención del bacilo tuberculoso, hizo aumentar la incidencia de la tuberculosis en pacientes con SIDA. Por otro lado, el tratamiento incorrecto de algunos pacientes provocó la aparición de los primeros casos de resistencia a fármacos antituberculosos. Por último, la emigración de países de alta incidencia de tuberculosis a otros países más desarrollados en busca de mejores condiciones económicas, condicionó que la tuberculosis siguiera presente en todo el planeta.

La situación estimada en 2017 a nivel mundial es de 10 millones de enfermos de tuberculosis, de los cuales 1 millón de ellos son niños, con 239.000 muertes atribuibles a la tuberculosis en la infancia. Además, se estiman que hay más de medio millón de casos resistentes a la rifampicina, (lo que condicionan habitualmente también la resistencia a isoniazida o multirresistencia) lo que dificulta enormemente el tratamiento y empeora el pronóstico(1,2).

Respecto al diagnóstico, la tuberculina sigue siendo la piedra angular del diagnóstico de la infección tuberculosa, aunque presenta problemas de sensibilidad y especificidad fundamentalmente en pacientes vacunados con BCG, y en los que están infectados por micobacterias no tuberculosas.

Además, ha habido en los últimos años un problema de suministro de la tuberculina en muchos países. Esto ha fomentado el desarrollo de nuevas pruebas cutáneas para el diagnóstico de la infección tuberculosa como el Diaskintest (Generium JSC) disponible en Rusia desde 2009 y otras que están en evaluación como el C-Tb (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark), basadas en antígenos específicos del *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10), lo cual aumenta su especificad en pacientes vacunados con BCG(3). Las pruebas basadas en la liberación de interferón gamma (IGRAS) como el QuantiFERON y el ELISpot son una alternativa y complemento a la tuberculina para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa. Al utilizar también antígenos específicos del bacilo tuberculosos añaden especificidad respecto a la tuberculina. Actualmente se está analizando un nuevo sistema, el Quantiferon plus, que además valora la respuesta de los linfocitos CD8 como signo de exposición reciente al bacilo tuberculoso y podría ser de utilidad en niños y en pacientes con inmunodepresión, expresando mayor riesgo de enfermar. También se han publicado la utilidad de distintas citoquinas en respuesta al germen que podrían llegar a clasificar si el paciente está infectado o está enfermo(4).

La radiografía de tórax sigue siendo fundamental para el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa en niños si bien tanto las imágenes de posibles adenopatías como los infiltrados pulmonares tienen problemas de sensibilidad y especificidad(5). La aplicación de las redes neuronales convolucionales puede ser de utilidad en la clasificación de las imágenes radiológicas, ya que disponiendo de un equipo informático potente y suministrando gran cantidad de imágenes de la enfermedad se puede adiestrar algunos sistemas de software como el CAD-4-TB como una herramienta de ayuda en el diagnóstico radiológico.

La baciloscopia es una técnica rápida de diagnóstico de presunción de tuberculosis aunque en los niños tienen sensibilidad menor del 10%. Existen sistemas nuevos como el TBDx (Siganture Mapping, USA) con un procesamiento digital de la imagen integrado, que facilita la labor de visualización de tinción directa por el microbiólogo. Los sistemas de cultivo líquido han sustituido en los últimos años a los medios de cultivo sólido al ser

más rápidos aunque tienen mayor frecuencia de contaminación y su sensibilidad en niños sigue siendo limitada (20-40%). El nuevo sistema Mycolor TK® (Salubris, Turkey) presenta menos contaminaciones aunque precisa de algunos días más para la obtención del resultado. Los métodos de amplificación disminuyen el tiempo del resultado unas horas aunque no aumenta la sensibilidad respecto al cultivo. Sin embargo, los nuevos sistemas como el GeneXpert/MTB RIF (Cepheid), además de detectar el germen, identifica la mutación responsable de la mayor parte de los casos con resistencia a Rifampicina (*rpo*B) de tal forma que se puede hacer un diagnóstico rápido de la enfermedad y de la multirresistencia. Se está estudiando un nuevo GeneXpert Ultra (Cepheid) que disminuye el número de gérmenes detectables a menos de 16 UFC/ml, lo cual podría aumentar la sensibilidad en muestras con pocos gérmenes como las de los niños(6). También se ha publicado la utilización de muestras de heces como alternativa a los especímenes respiratorios en el diagnóstico de la tuberculosis en niños, ofreciendo un resultado aceptable en casos de tuberculosis pulmonar severa(7). Por último, el genotipado de cepas sirve para ver la cadena de transmisión y a los sistemas tradicionales basados en el RFLP IS6110, se han unido otros sistemas basados PCR como el MIRU-VNTR. La recientemente secuenciación completa del genoma del bacilo tuberculoso sirve de ayuda para comprobar el linaje en estudios epidemiológicos complejos e informa sobre la detección de genotipos de resistencia a fármacos de primera y segunda línea(8).

Se han publicado en los últimos años recomendaciones tanto de tratamiento como de la elaboración y administración de fármacos antitubérculosos en niños que incluye cómo elaborar en las farmacias hospitalarias y extrahospitalarias la suspensiones de isoniacida, pirazinamida y etambutol que son de especial importancia para la administración en niños(9,10). Se han comercializado por parte de la OMS comprimidos fácilmente solubles en agua y con buen sabor que con la asociación de isoniacida, rifampicina y pirazinamida, aunque no están todavía disponibles en España.

Dentro de las recomendaciones para el tratamiento de la infección tuberculosa latente, además de la utilización de isoniacida durante 6-9 meses, hay nuevas alternativas recomendadas como la pauta de 3 meses de isoniacida y rifampicina, o la utilización de isoniacida y rifapentina con una dosis semanal durante 12 semanas. Recientemente se ha evaluado de forma eficaz la utilización una pauta de un solo mes con isoniacida y rifapentina de forma diaria para el tratamiento de la infección tuberculosa en pacientes con VIH(11).

El tratamiento en la tuberculosis multirresistente es muy complejo y precisa de la utilización de fármacos de segunda línea con más efectos secundarios y con menos efectividad por lo que el tratamiento se extiende a 18-24 meses. Se están evaluando pautas de tratamiento que no incluyan aminoglucósidos inyectables debido a su ototoxicidad y también pautas de tratamiento más cortas (9-12 meses) en determinados casos con poca carga bacilar y no expuestos previamente a fármacos de segunda línea. Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico nuevos fármacos como la bedaquilina y el delamanid siendo objeto actualmente de estudios de eficacia y seguridad en niños(12,13)

BIBLIOGRAFIA

1).- Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2018.

2. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. Articles The global burden of tuberculosis mortality in children : a mathematical modelling study. Lancet Glob Heal. 5(9):e898–906.

3. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, Hoff ST, Villate JI, Borregaard B, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Respir Med. 2017;5(4):259–68.

4. Tebruegge M, Dutta B, Donath S, Ritz N, Forbes B, Camacho-Badilla K, et al. Mycobacteria-Specific Cytokine Responses Detect Tuberculosis Infection and Distinguish Latent from Active Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Aug 15;192(4):485–99.

5. George A, Andronikou S, Pillay T, Goussard P, Zar HJ. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in children: a guide to chest radiography. Pediatr Radiol. 2017;47(10):1277–82.
6. Nicol MP, Workman L, Prins M, Bateman L, Ghebrekristos Y, Mbhele S, et al. Accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children. Pediatr Infect Dis J. 2018 Feb;1.
7. Walters E, Magrieta Van Der Zalm M, Palmer M, Bosch C, Demers A-M, Draper HR, et al. Xpert MTB/RIF on Stool is Useful for the Rapid Diagnosis of Tuberculosis in Young Children with Severe Pulmonary Disease.
8. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet (London, England). 2013 May 4;381(9877):1551–60.
9. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, Baquero-Artigao F, Fernández-Llamazares CM, Goretti López-Ramos M, et al. [Recommendations for the preparation and administration of antituberculosis drugs in children. Second phase of the Magistral Project of the Spanish Network for the Study of Paediatric Tuberculosis (pTBred)]. An Pediatr (Barc). 2016 Dec;85(6):323.e1-323.e11.
10. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. An Pediatría. 2018 Jan;88(1):52.e1-52.e12.
11. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz JT O-OA. One months of rifapentine/isonizid to prevent TB in people with HIV: BRIEF-TB/A5279 | CROI Conference. In.
12. Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, Skrahina A, Cajazeiro J, Nargiza P, et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2017;23(10):1711–3.
13. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: Early experiences and challenges. Eur Respir J. 2016;48(3):938–43.