2

Volumen 68 Marzo-Abril 2012

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

SEINAP

NÚMERO MONOGRÁFICO

"Neumología"

Sumario

INTRODUCCIÓN

77 **Neumología pediátrica: actualización en patología respiratoria**
A. Lamas

ORIGINALES

78 **Asma en el niño escolar**
G. García Hernández

86 **Ventilación no invasiva domiciliaria en Pediatría**
M. Cols Roig, A. Escribá de la Fuente

94 **Tuberculosis en el niño**
D. Gómez-Pastrana, C. Aragón Fernández

104 **Asma en el preescolar**
A. Escribano Montaner, S. Castillo Corullón

114 **Tos en el niño**
M. Ruiz de Valbuena, A. Lamas, M. Muñoz, L. Máiz

122 **Neumonías recurrentes**
A. Moreno Galdó, A. Torrent Vernetta, C. Martín de Vicente, S. Rovira Amigo

131 **Espirometría en el niño colaborador**
C. Oliva Hernández, A. Callejón Callejón

139 **Malformaciones congénitas broncopulmonares**
E. Pérez Ruiz, P. Caro Aguilera, F.J. Pérez Frías

149 **Derrame pleural paraneumónico**
Ò. Asensio de la Cruz, J. Costa Colomer, M. García González

159 **Actualización en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en fibrosis quística**
A. Lamas, M. Ruiz de Valbuena, M. Muñoz, A. de Blas, R. Castillo, L. Máiz, L. Suárez

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Marzo-Abril 2012

Volumen 68 - Número 2

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO
A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

Vocales
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

CONSEJO DE REDACCIÓN
Milagros Alonso Blanco
Juan M. Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José Mª Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José Mª Martinón Sánchez
Luis A. Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J. Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

© 2012 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
http://www.ergon.es

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad
6 números al año

Suscripción anual
Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €; MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica
ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
carmen.rodriguez@ergon.es

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

NOTICIAS MARZO/ABRIL 2012

Del 7 al 10 de marzo de 2012
1er Congreso de neurodesarrollo infantil: rehabilitación, lenguaje y psicopedagogía
Pachuca, México

Del 7 al 10 de marzo de 2012
XVIII Curso cardiología pediátrica
XIX Reunión cardiología pediátrica para enfermería
Madrid

Del 8 al 10 de marzo de 2012
VI congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica
Bilbao

Del 9 al 10 de marzo de 2012
XXI Congreso de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia
Santiago de Compostela

Del 9 al 10 de marzo de 2012
PEACH - Pediatric Emergency Medicine Alberta Children's Hospital
Calgary, Canadá

Del 13 al 15 de marzo de 2012
XIV Curso RCP básica y avanzada en el niño
Madrid

16 de marzo de 2012
Diagnóstico diferencial y pautas terapéuticas en enfermedades mediadas por el sistema del complemento
Madrid

Del 18 al 22 de marzo de 2012
18th Mediterranean Meeting of Child Neurology in conjunction with New Horizons in Pediatric Neurology, Neurosurgery and Neurofibromatosis
Ein Bokek, Israel

Del 23 al 25 de marzo de 2012
8th International Course on Pediatric Pulmonology
Puerto de la Cruz. Tenerife, España

Del 26 al 28 de marzo de 2012
Advanced Pediatric Emergency Medicine Assembly
National Harbor, Estados Unidos

Del 05 al 07 de abril de 2012
Enfermedades infecciosas pediátricas y en adultos
Anaheim, California, Estados Unidos

Del 05 al 07 de abril de 2012
Pediatría enfocada a la medicina del adolescente
Fort Lauderdale, Florida, Estados Unidos

Del 12 al 13 de abril de 2012
2º Curso teórico práctico trastornos respiratorios del sueño en niños
Sant Cugat, Barcelona

Del 14 al 16 de abril de 2012
6th Annual Update in Paediatric Emergencies
Noosa. Queensland, Australia

Del 18 al 20 de abril de 2012
Nutritional Programming, from theory to practice
Reus, Tarragona

Del 19 al 20 de abril de 2012
Jornadas de Vacunas de la AEP
Oviedo

Del 20 al 22 de abril de 2012
23ª Reunión Anual del Grupo de Estudio I-BFM
Santiago, Chile

Del 22 al 24 de abril de 2012
8º Simposio Bianual Leucemia Pediátrica
Santiago, Chile

Del 27 al 30 de abril de 2012
XXXII Congreso Nacional de Pediatría 2012
Ciudad de México, México

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Marzo-Abril 2012

Volumen 68 - Número 2

NÚMERO MONOGRÁFICO

"Neumología"

Sumario

INTRODUCCIÓN

77 **Neumología pediátrica: actualización en patología respiratoria**
A. Lamas

ORIGINALES

78 **Asma en el niño escolar**
G. García Hernández

86 **Ventilación no invasiva domiciliaria en Pediatría**
M. Cols Roig, A. Escribá de la Fuente

94 **Tuberculosis en el niño**
D. Gómez-Pastrana, C. Aragón Fernández

104 **Asma en el preescolar**
A. Escribano Montaner, S. Castillo Corullón

114 **Tos en el niño**
M. Ruiz de Valbuena, A. Lamas, M. Muñoz, L. Máiz

122 **Neumonías recurrentes**
A. Moreno Galdó, A. Torrent Vernetta, C. Martín de Vicente, S. Rovira Amigo

131 **Espirometría en el niño colaborador**
C. Oliva Hernández, A. Callejón Callejón

139 **Malformaciones congénitas broncopulmonares**
E. Pérez Ruiz, P. Caro Aguilera, F.J. Pérez Frías

149 **Derrame pleural paraneumónico**
Ò. Asensio de la Cruz, J. Costa Colomer, M. García González

159 **Actualización en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en fibrosis quística**
A. Lamas, M. Ruiz de Valbuena, M. Muñoz, A. de Blas, R. Castillo, L. Máiz, L. Suárez

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

March-April 2012

Volume 68 - Number 2

MONOGRAPHIC ISSUE

"Pneumology"

Contents

INTRODUCTION

77 **Pediatric pneumology: update in respiratory disease**
A. Lamas

ORIGINALS

78 **Asthma in school child**
G. García Hernández

86 **Home non-invasive ventilation in Pediatrics**
M. Cols Roig, A. Escribá de la Fuente

94 **Tuberculosis in the child**
D. Gómez-Pastrana, C. Aragón Fernández

104 **Asthma in the pre-school child**
A. Escribano Montaner, S. Castillo Corullón

114 **Cough in the child**
M. Ruiz de Valbuena, A. Lamas, M. Muñoz, L. Máiz

122 **Recurrent pneumonias**
A. Moreno Galdó, A. Torrent Vernetta, C. Martín de Vicente, S. Rovira Amigo

131 **Spirometry in collaborating child**
C. Oliva Hernández, A. Callejón Callejón

139 **Congenital bronchopulmonary malformations**
E. Pérez Ruiz, P. Caro Aguilera, F.J. Pérez Frías

149 **Parapneumonic pleural effusion**
Ò. Asensio de la Cruz, J. Costa Colomer, M. García González

159 **Update in the treatment of lung disease in cystic fibrosis**
A. Lamas, M. Ruiz de Valbuena, M. Muñoz, A. de Blas, R. Castillo, L. Máiz, L. Suárez

Neumología pediátrica: actualización en patología respiratoria

A. Lamas

Neumología Pediátrica. Unidad de Fibrosis Quística. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Las enfermedades respiratorias tienen una importancia vital desde el nacimiento hasta la edad adulta. Su prevalencia es muy alta y, probablemente, constituyen el motivo de consulta más frecuente en Pediatría, tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada. Esto determina un gran consumo en recursos sanitarios, una gran cantidad de visitas a los Servicios de Urgencia, absentismo laboral y escolar y, también, un enorme gasto farmacéutico.

En los últimos años, los avances en la patología respiratoria de la infancia y adolescencia han sido evidentes y, por lo tanto, han cambiado el panorama y la esperanza de vida de algunos de los enfermos aquejados de estas enfermedades. Se ha producido una mejora evidente en la calidad asistencial y cada vez son más los hospitales que cuentan con Unidades especializadas en Neumología Pediátrica, por lo que ésta se ha convertido en una disciplina bien definida, con un sistema de formación, docente y de capacitación bien estructurado, así como con un gran campo abierto de investigación y científico.

En este número monográfico hemos querido repasar los aspectos más importantes de la Neumología Pediátrica y lo han hecho algunos de los autores de mayor relevancia de nuestro país. Las Dras. Amparo Escribano y Gloria García repasarán el asma, patología extraordinariamente importante en la infancia y adolescencia, y lo harán teniendo en cuenta todas sus particularidades y los abordajes terapéuticos posibles. El Dr. Óscar Asensio hará una revisión de derrame pleural paraneumónico, aclarando sus diferentes etiologías y las diversas alternativas de tratamiento. La Dra. María Cols planteará una revisión en profundidad de la ventilación no invasora en domicilio, con todas las últimas actualizaciones sobre su indicación, nuevas técnicas y posibilidades. El Dr. Antonio Moreno repasará un tema siempre de actualidad en la Neumología Pediátrica como es el de las neumonías recurrentes, con toda la complejidad que implica su planteamiento diagnóstico. La Dra. Marta Ruiz de Valbuena repasará los recientes algoritmos diagnósticos y terapéuticos para el abordaje de la tos crónica en los niños, patología con grandes diferencias con respecto al adulto. La Dra. Concepción Oliva actualizará los conceptos de la espirometría en el niño colaborador, ya que esta prueba de función pulmonar sigue siendo de vital importancia en la Neumología Pediátrica. El Dr. David Pastrana se encargará de la actualización de una enfermedad que sigue siendo uno de los "caballos de batalla" en la patología infecciosa en nuestro país, como es la tuberculosis en la edad pediátrica. Para completar la revisión se comentarán los nuevos tratamientos en uso y en investigación para la fibrosis quística, tarea que han llevado a los especialistas de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Universitario Ramón y Cajal, de Madrid.

Esperamos que esta revisión sea de utilidad tanto para especialistas en Neumología Pediátrica como para los pediatras de Atención Primaria que se enfrentan día a día a la patología respiratoria en niños y adolescentes.

Correspondencia: Dra. Adelaida Lamas Ferreiro. Unidad de Fibrosis Quística. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera Colmenar Viejo, Km 9,100. 28049 Madrid.
E-mail: alamasf.hrc@salud.madrid.org
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 77

Asma en el niño escolar

G. García Hernández

Jefe de Sección de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas cuya prevalencia ha aumentado en todo el mundo, aunque no de igual manera en todos los países. Existe un componente genético que predispone a padecer la enfermedad, habiéndose descrito hasta ahora más de 100 genes relacionados con el asma y la alergia. Además, existirían factores ambientales (exposición a neumoalergenos, infecciones respiratorias, contaminación atmosférica) que determinarían la aparición de síntomas. Estos se deben a la obstrucción del flujo aéreo ocasionado por el estrechamiento de la vía aérea y consisten en episodios de tos, sibilancias y dificultad respiratoria, reversibles de forma espontánea o tras tratamiento con broncodilatadores. Una espirometría con patrón obstructivo y un test de broncodilatación positivo apoyarían firmemente el diagnóstico. La historia clínica detallada permite establecer la relación con factores desencadenantes, clasificar la gravedad del asma y decidir el tratamiento de fondo cuando sea necesario (corticoides inhalados, antileucotrienos, beta-adrenérgicos de acción larga), reservando los beta-adrenérgicos de acción corta y los corticoides sistémicos para las crisis de asma. La inmunoterapia con alergenos puede estar indicada en algunos pacientes alérgicos, y otros con asma grave pueden beneficiarse del tratamiento con omalizumab.

Palabras clave: Asma; Escolar; Manejo; Diagnóstico; Tratamiento.

Correspondencia: Dra. Gloria García Hernández. Jefe de Sección de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avenida de Córdoba s/n. 28041 Madrid.
E-mail: ggarcia.hdoc@salud.madrid.org
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 78-85

ABSTRACT

Asthma is the most frequent chronic condition in childhood. It is a chronic inflammatory disorder of the airways, which frequency has increased in the whole world, but not in the same way. There is a genetic predisposition to suffer the disease, and at the moment, more than of 100 genes have been described related to asthma and allergy. In addition, environmental factors would exist that determine the appearance of symptoms (pneumoallergen exposition, respiratory infection, air pollution). These are due to air flow obstruction caused by the narrowing of the airway and they consist of episodes of cough, wheeze and difficulty breathing, reversible on spontaneous way or after treatment with bronchodilators. A spirometry with airway obstruction and positive bronchodilator response would firmly support the diagnosis. A clinical detailed history allows to establish the relationship with trigger factors, to classify the severity of the disease and decide treatment, that whould be necessary (inhaled corticosteroids, leukotrien-receptor agonists, long-acting beta2-agonists), keeping the short acting beta2-agonists and systemic corticoids for asthmatic exacerbations. Immunotherapy can be indicated in some allergic patients, and others with severe asthma could benefit of treatment with omalizumab.

Key words: Asthma; School-children; Management; Diagnosis; Treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad crónica más frecuente en la infancia es el asma. Desde hace años se viene constatando que su prevalencia ha aumentado en todo el mundo, aunque de forma variable. En el momento actual continúa debatiéndose la causa de este aumento, así como las medidas preventivas, primarias y secundarias, que pudieran adoptarse, el tratamiento más adecuado y su pronóstico a largo plazo.

TABLA 1. Prevalencia de asma en España.

	Niños		Niñas		Total	
Edad: 13-14 años	**1993**	**2002**	**1993**	**2002**	**1993**	**2002**
Diagnóstico de asma	11,7%	13,8%	9%	11,8%	10,4%	12,8%
Sibilancias en el último año	9%	9,3%	9,6%	9,2%	9,3%	9,2%
	Niños		**Niñas**		**Total**	
Edad: 6-7 años	**1993**	**2002**	**1993**	**2002**	**1993**	**2002**
Diagnóstico de asma	7,7%	12,9%	4,9%	9%	6,3%	10,9%
Sibilancias en el último año	7%	10,7%	5,3%	8,2%	6,2%	9,4%

CONCEPTO

Según las definiciones utilizadas por las guías de consenso internacionales y nacionales[1-3], el asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la que intervienen determinadas células (mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales), así como mediadores de la inflamación. Se manifiesta con episodios recurrentes de sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos de predominio nocturno y de madrugada. Estos síntomas se producen como consecuencia de la existencia, en mayor o menor grado, de obstrucción al flujo aéreo generalmente reversible, bien de forma espontánea o tras tratamiento.

Actualmente se tiende a considerar el asma, más que como una enfermedad, como un síndrome que incluye diversos fenotipos, en cuya aparición influirían causas genéticas y ambientales. Compartirían síntomas clínicos pero obedecerían a causas diferentes.

PREVALENCIA

Los datos obtenidos en España, tras haberse llevado a cabo el estudio ISAAC en 1993 y 2002, indican que la prevalencia de asma se ha estabilizado entre los niños de 13-14 años, mientras que ha aumentado en el grupo de 6-7 años. Los niños son más frecuentemente diagnosticados de asma que las niñas[4] (Tabla 1). En nuestro país, la prevalencia de asma varía, siendo más frecuente en las zonas de costa (La Coruña, Cartagena) que en el interior (Madrid).

A nivel mundial, el estudio ISAAC ha puesto de relevancia las diferencias existentes entre distintos países. Así, la prevalencia de asma en niños de 6-7 años oscila entre tasas muy bajas (4,1% en Indonesia) y muy altas (32,1% en Costa Rica), mientras que entre los adolescentes varía entre el 2,1% en Albania y el 32,2% en Reino Unido[5]. La repetición del mismo estudio, con 8 años de diferencia, permitió constatar, en el grupo de 6-7 años, variaciones en la prevalencia de asma en el 60% de los centros participantes (con incremento en la mayoría), mientras que lo mismo sucedió, en el grupo de 13-14 años, en el 77% de los centros, aunque en este caso se observó disminución de la prevalencia en aquellos centros que ya presentaban altas cifras de prevalencia[6].

FACTORES DE RIESGO PARA PADECER ASMA

Es bien conocido que el hecho de que uno de los progenitores sea asmático es un factor de riesgo para que el hijo tenga asma. Este factor aumenta si ambos progenitores son asmáticos. Hasta el momento se han identificado más de 100 genes relacionados con el asma y la alergia, que parecen ser distintos según las poblaciones estudiadas.

Además de la carga genética, sería precisa la interacción con factores ambientales para que finalmente el sujeto padeciera asma. Entre los más importantes estarían la exposición a neumoalergenos, las infecciones respiratorias, sobre todo virales, y la contaminación atmosférica.

PATOGENIA

En el asma existe una inflamación de la vía aérea caracterizada por la presencia de una serie de células, entre las que destacan las siguientes:

- Eosinófilos: están elevados en número, activados y su apoptosis disminuida; sus enzimas son capaces de dañar el epitelio, aumentar la respuesta inflamatoria y ampliarla, favoreciendo la aparición de otros mediadores.
- Mastocitos: están aumentados, tanto en el epitelio bronquial como en el músculo liso de la pared bronquial. Su activación da lugar a la liberación de mediadores broncoconstrictores y proinflamatorios.
- Linfocitos T: están aumentados en la vía aérea y además existe un predominio de los linfocitos TH2, así como de los linfocitos NK (*Natural Killer*).
- Neutrófilos: están elevados en ciertos pacientes con asma grave y en aquellos en que las crisis de asma se desencadenan fundamentalmente por infecciones víricas.
- Macrófagos: estarían implicados en la respuesta inmunológica de tipo alérgico y su activación propiciaría la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Ciertas citocinas, que dirigen y modifican la respuesta inflamatoria, juegan un importante papel en el asma. Entre ellas destacan la IL-5, que promueve la activación del eosi-

nófilo, y la IL-4 y IL-13 que promueven la síntesis de IgE. También hay que resaltar la importancia de esta última, pues es el anticuerpo responsable de la reacción alérgica iniciada tras su unión a receptores de la superficie celular de mastocitos, basófilos y eosinófilos.

Por otra parte, el epitelio bronquial del paciente asmático suele estar dañado y presenta pérdida de células ciliadas y secretoras. Además, las células epiteliales liberan mediadores proinflamatorios. La reparación del daño epitelial puede llevarse a cabo de forma anómala y aumentar las lesiones obstructivas en la vía aérea.

El músculo liso está hipertrofiado y contribuye, con su contracción y producción de mediadores proinflamatorios, a la cronificación del asma.

Las células endoteliales de los vasos bronquiales participarían en el reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos, desde el torrente circulatorio, expresando moléculas de adhesión.

Además de la hiperplasia de glándulas mucosas, hipersecreción de las mismas, hiperplasia del músculo liso bronquial y proliferación y dilatación de los vasos sanguíneos, la presencia de inflamación crónica en la vía aérea, con la consiguiente activación crónica de las células, provoca cambios histológicos irreversibles. Así, por ejemplo, la activación de los fibroblastos y miofibroblastos, por mediadores inflamatorios, daría lugar al depósito de fibronectina y colágeno, aumentando la capa reticular de la membrana basal subepitelial. Esto ocasionaría una pérdida progresiva, generalmente irreversible, de la función pulmonar, a pesar de recibir el paciente un tratamiento adecuado. Este fenómeno se conoce como remodelación de la vía aérea. Su aparición tendría que ver con factores genéticos e inmunitarios del individuo y su interacción con factores ambientales (infecciones virales, irritantes ambientales)[7].

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DESENCADENANTES

Desde el punto de vista fisiopatológico, el hecho fundamental que ocasiona los síntomas es la obstrucción al flujo aéreo, provocado por un estrechamiento de la vía aérea al que contribuyen la contracción del músculo liso bronquial, el edema de la vía aérea, ocasionado por el exudado microvascular, y la hipersecreción de moco, que puede obstruir la luz bronquial.

Una característica del asma es que dicha obstrucción al flujo aéreo varía en el mismo paciente, incluso en el mismo día, y revierte bien de forma espontánea o tras tratamiento broncodilatador. Esta reversibilidad puede no ser tan patente en situaciones graves o cronificadas.

Otra característica del asma, que también puede darse en otras enfermedades respiratorias, es la presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB), caracterizada por la aparición de broncoconstricción exagerada desencadenada por ciertos estímulos farmacológicos, físicos o biológicos. El grado de HRB se correlaciona, parcialmente, con la gravedad clínica y la mayor o menor presencia de inflamación bronquial[8]. Otros factores, genéticos o estructurales de la vía aérea, pueden determinar su presencia y persistencia, a pesar de un tratamiento correcto antiinflamatorio.

La infección vírica sería el primer factor desencadenante de la exacerbación asmática, siendo los rinovirus los agentes implicados con mayor frecuencia[9]. Otros factores, como la presencia de alergenos, el ejercicio, factores climáticos o la exposición a contaminantes atmosféricos, también tienen importancia, aunque de forma diferente en cada paciente[10].

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes asmáticos presentan episodios de tos, sibilancias y dificultad respiratoria (disnea), en mayor o menor grado. Los niños más mayores pueden expresar, además, sensación de opresión o dolor torácico.

Uno de los síntomas más comunes en la infancia es la tos. La del asmático, al inicio de la crisis, suele ser seca e irritativa, volviéndose más húmeda y productiva en las fases tardías. A veces la tos es el único síntoma que refiere el paciente y se habla entonces de "equivalente asmático". Suele tratarse de una tos desencadenada por el ejercicio o por la risa o en situaciones de estrés. Con frecuencia aparece de noche o de madrugada, y generalmente mejora con broncodilatadores.

La presencia de sibilancias suele ser habitual, aunque a veces no lo refieran por ser de escasa entidad o por tratarse de pacientes con mala percepción de los síntomas. En caso de exacerbación grave, con obstrucción bronquial importante, puede haber tal disminución del flujo aéreo que las sibilancias estén ausentes (tórax silente), mientras que el paciente presenta otros signos de insuficiencia respiratoria, como aumento de la frecuencia respiratoria (polipnea) y tiraje (subcostal, intercostal, supraesternal, supraclavicular) por el uso de los músculos respiratorios accesorios.

El comienzo de la clínica y su evolución será diferente, según el fenotipo asmático que presente el paciente. Así, en la edad escolar podríamos encontrar alguno de los fenotipos, descritos inicialmente por el grupo de Tucson[11], con alguna modificación[12]:

- Sibilantes persistentes no atópicos: el inicio de los síntomas suele ser antes del primer año de vida, pero persisten más allá de los 6 años. Se da con la misma frecuencia en niños que en niñas. No presentan antecedentes familiares de alergia y ellos mismo tienen pruebas de alergia negativas y cifras de IgE total normales. La función pulmonar puede estar algo disminuida y puede haber cierto grado de HRB, que suele disminuir con la edad. El pronóstico es bueno y a menudo los síntomas desaparecen en la adolescencia.
- Sibilantes atópicos: los primeros síntomas suelen aparecer después del primer año de vida y persisten más allá de

la adolescencia. Es más frecuente en los varones y en sujetos con antecedentes familiares de alergia, presentando ellos mismos rasgos de atopia (dermatitis atópica), pruebas cutáneas positivas a neumolergenos y cifras de IgE elevadas. La función pulmonar puede ser normal o estar disminuida, dependiendo de la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar el diagnóstico de asma ante la presencia de episodios de tos, sibilancias y dificultad respiratoria, tras haber eliminado, razonablemente, otras causas como aspiración de cuerpo extraño, discinesia ciliar, fibrosis quística, bronquiolitis obliterante o anomalías congénitas del aparato respiratorio. En este caso es más probable que los síntomas se hubieran iniciado en los primeros años de vida, mientras que la disfunción de cuerdas vocales sería más frecuente en el niño mayor y adolescente. El reflujo gastroesofágico puede estar presente en un número no despreciable de casos y agravar el cuadro de asma.

Por lo tanto, la primera herramienta para abordar el diagnóstico del asma lo constituye una historia clínica completa en la que se detallen el comienzo de los síntomas, su estacionalidad, frecuencia e intensidad, la respuesta al tratamiento y los factores desencadenantes, si es que han sido apreciados. Es importante anotar los síntomas entre las exacerbaciones, especialmente la tolerancia al ejercicio y el uso de broncodilatadores de rescate. Asimismo, se recogerán los antecedentes familiares de alergia y asma, así como los antecedentes personales de atopia (dermatitis atópica, rinitis, etc.). Hay que reseñar los factores ambientales que pudieran influir sobre el curso de la enfermedad: características de la vivienda y de su entorno, mascotas en el domicilio, exposición al humo de tabaco, etc.

La exploración entre las crisis suele ser normal, pero a veces es posible detectar estigmas atópicos (dermatitis atópica, pliegue palpebral de Dennie-Morgan) o, por el contrario, signos de insuficiencia respiratoria (acropaquias, tórax insuflado) o retraso del peso y/o talla que no son frecuentes en el asma pediátrico y que obligarían a descartar otras patologías.

Las pruebas complementarias más importantes, que apoyan el diagnóstico y ayudan a definir la gravedad del asma, son las pruebas de función respiratoria. A esta edad es posible obtener la colaboración del niño para su realización. La espirometría forzada y el test de broncodilatación serían las más útiles. Hay que tener en cuenta que a esta edad un gran porcentaje de niños son incapaces de realizar una espiración forzada superior a 6 segundos, como exigen las normativas vigentes, y podría ser válida una espiración de 2-3 segundos, siempre que la curva flujo/volumen no acabe bruscamente o que la curva volumen/tiempo tenga una meseta[13].

Los parámetros a considerar en la espirometría serían el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC). Los valores obtenidos se comparan con los de referencia según la edad, sexo y talla. Un cociente FEV_1/FVC inferior a 0,7 define un patrón obstructivo y en niños podría indicar, con mayor precisión que el FEV_1, la gravedad del asma[14]. Otro parámetro a tener en cuenta sería el flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada ($FEF_{25-75\%}$) pero, aunque guarda cierta correlación con el grado de HRB, su mayor variabilidad le resta utilidad.

Para llevar a cabo la prueba de broncodilatación se administran 4 dosis de 100 mcg de salbutamol inhalado con cámara espaciadora y se repite la espirometría a los 15 minutos. Se considera la respuesta positiva si se obtiene un incremento del FEV_1 mayor del 12% o del flujo espiratorio máximo (PEF) superior al 20%. En ciertos pacientes, con una obstrucción importante, la reversibilidad solo se obtiene tras dos semanas de tratamiento con corticoides sistémicos (prednisona o equivalente a 1 mg/kg/día) o corticoides inhalados a dosis máximas.

En todo caso, hay que tener en cuenta que la mayoría de los niños con asma presentan una espirometría normal, fuera de las exacerbaciones, y que con la inhalación del broncodilatador tampoco se obtienen mejores valores.

En ciertos casos, con sospecha clínica de asma, en los que la espirometría y la prueba de broncodilatación no han sido concluyentes, se harán pruebas de provocación bronquial. Estas pueden realizarse empleando estímulos inespecíficos de tipo farmacológico (inhalación de metacolina, histamina, adenosina), inhalación de aire frío o sometiendo al niño a ejercicio físico durante 6 minutos (carrera libre o en tapiz rodante o cicloergómetro). El test de ejercicio es el más empleado en la edad pediátrica, pues se considera el más fisiológico. Una caída del FEV_1 superior al 10% sugiere el diagnóstico de broncosespasmo inducido por ejercicio (BIE), mientras que una caída del 13%-15% se considera, por parte de la mayoría de los autores, como una respuesta positiva[15].

Otro aspecto que debe considerarse, a la hora de evaluar al niño asmático, es la posibilidad de medir marcadores de la inflamación bronquial. De entre todos ellos, el más empleado en la práctica clínica es la medición de la fracción del óxido nítrico exhalado (FE_{NO}). Un valor superior a 17 ppb (*parts per billion*) tendría una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir el asma eosinofílico. Una FE_{NO} elevada en el niño tratado con corticoides inhalados hará sospechar incumplimiento terapéutico, mientras que si estos se han retirado y la FE_{NO} es superior a 49 ppb, habrá que temer una recaída[16].

Así como las pruebas hasta ahora expuestas ayudan a establecer el diagnóstico de asma y su gravedad, el estudio alergológico (pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica) permite señalar la etiología del asma, en los casos

TABLA 2. Clasificación de la gravedad del asma

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	Pocas horas o días de duración. 4-5 crisis/año	< uno cada 5-6 semanas. 6-8 crisis/año	> uno cada 4-6 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático Buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	–	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	–	–	< 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de rescate	–	–	< 3 días por semana	> 3 días por semana
Función pulmonar				
– FEV_1	> 80%	> 80%	> 70% < 80%	< 70%
– Variablidad PEF	< 20%	< 20%	> 20% < 30%	> 30%

TABLA 3. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma.

Puntuación	Frecuencia respiratoria < 6 años	Frecuencia respiratoria ≥ 6 años	Sibilancias	Uso del esternocleidomastoideo
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiratorio	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración (sin fonendoscopio)*	Actividad máxima

**Si no hay sibilancias y las retracciones son claras se puntúa el apartado sibilancias con un 3.*
Crisis leve: 0-3; moderada: 4-6; grave: 7-9

en que el paciente esté sensibilizado a ciertos neumoalergenos y se establezca la relación entre los síntomas de asma y la presencia de los mismos.

Otras pruebas, como las de imagen, pueden ser necesarias cuando se dude del diagnóstico o se sospechen complicaciones. En algunos casos habrá que descartar la presencia de reflujo gastroesofágico (pHmetría, impedanciometría). Otras pruebas, como el test del sudor, Mantoux o estudios inmunológicos, quedan reservados a casos concretos con dudas diagnósticas.

Tras la realización de la historia clínica y de las pruebas complementarias pertinentes, se debe llegar al diagnóstico y clasificación de la gravedad del asma, tal y como figura en las recomendaciones de la GEMA para niños[2] (Tabla 2). Una vez que el paciente está en tratamiento, la cantidad de fármacos necesarios para mantener el control y el empleo de cuestionarios para niños y padres son mejores indicadores de la gravedad del asma. De entre los cuestionarios utilizados, el CAN (Control del Asma en Niños) está traducido al español y validado[17].

TRATAMIENTO

Debe orientarse hacia dos situaciones básicas: la crisis de asma y las fases intercrisis. El tratamiento de la primera obliga a un reconocimiento rápido de los síntomas y su gravedad, así como a la instauración inmediata del tratamiento oportuno. El tratamiento de las fases intercríticas queda encuadrado dentro del tratamiento de fondo del asma, que debe individualizarse para cada niño e incluye medidas terapéuticas, de control ambiental y de educación del paciente y sus familiares.

Para determinar la gravedad de la crisis de asma y la respuesta al tratamiento, se aconseja evaluar al niño de forma cuidadosa y desde el principio, empleando sistemas de puntuación, medidas de la saturación de oxígeno y del PEF (niños colaboradores, habituados a su uso). Existen varios sistemas de puntuación, algunos más empleados, como los que figuran en la tabla 3. Además del oxígeno suplementario, si fuera preciso para mantener saturaciones de oxígeno adecuadas, se administrarán β_2-adrenérgicos de corta acción inhalados para revertir la obstrucción al flujo aéreo. Si la gravedad de la crisis así lo aconsejara, se administrarán también anticolinérgicos inhalados, como el bromuro de ipratropio, y corticoides sistémicos. Las pautas de actuación quedan reflejadas en la figura 1[2]. Si en cualquier momento se observaran signos de gravedad, como dificultad para articular palabras, tórax silente, somnolencia, confusión, movimiento paradójico toraco-abdominal, bradicardia o

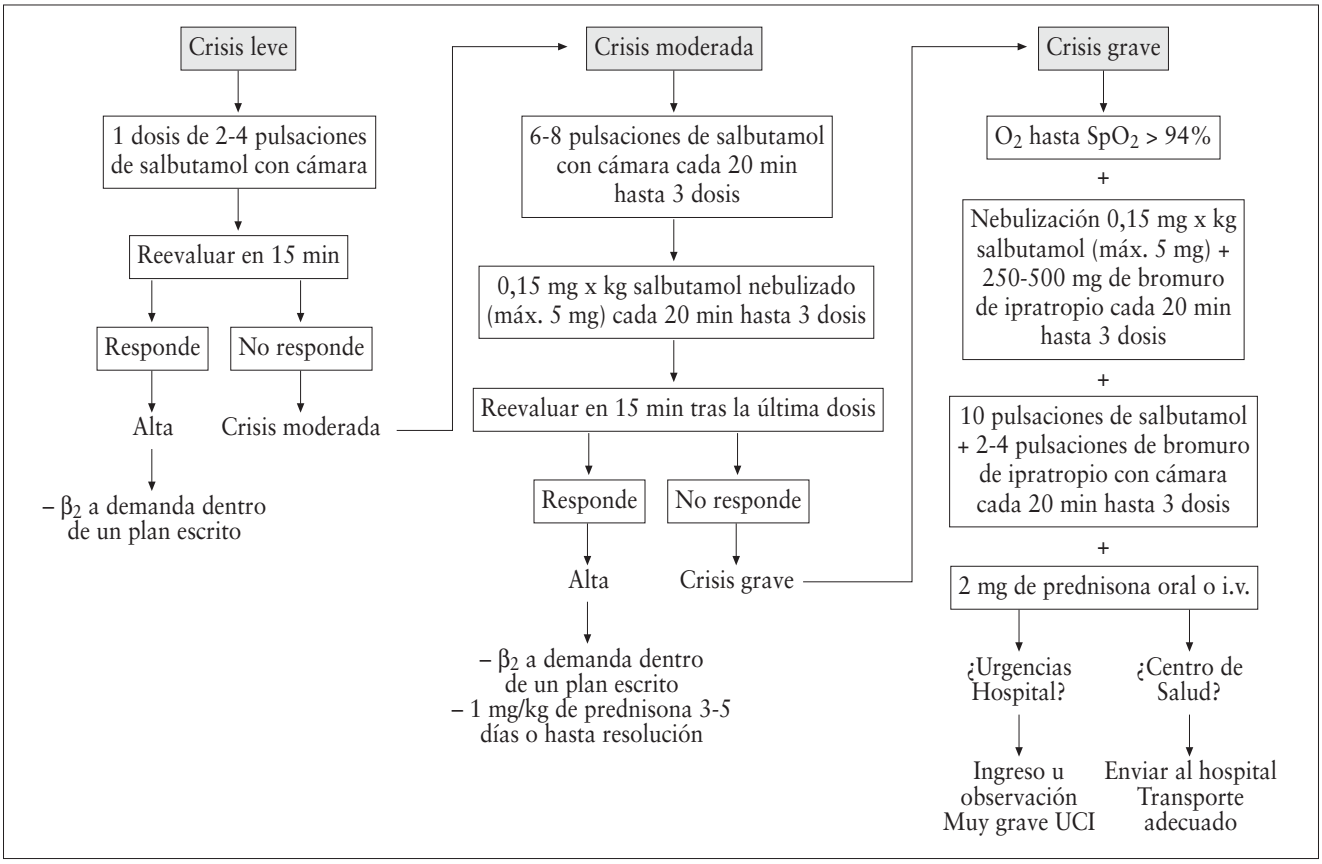

FIGURA 1. Actuación en la crisis de asma.

saturación de oxígeno inferior al 90% (a pesar de recibir oxígeno suplementario) o el PEF fuera inferior al 30% se intensificaría el tratamiento y se valoraría el ingreso en UCI. Otros tratamientos, como la administración de metilxantinas, sulfato de magnesio heliox, ketamina, lidocaína, o furosemida, pueden estar indicados en casos graves y con el paciente hospitalizado. Es importante detectar a los asmáticos de riesgo, para intensificar la vigilancia y el tratamiento. Sus características serían las siguientes:

- Antecedentes de crisis grave que requirió ingreso en UCI, más aún si precisó ventilación mecánica.
- Hospitalización y/o asistencia en Urgencias en el último año.
- Aumento del uso de broncodilatadores en el último mes para controlar el asma.
- Tratamiento con corticoides orales en fase de descenso o recién terminado.
- Disminución de la dosis habitual o suspensión reciente del tratamiento con corticoides inhalados.
- Malos cumplidores del tratamiento.
- Problemas sociales o psiquiátricos del paciente o sus familiares.
- Otra patología asociada, especialmente respiratoria o cardiaca.

Es muy aconsejable que los pacientes asmáticos y sus familiares estén habituados a reconocer los síntomas de la exacerbación asmática y dispongan de pautas terapéuticas individualizadas donde figuren los fármacos y dosis a administrar, así como las señales de mala respuesta y la necesidad de acudir al centro sanitario más cercano donde se le pueda administrar el tratamiento correcto[18].

En cuanto al tratamiento de fondo del asma, se enfocará partiendo de la gravedad inicial del cuadro y se aumentará o disminuirá en función del grado de control alcanzado. En la tabla 4 se puede ver el esquema de tratamiento propuesto por la GEMA[2].

Los fármacos inhalados pueden darse con dispositivos presurizados de dosis medida (pMDI) y cámara espaciadora con pieza bucal, o bien utilizando inhaladores de polvo seco (alguno de ellos se activa por la inspiración). En cualquier caso, es necesario enseñar a realizar bien la técnica de inhalación al paciente y revisarla periódicamente. En el caso de emplear cámara espaciadora, debe realizarse una inhalación lenta máxima, seguida de diez segundos de apnea, mientras que si se utilizan dispositivos de polvo seco, se realizará una inhalación profunda y rápida seguida de apnea de diez segundos.

Los glucocorticoides inhalados (budesonida, fluticasona, beclometasona) son los fármacos de elección en el caso de

TABLA 4. Tratamiento inicial de mantenimiento del asma.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Episódica ocasional	No precisa	
Episódica frecuente	GCI dosis baja	ARLT
Persistente moderada	GCI dosis medias	GCI dosis bajas + β_2AAL ó GCI dosis bajas + ARLT
Persistente grave	GCI dosis altas añadiendo una o varias: - ARLT - β_2AAL - Corticoide oral - Metilxantinas - Omalizumab	

GCI: glucocorticoides inhalados. ARLT: antileucotrienos. β_2*AAL:* β_2 *adrenérgico de acción larga.*

asma persistente, especialmente en casos moderados-graves. Se habla de dosis bajas cuando se dan menos de 200 mg al día de budesonida, dosis medias si se administran 200-400 mg al día y dosis altas cuando se precisan más de 400 mg al día. Si se trata de fluticasona, debe considerarse la mitad de la dosis de budesonida. Aunque pueden dar lugar a efectos secundarios locales (disfonía, candidiasis) y sistémicos (disfunción suprarrenal, efectos sobre el crecimiento, sobre el metabolismo óseo, cataratas, adelgazamiento de la piel), en la práctica, si se utilizan correctamente y a dosis medias-bajas, estos efectos disminuyen claramente. De todas formas, los niños sometidos a estos tratamientos deben ser evaluados periódicamente e ir disminuyendo la dosis administrada a medida que se consiga el control del asma hasta su suspensión, si fuera posible.

En mayores de 4 años se pueden administrar b2-adrenérgicos de acción larga (formoterol, salmeterol), si la gravedad o el grado de control del asma así lo requieren, pero siempre asociados a un glucocorticoide inhalado y no de forma aislada. Existen preparaciones que combinan, en el mismo dispositivo, salmeterol y fluticasona o formoterol y budesonida. Esta última combinación se ha utilizado también para alivio de los síntomas en los pacientes que la recibían de forma continuada[19].

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos son eficaces para controlar el asma infantil, aunque lo hacen en menor medida que los glucocorticoides inhalados. Son cómodos de administrar. Así, el montelukast, único fármaco de este grupo comercializado en España para niños, se administra a dosis de 5 mg al día (entre 6 y 14 años de edad). Asociado a un glucocorticoide inhalado mejora el control del asma, así que estaría indicado añadirle cuando el paciente no se controla con dosis bajas o medias de aquellos. Además, tiene cierta acción antihistamínica, por lo que los pacientes con asma y rinoconjuntivitis por sensibilización a pólenes podrían beneficiarse de su empleo durante la estación polínica.

Los corticoides sistémicos se reservan para aquellos pacientes con asma muy grave que no responden al tratamiento habitual. Se procurará administrar la dosis mínima que consiga el efecto terapéutico deseado, en pauta única matutina que se disminuirá paulatina y cuidadosamente en cuanto el paciente esté controlado.

Los anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) actúan fijando la IgE libre, con la que forman un pequeño complejo de trímeros o hexámeros que se eliminan por el sistema reticuloendotelial. Puede administrarse en mayores de 6 años por vía subcutánea y ha resultado eficaz para controlar el asma alérgica persistente, moderada o grave, que no responde adecuadamente al tratamiento habitual[20].

La inmunoterapia con alergenos puede ser utilizada en pacientes sensibilizados. Resulta eficaz en pacientes adecuadamente seleccionados y utilizando extractos suficientemente estandarizados[21].

Existen pocos trabajos sobre otros tratamientos, como metotrexato, azatioprina, ciclosporina, terbutalina en inyección subcutánea, anticuerpos monoclonales anti-citocinas y la termoplastia bronquial, de cualquier forma reservados a casos extremos de gravedad[22].

PRONÓSTICO

No está clara la evolución del asma del escolar. Es evidente que en bastantes casos, especialmente aquellos en que el desencadenante principal es la infección viral, el asma desaparece al llegar la adolescencia e incluso antes. Algunos estudios han señalado que la pertenencia al sexo femenino, la historia familiar de alergia, la sensibilización alérgica precoz, así como la presencia de síntomas de asma e HRB al llegar la adolescencia, serían factores que determinarían la persistencia del asma hasta la edad adulta[23]. En el futuro, las investigaciones en curso arrojarán más luz sobre estos aspectos.

BIBLIOGRAFÍA

1. GINA 2006. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. http://www.ginasthma.com
2. GEMA. Guía española para el manejo del asma 2009. www.gemasma.com
3. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and mangement of asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: S94-138.
4. García-Marcos L, Blanco Quiros A, García Hernández G, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy. 2004; 59: 1301-7.
5. ISAAC Steering Committee Worldwide variations in prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir. 1998; 12: 315-35.
6. Asher MI, Montefort S, Björksten B, Lai CKW et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phase One and Three repeat multicountry sectorial surveys. Lancet. 2006; 368:733-43
7. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodelling. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 560-70.
8. O´Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. Chest. 2003; 123: 4115-65.
9. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 963-72
10. Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 307-16
11. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Eng J Med. 1995; 332: 133-8.
12. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007; 67; 253-73.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing. Standardisation of lung spirometry. Eur Respir J. 2005; 26: 319-38.
14. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 426-32.
15. Popa V. ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 292-3.
16. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 1033-41.
17. Pérez-Yarza EC, Badia X, Badiola C, et al. On behalf of the CAN Investigator Group. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. Pediatr Pulmonol. 2009; 44: 54-63.
18. Garro AC, Fearon D, Koinis-Mitchell DL, et al. Does prehospital telephone communication with clinician result in more appropriate medication administration by parents during childhood asthma exacerbations?. J Asthma. 2009; 46: 916-20.
19. Bisgaard H, Le Roux P, Bjämer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy. A new strategy in pediatric asthma. Chest 2006; 130: 1733-43.
20. Rodrigo GJ, Neffern 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.
21. Abramson MJ, Puy RN, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4): CD001186.
22. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. Lancet. 2010; 376: 814-25.
23. Bisgaard H, Bennelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 187-97.

Ventilación no invasiva domiciliaria en Pediatría

M. Cols Roig, A. Escribá de la Fuente

Unidad de Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

RESUMEN

Se define la ventilación no invasiva (VNI) como el tratamiento con soporte ventilatorio sin invasión de la vía aérea. A pesar de que la ventilación invasiva es una técnica muy eficaz, conlleva una comorbilidad considerable y no está exenta de complicaciones potencialmente graves. Dado el progresivo desarrollo de los sistemas de VNI y al creciente conocimiento de los beneficios de esta técnica, el uso de la VNI se ha extendido progresivamente en los últimos años, tanto en adultos como en niños. Este artículo describe las bases de esta opción terapéutica y pretende aportar una revisión actual de las indicaciones de VNI domiciliaria en el paciente pediátrico crónico, exponer las contraindicaciones, sus complicaciones más frecuentes, y abordar algunos conceptos prácticos para su manejo en el niño.

Palabras clave: Ventilación no invasiva; Ventilación mecánica; Asistencia domiciliaria; Niños; BiPAP; CPAP; VNI.

ABSTRACT

Non-invasive ventilation (NIV) is an option of ventilatory support without airway invasion. While the invasive ventilation is a very efficient technique, it entails a considerable comorbidity and is not free of potentially severe complications. Due to the NIV systems development and the increasing knowledge of this treatment's benefits, NIV use has spread progressively, in adults and also in children. This article aims at describing the bases of this therapeutic option, bringing a current review of the indications of home-based NIV in chronic pediatric patients, explaining contraindications and its most frequent complications, and addressing some practical concepts for its management in children.

Key words: Non-invasive ventilation; Mechanical ventilation; Domiciliary care; Children; BiPAP; CPAP; NIV.

Correspondencia: Dra. Maria Cols Roig. Unidad de Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, nº2. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona.
E-mail: mcols@hsjdbcn.org
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 86-93

INTRODUCCIÓN

Se define la ventilación no invasiva (VNI) como el tratamiento con soporte ventilatorio sin invasión de la vía aérea[1,2]. Esta modalidad de ventilación mecánica se desarrolla en 1838, como un sistema de ventilación por presión negativa sobre la caja torácica[3], siendo en la epidemia de poliomielitis de 1931 cuando se amplifica su uso asistencial. La VNI por presión positiva surge durante la primera mitad del siglo XX, y es en las últimas 3 décadas cuando emergen progresivamente múltiples indicaciones, inicialmente en población adulta[1,2,4] y posteriormente en niños[5-8].

Actualmente en Pediatría, la mayor supervivencia de pacientes complejos y el aumento de las expectativas sobre la calidad de vida de los enfermos crónicos, unido a los avances médicos y tecnológicos de los últimos tiempos, han ocasionado un aumento del número de pacientes pediátricos candidatos a recibir apoyo ventilatorio domiciliario con VNI[8].

Este artículo pretende proporcionar una actualización de las indicaciones de ventilación no invasiva domiciliaria (VNID) en población pediátrica así como una revisión de aquellos aspectos prácticos indispensables para el manejo de la VNI en el niño.

FISIOPATOLOGÍA DE LA VNI

La ley fundamental de la dinámica de fluidos se basa en que todo fluido se mueve siempre a favor de un gradiente de presiones. A nivel pulmonar, si la presión alveolar (Palv) es menor que la presión atmosférica (Patm), el aire entrará en los pulmones, mientras que si es mayor, el aire saldrá hasta que las presiones se igualen. En el individuo sano, antes de

una inspiración la musculatura respiratoria está en reposo, y la retracción natural de la caja torácica no colapsa el pulmón debido a que existe una presión pleural (Ppl) de –5 cmH_2O, que permite la existencia de un volumen residual. La inspiración se inicia con la contracción de la musculatura respiratoria, e implica una mayor negativización de la Ppl y una disminución de similar magnitud en la Palv. La caída de la Palv a niveles inferiores a la Patm genera un flujo de entrada de aire en los pulmones, hasta que la Palv y la Patm se igualan. Entonces, cesa el flujo de aire y se produce una pausa inspiratoria. Con el cese de la contracción muscular, la Ppl pasa a ser la que tiene el pulmón en reposo y prácticamente toda la presión transpulmonar (Ptp) es a expensas de la Palv (Ptp=Palv-Ppl). Este incremento de la Palv por encima de la Patm produce la salida pasiva del aire hacia el exterior.

La VNI actúa generando de forma artificial un aumento de la Patm con el fin de incrementar la Palv de los pacientes. Existen básicamente dos modalidades de VNI por presión positiva: la CPAP (*Continuous positive airway pressure*) y la BiPAP (*Bilevel positive airway pressure*). La CPAP supone un nivel de presión positiva constante en la vía aérea, siendo espontánea la respiración del paciente. La BiPAP administra dos niveles de presión, uno en la inspiración (IPAP) y otro menor en la espiración (EPAP). La fisiopatología de estas dos modalidades es diferente y, en consecuencia, tanto los candidatos como los objetivos de las mismas también son diversos[9]:

a) BiPAP: los pacientes con hipoventilación o insuficiencia respiratoria (IR) por debilidad muscular y/o restricción de la caja torácica son incapaces de generar suficiente fuerza de contracción muscular. El escaso incremento de la negativización de la Ppl durante la inspiración hace que la Palv disminuya también muy poco y, en consecuencia, el volumen de aire que entra en los pulmones sea menor e insuficiente. La VNI aumenta artificialmente la Patm durante la fase inspiratoria para que la Palv suba hasta un valor preestablecido de IPAP y así el pulmón alcance un volumen más alto. Cuando termina la inspiración, la vía aérea se despresuriza y se vacía pasivamente el pulmón hasta el valor preestablecido de EPAP. Un punto clave para el correcto funcionamiento de la VNI con presión soporte (PS) es su sincronización con el paciente, y para ello existe el *trigger*, que permite al aparato reconocer cuándo el paciente está iniciando una inspiración y cuándo un espiración. En la modalidad *Spontaneus/Timed* (S/T), se programa una frecuencia respiratoria mínima para asegurar ciclos respiratorios en pacientes con riesgo de apnea o con imposibilidad de disparar el *trigger*.
b) CPAP: existen pacientes, como los afectos de síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), que sufren un colapso de la misma y que se benefician de una presión positiva continua que mantenga su permeabilidad. Durante la inspiración, el aire entra en los alveolos por el incremento de una Ppl negativa que consecuentemente diminuye en la misma medida la Palv. Esta presión negativa succiona el aire pero a la vez ejerce una presión negativa sobre la vía aérea que tiende a colapsarla. Pacientes sanos tienen una resistencia suficiente en la vía aérea que evita su colapso; sin embargo, cuando la vía aérea es menos resistente o de menor calibre, puede ser fácilmente colapsable. La CPAP proporciona una presión positiva contínua sobre la vía aérea suficiente para contrarrestar esta presión negativa que ejerce la Ppl y que tiende a colapsarla, tanto en vía aérea superior, como en territorio más distal.

TABLA 1. Beneficios de la VNI en el paciente respiratorio crónico.

1. Mejora la permeabilidad de la vía aérea superior.
2. Mejora la calidad del sueño.
3. Revierte los síntomas del SAHOS y de la hipoventilación nocturna.
4. Mejora la ventilación alveolar: desaparecen la hipercarbia e hipoxemia nocturnas.
5. Consigue mantener la mejoría gasométrica durante el día.
6. Restablece la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales (excepto en SHCC).
7. Disminuye el trabajo de los músculos respiratorios.
8. Disminuye el consumo calórico, lo que permite mejorar el estado nutricional.
9. Previene la formación de atelectasias y la sobreinfección pulmonar.
10. Disminuye el riesgo de intubación, en caso de agudización respiratoria.
11. Mejora la complianza pulmonar, enlenteciendo el deterioro de la función pulmonar y de la deformidad torácica.
12. En el niño pequeño con ENM, mejora el trofismo de la caja torácica y el crecimiento del arco costal.
13. Mejora la calidad de vida.
14. Disminuye la morbimortalidad.

INDICACIONES DE VNI EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

A pesar de que la ventilación invasiva (VI) garantiza una ventilación más eficaz que la VNI, la realización de una traqueotomía aumenta la complejidad del manejo del paciente, dificulta la comunicación, disminuye con ello la calidad de vida y no está exenta de complicaciones potencialmente graves[10]. Dichos motivos, junto con el desarrollo de los sistemas de VNI, la evidencia de sus efectos beneficiosos (Tabla 1) y una experiencia creciente de su uso en los últimos años, han desplazado la indicación de VI a un subgrupo más delimitado de pacientes[8].

TABLA 2. Patología crónica tributaria de VNID.

Enfermedades neuromusculares
Distrofia muscular de Duchenne
Atrofia medular espinal
Síndromes miasténicos
Otras (S. Emery-Dreifuss, déficit de merosina,…)
Deformidad y/o rigidez de caja torácica
Cifoescoliosis
Artrogriposis
Otros síndromes malformativos
SAHOS
Obesidad exógena, endógena o sindrómica (Prader-Willi)
Malformación craneofacial con micro/retrognatia y/o hipoplasia mediofacial (S. Pfeiffer, S. Crouzon,…)
Síndromes polimalformativos (S. Down)
Enfermedades de depósito (mucopolisacaridosis)
Enfermedades del sistema nervioso central
SHCC primario (S. Ondine)
SHCC secundario (S. Arnold Chiari II, S. Leigh,…)
Parálisis cerebral infantil
Lesión medular
Afectaciones adquiridas (infección, traumatismo, tumor,…)
Afectación de vía aérea inferior y/o parénquima
Enfermedad pulmonar crónica del lactante (DBP)
Fibrosis quística
Malacia de vía aérea
Bronquiolitis obliterante
Otras patologías
Patología diafragmática
Metabolopatías

En el paciente crónico, las principales indicaciones para el inicio de VNI suelen ser la IR crónica hipercápnica y los trastornos respiratorios durante el sueño. A continuación se detallan las bases e indicaciones de inicio de VNI, en las principales patologías subsidiarias (Tabla 2).

Enfermedades neuromusculares (ENM)

Los niños afectos de ENM tienen riesgo de desarrollar una importante morbilidad respiratoria, siendo la IR crónica hipercápnica la causa más frecuente de mortalidad[11]. La sintomatología de la IR empieza siendo silente e inicialmente nocturna, por la atonía muscular que se produce durante la fase del sueño REM, especialmente en aquellos pacientes con debilidad diafragmática y capacidad vital forzada (FVC) < 60% del teórico[12]. En determinadas ENM, los pacientes con hipoventilación nocturna no tratada tienen riesgo de IR diurna en los 12-24 meses posteriores.

En su evolución, más del 80% de los pacientes con ENM presentarán anomalías ventilatorias de intercambio de gases o de arquitectura del sueño[13,14]. El principal responsable de la apnea obstructiva es la debilidad de los músculos dilatadores faríngeos, con tendencia al colapso de la vía aérea superior. Se presenta con frecuencia en la primera década de la vida y suele preceder en años a la hipoventilación nocturna[15]. Está indicado iniciar soporte ventilatorio nocturno en aquellos pacientes que tengan apneas del sueño no solventables con cirugía adenoamigdalar o hipoventilación y/o uno o más de los siguientes[16]: presión de dióxido de carbono en sangre arterial > 45 mmHg; saturación de la hemoglobina < 88% con duración mínima de 5 minutos durante el sueño; presión inspiratoria máxima < –60 cmH_2O; FVC < 50% del predicho.

Se aconseja ventilar durante el sueño con 2 niveles de presión y modalidad S/T o, menos frecuentemente, con modalidad PS. El uso de la CPAP está limitado en estos pacientes debido a que el SAHOS suele acompañarse también de hipoventilación nocturna, con fatiga muscular y riesgo de apneas prolongadas. Si a pesar de un soporte de tos y VNI nocturna correctos persiste hipercapnia, desaturación, disnea diurna y/o infecciones respiratorias recurrentes, está indicado añadir soporte ventilatorio diurno[17].

SAHOS

Actualmente la efectividad de la VNI en el SAHOS está bien establecida, existiendo numerosos trabajos que demuestran la reversibilidad de las alteraciones polisomnográficas y la desaparición de los síntomas clínicos tras su aplicación[18]. La VNI tiene indicación en aquellos niños con SAHOS residual tras el tratamiento quirúrgico adenoamigdalar, así como en casos de SAHOS moderado o grave en pacientes obesos, con malformación craneofacial o ENM, sin posibilidad de tratamiento quirúrgico o como puente al mismo[19].

El soporte ventilatorio con presión positiva mantiene la permeabilidad de la vía aériea superior, facilita la ventilación, normaliza el intercambio gaseoso y disminuye el trabajo de los músculos inspiratorios. La modalidad ventilatoria de elección es la CPAP. La presión aportada debe ser suficiente para lograr la desaparición de los eventos respiratorios durante el sueño incluyendo el ronquido. En el caso de que el paciente muestre disconfort o no sea posible la ventilación efectiva con la anterior modalidad, se aconseja la ventilación con BiPAP. Siempre que sea posible, se aconseja la nivelación de la presión durante el estudio polisomnográfico[20].

Fibrosis quística (FQ)

Es una enfermedad obstructiva crónica que conlleva inevitablemente un deterioro progresivo de la estructura y la función pulmonar. Con la enfermedad avanzada apare-

ce hipoventilación, resultado de la pérdida de parénquima sano y de la disfunción mecánica debido al propio enfisema pulmonar y a la debilidad muscular. Desde la descripción de esta opción terapéutica como puente al transplante pulmonar en 1991[21], se ha producido un aumento del uso de la VNI en el paciente con FQ e IR aguda[22], pero también cada vez son más las indicaciones en el paciente crónico[23]. La VNI ha resultado beneficiosa como apoyo a la musculatura respiratoria durante la realización de la fisioterapia respiratoria[24-26] y ha demostrado conseguir un aumento de la ventilación alveolar con mejoría del intercambio gaseoso respecto a la oxigenoterapia aislada, en pacientes moderados y graves[25-27]. Algunos estudios sugieren que su uso durante el tratamiento nebulizado podría mejorar el depósito del fármaco a nivel pulmonar[28]. Aún así, está por demostrar si esta terapia tiene la capacidad de enlentecer el deterioro en la función pulmonar, aumentar la supervivencia y/o la calidad de vida[25,26].

Síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC) primario o síndrome de Ondine

Esta patología consiste en un fallo en el control autonómico de la respiración sin ninguna enfermedad subyacente[29], y forma parte de una entidad que engloba diferentes disregulaciones del sistema nervioso autonómo (SNA). Durante el sueño, el control de la respiración es regido mayoritariamente por el SNA, con soporte de control cortical únicamente en fases REM. Los pacientes afectos experimentan hipoxia e hipercarbia característicamente en fases no-REM, sin presentar despertares o sensación de disnea[30]. Es común la falta de respuesta ventilatoria compensatoria en situaciones de estrés, incluso en vigilia. Se trata de una enfermedad con una gran variabilidad fenotípica en su presentación[31], probablemente secundaria a la penetrancia variable del gen PHOX2B[32,33], definitorio de la enfermedad. Existen pacientes que presentan apneas severas seguidas de paro cardiorrespiratorio al entrar en sueño, y otros pacientes que solo experimentan hipoventilación mantenida.

Dentro del enfoque multidisciplinar necesario para el tratamiento de esta enfermedad[34], el soporte ventilatorio es indispensable, vitalicio y clave para mejorar el pronóstico. La falta de ventilación asistida ocasionará daños neurológicos persistentes, hipertensión pulmonar e incluso la muerte[35]. A fecha de hoy, la VI mediante traqueostomía es el tratamiento de elección aprobado por la *American Thoracic Society* (ATS) para niños menores de 6-8 años[31]. La ATS basa su decisión en la menor seguridad de la VNI y en la hipoplasia malar producida por la interfase cuando se aplica de forma prolongada en niños pequeños[31,36,37]. Los trabajos publicados en los años 90 describen un aumento del fracaso de la VNI en < 5 años por mayor riesgo de accidente[38]; sin embargo más recientemente, diferentes autores han reportado manejo exitoso con VNI en lactantes con SHCC[39,40]. En VNI, la modalidad ventilatoria de elección es la S/T[31], pues se debe garantizar la frecuencia respiratoria del paciente.

SHHC secundario

Bajo este nombre se engloban una serie de patologías malformativas (ej: síndrome de Arnold-Chiari (AC), síndrome de Leigh, síndrome de Moebius) y metabólicas (ej: déficit de piruvato-quinasa, carnitina) que conllevan, entre otras comorbilidades, hipoventilación nocturna. La malformación de AC tipo II es la que más frecuentemente asocia problemas ventilatorios durante el sueño. La compresión del tronco cerebral conlleva una disminución de la sensibilidad de los quimiorreceptores del centro respiratorio (hipoventilación y/o apnea central) y además puede asociar parálisis del nervio abductor de la cuerda vocal (apnea obstructiva). Aunque el tratamiento electivo es la cirugía, en la mayoría de los casos esta no resuelve la hipoventilación durante el sueño. La VNI nocturna ha demostrado ser de utilidad en este punto[41,42], siendo la modalidad de elección la S/T, por asegurar un mínimo de ciclos respiratorios.

Hipoventilación central adquirida

Forma parte de esta entidad cualquier agresión al sistema nervioso central que produzca un daño, cerebral o a nivel medular, que ocasione una debilidad importante de la musculatura respiratoria (ej: asfixia, infecciones, traumatismo, tumor, infarto). Al igual que en el SHCC, la VNI con modalidad S/T, puede ser eficaz para evitar la hipoventilación en estos pacientes.

Displasia broncopulmonar (DBP)

Es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica que se presenta casi exclusivamente en prematuros. En pacientes graves, se presentan episodios de desaturación secundarios a hipoventilación mantenida durante el sueño REM[43]. Esta situación se ve agravada por el aumento de espacio muerto que presentan estos pacientes por su patrón obstructivo y la consecuente disminución del volumen corriente[44]. Tanto la CPAP –por disminuir el aumento de espacio muerto– como la PS –por incrementar el volumen corriente– han demostrado ser útiles para mejorar la hipoventilación y las desaturaciones nocturnas y, en consecuencia, mejorar el desarrollo neuropsicológico y la calidad del sueño[45].

Otras indicaciones

La VNID ha demostrado ser útil en pacientes que presentan hipoventilación secundaria a parálisis diafragmática[46], malacia de la vía aérea[47,48] o patrón obstructivo crónico secundario a bronquiolitis obliterante[49,50]. El uso de la VNI también es beneficioso en la preparación de pacientes de riesgo respiratorio para cirugía torácica[51] , como soporte ventilatorio tras la decanulación en pacientes con VI previa[52], o de apoyo durante la fisioterapia respiratoria, en determinados pacientes[24-26].

CONTRAINDICACIONES

Existen una serie de situaciones en las que el soporte con VNI puede ser difícil o incluso suponer un riesgo para el paciente crónico. En estas ocasiones se debe ponderar el beneficio que obtendrá el paciente de la terapia con VNI y la posibilidad y gravedad de las posibles complicaciones derivadas de su uso: 1) Determinadas malformaciones faciales complejas pueden imposibilitar la correcta adaptación a las interfases comercializadas. 2) La presencia de quemaduras, traumatismos recientes u otras lesiones en la zona de apoyo de la interfase puede imposibilitar su aplicación. 3) Cirugía gástrica reciente: están descritas dehiscencias de la las suturas quirúrgicas por la distensión gástrica secundaria a VNI. Sin embargo, actualmente no se contraindica la VNI, a presiones bajas o moderadas en postoperados de cirugía gástrica, por ser el riesgo de dehiscencia bajo y por la evidente necesidad de soporte ventilatorio de los pacientes que reciben VNID[53]. 4) Necesidad de soporte ventilatorio diurno: para un niño es difícil tolerar la interfase durante todo el día, por las limitaciones que esta le supone para el habla y la ingesta. A modo general, la necesidad de soporte con VNI durante más de 16 horas[1] es indicación de traqueostomía aunque en determinadas situaciones puede estar indicada la VNI continuada, como puente hacia un transplante, sin que esto suponga una contraindicación absoluta[21,49]. 5) En pacientes con discapacidades intelectuales o problemas de comportamiento, puede ser difícil la colaboración para la adaptación al sistema. 6) Pacientes con incapacidad de protección de la vía aérea en caso de aspiración o reflujo, o bien incapacidad de drenar sus propias secreciones, pueden beneficiarse de la asistencia ventilatoria por traqueostomía.

INICIANDO LA VNI

El aparataje necesario para efectuar VNI comprende el ventilador, la tubuladura, los filtros, la interfase y los sistemas de sujeción. Si el paciente presenta síntomas o desadaptación por sequedad, puede ser necesario intercalar un humidificador al circuito, si el ventilador no dispone de él.

La gran mayoría de niños que requieren VNI se adapta muy bien a los ventiladores de presión positiva, reservándose los volumétricos para pacientes determinados con restricción grave. Ambos han demostrado igual eficacia en términos de intercambio gaseoso y eficacia del sueño[54], pero la ventilación presurométrica tiene el beneficio de la compensación de las posibles fugas, no infrecuentes en el paciente con VNI. También existen modalidades mixtas, que pueden resultar beneficiosas en pacientes seleccionados. Como se ha comentado previamente, las modalidades principales de ventilación por presión en domicilio son la CPAP y la BiPAP. En la bibliografía existen varias guías clínicas en las que se expone de forma detallada cómo proceder a la selección de la modalidad y los parámetros[2,55-57].

Aunque los aparatos de ventilación mecánica convencional pueden ventilar por presión positiva, para el uso de VNID se prefieren respiradores específicos, pues son más ligeros, menos sofisticados y costosos. Algunos modelos tienen batería interna que proporciona cierto tiempo de autonomía sin conexión a la red eléctrica. Los dispositivos de VNI utilizan una única tubuladura. La salida de gases espiratorios se realiza a través de una pieza intercalada con fuga aérea controlada o bien a través de la propia interfase. La conexión de oxígeno, en caso de ser necesario, puede realizarse a través de una conexión en el cuerpo del ventilador o bien intercalando una pieza en "T", preferentemente en el extremo distal de la tubuladura. Si se proporciona en el extremo proximal o a nivel de la interfase, aporta mayor FiO_2 pero puede generar turbulencias que ocasionen molestias o autociclado. La FiO_2 máxima que puede ofrecerse suele ser inferior al 50 %, a excepción de los modelos que integran un mezclador interno, raramente de uso domiciliario.

Debe colocarse un filtro en la ventana que ofrece la entrada de aire al dispositivo y otro, bacteriostático y antivírico, entre el ventilador y la tubuladura en el caso de que un ventilador pueda compartirse a lo largo del tiempo entre varios pacientes.

La interfase es la pieza del circuito que conecta de forma casi hermética la tubuladura con el paciente. La selección de la interfase adecuada (tipo, forma, material y tamaño) es primordial para el éxito de la técnica. Aunque existen diversos tipos de interfase, las más utilizadas en VNID pediátrica son la nasal y la buconasal. La interfase nasal suele ser la de elección pues es menos claustrofóbica y facilita la comunicación oral. Puede necesitarse una interfase buconasal en caso de que el paciente realice respiración bucal nocturna, aun con los inconvenientes de incrementar el riesgo de aspiración en caso de vómito y de aumentar el espacio muerto. En caso de optar por una interfase buconasal, esta debe tener una válvula antiasfixia para permitir la ventilación espontánea si el circuito pierde presión o se apaga el aparato. La banda mentoniana y el chupete son otras soluciones para el control de la fuga bucal (Fig. 1). Las interfases se sujetan al paciente mediante fijadores elásticos, en forma de cinchas o gorros.

La monitorización de la respuesta a la VNI debe ir encaminada a objetivar el confort del paciente, la disminución del trabajo respiratorio y la normalización gasométrica. A partir de una estrecha supervisión clínica, se aprecia la adaptación del paciente a la VNI, la sincronía y la ausencia de fugas u otras complicaciones. Habitualmente, cuando la asistencia ventilatoria es eficaz, disminuye rápidamente la frecuencia respiratoria, el trabajo respiratorio y la frecuencia cardíaca. La corrección de la hipercarbia puede objetivarse con controles gasométricos o por capnografía, si se dispone de ella. Controles de registro pulsioximétrico con capnografía transcutánea pueden realizarse en domicilio, resultando tan eficaces y reproducibles como los registros realizados en el hospital[58]. En caso de ser ase-

FIGURA 1. Lactante de 3 meses, afecto de SHCC, usuario de VNI domiciliaria con interfase nasal y chupete.

quible, el control poligráfico o polisomnográfico del paciente ventilado durante el sueño aporta la máxima información[59]. En el momento del alta domiciliaria, el paciente debe estar clínicamente estable, la ventilación resultar eficiente y bien aceptada, debe disponerse de todo el aparataje necesario, y el paciente y sus cuidadores deben estar motivados y formados en su uso. Asimismo, el paciente debe tener asegurado el seguimiento ambulatorio por un equipo experto en el manejo de patología respiratoria y VNID[1].

COMPLICACIONES

La VNI es una técnica atractiva en Pediatría, no solo por su efectividad, sino también por su seguridad. Si bien no son infrecuentes las complicaciones leves, la escasa importancia de estas hace de la VNI una técnica muy segura[60]. Las complicaciones de la VNI se pueden clasificar en cuatro grupos[61,62]:

1) Relacionadas con la interfase

1.1. La dermatitis irritativa es la complicación más frecuente y se produce en las zonas de apoyo de la interfase, especialmente en el surco nasogeniano. Se previene mediante el correcto ajuste de la interfase y, en caso de uso de VNI no exclusivamente nocturno, con la aplicación de coloides o apósitos protectores. Si aun así aparecen lesiones de apoyo, el tratamiento tópico puede mejorar su evolución, pero va a ser necesario variar los puntos de apoyo, cambiando la interfase. La lesión no tratada puede evolucionar a necrosis cutánea (Fig. 2).

1.2. La fuga de aire hacia el ojo puede provocar conjuntivitis irritativa e incluso úlceras corneales. El ajuste correcto de la interfase es el principal método de prevención. Existen comercializados protectores oculares que permiten la visión y pueden ser de utilidad en pacientes de alto riesgo por inadecuada oclusión palpebral.

FIGURA 2. Úlcera por decúbito de la interfase, en piel de puente nasal.

1.3. La interfase buconasal aumenta el espacio muerto y en determinados pacientes puede favorecer la hipercapnia. La utilización de interfases *vented* o de dispositivos con incremento de la fuga controlada puede aliviar este efecto indeseable.

1.4. La hipoplasia malar es una complicación descrita sobre todo en pacientes menores de 8 años portadores de VNID. Se atribuye a la presión ejercida sobre el macizo cartilaginoso en desarrollo, si bien su causalidad no está demostrada[31,37,38].

2) Relacionadas con el mecanismo de fijación

2.1. En pacientes muy dependientes de VNI, la desconexión accidental es una complicación potencial con un riesgo vital extraordinario.

2.2. Aunque infrecuentes, están descritas complicaciones vasculares en neonatos provocadas por la compresión del mecanismo de fijación.

3) Relacionadas con la presión en la vía aérea

3.1. Distensión gástrica: si bien en adultos sanos se estima que una presión > 25 cmH_2O puede ocasionarla, en adultos con ENM presiones < 20 cmH_2O y en Pediatría incluso presiones > 12 mm Hg pueden vencer la resistencia que ofrece el cardias[62].

3.2. Aspiración alimentaria: especialmente en pacientes con alteraciones en la deglución y en niños portadores de sonda oro/nasogástrica.

3.3. Dehiscencia de sutura gástrica reciente: como se ha comentado previamente, utilizando presiones moderadas es extremadamente infrecuente.

3.4. Está descrita la aparición de una fístula esófago-pleural en un paciente con ENM que había sufrido una rotura esofágica 3 años antes[63].

3.5. Otras complicaciones raras y que se han descrito en el paciente agudo son embolias aéreas, hiperinsuflación pulmonar, neumotórax e inestabilidad hemodinámica.

4) Relacionadas con la humidificación

4.1. Su déficit puede generar sequedad y obstrucción nasal, favoreciendo la respiración bucal con fuga y odinofagia secundaria[64].

4.2. El exceso de humedad y/o de temperatura puede provocar mala tolerancia de la técnica y ocasionar su rechazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wallis C. Non-invasive home ventilation. Paediatr Resp Rev. 2000; 1: 165-71.
2. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 540-77.
3. Dalziel J. On sleep and apparatus for promoting artificial respiration. Br Assoc Adv Sci. 1838; 1: 127.
4. Rey C, Pons M, Mayordomo J, et al. Historia de los métodos no invasivos de ayuda a la ventilación. Uso clínico en España. En: Medina A, Pons M, Martinón-Torres F, eds. Ventilación no invasiva en pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 1-5.
5. Padman R, Lawless ST, Von Nessen S. Use of BIPAP by nasal mask in the treatment of respiratory insufficiency in pediatric patients: Preliminary investigation. Pediatric Pulmonol. 1994; 17: 119-23.
6. Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. Crit Care Med. 1998; 26: 169-73.
7. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS, et al. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. Chest. 1995; 108: 1059-64.
8. Wallis C, Paton JY, Beaton S, et al. Children on long-term ventilatory support: 10 years of progress. Arch Dis Child (2010). doi:10.1136/adc.2010.192864. (En prensa).
9. Modesto V, Vidal S, Ibiza E. Fisiología de la dinámica respiratoria. Aplicación a la VNI. En: Medina A, Pons M, Martinón-Torres F, eds. Ventilación no invasiva en pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 7-10.
10. Sousa A, Nunes T, Roque Farinha R, et al. Tracheostomy: indications and complications in paediatric patients. Rev Port Pneumol. 2009; 15: 227-39.
11. Panitch HB. The pathophysiology of respiratory impairment in pediatric neuromuscular diseases. Pediatrics. 2009; 23: S215-8.
12. Birnkrant DJ. The assessment and management of the respiratory complications of pediatric neuromuscular diseases. Clin Pediatr. 2002; 41: 301-8.
13. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Pediatr Pulmonol. 2000; 29: 141-50.
14. Katz SL. Assessment of sleep-disordered breathing in pediatric neuromuscular diseases. Pediatrics. 2009; 123: 222-5.
15. Suresh S, Wales P, Dakin C. Sleep-related breathing disorderin Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. J Paediatr Child Health. 2005; 41: 500-3.
16. Goldberg A. Clinical indications for noninvasive positive pressure in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. Chest. 1999; 116: 521-34.
17. Benditt JO. Initiating noninvasive management of respiratory insufficiency in neuromuscular disease. Pediatrics. 2009; 123; S236-8.
18. Kuhle S, Urschitz MS, Eitner S, et al. Interventions for obstructive sleep apnea in children: a systematic review. Sleep Med Rev. 2009; 13: 123-31.
19. Massa F, Gonsalez S, Laverty A, et al. The use of nasal continuous positive airway pressure to treat obstructive sleep apnoea. Arch Dis Child. 2002; 87: 438-43.
20. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2008; 4: 157-71.
21. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, et al. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients- a potential bridge to transplantation. Eur Respir J. 1991; 4: 524-7.
22. Sood N, Paradowski J, Yankaskas JR. Outcomes of Intensive Care Unit care in adults with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 335-8.
23. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, et al. Practice of non invasive ventilation for cystic fibrosis: a national survey in France. Respir Care. 2008; 53: 1482-9.
24. Holland E, Denehy L, Ntoumenopoulos G, et al. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. Thorax 2003; 58: 880-4.
25. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1): CD002769.
26. Fauroux B. Non invasive ventilation in cystic fibrosis. Expert Rev Resp Med. 2010; 4: 39-46.
27. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, et al. Randomised placebo controlled trial in non invasive for hypercapnia in cystic fibrosis. Thorax. 2008; 1: 72-7.
28. Fauroux B, Itti E, Pigeot J, et al. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis. An experimental and clinical study. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 2265-71.
29. Gozal D. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: An Update. Pediatric Pulmonology. 1998; 26: 273-82.
30. Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, et al. Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. Am J Psychiatry. 1994; 151: 864-70.
31. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 626-44.

32. Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. Nat Genet. 2003; 33: 459-61.
33. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: Analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2B. Am J Med Genet. 2003; 123A: 267-78.
34. Costa JA, Pons M. Ondine's syndrome: Diagnosis and management. An Pediatr (Barc). 2005; 63: 426-32.
35. Barlow PB, Bartlett D Jr, Hauri P, et al. Idiopathic hypoventilation syndrome: importance of preventing nocturnal hypoxemia and hypercapnia. Am Rev Respir Dis. 1980; 121: 141–5.
36. Villa MP, Pagani J, Ambrosio R, et al. Mid-face hypoplasia after long-term nasal ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 1142-3.
37. Li KK, Riley RW, Guilleminault C. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children. Chest. 2000; 117: 916-18.
38. Beaufils F, Trang-Pham H, Gaultier C. Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale, dit "síndrome d'Ondine": malaldie orpheline, maladie d'espoir. Arch Pédiatr. 1999; 6: 383-5.
39. Silvestri JM, Chen ML, Weese-Mayer DE, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: the next generation. Am J Med Genet. 2002; 112: 46-50.
40. Tibballs J, Henning RD. Noninvasive Ventilatory Strategies in the Management of a Newborn Infant and Three Children With Congenital Central Hypoventilation Syndrome. Pediatric Pulmonology. 2003; 36: 544-8.
41. Tsara V, Serasli E, Kimiskidis V, al. Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold-Chiari malformation. Clin Neurol Neurosurg. 2005; 107: 521-4.
42. Rabec C, Laurent G, Baudouin N, et al. Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: Evidence of pathophysiological heterogeneity. Eur Respir J. 1998; 12: 1482-5.
43. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, et al. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. Am Physiol Society. 1983; 83: 669-77.
44. Vitacca M, Lanini B, Nava S, et al. Inspiratory muscle workload due to dynamic intrinsic PEEP in stable COPD patients: effects of two different settings of non-invasive pressure-support ventilation. Monaldi Arch Chest Dis. 2004; 61: 81-5.
45. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 1234-9.
46. Oktem S, Cakir E, Uyan ZS, et al. Diaphragmatic paralysis after heart surgery: usefulness of non invasive ventilation. Int J Padiatr Otorhinolaryngol. 2010; 7: 430-1.
47. Sovtic A, Minic P, Vukcevic M, et al. Successful treatment of laryngomalacia and bilateral vocal cord paralysis with continuous positive airway pressure.Med Pregl. 2010; 63: 285-8.
48. Essouri S, Nicot F, Clément A, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. Intensive Care Med. 2005; 31: 574-80.
49. Morton JM, Malouf MA, Plit ML, et al. Successful lung transplantation for adolescents at a hospital for adults. Med J Aust. 2007; 187: 278-82.
50. Moscatelli A, Ottonello G, Nahum L, et al. Noninvasive ventilation and low-flow veno-venous extracorporeal carbon dioxide removal as a bridge to lung transplantation in a child with refractory hypercapnic respiratory failure due to bronchiolitis obliterans. Pediatr Crit Care Med. 2010; 11: 8-12.
51. Payo J, Perez-Grueso FS, Fernandez N, et al. Severe restrictive lung disease and vertebral surgery in a pediatric population. Eur Spine J. 2009; 18: 1905-10.
52. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary study. BMC Pediatr. 2010; 10: 29.
53. Huerta S, De Shields S, Shpiner R, et al. Safety and efficacy of postoperative continuous positive airway pressure to prevent pulmonary complications after Roux-en-gastric bypass. J Gastrointest Surg. 2002; 6: 354-8.
54. Kalbitz F. NIV-modes and prognosis. Pneumologie. 2008; 62 (suppl 1): S7-10.
55. Georges M, Vignaux L, Janssens JP. Non invasive ventilation outside of the intensive care: principles and modalities. Rev Med Suisse. 2010. 24; 6: 2246-51.
56. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax 2002; 57: 192-211.
57. López-Herce J, Pilar J. Modalidades de ventilación no invasiva en niños. En: Medina A, Pons M, Martinón-Torres F. Ventilación no invasiva en pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 49-60.
58. Feleman O, Leroux K, Aubertin G, et al. Value of gas exchange recording at home in children receiving non-invasive ventilation. Pediatr Pulmonol. 2011; 46: 802-8.
59. Teague WG. Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. Paediatr Resp Rev. 2005; 6: 52-60.
60. Hill NS. Complications of non invasive ventilation. Respir Care. 2000; 45: 480-1.
61. Akingbola OA, Hopkins RL. Pediatric noninvasive positive pressure ventilation. Pediatr Crit Care Med. 2001; 2: 164-9.
62. Eigen H, Zander J. Home mechanical ventilation of pediatric patients. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis. 1990; 141: 258-9.
63. Hurst JR, Polkey MI, Goldstraw P, et al. Oesophagopleural fistula as a novel cause of failed non-invasive ventilation. Thorax. 2003l; 58: 642-3.
64. Tuggey JM, Delmastro M, Elliott MW. The effect of mouth leak and humidification during nasal non-invasive ventilation. Respir Med. 2007; 101: 1874-9.

Tuberculosis en el niño

D. Gómez-Pastrana, C. Aragón Fernández

Unidad de Neumología Infantil. Hospital de Jerez.

RESUMEN

La tuberculosis continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo incluyendo a los niños. El diagnóstico microbiológico puede intentarse tras nebulización de suero hipertónico y aspirado nasofaríngeo aunque el rendimiento sigue siendo bajo. Cuando se consigue aislar el germen, siempre debe hacerse un estudio de sensibilidad a fármacos por la creciente incidencia de cepas con resistencia a uno o varios fármacos. Las técnicas basadas en la PCR aceleran la obtención de resultados a los principales fármacos. La resistencia a isoniacida y rifampicina (MDR) y en ocasiones a alguna fluoroquinolona, junto con alguna de los fármacos inyectables de segunda línea (XDR), complica extraordinariamente el tratamiento, obligando a utilizar drogas menos efectivas y con más efectos secundarios. En España se aconseja el tratamiento con cuatro fármacos en la fase inicial, siendo el etambutol el utilizado generalmente, en espera del estudio de sensibilidad del niño o de su fuente de contagio. En el diagnóstico de la infección tuberculosa las técnicas basadas en la liberación de interferón gamma son especialmente útiles en niños vacunados con BCG. Como tratamiento de la infección tuberculosa latente puede utilizarse el régimen de isoniazida y rifampicina durante 3 meses, que mejora el cumplimiento.

Palabras clave: Tuberculosis; Niños; Resistencia; Diagnóstico; Tratamiento.

ABSTRACT

Tuberculosis continues to be one of the principal causes or morbidity-mortality in the world, including children. The microbiological diagnosis may be attempted after hypertonic serum nebulization and nasopharyngeal aspirate, although yield continues to be low. Once it has been possible to isolate the germ, a drug sensitivity study should also be performed due to the growing incidence of strains with resistance to one or several drugs. The polymerase chain reaction (PCR) based techniques accelerate the obtaining of results to the principal drugs. Resistance to isonizid and rifampicin (MDR) and sometimes to some fluoroquinolone together with some of the second-line injectable drugs (XDR) extremely complicate the treatment, requiring the use of less effective drugs with more side effects. In Spain, treatment with four drugs in the initial phase is recommended, ethambutol generally being used, while waiting for the sensitivity study of the child or of their source of infection. In the diagnosis of the tuberculous infection, the interferon gamma release assays are especially useful in BCG vaccinated children. As treatment of latent tuberculous infection, the isoniazid and rifampicin combination during 3 months can be used, which improves compliance.

Key words: Tuberculosis; Children; Resistance; Diagnosis; Treatment.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. La TB infantil representa entre el 11-20% del total de casos, aunque al no contribuir significativamente a la diseminación de la infección, el tratamiento del niño no se ha considerado una prioridad como estrategia global[1-3]. Sin embargo, los niños que adquieren la infección tuberculosa constituyen el reservorio de *M. tuberculosis* y la fuente de nuevos casos en el

Correspondencia: Dr. David Gómez-Pastrana. Unidad de Neumología Infantil. Hospital de Jerez. Ronda de Circunvalación s/n. 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz).
E-mail: dpastrana@wanadoo.es
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 94-103

futuro. La estrategia de la OMS "STOP TB" especifica que todos los pacientes, incluyendo los niños, deben tener acceso al diagnóstico y al tratamiento de la TB de acuerdo con los estándares internacionales[4].

En el año 2007 se produjeron en el mundo 9,27 millones de casos nuevos, de los que 1,37 millones estaban coinfectados con el VIH. La mortalidad fue de 1,3 millones entre los casos VIH negativos y 456.000 en los VIH positivos. Casi todos los países europeos experimentaron un descenso o estabilización en los casos pediátricos (4% de todas las notificaciones), aunque países como Bulgaria, Suecia e Inglaterra presentaron aumentos en sus tasas[5]. En España, en el año 2007 se notificaron 8.056 casos de tuberculosis (tasa global de 18,21 casos por 100.000), siendo del 44,2 por 10^5 en los nacidos fuera de España. Durante ese año se declararon 513 casos de TB en niños (tasa 7,70 por 10^5), 300 de los cuales fueron niños de 0 a 4 años de edad, siendo la localización respiratoria el 81,7% y notificándose 18 casos de meningitis tuberculosa (tasa de 0,77 por 10^5)[6].

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Cuando los bacilos tuberculosos llegan hasta los alvéolos pulmonares, algunos pueden sobrevivir en el interior de los macrófagos y reproducirse hasta acabar destruyendo estas células, con lo que pasan al espacio extracelular y de ahí al sistema linfático que los transporta hacia los ganglios linfáticos del hilio pulmonar. Simultáneamente los bacilos se diseminan por todo el organismo, anidando en las zonas de órganos con abundante sistema reticuloendotelial y elevada presión parcial de oxígeno. La zona del parénquima pulmonar donde se produce la penetración alveolar del bacilo se conoce como chancro de inoculación que, junto a la linfangitis local y adenopatías regionales, constituyen el complejo primario de Ghon[7]. En Pediatría, la adenopatía hiliar no complicada es la manifestación habitual de la TB primaria. Los estudios realizados anteriormente a la existencia de fármacos antituberculosos documentan la existencia de adenopatía hiliar transitoria en la mayoría de los niños con infección pulmonar primaria reciente (50-60%), de los cuales solo unos pocos evolucionan a enfermedad[8,9]. La ausencia de síntomas generalmente indica una buena contención de los gérmenes, mientras que la progresión a enfermedad se indica por la aparición de síntomas persistentes[10]. Por consenso, la presencia de una adenopatía hiliar en la radiografía de tórax se trata como enfermedad tuberculosa aunque las experencias en los años 1950-1960 del Sistema Público de Salud de los Estados Unidos demostró que el tratamiento solo con isoniacida es suficiente en estos casos[11]. En términos de fisiopatología, microbiología e historia natural, la adenopatía hiliar en un niño asintomático está más cerca de la infección que de la enfermedad activa[11,12]. Por tanto, los signos radiológicos deben interpretarse con precaución en ausencia de síntomas clínicos[13]. En la práctica clínica diaria, la distinción entre infección y enfermedad por la presencia estas adenopatías es menos relevante en niños de alto riesgo (como los menores de tres años o inmunodeprimidos), en los que la infección progresa a enfermedad con mucha frecuencia a veces con rápida progresión de la enfermedad.

En la mayor parte de las personas inmunocompetentes los bacilos permanecen quiescentes en los folículos, sin que progresen ni causen enfermedad. Son individuos sin manifestaciones clínicas, radiológicas ni bacteriológicas de tuberculosis, únicamente presentan la prueba de tuberculina positiva. Cuando la respuesta inmunitaria del huésped es insuficiente surge la enfermedad tuberculosa, que se evidencia por síntomas y signos clínicos. La enfermedad se puede desarrollar a continuación de la infección, tratándose de la *tuberculosis primaria*, que comprende los casos de enfermedad que se manifiestan en los cinco años siguientes a la infección, si bien en niños suele ocurrir en los primeros 12 meses. La probabilidad de enfermar tras la infección tuberculosa está función de la edad[11], siendo mayor en los niños menores de 5 años (50% en menores de 1 año, 20% en los de 1 a 2 años, 5% en los de 2-5 años) y en los mayores de 10 años (10-20%). Los niños con infección por VIH y con desnutrición severa también tienen un alto riesgo de enfermar tras la infección, siendo equiparable al de los niños menores de dos años[11].

La enfermedad también puede aparecer años después de la primoinfección, en cualquier momento de la vida del individuo, siendo la *tuberculosis postprimaria o secundaria,* que puede originarse a partir de los bacilos acantonados en la primoinfección, como consecuencia de un déficit del sistema inmunitario (reactivación endógena), o bien se puede deber a sobreinfecciones posteriores (reinfección exógena).

La enfermedad se presenta por progresión del chancro de inoculación o de las adenopatías regionales, o de alguno de los puntos en los que anidó tras la diseminación inicial. La progresión del chancro suele originar un infiltrado parenquimatoso, o derrame pleural tras su ruptura al espacio pleural. Mucho más frecuente en la infancia es el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales, que pueden comprimir la pared del bronquio, dando lugar a una obstrucción bronquial incompleta (atrapamiento aéreo) o a una obstrucción bronquial completa con colapso distal (atelectasia)[12]. En ocasiones, la adenopatía puede infiltrar y romper la pared bronquial, y el drenaje del material caseoso origina la formación intraluminal de pólipos y tejido de granulación que, nuevamente, producen fenómenos obstructivos o diseminación broncógena[14].

La formación de cavernas no es habitual en niños pero puede presentarse en tres circunstancias. En niños pequeños y aquellos con infección por VIH existe una menor contención del germen por una pobre respuesta de la inmunidad celular

y se puede producir un daño pulmonar progresivo que puede terminar en la ruptura del foco de Gohn y la formación de cavernas[14]. Por otro lado, los adolescentes responden con una respuesta inmunitaria excesiva que provoca un daño pulmonar, que también puede llevar a la formación de cavernas. Por último, la compresión bronquial por adenopatías tuberculosas provoca, según la virulencia y dosis de bacilos aspirados, una afectación del parénquima pulmonar, variando desde la formación de una consolidación pulmonar transitoria hasta la formación de una neumonía caseificante, con destrucción del parénquima y formación de cavernas[14].

La enfermedad diseminada (tuberculosis miliar) ocurre fundamentalmente en niños pequeños, con alternaciones de la inmunidad o del estado de nutrición. El fallo de la respuesta inmune celular conlleva a una proliferación de los organismos no solo a nivel pulmonar, sino también en los múltiples sitios en los que se produjo la diseminación oculta inicial. La menigitis tuberculosa ocurre en el 20-30% de estos casos[15].

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN

La prueba de la tuberculina (PT) es el método más útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa y una ayuda muy valiosa para el de la enfermedad[16]. La reacción se lee a las 72 horas después de la inyección, aunque el intervalo permitido es entre el segundo y el cuarto día. Una induración ≥ 5 mm se considera reacción cutánea relevante y obliga a descartar TB activa. Sin embargo, la probabilidad de que se corresponda con una infección tuberculosa real está en función del riesgo del niño, aceptando como positivo un tamaño ≥ 5 mm para aquellos con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad y de ≥ 10 mm para niños en situación de menor riesgo (Tabla 1). La vesiculación o necrosis es indicativa de infección tuberculosa.

Existen técnicas basadas en la producción de interferón-gamma (IFN-γ) por las células T sensibilizadas frente a *Mycobacterium tuberculosis*, denominadas IGRAs (*Interferon Gamma Release Assays*). Se dispone de preparados para medir la cantidad de IFN-γ (QuantiFERON®-Gold-In tube; Cellestis, Victoria, Australia) o el número de células que lo producen (T-SPOT.TB®; Immunotec, Oxford, United Kingdom). Para la estimulación celular se utilizan antígenos como la proteína secretada de 6kD (ESAT6) y la proteína presente en los filtrados de cultivos, CFP10, que pertenecen a la región genómica RD1, presente en *M. tuberculosis complex* y en un número escaso de micobacterias no tuberculosas (*M. kansasii, M. szulgai y M. marinum*) y ausente en *M. bovis BCG*. Recientemente se ha incorporado la proteína TB7.7 de la región RD11. Estas técnicas tienen mayor especificidad que la tuberculina, con una sensibilidad igual o superior. Además, sus resultados no se afectan por la vacunación con BCG y la repetición del análisis no provoca efecto *booster*. Su utilidad fundalmental estriba en detectar la infección tuberculosa real en pacientes vacunados con BCG en los que la tuberculina puede presentar un falso positivo[17].

TABLA 1. Dínteles de positividad de la reacción de Mantoux en nuestro medio.

Con induración ≥ 5 mm
– Niños en contacto íntimo con el caso índice o sospechoso de TB.
– Niños sospechosos de enfermedad tuberculosa clínica o radiológica.
– Niños en situaciones de inmunodepresión o infección por el VIH.
– Niños con conversión de Mantoux previamente negativo.
Con induración ≥ 10 mm
– Cualquier otro caso: incluido el niño inmigrante, viajero y el cribado de niños sanos, independientemente de existir antecedentes de vacunación con BCG.

Sin embargo, estas técnicas no diferencian entre infección y enfermedad tuberculosa, aunque pueden ayudar en el diagnóstico de casos difíciles y en infecciones por micobacterias ambientales[18]. Además, se han encontrado resultados falsamente negativos en algunos niños con enfermedad tuberculosa y con infección tuberculosa latente muy antigua. También pueden existir resultados "indeterminados", en el 1,5-32% de los casos, en relación con estados de inmunosupresión y edad avanzada o inferior a 3-5 años (sobre todo lactantes pequeños)[19].

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

La confirmación bacteriológica mediante el aislamiento del *M. tuberculosis* en cultivo, considerada como el patrón oro de diagnóstico, es difícil de conseguir en niños y el resultado requiere varias semanas. Su sensibilidad es baja y depende de la forma de presentación de la enfermedad y del tipo de muestra obtenida. Con excepción de los niños mayores y adolescentes que puedan expectorar, tradicionalmente se recogen aspirados gástricos en 3 días consecutivos, a primera hora de la mañana, en ayunas y con el niño ingresado, si bien no parecen existir diferencias significativas cuando se toman de forma ambulatoria[20].

Recogiendo varias muestras de jugo gástrico, la sensibilidad del cultivo oscila entre el 30-40%, siendo mayor en lactantes y en los casos de enfermedad pulmonar avanzada[21]. El lavado broncoalveolar también presenta baja sensibilidad para el aislamiento. La recogida de un aspirado nasofaríngeo basal o tras la inducción de esputo con suero salino hipertónico, tiene una sensibilidad similar a la de los aspirados gástricos, por lo que pueden ser una alternativa para los niños no ingresados[22]. Posiblemente el mejor rendimiento se obtenga realizando en el mismo día el esputo inducido y el jugo gástrico[23].

La tinción directa del frotis de jugo gástrico, mediante la técnica de Ziehl-Neelsen o con auramina, tiene una sen-

sibilidad menor del 15% en niños con TB, aumentando en los que presentan una enfermedad tipo adulto[24]. Los resultados falsamente positivos son poco frecuentes, por lo que una tinción positiva tiene la suficiente relevancia diagnóstica como para valorar el inicio del tratamiento específico, en espera del cultivo. La tinción directa no es específica en aquellas situaciones en que sean frecuentes las micobacterias no tuberculosas, como ocurre en pacientes con patología pulmonar estructural (fibrosis quística, bronquiectasias).

En muestras de líquido pleural o empiema se aísla el *M. tuberculosis* en menos del 40% de los casos, pero la biopsia pleural mejora la sensibilidad del cultivo y puede visualizar los típicos granulomas, aumentando el rendimiento hasta el 80% de los casos[25].

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son más rápidas y sensibles que el cultivo para el diagnóstico de TB en niños, pudiendo conocer su resultado en pocas horas o días. Las PCR realizadas manualmente parecen ofrecer mejor rendimiento que las comerciales, con una sensibilidad del 40-80% en muestras de jugo gástrico[26,27]. La sensibilidad de la PCR en el aspirado nasofaríngeo basal o tras inducción de esputo parece inferior que en jugo gástrico, posiblemente por la menor cantidad de muestra. Existen técnicas que diferencian las distintas micobacterias, siendo de especial interés en los casos de adenitis[28]. La PCR puede presentar falsos negativos (escasez de micobacterias, presencia de inhibidores de la reacción) y falsos positivos por contaminación de amplificados de pruebas previas. Por tanto, el uso de la PCR en el diagnóstico de TBC en la infancia se limita a los casos de diagnóstico difícil o urgente, en centros con experiencia en la técnica y siempre en correlación con los hallazgos clínicos[29].

GENOTIPADO DE CEPAS

Las técnicas de genotipado permiten obtener un "DNI genético" de cada cepa, lo que permite conocer e identificar la cadena de transmisión y en los casos de tuberculosis recidivante diferenciar entre reactivación de reinfección. Las más evaluadas y utilizadas son el RFLP-IS610 y el spoligotipado, pero en los últimos años han aparecido técnicas de genotipado basadas en PCR (VNTR-MIRU, ETR, VNTR), que aceleran la obtención de resultados[30].

DETECCIÓN DE RESISTENCIAS

El estudio de la sensibilidad del bacilo tuberculoso es fundalmental debido a la creciente amenaza que representa la TB resistente a fármacos, siendo recomendable que se realice antibiograma en todos los casos en que se obtenga el aislamiento de *M. tuberculosis* en una muestra clínica. El conocimiento del perfil de sensibilidad a los antituberculosos convencionales de aislados de *M. tuberculosis* sirve como guía para el tratamiento antituberculoso y para elegir nuevos fármacos cuando existen resistencias.

El estudio de sensibilidad se puede realizar mediante el método fenotípico de las proporciones mediante sistemas automatizados como el sistema BACTEC MGIT 960®, que permite conocer el patrón de sensibilidad para isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina y pirazinamida[31].

La detección genotípica consiste en el rastreo de las mutaciones habitualmente asociadas al desarrollo de resistencias, directamente en muestras clínicas sin necesidad de cultivo[32]. Se pueden realizar para rifampicina (detección de mutaciones del gen *rpo*B) e isoniacida (detección de mutaciones en el gen *kat*G e *inh*A). Existen múltiples métodos moleculares aplicables, como las técnicas de secuenciación de DNA, en electroforesis o en técnicas de hibridación, que permiten la obtención del antibiograma incluso el mismo día como el GENOTYPE MTBDR plus (Hain-Lifesience) o el Xpert MTB/RIF (Cepheid). Su principal inconveniente es que no se conocen todas las mutaciones genéticas relacionadas con las resistencias y que su sensibilidad, a pesar de ser superior a la tinción directa, es igual de baja que el cultivo[33].

TÉCNICAS DE IMAGEN

La radiografía de tórax es la técnica de imagen básica en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. La presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas es el hallazgo más frecuente en la TB pediátrica y se presentan como un aumento de densidad generalmente de bordes poco definidos, y pueden acompañarse de áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia[12,34]. También pueden apreciarse condensaciones segmentarias o lobares, de bordes mal definidos, de difícil diferenciación con una neumonía bacteriana, que con frecuencia se acompañan de adenopatías hiliares o mediastínicas y, a veces, de derrame pleural. Las cavitaciones son poco frecuentes, apareciendo generalmente en adolescentes, niños pequeños o con alteraciones de la inmunidad. En estos dos últimos grupos también pueden aparecer formas miliares donde se observan micronódulos de unos 2 mm de diámetro, de densidad aumentada y contornos nítidos no confluentes de predominio en los lóbulos inferiores[12]. En la enfermedad evolucionada puede presentarse como una masa pulmonar, habitualmente con áreas de calcificación, necrosis y cavitación. En los niños inmunodeprimidos se detectan en ocasiones patrones atípicos, como infiltrados intersticiales difusos que, en pacientes con infección por VIH, pueden confundirse con una neumonía intersticial linfoide[35].

La radiografía de tórax es muy subjetiva y con poca sensibilidad y especificidad para la detección de adenopatías hiliares y mediastínicas[36]. La ecografía torácica, la resonancia magnética y, en especial, la TC con contraste son métodos más objetivos y precisos para la detección de adenopatías[37-39]. En la TC, las adenopatías patológicas suelen tener entre 5 y 10 mm, y presentan un realce periférico tras la inyección de contraste intravenoso[39]. La TC debe considerarse en aquellos niños con PT positiva y radiografía

de tórax dudosa o no concluyente y en los niños con síntomas clínicos y radiografía de tórax normal. También puede usarse cuando hay dudas en la radiografía convencional para definir mejor algunas complicaciones como adenopatías compresivas, áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia, cavitaciones, bronquiectasias o fístulas broncopleurales. Ante otras complicaciones, como derrame pleural o pericárdico, es preferible realizar una ecografía torácica[40].

Los estudios que han realizado TC sistemática en niños con PT positiva y radiografía de tórax normal, han evidenciado un aumento del tamaño de las adenopatías hiliares o mediastínicas en el 50-63% de los casos[41,42]. Por tanto, podría plantearse la posibilidad de realizar una TC a todos los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente en la radiografía de tórax y tratar como enfermedad activa cuando se presenciaran adenopatías. Sin embargo, la historia natural de la tuberculosis indica que la mayoría de los niños presentan adenopatías hiliares transitorias tras la infección inicial y que la evolución a enfermedad es infrecuente y se caracteriza por la presencia de síntomas clínicos. La excepción la presentan los niños menores de 3 años y los niños con alteraciones de la inmunidad en los que la infección progresa con mayor frecuencia a enfermedad y en los que habrá que hacer un seguimiento estrecho[13]. Además, la experiencia acumulada durante muchos años en el tratamiento de la infección tuberculosa con isoniacida ha demostrado su eficacia a corto y a largo plazo en la prevención de la enfermedad activa[43]. Los consensos oficiales y la opinión de expertos no recomiendan la realización de TC en estos niños ni adecuar el tratamiento a sus resultados[44].

La afectación endobronquial aparecen en 40-60% de niños con tuberculosis[45,46]. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son importantes para disminuir las complicaciones secundarias, como las bronquiectasias y la estenosis bronquial[47]. La realización de fibrobroncoscopia debe indicarse principalmente si existen alteraciones radiológicas como atrapamiento aéreo, atelectasia, lesión parenquimatosa persistente o estrechamiento de las vías respiratorias. El hallazgo más frecuentemente encontrado es la compresión extrínseca por adenopatías tuberculosas, siendo también habituales granulomas, caseum endobronquial, formaciones polipoideas y bronquitis[48]. La fibrobroncoscopia ayuda a la decisión de tratamiento de la estenosis bronquial con corticoides, estando indicados indicados ante la presencia de lesiones endobronquiales avanzadas y compresiones extrínsecas que superen el 50% del diámetro bronquial. La dosis recomendada de prednisona es de 2 mg/kg/día durante 4 semanas, descendiendo gradualmente la dosis durante 4-6 semanas[47]. La resolución de las lesiones bronquiales en la TB oscila entre 6-16 semanas. En algunos casos podría realizarse un control endoscópico a los 2 meses[47].

La realización de una fibrobroncoscopia para obtener una muestra de lavado broncoalveolar y aislar el *M. tuberculosis* no parece indicada de forma rutinaria ya que la rentabilidad de las muestras seriadas de aspirado gástrico parece superior[45,46,49,50]. Sin embargo, puede tener un valor adicional cuando hay mala evolución a pesar de un tratamiento adecuado o para hacer un diagnóstico diferencial con otros cuadros que cursan con atrapamiento aéreo o atelectasia (enfisema lobar congénito, cuerpos extraños) o en niños inmunodeprimidos en los que son frecuentes otros procesos infecciosos oportunistas[51].

BÚSQUEDA ACTIVA DE INFECTADOS Y ENFERMOS EN LOS CONTACTOS DE LOS ENFERMOS TB

Los contactos de los casos de TB son el grupo de riesgo de infección y de enfermedad más importante. El estudio de los contactos se efectúa según el principio de la "piedra en el estanque", donde se investigan los contactos en círculos concéntricos desde el Caso Índice a la periferia (familia, trabajo, escuela, tiempo libre), considerando un periodo de infectividad de 3 meses antes del diagnóstico. En los contactos íntimos de un enfermo bacilífero es recomendable hacer una radiografía de tórax junto con la prueba de tuberculina inicial o IGRAs. Si se detecta a un nuevo enfermo entre los contactos, debe iniciarse otro estudio de contactos paralelo. Existe alta prioridad en la investigación de los contactos de enfermos bacilíferos, a los niños menores de 5 años de edad y a los que tienen trastornos del estado inmunitario (Fig. 1).

En los contactos de un caso bacilífero tuberculín o IGRAs negativos está indicado el tratamiento de la infección tuberculosa probable (TITP) (antigua quimioprofilaxis primaria). Generalmente se usa la isoniacida a la dosis de 5 mg/kg peso/día (máxima 300 mg/día), pero si el caso índice es resistente a la isoniazida, se puede usar la rifampicina a 10 mg/kg/día. Tras 2 a 3 meses de tratamiento se repite la prueba de tuberculina o IGRAs y si continúa siendo negativo, se suspende el tratamiento. Si ha convertido la prueba de tuberculina o IGRAs se hará un estudio radiológico del tórax, y si es normal el niño debe continuar el tratamiento preventivo hasta completar un curso de tratamiento de la infección latente (TIL), y si la radiografía es anormal, continuar el estudio para descartar TB enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA (TITB)

El tratamiento preventivo de la enfermedad o tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) es la antigua quimioprofilaxis secundaria, que pretende reducir la población bacilar existente en el individuo infectado para eliminar o reducir el riesgo de enfermar. La isoniacida durante 12 meses tiene la máxima eficacia para prevenir la enfermedad, mientras que una duración de 6 meses suele ser mejor aceptada que la anterior y consigue una protección del 70%. Se acepta que los regímenes de rifampicina e isoniacida diarias durante

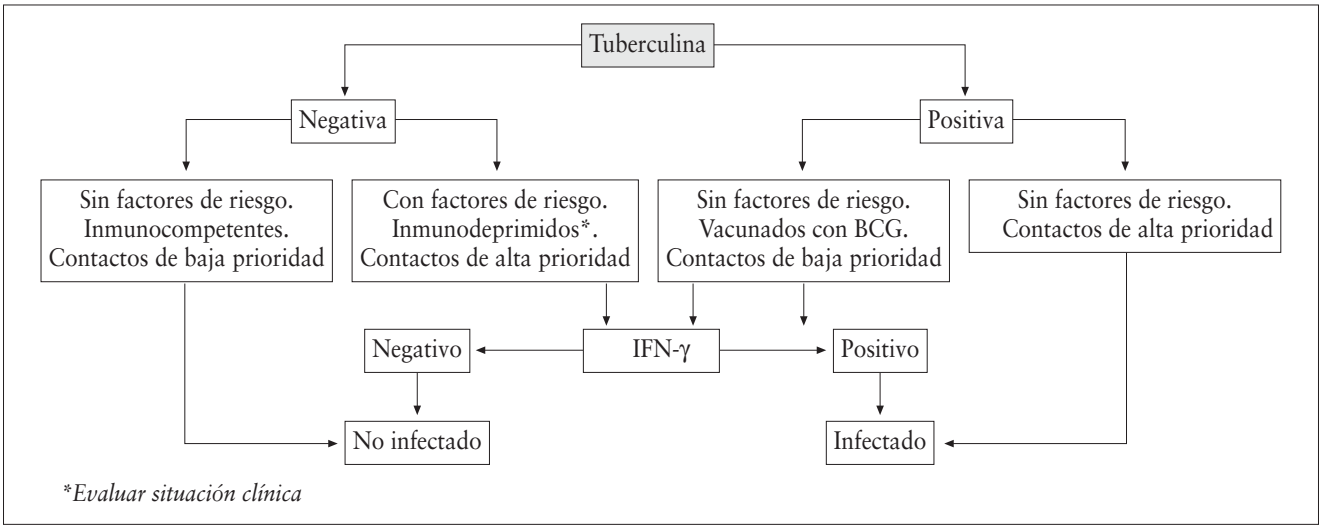

FIGURA 1. Algoritmo del diagnóstico de la infección tuberculosa con la utilización conjunta de la prueba de la tuberculina y las técnicas de interferón-gamma.

3 meses son tan efectivos como los 6 meses de isoniacida y no tienen una toxicidad hepática superior, por lo que son una buena alternativa para asegurar el cumplimiento[52].

Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

La pauta de tratamiento consta de una "fase intensiva" con 3-4 drogas durante 2 meses, seguida de una "fase de mantenimiento" de 4 meses con dos fármacos[53]. Tradicionalmente en nuestro medio se han administrado tres fármacos en la fase intensiva en niños con tuberculosis respiratoria con poca extensión parenquimatosa y baciloscopia negativa. El Plan para la Prevención y el Control de la Tuberculosis elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en el 2008 recomienda que el número de fármacos que se deben utilizar en la fase inicial en España sean cuatro, por la existencia de altas tasas de resistencia en determinados colectivos y por la transmisión de cepas compartidas entre autóctonos e inmigrantes[54]. Por tanto, la pauta más aconsejada en nuestro país es de 2 meses con isoniacida (H) rifampicina (R), piracinamida (Z) y etambutol (E), seguida de 4 meses con isoniacida y rifampicina (2HRZE/4HR). En la TB diseminadas y meníngeas el tratamiento se alargará hasta los nueve a doce meses.

Las dosis recomendadas en los últimos años han variado entre organismos oficiales respecto a la dosificación de los fármacos de primera línea. En el año 2008, un grupo de expertos patrocinado por la OMS ha revisado el tema dentro del programa "Global Drug Facility" valorando su farmacocinética y los efectos secundarios, comprobando que los niveles séricos de estos fármacos son más bajos, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Se ha recomendado doblar la dosis de isoniacida (10 mg/kg/día), ya que los niños pequeños acetilan esta droga más rápidamente, y aumentar también la dosis de rifampicina y pirazinamida. El etambutol puede presentar toxicidad ocular, dependiente de la dosis y no siendo siempre reversible. Sin embargo, una revisión en niños demostró que en la práctica diaria es casi inexistente a las dosis recomendadas[55] (Tabla 2). Existen preparados comerciales que asocian varios fármacos, lo que facilita la administración y el cumplimiento del tratamiento (Tabla 3)[56], pero hay que tener en cuenta que estas combinaciones suelen presentar una relación isoniacida:rifampicina de 1:2 y, por tanto, con las nueva dosis recomendadas hay que suplementarlas con una dosis extra de isoniacida.

El tratamiento intermitente administrado tres veces por semana es igualmente eficaz, pero debe realizarse siempre como tratamiento de observación directa (TOD). Las dosis no varían ahora de las recomendadadas para la administración diaria. La forma de tratamiento intermitente dos veces por semana no se recomienda en niños.

Los niños coinfectados por el VIH siguen las mismas pautas terapéuticas, utilizando si es posible fármacos asociados y con tratamiento directamente observado. Hay que tener en cuenta las interacciones de las rifamicinas con los inhibidores de la proteasa y ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa no análoga de nucleósido. Aunque el momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretroviral en un niño en el que se ha iniciado o se va a iniciar un tratamiento antituberculoso no está bien determinado, la decisión debe considerar el grado de inmunosupresión y la evolución clínica de la tuberculosis, retrasando el tratamiento antirretroviral (http://www.who.int/hiv/paediatric/index.html, http://www.cdc.gov/nchstp/tb/). Estos niños que toman simultáneamente tratamiento antirretroviral y antituberculoso pueden presentar el "síndrome de reconstitución inmune", con un empeoramiento transitorio de la tos, las adenopatías, infiltrados y derrames. Ocurre funda-

TABLA 2. Fármacos para el tratamiento de la tuberculosis: dosis en niños y efectos adversos.

Fármaco	Dosis diaria en mg/kg/día	Efectos adversos
Fármacos de primera línea		
Isoniacida (H)	10 (5-15) (máximo 300 mg/d)	Hepatitis, polineuritis, reacciones cutáneas
Rifampicina (R)	15 (10-20) (máximo 600 mg/día)	Hepatitis (colostasis), síndrome gripal, reacciones cutáneas, trombocitopenia
Pirazinamida (Z)	35 (25-40) (máximo 2 g/día)	Hepatitis, tox. cutáneas, fotosensibilidad, hiperuricemia
Etambutol (E)	< 5 años: 15-20 15-25 fase inicial, 15 a partir 3er mes	
Estreptomicina (S) *	20-40 (máximo 1.000/día) (Si < 50 kg: máx. 750/día)	Ototoxicidad, reacciones cutáneas, nefrotoxicidad, parestesias peribucales
Fármacos de segunda línea		
Kanamicina (Km)	15-30	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Amikacina (Am)	15-22,5	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Capreomicina (Cm)	15-30	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Ofloxacino (Ofx) Levofloxacino (Lfx) Moxifloxacino (Mfx)	15-20 7,5-10 7,5-10	Tenosinovitis
Etionamida (Eto) Protionamida (Pto)	15-20 15-20	Gastroenteritis/hepatotoxicidad
Cicloserina (Cs)	10-20	Alteraciones personalidad/depresión
Paraaminosalicílico (PAS)	150	Gastroenteritis/hepatitis
Clofacimina (Cfz)	No recomendado en niños	Pigmentación/enteritis eosinófila
Linezolid (Lzd)	30 (máximo 1.200 mg/día)	Leucopenia/gastrointestinales/neuropatía periférica y óptica

**Algunas normativas consideran actualmente la estreptomicina como de segunda línea.*

TABLA 3. Asociaciones comerciales de fármacos antituberculosos.

	Isoniazida (mg)	Rifampicina (mg)	Pirazinamida (mg)	Etambutol (mg)
Rifinah®	150	300	–	–
Rimactazid®	150	300	–	–
Tisobrif®*	300	600	–	–
Rifater®	50	120	300	–
Rimcure®	75	150	400	–
Rimstar®	75	150	400	275

**Asocia piridoxina 50 mg.*

mentalmente en niños muy inmunodeprimidos, no se trata de un fracaso del tratamiento antituberculoso y suele ser autolimitado, requiriendo un seguimiento estrecho.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS

Los niños que presentan resistencia a fármacos suelen ser resistencias primarias, por la transmisión de bacilos resistentes desde el caso fuente. Hay que pensar en que pueda existir resistencia a algún fármaco cuando el caso índice tiene una TB crónica, ha recidivado, es un mal colaborador o procede de países con altas tasas de resistencias. La **multirresistencia (MDR-TB)** es aquella resistente al menos a isoniacida y rifampicina. Supone un problema terapéutico de gran complejidad al tener que utilizar fármacos de segunda línea con menos eficacia y durante más tiempo, aumentando la posibilidad de efectos secundarios. En todos los casos se realizará pauta diaria (no intermitente) y si es posible directamente observada. Se recomienda una duración de 18-24 meses de tratamiento utilizando en la fase inicial al menos 3 fármacos sensibles, preferentemente bactericidas. En la tabla 4 se desarrollan los principios fundalmentales en el tratamiento de la tuberculosis resistente[57]. Es importante no añadir nunca un solo fármaco a un tratamiento fallido ya que se desarrollaría también la resistencia a éste. La elección de los agentes adecuados es difícil en la edad pediátrica al no existir estudios que valoren la eficacia y toxicidad a largo plazo[58,59]. Cuando son sensibles, deben utilizarse la pirazinamida, el etambutol y la estreptomicina. Los fármacos se administran a las dosis del dintel superior aconsejado, excepto el etambutol, que debe ser pautado a la misma dosis que en la TB-sensible a

TABLA 4. Principios generales del tramiento de la tuberculosis resistente a fármacos.

- Involucrar a un experto en el manejo de tuberculosis infantil resistente a fármacos.
- Nunca añadir un solo fármaco a un regimen fallido.
- Si no hay un aislamiento en el niño para estudio de sensibilidad, tratarlo de acuerdo con el patrón de su fuente de contagio (considerando su historial de tratamiento) o del patrón prevalente en la región.
- Usar al menos 4 fármacos que son efectivos con certeza. Si son sensibles deben incluirse un aminoglucósido inyectable y una fluoroquinolona.
- Usar tratamiento diario (no intermitente) y directamente observado.
- Reforzar en cada vista de seguimiento la importancia del cumplimiento y de completar el tratamiento. Avisar sobre los posibles efectos secundarios.
- El seguimiento es esencial, y debe incluir control clínico (incluyendo crecimiento y desarrollo), radiológico y bacteriológico (si el cultivo fue positivo inicialmente en el niño) y la monitorización de posibles efectos secundarios, al menos mensualmente.
- La duración del tratamiento depende de la extensión y contexto de la enfermedad, pero en la mayoría de los casos debe ser de 12-18 meses (desde el primer cultivo negativo si está disponible).

TABLA 5. Regímenes aconsejados para el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos.

	Fase inicial		Fase de mantenimiento		
Resistencia a	**Drogas**	**Duración mínima**	**Drogas**	**Duración mínima**	**Duración total**
Isoniacida	RMP+PZ+EMB	2	RMP+EMB	10	12
Rifampicina	INH+EMB+PZ	2	INH+EMB	10	12-15
Etambutol	INH+RMP+PZ	2	INH+RMP	4	6
Isoniacida + Etambutol	RMP+PZ+Fluoroquinolona +Aminoglucósido o Capreomicina o Etionamida	3-6	RMP+PZ+ Fluoroquinolona	6*	18*
Isoniacida + Rifampicina	PZ+EMB+Fluoroquinolona +Aminoglucósido o Capreomicina o PAS	3-6	PZ+EMB+ Fluroquinolona o PAS		18*
Isoniacida + Rifampicina + Etambutol	PZ+Fluroquinolona +Aminoglucósido o Capreomicina +1 ó 2 drogas más (Etionamida o PAS)	3-6	PZ+Fluoroquinolona+ Etionamida o PAS		VIH (-) y no cavitados: 18 meses VIH (+) o cavitados: 24 meses
Isoniacida+ Rifampicina+ Piracinamida	EMB+Fluoroquinolona +Aminoglucósido o Capreomicina +1 ó 2 drogas más (Etionamida o PAS)	3-6	EMB+Fluoroquinolona+ Etionamida o PAS		Id.
Isoniacida+ Rifampicina+ Piracinamida+ Etambutol	Fluoroquinolonas +Aminoglucósido o Capreomicina +1-3 drogas más de segunda línea	3-6	Fluoroquinolona+ 2 ó 3 drogas más de segunda línea (Etionamida o PAS)		Id.

**Tras negativización del esputo.*

fármacos. Las quinolonas se han utilizado en niños con TB de forma prolongada sin efectos secundarios importantes (musculoesqueléticos leves y transitorios)[60] y se han convertido en un pilar fundamental en el tratamiento de la TB multirresistente. Las nuevas quinolonas, como moxifloxacino y levofloxacino, son prometedoras al tener mayor actividad bactericida, aunque su experiencia en niños es limitada. Otros fármacos de segunda línea son cicloserina, etionamida (o protionamida), ácido paraaminosalicílico (PAS), clofacimina, claritromicina, tiocetazona o amoxicilina-clavulánico. El linezolid es un nuevo fármaco con acción bactericida demostrada *in vitro* y que se está comenzando a utilizar en adultos pero hay poca experiencia en niños. En la Tabla 5 se muestran las pautas recomendadas para el tratamiento de la TB-resistente.

Se han comunicado casos de **tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB)**, con resistencia a isoniacida, rifampicina, alguna fluoroquinolona y una de las tres drogas inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina, amikacina). Estos pacientes son extraordinariamente difíciles de tratar y se han comunicado hasta en el 2% de las cepas aisladas entre 2000 y 2004 en Estados Unidos, Letonia y Korea del Sur[61].

VACUNACIÓN

El informe de la OMS sobre la vacunación con el BCG del año 2004 recomienda que la vacuna BCG debe ser utilizada de forma sistemática en todos los niños en los países de alta incidencia (tasa de TB igual o superior a 100 por 100.000)[62]. Los países de baja endemia pueden eligir la vacunación con BCG a los recién nacidos o a los niños más mayores que sean tuberculina negativos y que se encuentren en grupos de alto riesgo, cuando no se pueda realizar ninguna otra estrategia de prevención. En España no está, por tanto, indicado instaurar una vacunación BCG sistemática y en grupos de riesgos se prefieren medidas más activas, como son la búsqueda de casos y el tratamiento supervisado. España ha integrado las estrategias de control y eliminación de la TB dentro de los programas autonómicos y ha actualizado el "Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España"

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson LJ,Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8: 636–47.
2. Marais BJ, Obihara CC,Warren RM, et al. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9: 1305-13.
3. Eamramnd P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5: 594-603.
4. The global plan to Stop TB 2011-2015. Disponible en www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf
5. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report of tuberculoses notified in 2005. March 2007.
6. Informe sobre la situación de la tuberculosis. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. España, 2007. 2009.
7. Wallgren A. Primary pulmonary tuberculosis in childhood. Am J Dis Child. 1935; 49: 1105-36.
8. Gedde-Dahl T. Tuberculous infection in the light of tuberculin matriculation. Am J Hygiene. 1952; 56: 139-214.
9. Davies PDB. The natural history of tuberculosis in children. A study of child contacts in the Brompton Hospital Child Contact Clinic from 1930 to 1952. Tubercle. 1961; 42: 1-40.
10. Bentley FJ, Grzybowski S, Benjamin B. Tuberculosis in childhood and adolescence. The National Association for Prevention of Tuberculosis. London, England: Warlow and Sons Ltd; 1954. p. 1-213 y 238-53.
11. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8: 392-402.
12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. A proposed radiologic classification of childhood intrathoracic tuberculosis. Pediatr Radiol. 2004; 34: 886-94.
13. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1078-90.
14. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, et al. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. Ann Trop Paediatr. 2005; 25: 79-86.
15. Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. Pediatr Infect Dis J. 1992; 10: 832-36.
16. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 114: 1175-201.
17. Cruz AT, Geltermeyer AM, Starke JR, et al. Comparing the tuberculin skin test and T-SOT.TB blood test in children. Pediatrics 2011; 127: e31-8.
18. Detjen AK, Keils T, Roll S, et al. Interferon-γ release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. Clin Infec Dis. 2007; 45: 322-28.
19. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, et al. Performance of comercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics. 2009; 123: e419-24.
20. Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in gastric aspirates collected from children. Hospitalization is not necessary. Pediatrics. 1998; 102: 40-1.
21. Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, et al. The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. Clin Infect Dis. 2006; 42: e69-71.
22. Ruiz-Jiménez M, Navarro-Legarda G, Baquero-Artigao F. Utilidad del esputo inducido en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar infantil. An Pediatr Contin. 2009; 7: 89-92.
23. Hatherill M, Hawkridge T, Zar H, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? Arch Dis Child. 2009; 94: 195-201.
24. Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. Rentabilidad de la baciloscopia y el cultivo en muestras de jugo gástrico para el diagnóstico de la tuberculosis. An Esp Pediatr. 2000; 53: 405-11.
25. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, et al. Tuberculous pleural effusion in children. Chest. 1999; 115: 26-30.
26. Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. Pediatr Pulmonol. 1999; 28: 344-51.
27. Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. Comparison of Amplicor, in-house PCR and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children. Clin Infect Dis. 2001; 32: 17-22.
28. Portillo-Gómez L, Murillo-Neri MV, Gaitan-Mesa J, et al. Nested polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical

tuberculous lymphadenitis in Mexican children. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12: 1313-9.

29. Gómez-Pastrana D. Tuberculosis in children. Is PCR the diagnostic solution? Clin Microbiol Infect. 2002; 9: 541-4.
30. Van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J Clin Microbiol. 1993; 31: 406-9.
31. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. J Clin Microbiol. 1999; 37: 748-52.
32. Marin M, García de Viedma D, Ruiz-Serrano MJ, et al. Rapid direct detection of multiple rifampin and isoniazid resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis in respiratory samples by real-time PCR. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 4293-300.
33. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childrenadmitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2011; 11: 819-24.
34. Gómez-Pastrana D. Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. An Pediatr (Barc). 2007; 66 (Supl 2): 45-51.
35. Marais BJ. Tuberculosis in children. Pediatr Pulmunol. 2008; 43: 322-9.
36. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, et al. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005; 90; 1153-6.
37. Bosch-Marcet J, Serres-Creixams X, Zuasnabar-Cotro A, et al. Comparison of ultrasound with plain radiography and CT for the detection of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. Pediatr Radiol. 2004; 34: 895-900.
38. Moon WK, Im JG, Yu IK, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: MR imaging appearance with clinicopathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 1996; 166: 21-5.
39. Kim WS, Moon WK, Kim IO, et al. Pulmonary tuberculosis in children. Evaluation with CT. AJR Am J Roentgenol. 1997; 168: 1005-9.
40. Moreno-Pérez D, Andrés A, Altet N, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). An Esp Pediatr (Barc). 2010; 73: 143.e1–143.e14
41. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. Arch Dis Child. 1993; 69: 430-2.
42. Gómez-Pastrana D, Caro P, Torronteras R, et al. Tomografía computarizada y reacción en cadena de la polimerasa en la infección tuberculosa de la infancia. Arch Bronconeumol. 1996; 32: 500-4.
43. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2: CD001363.
44. Gómez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. ¿Debe realizarse una tomografía computarizada torácica a los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente? An Pediatr (Barc). 2007; 67: 585-93.
45. De Blic J, Azevedo I, Burren CP, et al. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. Chest. 1991; 100: 688-92.
46. Ledesma JM, Pérez E, Fernández V, et al. Valoración endoscópica de la tuberculosis endobronquial infantil. Arch Bronconeumol. 1996; 32: 183-6.
47. Cakir E, Uyan ZS, Oktem S, et al. Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow up of childhood endobronchial tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27: 783-7.
48. De Blic J. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. Pediatr Pulmonol. 1999; suppl 11: 24-5.
49. Petrovic S. Diagnostic value of certain methods for isolation of Mycobacterium tuberculosis in children with suspected pulmonary tuberculosis. Med Pregl. 2005; 58: 231-5.
50. Chan S, Abadco DL, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 1994; 13: 506-9.
51. Singh M, Moosa NVA, Kumar L, et al. Role of Gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Indian Pediatr. 2000; 37: 947-51.
52. Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, et al. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. Arch Dis Child. 2010; 95: 600-2
53. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering LK, ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 678-98
54. Grupo de Trabajo de expertos en tuberculosis, Grupo de Trabajo de Salud Pública para la prevención y control de la tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
55. Donald PR, Maher D, Maritz JS, et al. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. Int J Tuberc Lung Dis. 2006; 10: 1318-30.
56. Baquero-Artigao F. Tratamiento de la tuberculosis. An Pediatr (Barc). 2007; 66(supl 2): 52-62.
57. Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, et al. Drug resistant tuberculosis. Pediatric Guideline. Pediatr Infect Dis J. 2011; 30: 501-5.
58. Smith KC, Seaworth BJ. Drug-resistant tuberculosis: controversies and challenges in pediatrics. Expert Rev Anti Infect Ther. 2005; 3: 995-1010.
59. Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, et al. Community-Based Therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. Pediatrics. 2006; 117: 2022-9.
60. Chalumeau M, Tonnelier S, D´Athis P, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. Pediatrics. 2003; 111: 714-9.
61. Centres for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second line drugs worldwide, 2000-2004. MMWR. 2006; 55: 301-5.
62. WHO. BCG vaccine. Weekly Epidemiol Record. 2004; 79/4: 25-40.

Asma en el preescolar

A. Escribano Montaner, S. Castillo Corullón

Unidad de Neumología Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

RESUMEN

El asma es una enfermedad difícil de diagnosticar en el lactante y preescolar, ya que a esa edad sus manifestaciones clínicas, tos sibilancias, taquipnea pueden dase también en otros procesos y no se cuenta con marcadores objetivos que permitan diferenciarlos. Se hace, por tanto, necesario valorar la respuesta al tratamiento broncodilatador y/o antiinflamatorio y, si no es efectivo, derivar al niño a neumología y plantear un diagnóstico diferencial con otras enfermedades "sibilantes". La catalogación del niño en un determinado fenotipo puede servir de ayuda, aunque los fenotipos no son excluyentes entre sí y se definen mejor retrospectivamente; por eso, otra opción es la clasificación evolutiva de las sibilancias, como virales episódicas o a múltiples estímulos, con un pronóstico y tratamiento distintos. La aplicación de índices predictivos de asma (IPA) permite diferenciar a los probables asmáticos y plantear tratamientos más selectivos. El inhalador presurizado aplicado con cámara pequeña con mascarilla facial es el método de elección para la administración de fármacos. Montelukast es el fármaco de elección para las sibilancias inducidas por virus y los corticoides inhalados, a dosis bajas, la opción terapéutica en los niños con sibilancias recurrentes a múltiples estímulos con IPA positivo.

Palabras clave: Asma; Lactante; Preescolar; Sibilancias; Fenotipos; Índice predictivo; Diagnóstico; Tratamiento.

ABSTRACT

Asthma is a difficult disease to diagnose in infants and preschool because, at that age, their clinical manifestations (cough, wheezing, tachypnea), may also occur in other processes, and there is no objective markers that allow them apart. It is therefore necessary to assess response to treatment, bronchodilators and/or anti-inflammatory, and if not effective, refer the child to pediatric pulmonology and raise a differential diagnosis with other diseases "wheezing". The cataloging of the child in a particular phenotype may be helpful, although the phenotypes are not mutually exclusive and are best defined retrospectively; so, another option is the evolutionary classification of wheezing, as episodic viral or multiple stimuli, with a different prognosis and treatment. Application of asthma predictive index (API) differentiating the probable asthmatics and raise more selective treatments. The MDI applied with a small camera with face mask is the method of choice for drug delivery. Montelukast is the drug of choice for virus-induced wheezing and inhaled corticosteroids at low doses, the therapeutic option in children with recurrent wheezing to multiple stimuli with positive API.

Key words: Asthma; Infant; Preschool wheezing phenotypes; Predictive index; Diagnosis; Treatment.

INTRODUCCIÓN

Las sibilancias son uno de los signos o síntomas más comunes de la enfermedad respiratoria en el niño. Se producen en las vías áreas de cualquier tamaño, tanto intra como extratorácicas cuando están estrechadas, casi a punto de cierre, por la oscilación y turbulencia del flujo de aire en su interior, según la ley de Poissuelle.

Estudios epidemiológicos han mostrado que entre el 10 y 15% de los lactantes y hasta el 25% de los menores de 5 años las presentan. Esto se explica porque las vías aéreas de los niños de esta edad tienen un radio mucho más pequeño y son de menor longitud que las del niño mayor o del adulto.

Dado que la sibilancia es un signo patognomónico del asma, muchos de los lactantes que las presentan de forma

Correspondencia: Dra. Amparo Escribano Montaner. Unidad de Neumología Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avenida Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
E-mail: aescribano@separ.es
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 104-113

recurrente podrían ser asmáticos, independientemente de la edad de comienzo, evidencia o no de enfermedad atópica, factores precipitantes o frecuencia de los episodios. Sin embargo, una amplia variedad de procesos pueden provocar también estrechamiento de las vías aéreas y manifestarse de este modo. Por ello, y tal como expresaba hace más de 100 años Chevalier Jackson en su famosa frase "todo lo que pita no es asma", en la evaluación inicial de un lactante sibilador se debería incluir, junto al asma, una serie de diagnósticos alternativos, y realizar un ensayo terapéutico con broncodilatadores.

Por otra parte, es importante dilucidar qué es lo que los padres oyen realmente, ya que puede no haber concordancia en la interpretación de este signo, entre los padres y el médico[1]. En la literatura anglosajona por ejemplo, el término *wheezing*, que hace referencia a estas manifestaciones, es usado muchas veces para describir síntomas tan variados como la respiración ruidosa, el ronquido, la congestión, los ruidos de gorgoteo o de moco, y el estridor.

¿QUÉ ENFERMEDADES SE DEBERÍAN INVESTIGAR?

El diagnóstico diferencial debe incluir una variedad de procesos congénitos y adquiridos que se recogen en la mayor parte de las guías de diagnóstico y tratamiento del asma, siendo los más comunes la fibrosis quística (FQ), la broncodisplasia pulmonar (si existen antecedentes de prematuridad o patología respiratoria connatal), el reflujo gastroesofágico y, siempre, a cualquier edad, una posible aspiración de cuerpo extraño. La historia y exploración clínica, los exámenes complementarios y la respuesta al tratamiento puede ayudarnos a establecer su origen[2]. Las Tablas 1 y 2, tomadas del Consenso Español sobre tratamiento del asma en Pediatría[3], recogen las enfermedades que más frecuentemente cursan con sibilancias y sus características diferenciales.

Una cuidadosa **historia** debería indagar sobre todos los factores de riesgo de sibilancias persistentes, incluyendo tabaquismo materno, prácticas alimenticias, historia ambiental y antecedentes familiares de tuberculosis, asma o FQ[4], así como sobre sus características: edad del inicio, forma de comienzo (agudo o gradual) y evolución[2]. En general, *las sibilancias agudas* son propias de infección u obstrucción mecánica, mientras que las crónicas o recurrentes pueden ser causadas por anomalías congénitas, cardiopatías, síndromes aspirativos, alteración de las defensas inmunológicas o enfermedad pulmonar subyacente. Las *sibilancias persistentes* de inicio precoz, sugieren una anomalía congénita o estructural (malacias, compresiones vasculares...), mientras que las de carácter paroxístico o intermitente son el hallazgo característico del asma. Las sibilancias persistentes de inicio brusco, más si suceden en niños que comienzan a dar sus primeros pasos, son compatibles con aspiración de cuerpo extraño, mientras que un comienzo lento y progresivo puede ser expresión de una compresión bronquial extraluminal, por crecimiento de una masa o de un nódulo linfático. Por último, las sibilancias asociadas con la alimentación, o con vómitos, sugieren RGE o trastornos de la deglución, complicados con aspiración.

TABLA 1. Procesos más frecuentes distintos del asma que pueden presentarse con sibilancias en el niño[3].

Recién nacidos y lactantes muy pequeños (0-3 meses)
– Displasia broncopulmonar
– Anomalías congénitas de la región latíngea (laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomatosis laríngea, quistes, tumores)
– Anomalías congénitas de la tráquea y vías aéreas de mayor calibre (traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial, fístula traqueoesofágica)
– Anillos vasculares o membranas laríngeas
Lactantes mayores (3-12 meses)
– Croup
– Reflujo gasgtroesofágico/aspiración
– Fibrosis quística
– Anomalías cardíacas
Niños mayores de 1 año
– Aspiración de cuerpo extraño
– Discinesia ciliar primaria
– Bronquiolitis obliterante
– Anomalías congénitas del pulmón y de las vías aéreas
– Disfunción de cuerdas vocales (adolescentes)
Todas las patologías son posibles a cualquier edad.

En la **exploración clínica,** la presencia de tiraje supraesternal con mínimas retracciones inter y subcostales sugerirían una obstrucción de la vía aérea superior o un anillo vascular. Una disminución de la entrada del aire en un hemitórax, o en una zona concreta del pulmón, podría ser compatible con aspiración de cuerpo extraño. La existencia de dedos en palillo de tambor, otitis o sinusitis recurrentes, la tos húmeda o productiva persistente, o la falta de medro, serían propios de una enfermedad pulmonar crónica supurativa, como la fibrosis quística, bronquiectasias, síndrome de discinesia ciliar o inmunodeficiencia.

Cualquiera de estas etiologías para ser confirmada requiere la realización de exploraciones complementarias específicas, que habitualmente se practican en Unidades especializadas de Neumología Infantil. Previamente, la realización de una radiografía de tórax es una exploración sencilla y una de las más útiles[2].

El lactante con obstrucción de las vías aéreas inferiores, que responde al tratamiento antiinflamatorio y a los broncodilatadores, puede ser catalogado de asmático. La ausencia de respuesta obligaría a valorar la posible existencia de otras

TABLA 2. Características diferenciales entre las sibilancias recurrentes-asma y otros diagnósticos[3].

	Sibilancias recurrentes-asma	Otros diagnósticos
Historia		
Edad de comienzo	Lactante-preescolar	Cualquier edad o al nacer (precoz)
Patrón de crisis	Episódicas	Síntomas continuos
Relación con ingesta	No relacionado	Posible
Crecimiento y desarrollo	Normal	Falta de medro
Antecedentes personales de atopia	Posible	No relacionado
Antecedentes familiares de atopia	Posible	No relacionado
Respuesta a AA-β_2-AC o GCI	Posible	No respuesta
Examen físico		
Desnutrición/fallo de medro	No	Posible
Otitis/sinusitis de repetición	No	Posible
Deformidad de tórax	No	Posible
Sibilancias	Generalizadas	Posiblemente localizadas
Ruidos respiratorios disminuidos	Generalizados	Posiblemente localizados
Auscultación cardíaca	Normal	Normal/patológica
Radiografía de tórax	Normal, atrapamiento aéreo generalizado, sin infiltrados	Posible atrapamiento aéreo localizado, infiltrados extensos, anomalías en la silueta cardíaca, etc.

AA-β2-AC: agonista β_2-adrenérgico de corta duración; GCI: glucocorticoide inhalado..

enfermedades "sibilantes"[4]. En ellas suele ser más frecuente la disnea; los intervalos libres de síntomas son más cortos o inexistentes; las sibilancias no se asocian solo con infecciones virales y los niños presentan, a menudo, otros problemas concomitantes[5] (Tabla 2).

¿QUÉ FACTORES ABOGARÍAN A FAVOR DE ASMA? ¿TODOS LOS NIÑOS CON SIBILANCIAS, SIN PATOLOGÍA SUBYACENTE, SON IGUALES?

En los niños pequeños, la palabra "asma" se utiliza a menudo para definir la relativamente homogénea sintomatología de la enfermedad broncoobstructiva, caracterizada por síntomas recurrentes de sibilancias, tos y respiración jadeante. La mayoría de estos síntomas se inician tras una infección vírica, fundamentalmente por virus respiratorio sincitial, aunque determinados factores, como el ambiente tabáquico, pueden favorecerlos. Sin embargo, mientras muchos niños dejarán de presentar estos síntomas en la primera o segunda infancia, un pequeño porcentaje los mantendrá hasta la pubertad, e incluso edad adulta. En función de este comportamiento y de otras características diferenciales, en la primera infancia se definen tres grupos distintos de niños "sibiladores", conocidos como "**fenotipos sibilantes**"[6] (Fig. 1):

- Sibiladores precoces transitorios.
- Sibiladores no atópicos o sibilancias virales.
- Sibiladores persistentes/asmáticos mediados por IgE.

Cada uno de ellos representa una entidad diferente, con su propia etiología, respuesta al tratamiento y pronóstico[5], pero ninguno es excluyente entre sí y, generalmente, son difíciles de identificar *a priori*.

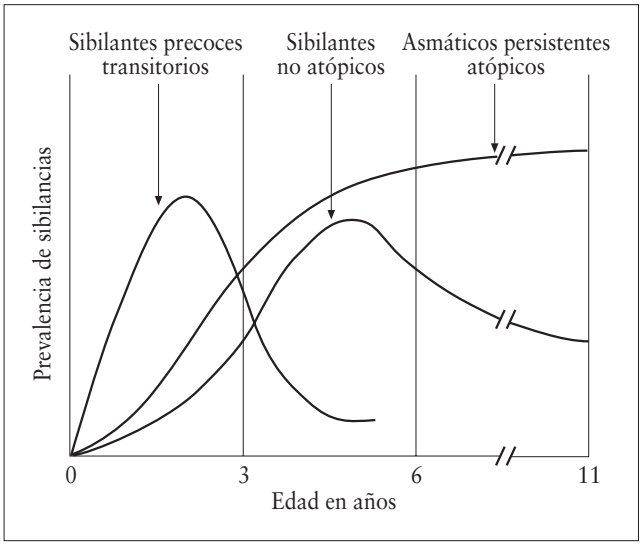

FIGURA 1. Pico cronológico de prevalencia de los tres fenotipos de sibilancias en la infancia.

El grupo de **sibiladores precoces transitorios** representa alrededor del 20% de los niños incluidos en la cohorte de Tucson[6]. Se caracteriza por un inicio precoz de las sibilancias, durante el primer año de vida, y su cese alrededor de los 3 años[7], independientemente del tratamiento que se maneje[8]. El factor primario de riesgo es la existencia

de una función pulmonar reducida al nacimiento[6], que se mantiene así a los 6 años de edad, mejora un poco a los 11 años, pero que sigue siendo significativamente inferior a la de los controles sanos, a los 18[8]. Otros factores predisponentes incluyen la prematuridad, el sexo masculino, el contacto con hermanos y otros niños en la guardería, el tabaquismo durante el embarazo y la exposición postnatal al humo del tabaco[6].

Los **sibiladores no atópicos** (o "sibilancias virales") recogen el 40% de los niños que continuarán presentando sibilancias después de los 3 años de vida. Este grupo se caracteriza por tener una función pulmonar normal, que se mantiene hasta los 18 años, aunque con hiperrespuesta bronquial (HRB) a la metacolina. Presentan episodios de obstrucción bronquial recurrente relacionados con infecciones víricas. El origen de las sibilancias no está claro, aunque pueden jugar un papel factores tales como una respuesta específica o exagerada del sistema inmune, o alteraciones histológicas o funcionales de las vías aéreas[5]. Sus manifestaciones suelen ser menos graves, menos persistentes y menos prevalentes que las de los sibiladores atópicos.

Los niños con **sibilancias persistentes "atópicas**" son los que pueden desarrollar asma en la infancia tardía. Suelen presentar el primer episodio de sibilancias tras el primer año de vida y pueden sufrir crisis con intervalos asintomáticos, o síntomas broncoobstructivos frecuentes que empeoran por la noche; tienen una IgE elevada y eosinofilia en sangre, y una historia familiar de asma. Al nacimiento, la función pulmonar es normal pero, si no se tratan, desarrollan un patrón obstructivo en los primeros 6 años de vida, que se prolonga hasta los 18 años y no se recupera en la vida adulta[8]. Además, suelen responder favorablemente a broncodilatadores y corticoesteroides[8].

Se sabe que cerca del 80% de los asmáticos persistentes inician su enfermedad muy temprano, generalmente antes de los 6 años[6], pero después de los 18 meses de edad[9], y que los mayores factores asociados a este grupo son la atopia y la HRB[6]; por eso, la influencia ambiental en la iniciación de las sibilancias atópicas o en la modificación de otros fenotipos sibilantes va a tener su mayor peso e importancia durante los primeros años de vida[9] y, por eso, es esencial tratar de identificar precozmente a los niños que desarrollarán asma para iniciar un tratamiento precoz que evite el deterioro de su función pulmonar y controle la morbilidad y recaídas de la enfermedad durante la niñez y adolescencia[10].

En cualquier caso, dada la dificultad para adscribir en la práctica clínica, a los preescolares sibiladores a un fenotipo concreto, y a la falta de guías basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de estos niños, la ERS (Sociedad Respiratoria Europea) constituyó en el 2006 un grupo de trabajo (*Task Force*) con el fin de desarrollar una Guía, que tratase de resolver estos problemas[11,12]. En ella plantean un diagnóstico clínico, basado en los síntomas, evitando utilizar a esta edad el término "asma", dado que la inflamación bronquial que caracteriza el asma del niño mayor y del adulto ha sido poco estudiada en la edad preescolar, pudiendo incluso estar ausente. Proponen definir a estos niños de acuerdo a su evolución, distinguiendo las **sibilancias virales episódicas** que serían las que cursan con episodios intermitentes, a menudo asociados a resfriados virales, y con intercrisis normales; y las **sibilancias a múltiples estímulos,** que serían las que presentan discretas exacerbaciones, pero también síntomas entre estos episodios.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Se desconoce el mejor modo de discriminar el fenotipo de un niño sibilante, ya que no existen marcadores objetivos que los identifique cuando el lactante inicia su sintomatología. En los grupos descritos en la *Task Force*, van a ser los síntomas y su evolución los que los definan.

En los niños mayores y adultos, la valoración de la HRB, de la inflamación de la vía aérea (mediante la medición del óxido nítrico exhalado –ONE–) y de la función pulmonar, se utilizan para confirmar el diagnóstico de asma. El ONE promete ser un marcador precoz de los distintos tipos de sibilancias[13,14], y probablemente también la determinación de marcadores infamatorios en el CAE (concentrado de aire exhalado)[15,16], ambos capaces de valorar la respuesta al tratamiento corticoideo y al montelukast, aunque su papel en los niños de corta edad no ha podido ser aún suficientemente evaluado. La función pulmonar puede ser discriminatoria de los distintos fenotipos, pero su medición precisa la colaboración del paciente o la utilización de técnicas sofisticadas que no pueden ser aplicadas de forma rutinaria. En cualquier caso, se precisan más estudios en este grupo de edad.

Un índice clínico, de fácil aplicación en la práctica cotidiana, concebido para identificar a los lactantes con episodios de sibilancias recurrentes que podrían ser futuros asmáticos atópicos, es el **IPA** (**Índice Predictivo de Asma**), que recoge criterios clínicos y de laboratorio[17]. Se consideran IPA positivos los lactantes que presentan más de 3 episodios de sibilancias o crisis de bronquitis obstructivas al año, durante los primeros 3 años de vida, y cumplen un criterio mayor (asma en el padre o madre; o eczema en el niño, ambos con diagnóstico médico), o 2 criterios menores (rinitis alérgica en el niño; sibilancias sin resfriados; o eosinofilia ≥ 4%). Al aplicar este índice en la cohorte de Tucson se llegó a la conclusión de que un lactante sibilante con un IPA positivo tiene un 77% de posibilidades de ser asmático en la edad escolar, mientras que con un IPA negativo en el 68% de los casos, dejará de tener sibilancias cuando alcance la edad escolar.

Estudios recientes han demostrado que la presencia de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y de desarrollo

de enfermedad alérgica respiratoria. Si se asocia a eczema atópico, la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria se eleva al 80%[18]. Por este motivo Guilbert[19], valorando el poder predictivo de la atopia, propuso un **IPA modificado** en el que incorpora, como criterio mayor, la sensibilización alérgica del niño a ≥ 1 aeroalergenos y, como criterio menor, sustituyendo a la existencia de rinitis, la sensibilización alérgica a leche, huevo, o nueces. Un estudio posterior corroboró el valor pronóstico de estos datos al señalar que los lactantes sibiladores con sensibilización y alta exposición precoz a alergenos de interior, tiene un 83% de posibilidades de seguir presentando sibilancias a los 11-13 años de edad[20].

Independientemente de la aplicación del IPA, desde un punto de vista práctico, ante un preescolar con sibilancias se puede seguir el algoritmo diagnóstico propuesto por Boehmer y cols.[21] (Fig. 2), en el que se van considerando distintos diagnósticos alternativos con las exploraciones necesarias para confirmarlos (RX de tórax, cloruros en sudor, estudio de reflujo, fibrobroncoscopia...).

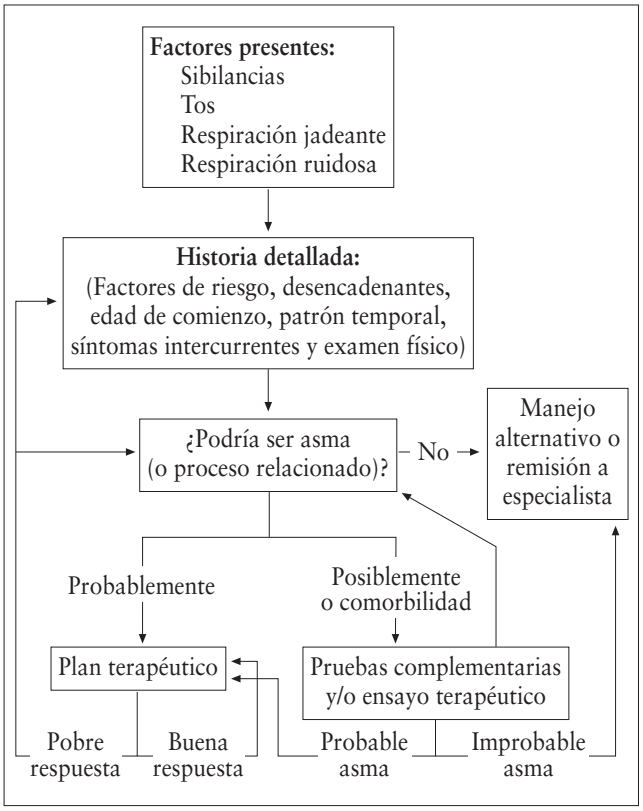

FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico de asma en niños preescolares[18].

TRATAMIENTO DEL PREESCOLAR SIBILANTE

Opciones terapéuticas

La respuesta al tratamiento antiasmático convencional de muchos lactantes con sibilancias es variable, reflejando que no todos los mecanismos implicados en la fisiopatología de estos procesos (broncoespasmo, edema de la mucosa, tapones de moco, geometría y mecánica de las vías aéreas, disminución del retroceso elástico y pérdida de los enlaces entre las vías aéreas, etc.), son sensibles a los fármacos[21]. Según el estudio de Tucson[6], hasta el 80% de los niños que presentan sibilancias durante el primer año de vida dejará de tenerlas a partir de los 3. Lo mismo sucederá en el 60% de los que las presentan el segundo año y en el 30-40% de los que las siguen teniendo en el tercero. Es decir, en la mayor parte de los niños de corta edad, las sibilancias son transitorias y benignas, no precisan medicación antiasmática o no van a responder adecuadamente a la misma[7]. Por ello, una información exhaustiva a los padres sobre esta realidad podría tranquilizarlos, evitando la sobreutilización de medicamentos innecesarios o ineficaces. Sin embargo, en los niños que presentan crisis broncoobstructivas moderadas-graves, un ensayo con broncodilatadores inhalados y corticoesteroides, sistémicos o inhalados, podría estar indicado[7,21]. Una marcada mejoría con este tratamiento o/y un deterioro tras su cese, soporta el diagnóstico de asma[22]. En cualquier caso, la respuesta al tratamiento debe monitorizarse y, si el beneficio no es claro, la medicación debe suspenderse y considerar otros diagnósticos o tratamientos alternativos[3,19-23].

Medidas preventivas

El tabaquismo pasivo prenatal se asocia a un deficiente desarrollo del árbol bronquial, y es el más importante y prevenible factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias transitorias. El tabaquismo pasivo postnatal tiene un efecto negativo sobre cualquier tipo de síntoma respiratorio y constituye uno de los principales factores de riesgo de infecciones de las vías respiratorias altas, bronquiolitis, empeoramiento de los síntomas de asma y disminución de la función pulmonar[24].

Alentar a los padres a dejar de fumar es, a menudo, poco exitoso pero sigue siendo una de las principales medidas a tomar. No hay pruebas de que la disminución a la exposición a alergenos, para evitar la sensibilización atópica, sea efectiva, pero la lactancia natural parece reducir el desarrollo de asma y eczema, especialmente en niños de alto riesgo[25].

¿QUIÉNES DEBERÍAN RECIBIR TRATAMIENTO DE BASE?

El tratamiento de base, o de mantenimiento, se recomienda para reducir el riesgo de exacerbaciones en aquellos lactantes o preescolares, **con un IPA +,** que hayan presentado ≥ 4 episodios de sibilancias en el año anterior, de más de un día de duración y que alteren el sueño[23]. Con el fin de reducir el posible daño pulmonar, debería considerarse también en aquellos que requieran tratamiento sintomático >2 días por semana, durante >4 semanas, y en los que tengan >2 exacerbaciones que requieran corticoides sistémicos en un

TABLA 3. Tratamiento inicial de mantenimiento en el niño menor de 3 años[3].

Gravedad del asma		Control de base de la enfermedad		Alivio síntomas
		Elección	**Alternativa**	
Episódica ocasional		No precisa	No precisa	AA-β_2-AC a demanda
Episódica frecuente	IPA –	Habitualmente no precisa	Valorar respuesta: – ARLT – GCI dosis bajas	
	IPA+	GCI dosis bajas	ARLT	
Persistente moderada *Antes dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento*		GCI dosis medias	GCI dosis bajas + ARLT	
		Valorar respuesta a los 3 meses. Retirar si no hay respuesta y si no existen factores de riesgo		
Persistente grave		GCI dosis altas *Se puede considerar una o varias:* – Añadir ARLT – Añadir AA-β_2-AL – Añadir GC orales		

periodo de 6 meses[23]. Los niños con sibilancias episódicas virales no suelen necesitar tratamiento de base.

En el momento actual, solo el consenso español[3] y dos Guías, la española[26] y la suiza[27], contemplan el tratamiento de los niños menores de 3 años de edad teniendo en cuenta la clasificación de sus fenotipos, o el IPA. La Task Force diferencia el tratamiento a elegir según se trate de sibilancias virales o sibilancias a múltiples estímulos[11,12].

Fármacos recomendados

Corticoides inhalados

La eficacia de los corticoides inhalados (CI) en lactantes y niños pequeños con sibilancias crónicas o recurrentes es dispar. Los estudios llevados a cabo no siempre son concluyentes dada la heterogeneidad de los grupos y el limitado número de pacientes. En general, los efectos beneficiosos se obtienen en los preescolares de mayor edad, en los niños con múltiples factores de riesgo de asma[28] y en los que presentan sibilancias a múltiples estímulos. La presencia de síntomas frecuentes (>3 días/semana), que responden a broncodilatadores, o una historia familiar de asma o atopia, son también indicadores de una buena respuesta. Los peores respondedores suelen ser los menores de dos años, no habiéndose demostrado efectividad en los menores de 1 año[21].

Todas las guías contemplan a los CI como el mejor tratamiento documentado para controlar el asma, y los recomiendan en los niños con un IPA (+), o en las sibilancias a múltiples estímulos, como el tratamiento inicial de elección, a dosis bajas[3,11,12,22,23,26,27]. Se ha demostrado que su introducción precoz, lo más cercanamente posible al diagnóstico del asma, o al inicio de los síntomas, aunque no modifica la historia natural de la enfermedad, logra efectos beneficiosos en su control[29]. Las recomendaciones de la GINA[22] para el manejo de los lactantes o preescolares quedan englobadas dentro de las planteadas para los niños de mayor edad, con pautas escalonadas, ascendentes o descendentes, en función del grado de control[22]. El Consenso español[3] y la GEMA[26] proponen un plan terapéutico específico para los menores de 3 años (Tabla 3)[3], también basado en el grado de control (Fig. 3), que se define por la puntuación obtenida con la aplicación del test CAN (Control del Asma en Niños), que contiene 9 preguntas valoradas de 0 a 4, siendo peor el control cuanto mayor es la puntuación[3]. En la Tabla 4 se especifican las dosis equipotenciales de los dos corticoides habitualmente utilizados por vía inhalada en el niño (budesonida y fluticasona).

Respecto a la **seguridad de los CI**, son numerosos los estudios que la garantizan en los niños mayores; sin embargo, existen pocos trabajos de seguimiento a medio-largo plazo en preescolares. En la recopilación, realizada por Boehmer et al.[21], en ninguno de los ensayos con CI llevados a cabo en niños entre 2-47 meses de vida se observó algún efecto sobre el crecimiento, ni sobre el metabolismo óseo. No obstante, estudios en animales demuestran que los pulmones en desarrollo son sensibles a estos fármacos[30]. Por ello, se hace necesario seleccionar cuidadosamente a los lactantes que podrían beneficiarse de este tratamiento. En estos casos, para minimizar el riesgo de efectos adversos, debe utilizarse siempre la mínima dosis efectiva y limitar la disponibilidad

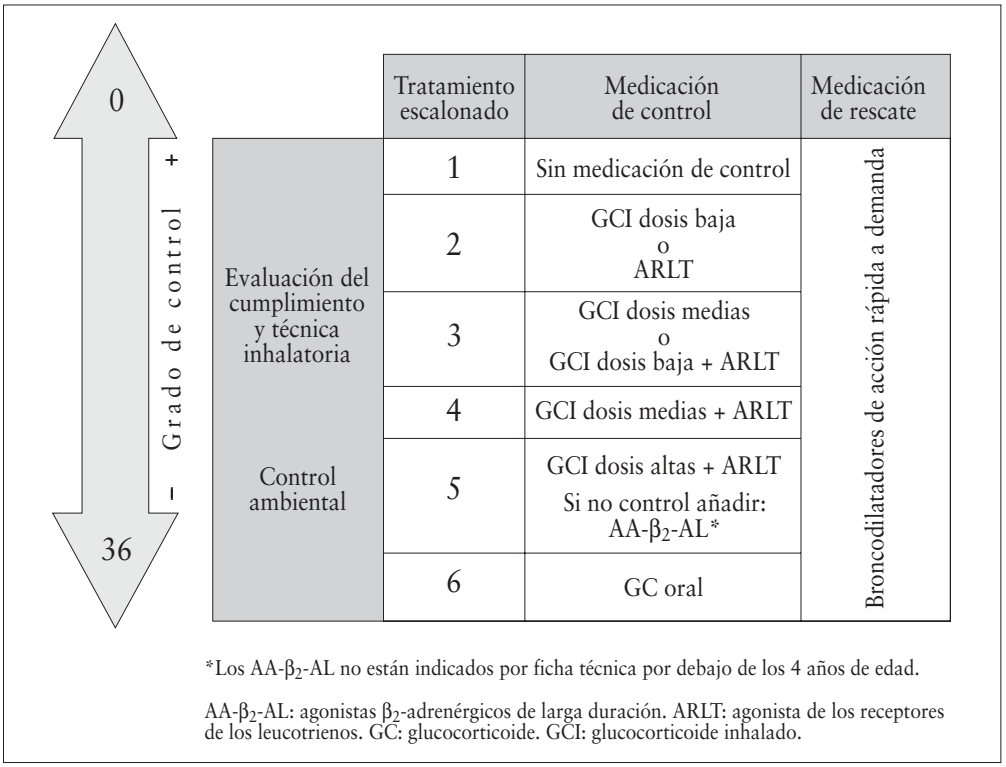

FIGURA 3. Tratamiento escalonado del asma según el grado de control en niños <3 años. Tomado del Consenso español sobre tratamiento del asma en Pediatría[3]

TABLA 4. Dosis equipotenciales de corticoides inhalados (µg/día)*[3].

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesonida	≤ 200	200-400	> 400
Fluticasona	≤ 100	100-250	> 250

**En niños de menos de 40 kg de peso.*

sistémica del fármaco mediante una cuidadosa selección del dispositivo de inhalación y una adecuada técnica inhalatoria.

Corticoides inhalados frente a las sibilancias inducidas por virus

El papel de los CI en el niño pequeño con sibilancias recurrentes secundarias a infecciones víricas es una cuestión sin resolver. Actualmente no existen evidencias a favor de mantener, a medio-largo plazo, dosis bajas de CI para prevenir estos episodios en los lactantes y preescolares[31]. Del mismo modo, el uso de altas dosis de CI al inicio de las infecciones víricas no reduce las hospitalizaciones, ni la necesidad de ciclos orales de corticoides, aunque logran un modesto efecto beneficioso sobre la gravedad de los síntomas[32].

En los lactantes con sibilancias post-bronquiolitis, la utilidad de los corticoides inhalados también es dudosa. No está demostrado, según la última revisión Cochrane, que su uso durante o tras la bronquiolitis aguda por VRS prevenga el desarrollo de las sibilancias postbronquiolitis[33-35].

Fármacos alternativos

Cromonas/teofilinas

No existen estudios con nedocromil en niños preescolares, pero sí dos revisiones sistemáticas Cochrane en niños asmáticos, en el 2008[36] sobre el papel del cromoglicato disódico como terapia de mantenimiento, y en el 2006[37] sobre el efecto de las xantinas por vía oral. Ambas concluyen que no existe suficiente evidencia sobre sus beneficios en este grupo de edad.

Antagonistas de los leucotrienos (ALT)

Montelukast es el único ALT aprobado en niños desde los 6 meses. La gran ventaja de este fármaco es su administración oral y su cómoda posología, pero se desconoce por qué unos pacientes responden muy bien y otros no.

Su eficacia en preescolares es avalada por numerosos estudios. Protege frente a la broncoconstricción inducida por aire frío; es significativamente más eficaz que el placebo, tanto en la reducción de los síntomas y reagudizaciones, como en la necesidad de beta-2 de rescate o corticoides orales[38]. Y, en niños sibiladores menores de 2 años, con factores de riesgo de atopia, tiene un papel antiinflamatorio al reducir los niveles de óxido nítrico exhalado y mejorar la función pulmonar[39]. En este momento las Guías lo contemplan como una alternativa a los CI en el tratamiento inicial del asma persistente, sea cual sea la edad del niño, o como tratamiento asociado a los CI en el asma no controlado[3,22,23,26,40]. La *Task Force* lo propone como tratamiento de elección en

las sibilancias inducidas por virus e indican que puede utilizarse en forma de ciclos intermitentes, introducidos ante los primeros signos de resfriado viral, ya que reducen los signos/síntomas de exacerbación respiratoria[11,12,26]. Sin embargo, en niños asmáticos mayores de 2 años, su eficacia frente a los CI es menor[41,42].

Otro grupo que parecía poder beneficiarse de su utilización es el de los niños con síntomas de hiperreactividad bronquial postbronquiolitis dado que el alto nivel de cisteníl-leucotrienos detectado durante la infección viral podría contribuir a mantener una inflamación bronquial posterior. Aunque los resultados preliminares de un ensayo en el que se instauraban precozmente (a los 7 días del inicio de los síntomas) eran prometedores[43], recientemente este mismo grupo concluye, tras valorar los resultados finales del estudio, que montedlukast no mejora los síntomas respiratorios postbronquiolitis en el niño[44].

Beta-2 de acción prolongada

Aunque tanto formoterol como salmeterol han mostrado efectos broncodilatadores y broncoprotectores duraderos en niños preescolares, se trata de fármacos aún no aprobados para su uso en niños menores de 4 años de edad.

No existe evidencia para el uso de formoterol como tratamiento de rescate en preescolares[45]. Hasta el momento solo existe un trabajo[46] que valora su eficacia y seguridad, en combinación con los CI. Se debería esperar a disponer de más estudios sobre el efecto sinérgico de ambos fármacos en esta edad, para recomendar esta asociación en niños menores de 3 años[3,26].

Medicación para los episodios agudos

Beta-2 agonistas de rescate

Los β_2-agonistas inhalados de acción rápida, o de rescate, salbutamol y terbutalina, son los broncodilatadores disponibles más efectivos para tratar lo episodios agudos de sibilancias. El lactante posee receptores β_2 funcionantes desde el nacimiento, por lo que su estimulación puede producir los mismos efectos que en el niño mayor; a pesar de ello su efectividad, en este grupo de edad, es discutida.

Una revisión Cochrane sobre esta cuestión[47] concluye que no está claro su beneficio en el manejo de las sibilancias recurrentes durante los dos primeros años de vida. Lo que está claro es que la eficacia de los broncodilatadores es mayor en aquellos niños con factores de riesgo para desarrollar asma atópica[48]. En cualquier caso, como el efecto de los β_2-agonistas en un lactante individual o en un preescolar es difícil de predecir, un ensayo con brocodilatadores de rescate, con evaluación del efecto obtenido, estaría justificado.

Estos fármacos son generalmente bien tolerados. Efectos secundarios como el temblor, cefaleas, palpitaciones, agitación, e hipokaliemia solo se aprecian cuando se utilizan altas dosis.

Anticolinérgicos

Se ha sugerido que en los lactantes con clínica broncoobstructiva los anticolinérgicos pueden ser más beneficiosos que los β_2-agonistas, debido al relativamente alto papel de los mecanismos colinérgicos frente a la pobreza de los β_2-receptores en este grupo de edad. Sin embargo, una reciente revisión Cochrane[49] sobre el uso combinado de anticolinérgicos y broncodilatadores inhalados de rescate en el tratamiento inicial de los síntomas broncoobstructivos en niños menores de dos años, fue incapaz de identificar claros beneficios ni en la duración de las hospitalizaciones, ni en la mejoría de la oxigenación aunque algunos pacientes, particularmente los sibiladores recurrentes tratados en casa, referían mejorar. Algunos niños de 0-5 años de edad con hipersecreción mucosa, hiperplasia de las células goblet, o aclaramiento mucociliar inefectivo, podrían beneficiarse de su uso pero, hasta el momento, no parece posible identificarlos.

Cuando se utiliza en el Servicio de Urgencias asociados al salbutamol, en las crisis graves, ha demostrado un efecto broncodilatador aditivo, tanto en los niños mayores, como en los menores de 5 años[50].

Ciclos cortos de corticoides

La utilización de un ciclo corto de corticoides orales puede ser considerada en preescolares con sibilancias agudas, si precisan ingreso en el hospital. Una revisión sistemática[51] sobre su uso, en niños hospitalizados con asma aguda, encuentra que los que reciben este tratamiento tienen 7 veces más posibilidades de alta precoz, y 5 veces menos recaídas en los siguientes 3 meses, que los que no utilizan corticoides. Esto no ocurre, sin embargo, cuando la pauta es iniciada por los padres en el domicilio, en niños con sibilancias intermitentes desencadenadas por virus, por lo que esta estrategia no debe ser recomendada en estos casos[52]. Tampoco existe evidencia para su uso en menores de un año, ni en los pacientes con bronquiolitis[34].

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN. MÉTODOS DE INHALACIÓN

La vía inhalatoria es preferible a la oral o parenteral, ya que minimiza los efectos secundarios sistémicos.

En los lactantes y preescolares, un inhalador presurizado o dispositivo dosis medida (MDI), adaptado a una cámara de inhalación de pequeño volumen con mascarilla facial, es el método de inhalación preferido, frente a la nebulización, debido a su mejor manejo y simplicidad, más efectivo depósito pulmonar, menor riesgo de efectos secundarios y bajo coste. Incluso, en las crisis graves, los β_2- agonistas de rescate, en formato MDI con cámara, consiguen una recuperación más rápida que la vía nebulizada y una reducción de los ingresos del 60%[22,53]. Con el fin de disminuir el depósito nasal, se recomienda, en cuanto sea posible (a partir de los

3-4 años de edad) suprimir la mascarilla y utilizar cámaras con pieza bucal[54].

Las cámaras de plástico, por su carga electrostática, reducen la dosis del MDI, al atraer las partículas del aerosol hacia sus paredes; para evitarlo se pueden lavar con detergente, dejándolas secar sin enjuagar; cargarlas con 5-10 *puffs* de aerosol, que sería la opción más cara; o usar una cámara metálica.

CONCLUSIONES

En resumen y como conclusión:

- La respuesta de los lactantes con sibilancias a los broncodilatadores es variable y poco previsible dada la heterogeneidad de las causas que las provocan.
- Un ensayo con broncodilatadores inhalados y corticosteroides, sistémicos o inhalados, permite evaluar la respuesta. Si el beneficio no es claro, la medicación debe suspenderse y considerar otros diagnósticos o tratamientos alternativos.
- Los preescolares de mayor edad, con síntomas frecuentes que responden a broncodilatadores y con múltiples factores de riesgo de asma, son los que suelen responder mejor a los corticoides inhalados.
- Montelukast es el fármaco de elección para las sibilancias inducidas por virus.
- La vía más adecuada para la administración de fármacos es la inhalatoria.
- El método de inhalación de elección en lactantes y preescolares es el inhalador presurizado adaptado a una cámara de pequeño volumen con mascarilla facial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by «wheeze»?. Arch Dis Child. 2000; 82: 327-32.
2. Weiss LN. The diagnosis of wheezing in children. Am Fam Physician. 2008; 77: 1109-14.
3. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A et al. Consenso Español sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007; 67: 253-73.
4. Eid NS, Morton RL. Rational approach to the wheezy infant. Paediatr Respir Rev. 2004; 5(Suppl A): S77-9.
5. Silverman M. Wheezing disorders in infants and young children. En: Silverman M, ed. Childhood asthma and other wheezing disorders. London: Arnold; 2002. p. 307-32.
6. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995; 332: 133-8.
7. Martinez F. Clinical features of the wheezy infant. En: Martinez F, Godfrey S, eds. Wheezing disorders in the preschool child. New York: Martin Dunitz; 2003. p. 55-72.
8. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 1253-8.
9. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood. Thorax. 2008; 63: 974-80.
10. Castro-Rodríguez JA.¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? Arch Bronconeumol. 2006; 42: 453-6.
11. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. ERS TASK FORCE. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J. 2008; 32: 1096-110.
12. Brand P. New guidelines on recurrent wheeze in preschool children: implications for primary care. Prim Care Respir J. 2008; 17: 243-5.
13. Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 705-9.
14. Sardón Prado O, G. Pérez-Yarza E, Aldasoro Ruiz A, et al. Óxido nítrico exhalado e índice predictivo de asma en menores de dos años. Arch Bronconeumol. 2011; 47: 234-8.
15. Moeller A, Franklin P, Hall GL, et al. Measuring exhaled breath condensates in infants Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 184-7.
16. Van de Kant KD, Klaassen EM, Jöbsis Q, et al. Wheezing in preschool children is associated with increased levels of cytokines/chemokines in exhaled breath condensate. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 669-71.
17. Castro-Rodriguez JA, Holberg CL, Wrigth AL, et al. Clinical Index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 1403-6.
18. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. Pediatr Allergy Immunol. 2000; 11: 162-7.
19. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 1282-7.
20. 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.
21. Boehmer A, Merkus P. Asthma Therapy for Children Under 5 Years of Age. Curr Opin Pulm Med. 2006; 12: 34-41.
22. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J. 2008; 31: 143-78.
23. NAEPP Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication Nº 08-5846. October 2007.
24. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. Arch Dis Child 2003; 88: 1086-90.
25. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr. 2001; 139: 261-6.
26. Guía Española para el Manejo del Asma-2009 (GEMA-2009). Madrid: Ed. Luzan. Available from: http//www.gemasma.com

27. Kuehni CE. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. Swiss Med Wkly. 2005; 135: 95-100.
28. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics. 2009; 123: 519-25.
29. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschoolchildren at high risk for asthma. N Engl J Med. 2006; 354:1985-97.
30. Kovar J, Willet KE, Hislop A, et al. Impact of postnatal glucocorticoids on early lung development. J Appl Physiol. 2005; 98: 881-8.
31. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD001107.
32. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, et al. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. Acta Paediatr. 1999; 88: 42-7.
33. Blom DJ, Ermers M, Bont L, et al. Withdrawn: Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (1): CD004881.
34. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (10): CD004878.
35. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, et al. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. Arch Dis Child. 1999; 80: 343-7.
36. Van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, et al. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4):CD002173.
37. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, et al. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. CochraneDatabase Syst Rev. 2006; CD002885.
38. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics. 2001; 108: E48.
39. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. Eur Respir J. 2005; 25: 289-94.
40. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 323-9.
41. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD002314.
42. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD002314.
43. Bisgaard H. Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 379-83.
44. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study Of Montelukast for the Treatment of Respiratory Symptoms of Post-RSV-Bronchiolitis in Children. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 854-60.
45. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. Cochrane database Syst Rev. 2010; (9): CD008418.
46. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta2-agonist in asthmatic children under age 5. J Asthma. 2004; 41: 575-82.
47. Chavasse R, Seddon P, Bara A, et al. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD002873.
48. Lodrup Carlsen KC, Pettersen M, Carlsen KH. Is bronchodilator response in 2-yr-old children associated with asthma risk factors? Pediatr Allergy Immunol. 2004; 15: 323-30.
49. Everard M, Bara A, Kurian M, et al. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (3): CD001279.
50. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. BMJ. 1998; 317(7164): 971-7.
51. Vuillermin P, Robertson C, South M. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children: a systematic review. J Paediatr Child Health. 2007; 43: 438-42.
52. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. Lancet. 2003; 362: 1433-8.
53. Cates CJ. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, 2002; Issue 2 (CD000052). Oxford: Update Software.
54. Sánchez Jiménez J, Gairi J, Miró X, et al. Tractament inhalatori en el nen. Dispositius i tècniques d'administració en nens menors de 5 anys (I). Pediatr Catalana. 1998; 58: 89-97.

Tos en el niño

M. Ruiz de Valbuena, A. Lamas, M. Muñoz, L. Máiz

Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

La tos en la infancia es un síntoma muy frecuente, siendo uno de los motivos de consulta más comunes en la práctica pediátrica diaria. En la mayoría de casos se debe a infecciones respiratorias banales. Raramente se asocia a problemas graves, pero todo niño con tos persistente durante más de 8 semanas debe ser evaluado, para descartar patologías tales como el asma y la bronquitis bacteriana persistente, entre otras. En cada caso es preciso, si es posible, realizar un tratamiento específico basado en la etiología, por lo que tendremos que hacer todo lo posible para encontrar la causa subyacente. Con un abordaje adecuado podremos llegar a identificar su etiología en el 80% de los casos. Si es así el tratamiento será efectivo en el 90% de ellos. No hay evidencia científica que justifique el empleo de tratamientos sintomáticos que alivien la tos, tales como jarabes antitusígenos; incluso algunos datos sugieren potenciales efectos dañinos. En algunos casos deberemos realizar un tratamiento empírico en base a las características y especificidad de la tos.

Palabras clave: Tos; Asma; Bronquitis bacteriana persistente.

ABSTRACT

The cough in childhood is a very frequent symptom, this being one of the most common reasons for the medical visit in the daily pediatric practice. In most of the cases, it is due to common respiratory infections. It is rarely associated to serious problems, however, any child having a cough persisting for more than 8 weeks should be studied to rule out conditions such as asthma, persistent bacterial bronchitis, among others. It is necessary in every case, if possible, to carry out a specific treatment based on the etiology. Thus, we must do everything possible to find the underlying cause. With an adequate approach, we can identify its etiology in 80% of the cases. If this occurs, treatment will be effective in 90% of them. There is no scientific evidence that justifies the use of symptomatic treatment to relieve the cough, such as cough suppressants. Some data even suggest potential harmful effects. In some cases, it is necessary to perform an empirical treatment based on the characteristics and specificity of the cough.

Key words: Cough; Asthma; Persistent bacterial bronchitis.

INTRODUCCIÓN

La tos es uno de los síntomas y motivos de consulta más frecuentes en la práctica pediátrica diaria. La tos en el niño puede llegar a ser angustiante y tener gran impacto en el sueño del niño, alterar su juego y actividad escolar diaria, repercutiendo en su calidad de vida y en la de otros miembros de la familia. Todo esto puede generar gran ansiedad en los padres llegando a ser uno de los síntomas más "medicalizados". Es muy frecuente entre los padres, el empleo de medicación y remedios antitusivos, incluso antes de ser valorada por un especialista, llevando a un uso inadecuado de los mismos. En un estudio reciente en EEUU, aproximadamente el 10% de los niños había recibido algún tipo de tratamiento antes de la visita al médico. Las revisiones sistemáticas realizadas han demostrado que el placebo es tan efectivo como los antitusivos, antihistamínicos y combinaciones de descongestivos-antihistamínicos, además de los potenciales efectos adversos que pueden ocasionar. La *FDA (Food and Drug Administration*) recomienda no emplearlos en menores de 4 años y la Academia Americana de Pediatría (AAP) en una reciente publicación cuestiona la eficacia y seguridad de estas medicaciones en niños menores de 6 años.

Correspondencia: Dra. Marta Ruiz de Valbuena. Hospital Universitario Ramón y Cajal. S. Neumología Pediátrica. Carretera Colmenar Viejo, km 9,100. 28049 Madrid.
E-mail: marta.ruizdevalbuena@salud.madrid.org
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 114-121

La mayoría de las veces la tos obedece a un problema agudo y la causa es evidente. En la población pediátrica normalmente se asocia a infecciones víricas del tracto respiratorio no complicadas y autolimitadas, que en la mayor parte de casos, se resuelven de manera espontánea; aunque puede ser también síntoma de un gran número de procesos que abarcan el amplio espectro de la patología respiratoria en el niño. Es importante buscar y tratar los signos y/o síntomas específicos que nos indiquen la existencia de una causa subyacente ante un niño con tos. Con un abordaje adecuado podemos llegar a identificar su etiología en el 80% de los casos. Si es así, el tratamiento será efectivo en el 90% de ellos.

El manejo de la tos en el niño debe hacerse de acuerdo con las directrices propias de la edad pediátrica, que difieren de las de los adultos, puesto que los factores etiológicos y los tratamientos no siempre se corresponden. Clásicamente, la etiología de la tos crónica en la infancia se ha extrapolado de los estudios en adultos. Las tres grandes causas de la tos crónica en el adulto: asma, síndrome de la vía aérea superior (SVAS) y reflujo gastroesofágico (RGE) no son necesariamente las causas principales en los niños. Marchant y cols. en un estudio reciente pusieron de manifiesto que estas tres causas suponen menos de un 10% en los niños, ocupando el primer lugar (casi en un 40%) la bronquitis bacteriana persistente y, en segundo lugar, la resolución espontánea. De ahí que se hayan elaborado en los últimos años guías y recomendaciones de las diferentes sociedades para el abordaje de la tos en la población pediátrica diferentes de las de los adultos. Cuando se trate de adolescentes se tendrán que tener en cuenta tanto las condiciones pediátricas como las de los adultos, dado que comparten aspectos comunes.

FISIOLOGÍA. REFLEJO DE LA TOS

La tos es un reflejo protector que forma parte de la fisiología normal del aparato respiratorio, mejorando la función mucociliar y ayudando a eliminar el exceso de secreciones y cuerpos extraños del tracto respiratorio, además de ser un síntoma muy común de las enfermedades respiratorias. Los receptores de la tos se estimulan por irritación química, estimulación táctil y fuerzas mecánicas. Están localizados a lo largo de las vías respiratorias desde la laringe hasta los bronquios segmentarios, sobre todo en carina y bifurcaciones. El reflejo de la tos tiene una vía aferente a través de ramas del nervio vago y laríngeo, hacia el tronco cerebral, teniendo una modulación cortical; y una vía eferente motora incluyendo los músculos respiratorios. La sensibilidad del reflejo de la tos puede ser modulada tanto farmacológicamente como en algunas enfermedades. Se ha demostrado que aumenta su sensibilidad en infecciones virales del tracto respiratorio, en el asma, en el RGE y en el tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECAS).

CLASIFICACIÓN DE LA TOS

1. Tos normal o esperada

Un niño "normal" tose a menudo y se ha descrito en estudios que han realizado medidas objetivas de la frecuencia de la tos. En un estudio con niños sanos en edad escolar sin antecedentes de enfermedad respiratoria en las 4 semanas previas, tosían de media unas 11 veces al día (algunos incluso hasta 34 veces). Algunas veces estos episodios de tos "normal" son prolongados o nocturnos con lo que interrumpen el sueño del niño y desencadenan ansiedad en los padres. La frecuencia y severidad de la tos aumentan durante las infecciones respiratorias de vía altas (IRVAS) ya que aumenta la sensibilidad del reflejo de la tos y comúnmente los niños sufren IRVAS recurrentes, hasta 8-10 episodios al año, sobre todo en los meses de otoño e invierno. Esta recurrencia puede aparentar la presencia de una tos persistente pero normalmente el niño tiene pequeños períodos asintomáticos entre los procesos.

2. Tos anormal

Incluye la tos asociada a patología y enfermedades subyacentes, la asociada a anomalías estructurales de la vía aérea y la tos ineficaz relacionada con debilidad neuromuscular. Se puede clasificar en el niño en función de:

- Duración: aguda, subaguda y crónica.
- Características: en algunos niños las características de la tos son reconocibles y reproducibles, y pueden sugerir una causa específica: sibilante (asma), perruna o metálica (traqueomalacia, croup, hábito de toser), paroxística con/sin estridor (síndromes pertusoides), en *stacatto* (infección por *Chlamydia*), en graznido o estridente (psicógena), etc.
- Calidad: seca y húmeda/productiva.
- Etiología: específica e inespecífica.
- Edad del niño: estudios en niños pequeños han demostrado diferentes causas de tos crónica en comparación con aquellas en niños más mayores y adolescentes, quienes comparten causas similares a las de los adultos.

TOS AGUDA

Tos de reciente comienzo con una duración menor de 3-4 semanas. La mayoría de niños con tos aguda tienen una infección vírica del tracto respiratorio y habitualmente se resuelve de manera espontánea. Varios estudios prospectivos han puesto de manifiesto que entre el 35-40% de los niños continúan tosiendo a los 10 días del inicio de una infección del tracto respiratorio y el 10% todavía tienen tos a los 25 días. A pesar de ello, se tiene que hacer un intento para llegar a un diagnóstico clínico específico de las causas de la tos.

Evaluación diagnóstica

La mayoría de niños con tos aguda debida a una simple IRVAS no necesitan ninguna evaluación ulterior. La ausencia de fiebre, taquipnea y auscultación patológica parecen ser los signos más útiles para descartar futuras complicaciones.

Debemos considerar realizar una radiografía de tórax ante la presencia de signos del tracto respiratorio inferior, cuando la tos progresivamente empeora en las 2-3 semanas siguientes, si existe hemoptisis y/o datos sugestivos de un trastorno respiratorio crónico aún no diagnosticado. En aquellos en los que se sospeche la aspiración de un cuerpo extraño realizaremos proyecciones en inspiración y espiración y, si precisa, una fibrobroncoscopia rígida.

Tratamiento

A pesar de que los padres refieren mejoría de la tos con el tratamiento con jarabes antitusígenos, ha sido demostrada escasa evidencia. Algunos estudios han puesto de manifiesto que el placebo es tan eficaz como estas sustancias en el tratamiento de la tos asociada a resfriados comunes en el niño. Los broncodilatadores tampoco son eficaces en el tratamiento de la tos en niños no asmáticos. Los antibióticos en general no se recomiendan ni son eficaces para tratar un simple catarro. Solo en el caso de que hayamos llegado al diagnóstico o sospechemos un cuadro pertusoide deberemos emplear tratamiento antibiótico con macrólidos.

La educación a la población y a los profesionales sanitarios acerca de la historia natural de la tos asociada a los catarros comunes puede aportar beneficios. En la mayoría de niños la tos se resolverá en 14 días; sin embargo, en una importante minoría la tos tardará 3-4 semanas en resolverse. Dando este tipo de información a los padres se podría reducir la necesidad de acudir al médico y siempre informando de los signos de alarma y cuándo se debería volver a consultar.

TOS SUBAGUDA

Existe un período gris entre la tos aguda y crónica que llamamos tos subaguda. La mayoría de los cuadros de tos que duran más de 3 semanas se deben a infecciones virales o pertusoides. Se debe realizar un período de observación entre las 3-8 semanas para determinar si es conveniente realizar más estudios para llegar al diagnóstico. Si la tos está remitiendo progresivamente y el niño está bien, no deberemos hacer más pruebas. Será importante seguir al niño 6-8 semanas para asegurar que la tos se ha resuelto por completo. Aún así, en la mayoría de casos sería conveniente realizar una radiografía de tórax para descartar complicaciones.

TOS CRÓNICA

Las definición de tos crónica varía, según las guías empleadas, en tos de más de 4 o de más de 8 semanas de duración. Existe un período "gris" entre las 4-8 semanas en la que la mayoría de los procesos de causa infecciosa se resolverán y no requieren más actuaciones. Para un mejor abordaje de la misma, con una adecuada historia clínica y exploración física podremos distinguir las siguientes categorías, que en ocasiones se solapan entre ellas (Fig.1):

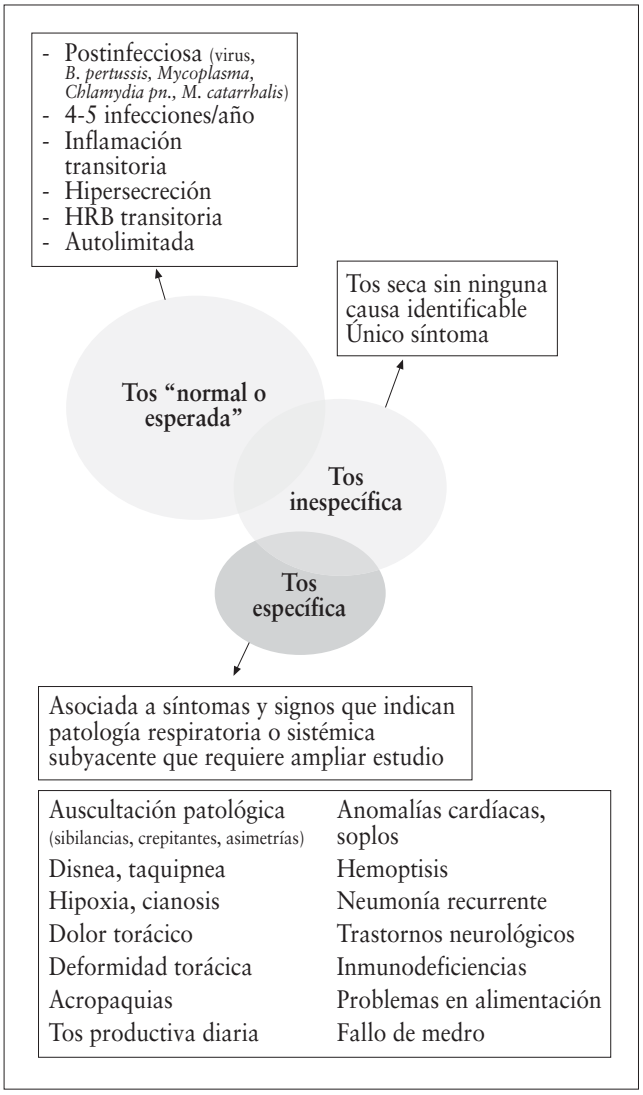

FIGURA 1. Clasificación de la tos. Signos y síntomas de especificidad.

1. Tos normal o esperada.
2. Tos específica: existen síntomas y signos concomitantes que sugieren un diagnóstico específico y que requiere una evaluación diagnóstica más profunda en función de las manifestaciones clínicas.
   En este grupo deberíamos considerar los siguientes diagnósticos: asma, bronquiectasias, presencia de cuerpo extraño, síndromes aspirativos, infecciones respiratorias atípicas, anomalías cardíacas y patología intersticial pulmonar, entre otras.
3. Tos inespecífica: tos crónica en ausencia de síntomas y signos, normalmente seca, en un niño que por lo demás se encuentra bien y en el que las pruebas realizadas no revelan alteración alguna. En la mayoría de los casos probablemente no obedecen a problemas graves e incluso puede remitir espontáneamente. Se especula que la ma-

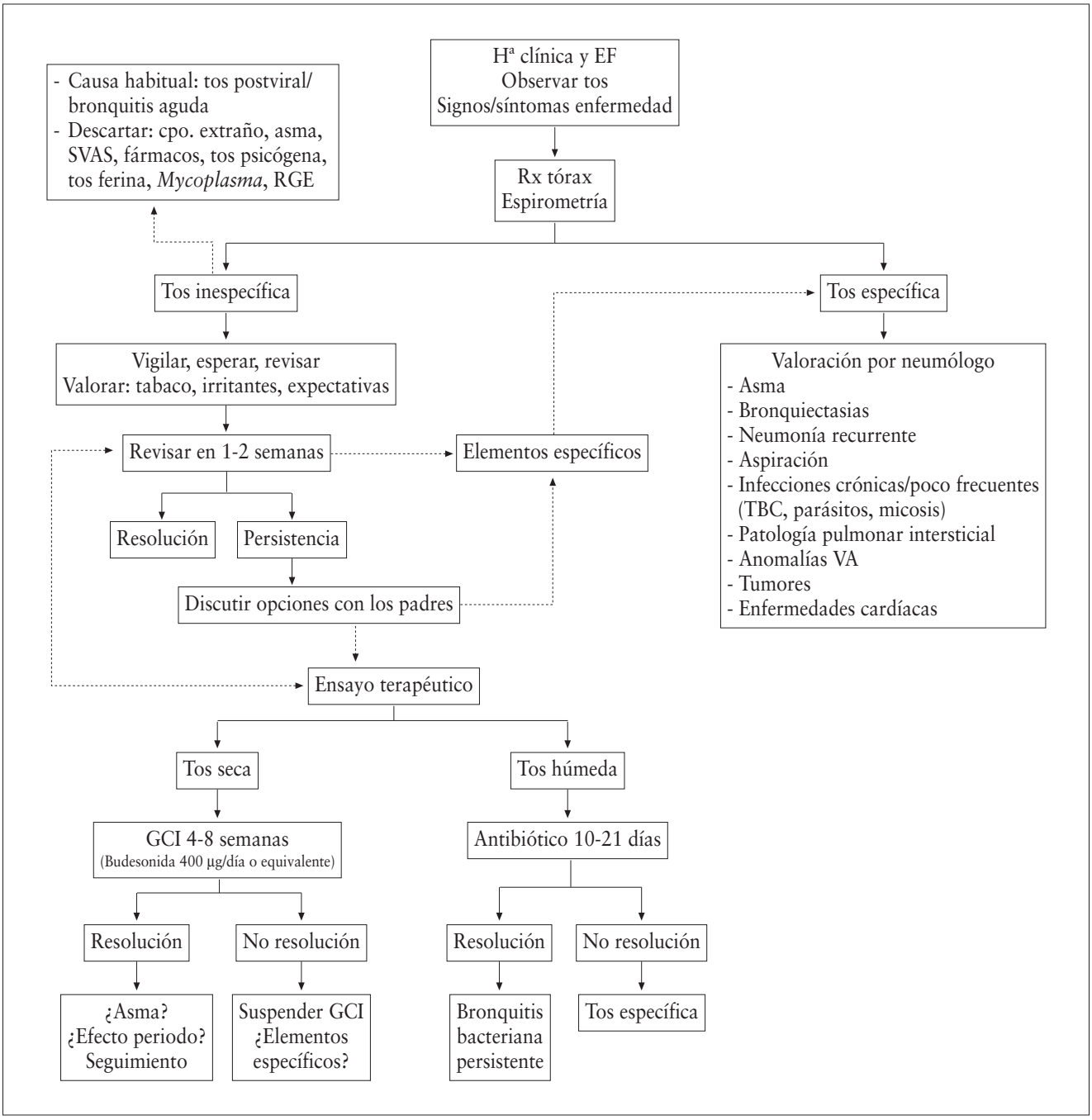

FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del abordaje del paciente pediátrico con tos crónica.

yoría son cuadros de tos postviral y/o por aumento de la sensibilidad del reflejo de la tos. En algunos casos puede subyacer alguna alteración que aún no se ha encontrado, por lo que deben ser reevaluados con el tiempo.

Con todo, existe un solapamiento entres estas tres categorías, lo que obliga a estudiar específicamente cada caso de niño con tos crónica. Estas categorías no deben utilizarse como un diagnóstico sino como una etiqueta que nos oriente el algoritmo terapéutico a seguir.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA (Fig. 2)

Cuando estemos ante un niño con tos crónica, nuestra aproximación diagnóstica inicial debe basarse en si el diagnóstico es fácil de realizar con la anamanesis y la exploración física, o es necesario realizar más pruebas diagnósticas en búsqueda de elementos específicos, y si además existe tratamiento eficaz disponible para esas condiciones o solo debemos esperar, ver y reevaluar en un tiempo prudencial.

Historia clínica

Debemos realizar una historia clínica detallada que consiga dar respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Cómo y cuándo comenzó la tos? La tos crónica de comienzo neonatal debe evaluarse en profundidad en búsqueda de posibles diagnósticos entre los que se incluyen: aspiraciones por fístulas traqueoesofágicas o "clefts" laríngeos, malformaciones congénitas, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria o infección pulmonar connatal por CMV, VRS, *Chlamydia*.
- ¿Cuáles son la naturaleza y las características de la tos? Como hemos señalado previamente, existen ciertas características de la tos que pueden orientar hacia una causa específica. Determinar si la tos es seca o productiva es importante. La tos crónica productiva purulenta es siempre patológica y es una señal de alarma para investigar si existen bronquiectasias o enfermedades supurativas respiratorias que puedan llevar al desarrollo de bronquiectasias.
- ¿Es la tos un síntoma asilado? Cuando la tos se acompaña de sibilancias o de dificultad respiratoria debemos pensar en asma, presencia de cuerpo extraño, aspiraciones recurrentes, traqueobroncomalacia, bronquiolitis obliterante, enfermedades intersticiales, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, enfermedad cardíaca con fallo cardíaco congestivo o grandes shunts izquierda-derecha. Cuando se asocia eczema, dermatitis atópica o rinitis alérgica el diagnóstico de asma se hace más probable. Si existe hemoptisis, debemos descartar neumonía, abscesos pulmonares, bronquiectasias, cuerpo extraño, tuberculosis, hemosiderosis pulmonar, tumores, hipertensión pulmonar, malformaciones arteriovenosas pulmonares.
- ¿Qué desencadena la tos? Los niños con asma pueden toser con el ejercicio, sobre todo al aire libre con aire frío, y por la noche. Los niños con tos psicógena característicamente tosen más cuando se les presta atención y desaparece durante el sueño.
- ¿Ha recibido o recibe el niño algún tipo de tratamiento y qué efecto han tenido en la tos?
- ¿Existe historia familiar de enfermedades respiratorias y/o de atopia?
- Búsqueda de síntomas/signos de alarma: comienzo neonatal, tos durante la alimentación, tos de comienzo brusco, tos supurativa con expectoración, sudoración nocturna, pérdida de peso asociada, signos de patología pulmonar crónica.
- Interrogar sobre factores ambientales: tabaquismo familiar, asistencia a guardería, animales, irritantes ambientales.

Exploración física

Se debe realizar una exploración física completa y detallada que incluya exploración ORL.

- Peso y talla. Estado general y nutrición.
- Nariz (hipertrofia de cornetes, pólipos, respiración bucal).
- Oídos (cuerpo extraño en conducto auditivo, otitis serosa).
- Nasofaringe (tamaño amigdalar, moco en cavum).
- Tórax: auscultación cardiopulmonar, configuración.
- Dedos (acropaquias).
- Piel (dermatitis).

Exámenes diagnósticos

Pruebas de laboratorio

La indicación va a depender de la historia clínica. Se valorará la realización de hemograma, bioquímica, inmunoglobulinas, alfa 1 antitripsina y serologías.

Pruebas cutáneas

- Mantoux.
- Ionotest (realizar siempre en caso de tos de etiología no aclarada).
- Pricks cutáneos (según anamnesis): las pruebas alérgicas (*prick test* o *RAST* específico) pueden ser útiles para determinar si un niño es atópico y con mayor probabilidad la tos se relacione con asma o patología alérgica.

Estudio microbiológico

- Cultivo de esputo: se debe intentar observar la tos y si el niño expectora recoger una muestra de esputo para análisis microbiológico y para estudio citológico-inflamatorio.
- Frotis faríngeo profundo para cultivo de *Bordetella pertusis*.
- Aspirado nasal para estudio de virus respiratorios.

Estudios radiológicos

Está indicado realizar una radiografía de tórax de forma sistemática en todo niño con tos crónica. Una radiografía normal no siempre excluye patología importante como bronquiectasias y pruebas más específicas serán necesarias tales como TAC de alta resolución. Si sospechamos la presencia de un cuerpo extraño realizaremos proyecciones en inspiración y espiración. Valorar realizar una radiografía lateral de faringe y de senos paranasales (solo en niños mayores de 2 años) ante sospecha de hipertrofia adenoidea y sinusitis.

Función pulmonar

La espirometría se puede realizar en todos los niños mayores de 6 años y en aquellos de entre 3 y 4 años, con el adecuado entrenamiento. Una prueba broncodilatadora positiva demuestra obstrucción reversible de la vía aérea y sugiere el diagnóstico de asma. Cuando la espirometría es normal, se necesitan más pruebas para llegar al diagnóstico. Las medidas de la hiperreactividad bronquial (HRB), como el test de metacolina, son más útiles cuando son negativos;

sin embargo, una prueba de HRB positiva no necesariamente confirma el diagnóstico de asma y la presencia de HRB en niños con tos aislada no es predictiva de la respuesta a tratamiento antiasmático o del posterior desarrollo de asma.

Fibrobroncoscopia

Se realizará en todo niño con tos crónica en el que sospechemos anomalías de la vía aérea, inhalación de cuerpo extraño, aspiraciones, existan cambios radiológicos localizados o para realizar lavado broncoalveolar y estudios microbiológicos.

Asma, equivalentes asmáticos y tos en el niño

Los niños con asma pueden debutar con tos. Sin embargo, la mayoría de niños con tos aislada no tienen asma. La evidencia reciente sugiere que solo una pequeña proporción de niños con tos crónica inespecífica aislada tienen asma. Suelen tener factores de riesgo diferentes a los del asma clásica y solo una pequeña parte de ellos llegarán a desarrollar asma. La HRB se asocia con sibilancias pero no se asocia con síntomas como tos seca o nocturna, y no es predictiva de la respuesta al tratamiento para el asma o del desarrollo posterior de asma. El empleo de la tos aislada como marcador de asma es, de hecho, controvertido según la reciente evidencia, demostrando que en la mayoría de niños la tos aislada por sí sola no representa asma.

Bronquitis pacteriana persistente (BPP)

Definida como una tos crónica productiva con lavado broncoalveolar positivo para microorganismos y resolución con tratamiento antibiótico. La BPP está poco caracterizada y los datos sugieren que está infradiagnosticada y a menudo mal diagnosticada como asma. Los gérmenes más comúnmente implicados son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Moraxella catarrhalis*. Una alternativa razonable para evitar una broncoscopia invasiva es una prueba de tratamiento con antibióticos durante 2-4 semanas, pero esto puede no permitir un diagnóstico definitivo. El término de BPP solo debe ser empleado cuando hayamos descartado otras causas subyacentes.

Síndrome de la vía aérea superior (SVAS) y tos en el niño

En adultos, el SVAS es una da las causas principales de tos crónica. A pesar de que la rinorrea y la tos son los principales síntomas en la sinusitis crónica, la evidencia de la relación causa-efecto en la población pediátrica es menos convincente que en los adultos. La relación entre secreciones nasales y tos es con mayor probabilidad debida a etiologías comunes, como infección y/o inflamación o se debe a secreciones expectoradas que alcanzan la laringe. La tos en este caso obedece a estimulación mecánica de la rama aferente del reflejo de la tos en la vía aérea superior provocada por las secreciones que descienden de la nariz o de los senos. Además de las infecciones víricas, los gérmenes más habituales que producen infecciones a este nivel son: *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis y S. aureus*. El patrón típico es el niño en edad preescolar que comienza con infecciones repetidas de vías altas que conllevan a una hipertrofia adenoamigdalar, otitis e incluso a cuadros obstructivos durante el sueño. La hipertrofia amigdalar causa la impactación del tejido en la epiglotis y puede ser la causa de la tos crónica. En niños mayores, la presencia de rinitis persistente o hipertrofia de cornetes debe hacernos pensar en atopia. Ante la presencia de pólipos nasales siempre hay que descartar fibrosis quística. El SVAS incluye varios tipos de rinosinusitis que pueden producir tos, en particular rinitis alérgica y no alérgica y sinusitis.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y tos

El RGE es un hallazgo frecuente en niños con la presencia o no de vómitos, y la aspiración al tragar en ausencia de reflujo también puede causar tos y otros síntomas respiratorios. Aunque un alto porcentaje de niños con síntomas respiratorios tienen RGE detectado por pHmetría esofágica, lo síntomas pueden ser sutiles, especialmente en niños más pequeños. La pHmetría de 24 horas es la prueba diagnóstica más sensible y específica, siendo también de gran utilidad el tránsito digestivo superior (especialmente en niños pequeños), que nos permite descartar simultáneamente otras causas, como son los anillos vasculares. Así como el RGE puede constituir la causa de la tos, también los síntomas respiratorios pueden exacerbar el RGE, por lo que a veces es difícil diferenciar entre causa y efecto. Existe actualmente poca evidencia de que el RGE sea causa común de tos crónica como síntoma asilado en el niño, por tanto la asociación específica entre RGE y tos aún es controvertida.

Trastornos respiratorios funcionales

Reconocer la tos psicógena y otros trastornos respiratorios funcionales, tales como la disfunción de cuerdas vocales, es importante en los pacientes pediátricos. Estas entidades pueden ser difíciles de diagnosticar y ser erróneamente etiquetada como asma, SVAS u otra causa de tos crónica. La habitual presentación de la tos psicógena es un niño mayor o adolescente con una tos seca ruda, a menudo caracterizada por un sonido "en graznido", que aparece de manera intermitente durante el día, incluso con gran frecuencia. Suele ser muy alarmante para el entorno, padres y profesores, pero a pesar de lo llamativo de la tos, el niño suele presentar una sorprendente indiferencia conocida como la *"belle indifference"*. Típicamente la tos mejora cuando el niño se distrae y centra la atención y desaparece durante el sueño. Cuando al niño le mandamos toser la reproduce característicamente. La tos psicógena puede aparecer tras una infección del tracto respiratorio superior con una tos inicial más húmeda de breve duración que posteriormente se convierte en la tos seca ruda que hemos descrito.

Causas otógenas de la tos

En un 2-4% de la población, la rama auricular del nervio vago está presente y se puede provocar el llamado reflejo ototusivo de Arnold. Se provoca al palpar la pared postero-inferior del conducto auditivo externo, raramente con la palpación de la pared antero-inferior. Se han descrito casos de tos crónica asociada a la impactación de tapones de cera y por colesteatomas. Aún así, es una causa muy rara de tos crónica en la infancia.

TRATAMIENTO DE LA TOS

Los niños con tos crónica necesitan protocolos de abordaje diagnóstico y terapéutico diferentes a los de los adultos. La tos en el niño se debe tratar en función de la etiología. Sin embargo, en ocasiones, cuando se trata de tos crónica inespecífica, a menudo se realizan tratamientos empíricos en espera de respuesta. Muchas veces se opta por "esperar, vigilar y revisar" en un tiempo oportuno.

Dentro de las medidas generales se debe evitar la exposición del niño al humo del tabaco y otros irritantes ambientales.

Tratamiento de la tos específica

El objetivo fundamental es llegar al diagnóstico y posteriormente aplicar el tratamiento específico para la causa subyacente. Existen guías de práctica clínica publicadas para el manejo de entidades específicas asociadas a la tos, como son la fibrosis quística, tuberculosis, asma, discinesia ciliar primaria e inmunodeficiencias.

Tratamiento de la tos inespecífica

La evidencia para tratar niños con tos crónica inespecífica aislada es escasa y no parece que existan tratamientos efectivos. Se precisa tranquilizar a los padres y en la mayoría de casos la tos desaparece con el paso del tiempo. Si el impacto de la tos es moderado y no hay datos de enfermedad importante subyacente y el niño está bien, se puede considerar un período de observación sin realizar más pruebas diagnósticas o tratamientos hasta que el niño sea revisado pasadas 6-8 semanas del inicio del cuadro de tos. Generalmente no se recomienda el empleo de tratamientos empíricos antiasmáticos, antialérgicos o tratamiento antirreflujo si no existen datos específicos que nos orienten a una patología de este tipo.

Si decidimos realizar un ensayo terapéutico, la duración es empírica y se basa en recomendaciones de expertos, dada la ausencia de estudios controlados en población pediátrica. Una interrupción prematura del tratamiento puede llevar a una falta de resolución definitiva de la tos.

Si se trata de una tos húmeda o productiva debemos tratar inicialmente con un ciclo de antibioterapia como mínimo durante 10-21 días, ante la posibilidad de que estemos ante una BPP o una sinusitis crónica.

En el caso de que la tos sea seca, se recomienda un ensayo terapéutico con corticoides inhalados a dosis medias (200-400 µg/día de fluticasona o 400-800 µg/día de budesonida o equivalente). El empleo de cámara espaciadora se basará en función de la edad del niño. Las recomendaciones para la duración del tratamiento varían de entre 2 a 12 semanas. La mayoría de pacientes responderán en 4 semanas. La presencia de más de una causa de la tos puede retrasar la respuesta al tratamiento si todas las causas no son tratadas adecuadamente. Es importante reevaluar periódicamente y retirar el tratamiento si no observamos respuesta. Por sí misma la respuesta a corticoides inhalados no confirma el diagnóstico de asma.

CONCLUSIONES

La tos en la infancia es un síntoma frecuente y en la mayoría de casos se debe a infecciones respiratorias banales. Raramente se asocia a problemas graves, pero todo niño con tos persistente durante más de 8 semanas debe ser evaluado. Se recomienda realizar una historia clínica y exploración física detalladas, una radiografía de tórax y espirometría (si está capacitado) en todo niño con tos crónica. Si el diagnóstico no es evidente (tos inespecífica), una aproximación para diferenciar si la tos seca o húmeda puede ser de ayuda. En cada caso es preciso, si es posible, un tratamiento específico basado en la etiología. Si no, está indicado, de acuerdo con los padres, un ensayo terapéutico con corticoides inhalados en el caso de tos seca (por posible asma), y con antibiótico si la tos es húmeda (por posible BPP o sinusitis). Si se prueba algún tratamiento, éste debe ser revisado en el tiempo razonable en el que esperaríamos una respuesta. Si no se objetiva una mejoría, tendremos que suspender el tratamiento y proponer diagnósticos alternativos. Probablemente en algunos casos deberemos tratar causas múltiples. El tratamiento de la tos persistente se basa en la etiología, por lo que tendremos que hacer todo lo posible para identificar la causa subyacente. No hay evidencia para el empleo de tratamientos sintomáticos que alivien la tos, tales como jarabes antitusígenos; incluso algunos datos sugieren potenciales efectos dañinos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. J Pediatr. 2010; 156: 352-8.
2. Shields MD, Bush A, Everard M, et al. British Thoracic Society Guidelines: recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax. 2008; 63(suppl III): iii1-15.
3. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACPP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129: 260-83.
4. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. Med J Aust. 2006; 184: 398-403.
5. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. Pediatr Pulmonol. 2003; 36: 73-5.

6. Marchant J, Masters IB, Taylor SM, et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. Chest. 2006; 129(1 Suppl): 1132S-41.
7. Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, et al. Associated factors in children with chronic cough. Chest. 2009; 136: 811-5.
8. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129(Suppl 1): 1S-292S.
9. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, et al. Evaluation of chronic cough in children. Chest. 2008; 134: 1122-8.
10. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. Thorax. 2006; 61: 694-8.
11. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. Thorax. 2007; 62: 80-4.
12. Marchant JM, Gibson PG, Grissell TV, et al. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. Pediatr Pulmonol. 2008; 43: 1092-9.
13. Bayley EJ, Morris PS, Kruske SG, et al. Clinical pathways for chronic cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (2): CD006595.
14. Hay AD, Wilson A, Fahey T, et al. The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study. Fam Pract. 2003; 20: 696-705.
15. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, et al. What is the burden of chronic cough for families? Chest. 2008;134: 303-9.
16. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129: 63-71.
17. Lokker N, Sanders L, Perrin EM, et al. Parental misinterpretations of over-the-counter pediatric cough and cold medication labels. Pediatrics. 2009; 123: 1464-71.
18. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, et al. Adverse events from cough and cold medications in children. Pediatrics. 2008; 121: 783-7.
19. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? Arch Dis Child. 1996; 74: 531-4.
20. Kwon NH, Oh MJ, Min TH, et al. Causes and clinical features of subacute cough. Chest. 2006; 129: 1142-7.
21. Carter E, Debley J, Redding G. Chronic productive cough in school children: prevalence and associations with asthma and environmental tobacco smoke exposure. Cough. 2006; 2: 11-8.
22. Sheikh S, Allen E, Shell R, et al. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. Chest. 2001; 120: 1190-5.
23. Eid NS. Gastroesophageal reflux is a major cause of lung disease-pro. Pediatr Pulmonol. 2004; 26: 194-6.
24. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. BMJ. 2006; 332: 11-7.
25. Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. Pediatrics. 2007; 120: 855-64.
26. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adults and pediatric populations: ACCP evidence-base clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129: 174-9.
27. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. Pediatrics. 2001; 108: 798-808.

Neumonías recurrentes

A. Moreno Galdó[1,2], A. Torrent Vernetta[1], C. Martín de Vicente[1], S. Rovira Amigo[2,3]

[1]Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. [2]Institut de Recerca Vall d'Hebron. [3]Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

RESUMEN

Se define como neumonía recurrente la ocurrencia de al menos 2 episodios de neumonía en un año, o 3 episodios en diferentes momentos de la vida.

Para su estudio debemos seguir un enfoque sistemático y progresivo, partiendo de la historia clínica y seleccionando las exploraciones más adecuadas.

Se analizan las principales causas de recurrencia de las neumonías en los niños y se proporciona una sistemática de estudio racional. Los aspectos fundamentales de la anamnesis incluyen la sintomatología de los episodios, sintomatología intercurrente, localización de las neumonías y resolución radiológica o no.

El estudio sistemático basado en una adecuada anamnesis y examen físico y uso juicioso de las exploraciones complementarias (estudio inmunoalérgico, función pulmonar, pruebas de imagen, broncoscopia, otras pruebas específicas) permite llegar al diagnóstico de las causas subyacentes de las neumonías recurrentes en el 80-90% de los casos.

Palabras clave: Neumonías recurrentes; Síndrome lóbulo medio; Discinesia ciliar; Asma; Inmunodeficiencias; Aspiración pulmonar; Cuerpo extraño bronquial.

ABSTRACT

Recurrent pneumonia is defined as the occurrence of at least 2 episodes of pneumonia in one year or 3 episodes at different moments of one's life.

To study it, we should follow a systematic and progressive approach, beginning with the clinical history and selecting the most adequate examinations.

The principal causes of recurrence of pneumonias in children are analyzed and a systematic of rational study is provided. The fundamental aspects of the anamnesis include the symptoms of the episodes, intercurrent symptoms, localization of the pneumonias and radiological resolution or not.

The systematic study based on an adequate anamnesis and physical examination and sensible use of the complementary examinations (immunoallergic study, pulmonary function, imaging tests, bronchoscopy, other specific tests) make it possible to reach the diagnosis of the underlying causes of the recurrent pneumonias in 80-90% of the cases.

Key words: Recurrent pneumonias; Middle lobe syndrome; Ciliary dyskinesia' Asthma; Immunodeficiencies; Lung aspiration; Bronchial foreign body.

INTRODUCCIÓN

Las neumonías recurrentes constituyen un motivo frecuente de consulta al pediatra y al neumólogo pediátrico.

Se define como neumonía recurrente cuando ocurren al menos 2 episodios en un año, o 3 episodios en diferentes momentos de la vida, siempre que la radiografía de tórax se normalice entre los episodios de neumonía[(1)]. Hay que diferenciarla del concepto de neumonía persistente, que sería aquella neumonía con duración superior a 6 semanas.

Para su estudio debemos seguir un enfoque sistemático y progresivo, partiendo de la historia clínica y seleccionando las exploraciones más adecuadas.

En esta revisión pretendemos analizar las principales causas de recurrencia de las neumonías y proporcionar una sistemática de estudio racional.

CASUSAS DE NEUMONÍAS RECURRENTES

La prevalencia de las diferentes causas de neumonía recurrente en las diferentes series publicadas depende del ámbito de estudio. En la mayoría de las series el asma constituye

Correspondencia: Dr. A. Moreno Galdó. Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: amoreno@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 122-130

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de las neumonías recurrentes en la misma localización.

- Obtrucción bronquial
  - Cuerpo extraño
  - Tuberculosis
  - Tumor bronquial
  - Compresión vascular
- Secuelas infecciones
  - Bronquiectasias postinfecciosas
  - Bronquiolitis obliterante postinfecciosa
- Malformaciones congénitas pulmonares
  - Malformación adenomatoidea quística
  - Secuestro pulmonar
  - Quiste broncogénico
  - Atresia bronquial segmentaria
- Síndrome del lóbulo medio
- Asma bronquial
- Causa no determinada

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de las neumonías recurrentes con localización variable.

- Asma-bronquitis obstructivas
- Secuelas infecciones respiratorias
  - Bronquiectasias postinfecciosas
  - Bronquiolitis obliterante postinfecciosa
- Disfunción mucociliar
  - Fibrosis quística
  - Discinesia ciliar primaria
- Inmunodeficiencias
- Patología aspirativa
  - Incoordinación deglutoria
  - Reflujo gastroesofágico
  - Fístula traqueoesofágica
  - Hendidura laríngea
  - Dismotilidad esofágica
  - Patología neuromuscular
- Cardiopatías congénitas
- Patología de la vía aérea
  - Traqueomalacia
  - Broncomalacia
  - Anillos vasculares
  - Estenosis traqueal
  - Traqueobroncomegalia
- Causa no determinada

la causa más frecuente (30-40% o incluso 65% en series de Atención Primaria)[2-4]. En algunas series que incluyen pacientes hospitalizados pueden ganar importancia otras patologías como los síndromes de aspiración, las inmunodeficiencias o las cardiopatías congénitas[3,5].

Las causas subyacentes van a ser diferentes según se trate de neumonías en la misma localización o con localización variable (Tablas 1 y 2).

Obstrucción bronquial

La causa más frecuente de obstrucción bronquial en los niños es la aspiración de cuerpo extraño, aunque ocasionalmente puede ser debida a otras etiologías, como tuberculosis pulmonar, compresión vascular o tumor endobronquial. Algunos datos nos pueden hacer sospechar la presencia de una obstrucción bronquial, como son: la presencia de colapso con imágenes aéreas en su interior (Fig. 1), la afectación de 2 lóbulos pulmonares contiguos, por ejemplo lóbulo inferior derecho y lóbulo medio (Fig. 2), y la repetición de neumonías en una misma localización.

Malformaciones congénitas

Aunque actualmente la mayoría de las malformaciones congénitas se diagnostican intraútero, algunas de ellas pueden infectarse y ser causa de neumonías recurrentes con una misma localización. La malformación que se infecta con más frecuencia es la malformación adenomatoidea quística. Cuando nos encontramos con un niño con una neumonía aguda en la que aparecen imágenes aéreas quísticas, se plantea el diagnóstico diferencial entre una malformación adenomatoidea quística infectada y una neumonía cavitada. La existencia de una ecografía prenatal previa normal va a favor de una neumonía cavitada. En el momento de la infección aguda es prácticamente imposible distinguir una de otra, por lo que la mejor manera es seguir un control con radiografías simples de tórax y realizar una TAC pulmonar localizada a los 3-6 meses del episodio inicial. Otras malformaciones que se pueden infectar con algo menos frecuencia son el quiste broncogénico, secuestro pulmonar y atresia bronquial segmentaria.

Secuelas crónicas de infecciones pulmonares

En algunos niños una infección pulmonar previa puede originar lesiones pulmonares crónicas, como bronquiectasias o bronquiolitis obliterante[6] que, a su vez, se pueden manifestar como neumonías de repetición. En ocasiones se combinan los dos tipos de lesiones.

Dependiendo de la extensión de las lesiones, las infecciones pulmonares recurrentes pueden ser uni o bilaterales. Se deben sospechar estas entidades ante la presencia de auscultación pulmonar patológica persistente, principalmente en forma de estertores crepitantes, o de tos húmeda persistente con expectoración purulenta en el caso de las bronquiectasias.

Síndrome del lóbulo medio

El síndrome del lóbulo medio constituye una causa frecuente de neumonías de repetición y atelectasias en los niños.

Se define como la afectación selectiva del lóbulo medio, en forma de atelectasia parcial o total, que persiste durante más de cuatro semanas.

FIGURA 1. La presencia de colapso con imágenes aéreas en su interior es sugestiva de obstrucción bronquial.

FIGURA 2. La afectación de dos lóbulos pulmonares contiguos, como el lóbulo inferior derecho y lóbulo medio, es sugestiva de obstrucción bronquial.

La inflamación y obstrucción repetida o persistente del bronquio lobar medio o de un segmento de éste produce cambios crónicos con atelectasia e incluso bronquiectasias distales al bronquio obstruido.

La estructura anatómica característica del lóbulo medio le confiere una mayor susceptibilidad al colapso respecto a los otros lóbulos pulmonares. El bronquio lobar del lóbulo medio nace formando un ángulo agudo con el bronquio intermediario, es estrecho y largo antes de su división, está rodeado por una red ganglionar linfática que puede comprimirlo en caso de aumentar su tamaño, y no tiene ventilación colateral debido a que está separado del lóbulo superior e inferior mediante cisuras. La dificultad en el drenaje de secreciones a través de este bronquio predispone a la infección en la mitad de los casos, hecho que perpetúa los fenómenos inflamatorios de la pared bronquial[7].

Habitualmente se presenta como infecciones respiratorias de repetición, junto a tos crónica que puede ser productiva[8]. A la exploración física puede existir hipoventilación o estertores crepitantes localizados, aunque frecuentemente es normal.

Aunque a nivel radiográfico el síndrome del lóbulo medio es una entidad bien definida, los factores relacionados con su origen no están tan claros. Puede estar causado por procesos obstructivos bronquiales, intra o extraluminales, o por inflamación primaria del lóbulo. Las infecciones respiratorias de repetición, bacterianas o víricas, son la causa más frecuentemente detectada en todas las series. El síndrome del lóbulo medio también suele asociarse al asma[9]. En estos casos la atelectasia no se reexpande tras el episodio agudo de broncoespasmo y, posteriormente, infecciones repetidas en esta zona van a empeorar la situación de colapso, pudiendo favorecer la aparición de bronquiectasias. Las pruebas de función pulmonar se realizan en pacientes de más de 5 años, cuyo resultado suele ser normal. En ocasiones se observa un patrón obstructivo junto a hiperreactividad bronquial en las pruebas de broncoprovocación[10]. Priftis y cols.[11] hallaron una mayor prevalencia de hiperreactividad en pacientes con síndrome de lóbulo medio, al compararlos con pacientes asmáticos, pero igual prevalencia de atopia que niños sanos no asmáticos.

Hay que destacar el síndrome de discinesia ciliar, como otro factor importante en la etiopatogenia de esta entidad. Otras patologías que pueden estar relacionadas son: neumonías por aspiración, aspiración de cuerpo extraño, fibrosis quística, tos ferina, anomalías anatómicas y tumores malignos (éstos prácticamente solo en adultos)[12].

Asma bronquial

El asma bronquial y las bronquitis obstructivas recurrentes de los lactantes y preescolares constituyen una de las causas más frecuentes de neumonías de repetición. En general, son niños con neumonías de localización variable, aunque en ocasiones pueden afectar a una única localización como en el caso del síndrome del lóbulo medio.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de asma o bronquitis recurrentes es fácil por la sintomatología asociada de sibilancias recurrentes que presentan[2]. En otras ocasiones la clínica puede ser algo menos característica y puede ser útil para el diagnóstico realizar una prueba de broncoprovocación[2].

Se ha señalado también que las neumonías recurrentes en niños pequeños pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial[4].

Patología aspirativa

La aspiración pulmonar repetida de contenido alimenticio, saliva o sustancias procedentes del estómago es causa también de neumonías recurrentes, además de otros síndromes o síntomas respiratorios, como tos crónica o sibilancias[13-15]. Estas sustancias aspiradas, por su efecto irritativo en la vía aérea, producen inicialmente inflamación neutrofílica y macrófagos cargados de lípidos. Si la agresión se mantiene de forma crónica, pueden originar cambios histológicos de fibrosis y granulomas de histiocitos multinucleados[14,15].

Existen diversas enfermedades en que la patología aspirativa puede ser mucho más evidente. En los enfermos neurológicos puede deberse a la existencia de una incoordinación deglutoria o a la aspiración crónica de su propia saliva, que se produce en exceso. En niños recién nacidos o lactantes con neumonías recurrentes asociadas a tos, atragantamiento o cianosis relacionada con la ingesta, sobre todo de líquidos, se deberá buscar la presencia de una fístula traqueoesofágica o de un trastorno de la deglución. Los enfermos con anomalías craneofaciales pueden también tener afectada la coordinación en la deglución y estar predispuestos a la aspiración[13-15].

En los niños las dos causas más frecuentes de patología pulmonar aspirativa son el reflujo gastroesofágico y la incoordinación deglutoria.

Para el diagnóstico de aspiración pulmonar disponemos de diversas exploraciones que nos acercarán al origen de las neumonías recurrentes[13-16]. La radiografía simple de tórax puede mostrar infiltrados segmentarios o subsegmentarios, predominantemente en lóbulos superiores, además de cambios inespecíficos como hiperaireación o engrosamientos peribronquiales. La tomografía axial computarizada (TAC) puede detectar de manera más sensible bronquiectasias y/u opacidades centrolobulillares. La videofluoroscopia es una exploración útil para el diagnóstico de alteraciones en la deglución y consiste en la visualización radiológica dinámica del acto deglutorio al administrar contraste baritado oral. Con un tránsito baritado completo, también es posible detectar la presencia de una fístula traqueoesofágica en la que el contraste acceda también a la tráquea, aunque sea poco específica, ya que un resultado normal no descarta su existencia. El salivograma consiste en añadir un radioisótopo en suero fisiológico administrado vía sublingual al paciente y se observa cómo evoluciona por el tracto digestivo. Si el trazador aparece también en árbol respiratorio es por su aspiración. Para el diagnóstico de una fístula traqueoesofágica también puede ser útil realizar una fibrobroncoscopia (FBS) combinada con una *endoscopia digestiva* e instilar azul de metileno en esófago para ver si aparece en tráquea. Para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico la prueba *gold standard* sigue siendo la pHmetría *de 24 horas* y en los últimos años la impedanciometría esofágica, capaz de detectar reflujos no ácidos causantes también de patología respiratoria recurrente. La FBS con lavado broncoalveolar (BAL) puede todavía arrojar más luz al diagnóstico aspirativo, ya que en el BAL, la existencia de macrófagos cargados de lípidos es sugestiva de la enfermedad.

Inmunodeficiencias

La infección respiratoria recurrente puede ser la primera sintomatología que presente un paciente afecto de algún trastorno del sistema inmunitario. Por este motivo, en algunos de estos pacientes se deberá realizar un estudio inmunitario para descartar una inmunodeficiencia primaria o secundaria[17-21]. Con frecuencia estas infecciones recurrentes evolucionan hacia el desarrollo de bronquiectasias, que suelen afectar más a menudo al lóbulo medio y língula y a los lóbulos inferiores.

El estudio inmunitario debe realizarse de forma escalonada, priorizando los estudios que descartan las patologías más frecuentes, y avanzando hacia estudios más complejos si no se halla un resultado y la sospecha clínica de inmunodeficiencia es alta.

Primer escalón del estudio inmunológico

Antes que ninguna exploración complementaria, se deberá realizar una historia clínica completa. Se debe sospechar una alteración del sistema inmunitario en pacientes que presentan:

- Dos o más neumonías, principalmente si presentan diferente localización y existe confirmación de normalización de la radiografía de tórax entre los episodios.
- Necesidad de tratamiento antibiótico intravenoso de forma habitual.
- Bronquiectasias de origen desconocido.
- Neumonías por microorganismos oportunistas.

La indicación de estudio inmunitario se reforzará si se asocia a infecciones en otra localización (sinusitis, otitis, gastroenteritis). Otras características que frecuentemente se asocian son fallo de medro, atopia y en ocasiones alteraciones autoinmunes.

Dado que muchos de los trastornos inmunitarios se heredan, hay que historiar los antecedentes familiares de infecciones graves, muerte de causa desconocida o debido a infecciones y consanguinidad.

La mayoría de defectos inmunitarios asociados a neumonías recurrentes no asocian alteraciones específicas en la exploración física.

En todos los pacientes en los que se indique un estudio inmunitario debe realizarse una analítica sanguínea que incluya: hemograma, para determinación de leucocitos totales y fórmula leucocitaria, y determinación en suero de inmunoglobulinas totales IgG, IgA, IgM e IgE. El resultado se comparará con los valores normales apropiados para cada grupo de edad, ya que el rango normal varía durante la infancia.

En este estadio diagnóstico deberá evaluarse la presencia de hipogammaglobulinemia (IgG disminuida con IgA y/o IgM disminuidas) y el déficit selectivo de IgA (en mayores

de 4 años). Debe tenerse presente, además, la posibilidad de una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia en menores de 2 años de edad.

Se deberá estar muy atento a la presencia de linfopenia, especialmente en los pacientes de menor edad.

Segundo escalón del estudio inmunológico

Si se demuestra una hipogammaglobulinemia, deberá procederse a completar el estudio inmunitario: se recomienda realizar un inmunofenotipo para valorar la presencia o ausencia de linfocitos B, especialmente en pacientes de sexo masculino. La ausencia de linfocitos B conllevaría un probable diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton).

Del mismo modo, se recomienda evaluar la funcionalidad de anticuerpos mediante estudio de respuesta frente a antígenos naturales como ASLO e isohemaglutininas y frente a antígenos vacunales polisacarídicos (neumococo) y proteicos (tétanos).

La realización de un estudio de subclases de IgG se limitará a pacientes mayores de 2 años de edad y su evaluación debe ser cuidadosa. La principal entidad a descartar, además de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, será la inmunodeficiencia común variable que se diagnosticará en pacientes mayores de 2 años de edad.

Si se demuestra un déficit selectivo de IgA, deberán evaluarse las subclases de IgG (especialmente IgG2) y estudio de funcionalidad de anticuerpos, como se ha comentado anteriormente.

En los casos de niños pequeños en los que se detecte una linfopenia con o sin hipogammaglobulinemia, especialmente si se demuestran infecciones por microorganismos oportunistas, se indicará la realización de un inmunofenotipo linfocitario para descartar una inmunodeficiencia combinada grave. Debe tenerse presente que se trata de una emergencia médica cuyo pronóstico depende de un diagnóstico precoz.

Si no se detecta ninguna alteración en el primer estudio inmunitario

Se debe valorar si está indicado ampliarlo. En caso afirmativo (alta sospecha y habiendo descartado otras entidades no inmunológicas), se recomienda:

- Evaluación de la posibilidad de un defecto de producción de anticuerpos con normogammaglobulinemia con un estudio de la funcionalidad de anticuerpos, como se ha indicado anteriormente.
- Evaluación de la posibilidad de un defecto de la vía del complemento: se recomienda la determinación de CH50 ± C3, C4 y AH50 o C3PA según disponga el centro.
- En caso de neumonías por bacterias catalasa positivas u hongos, se recomienda evaluar la capacidad de oxidación de los neutrófilos mediante citometría de flujo para descartar una enfermedad granulomatosa crónica.

Si el paciente presenta bronquiectasias de causa desconocida, sobre todo si asocia lesiones cutáneas u oculares de tipo ulceroso, deberá valorarse la posibilidad de un déficit de moléculas de HLA clase I (deficiencia de TAP), aunque se trata de una entidad extremadamente infrecuente.

Globalmente, se recomienda realizar un estudio serológico frente a la infección por VIH en todos estos pacientes. En caso de asociarse a infecciones bacteriémicas por microorganismos encapsulados, se valorará la indicación de una ecografía abdominal para descartar asplenia.

Tercer escalón del estudio inmunológico

Se realizan pruebas más específicas si los resultados no han sido concluyentes y persiste la clínica. Se recomienda que se consulte a una unidad especializada en el manejo de estas entidades.

Discinesia ciliar

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad infrecuente con herencia autosómica recesiva en la mayoría de los casos. Se debe a una alteración congénita de la función y estructura del epitelio ciliado respiratorio que impide el correcto aclaramiento de las secreciones y detritus de las vías aéreas superiores e inferiores. Los síntomas pueden detectarse en el periodo neonatal (rinorrea desde los primeros días de vida, distrés neonatal o neumonía sin causa aparente, heterotaxia, ventriculomegalia) y durante la infancia es frecuente encontrar síntomas recurrentes de tos crónica productiva asociada o no a neumonías y/o atelectasias de repetición, asma con mala respuesta al tratamiento, bronquiectasias de causa no aclarada y rinosinusitis crónica. Los adultos, además de presentar síntomas similares a los de la infancia, asocian una mayor incidencia de infertilidad y embarazos ectópicos respecto la población general[22].

Los hallazgos radiológicos no son propiamente diagnósticos de esta enfermedad. En la radiografía simple de tórax lo más frecuente es encontrar dextrocardia[23]. En pacientes pediátricos, en la TAC pulmonar encontramos engrosamiento peribronquial en casi todos los pacientes y bronquiectasias entre el 56-73% según las series[23,24]. En un estudio realizado por Kennedy y cols., encuentran bronquiectasias en el 56% de los pacientes pediátricos diagnosticados de discinesia ciliar primaria. La afectación fue unilobar en el 25% de los casos y multilobar en el resto. Los lóbulos más frecuentemente afectados fueron el lóbulo medio (38%) y los lóbulos inferiores[24].

La medida del óxido nítrico nasal, que se encuentra disminuido, puede servir como prueba de cribado para esta enfermedad. Pero ante una sospecha clínica elevada debe realizarse un cepillado de la mucosa nasal para estudiar la motilidad de las células ciliadas del epitelio respiratorio y su ultraestructura mediante microscopio electrónico, que son las pruebas *gold standard* para su diagnóstico[22].

Fibrosis quística

La fibrosis quística siempre debe estar incluida en el diagnóstico diferencial de los niños que se presentan con problemas respiratorios crónicos y recurrentes, aunque es deseable que su diagnóstico se realice de forma mucho más precoz mediante los programas de cribado neonatal.

A diferencia de alguna de las entidades que se han mencionado previamente en las que las bronquiectasias predominaban en el lóbulo medio, língula y lóbulos inferiores, en la fibrosis quística las bronquiectasias inicialmente predominan en los lóbulos inferiores.

Cardiopatías congénitas

Los niños con cardiopatías congénitas con cortocircuitos importantes izquierda-derecha pueden presentar neumonías de repetición en diferentes localizaciones, en general durante el primer o segundo año de vida. En ocasiones la compresión vascular del bronquio principal izquierdo puede favorecer la presentación de neumonías de repetición en el lóbulo inferior izquierdo.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Al estudiar a un niño con neumonías recurrentes, son importantes los siguientes aspectos de la historia clínica:

- *Sintomatología durante los episodios de neumonía*. Es importante aclarar en la historia clínica qué sintomatología presentaba el niño en el momento en que se diagnosticó de neumonía, si tenía síntomas de neumonía típica o atípica, o si el paciente presentaba síntomas de bronquitis aguda o crisis de asma en la que evolutivamente desarrolló una neumonía, o como ocurre con frecuencia si realmente se trataba de una bronquitis en la que se realizó una radiografía de tórax en la que había una atelectasia y se etiquetó de neumonía. Si se dispone del dato en la historia clínica también es importante saber cómo era la auscultación en el momento de diagnóstico de las neumonías: normal, con crepitantes o con sibilantes.
- *Sintomatología intercurrente*. Algunos niños permanecen asintomáticos entre los episodios de neumonías mientras que otros pueden presentar síntomas o signos clínicos que nos pueden orientar a la presencia de una patología crónica subyacente: por ejemplo, bronquitis sibilantes o tos nocturna en el asma, tos con expectoración en las bronquiectasias, o auscultación patológica persistente con crepitantes en las bronquiectasias o bronquiolitis obliterante.
- *Localización radiológica de las neumonías*. Uno de los aspectos más importantes de la historia es la localización de los episodios de neumonía, si estas se han presentado en la misma o en diferente localización ya que ello nos puede orientar a investigar diferentes etiologías (Tablas 1 y 2).
- *Radiografía de tórax realizada al paciente por otro motivo, antes de comenzar con los problemas de neumonías*.

FIGURA 3. En la hipoplasia pulmonar la protrusión de las partes blandas de mediastino por delante del pulmón hipoplásico puede confundirse con la imagen de una condensación del lóbulo superior derecho.

La presencia de una alteración en la radiografía de tórax previa a la presentación de las neumonías nos puede hacer sospechar una patología preexistente, por ejemplo una malformación congénita.

Existen, por otro lado, algunas situaciones que se pueden confundir con neumonías o imágenes de condensación pulmonar e interpretar falsamente como neumonías de repetición: en pacientes con pectus excavatum la radiografía de tórax anteroposterior puede mostrar un borramiento del borde cardiaco derecho simulando una condensación del lóbulo medio, debido a que la pared torácica deprimida reemplaza al pulmón aireado a lo largo de la silueta cardiaca, lo que origina un signo de la silueta[25]; en pacientes con hipoplasia pulmonar la imagen de protrusión de las partes blandas de mediastino por delante del pulmón hipoplásico puede confundirse con una condensación del lóbulo superior derecho (Fig. 3).

- *Radiografía de tórax tras los episodios de neumonía*. Es importante conocer si tras los episodios de neumonía se normaliza la imagen radiológica o si esta persiste.

  ¿Cuándo realizar una radiografía de control? En la evolución habitual de las neumonías con el tratamiento antibiótico se produce una respuesta microbiológica en pocas horas con desaparición de los microorganismos, los síntomas clínicos desaparecen en 24-48 horas, mientras que la imagen radiológica puede tardar hasta 2-4 semanas en desaparecer por completo.

  En un primer episodio febril de una neumonía no complicada no es necesario realizar una radiografía de control,

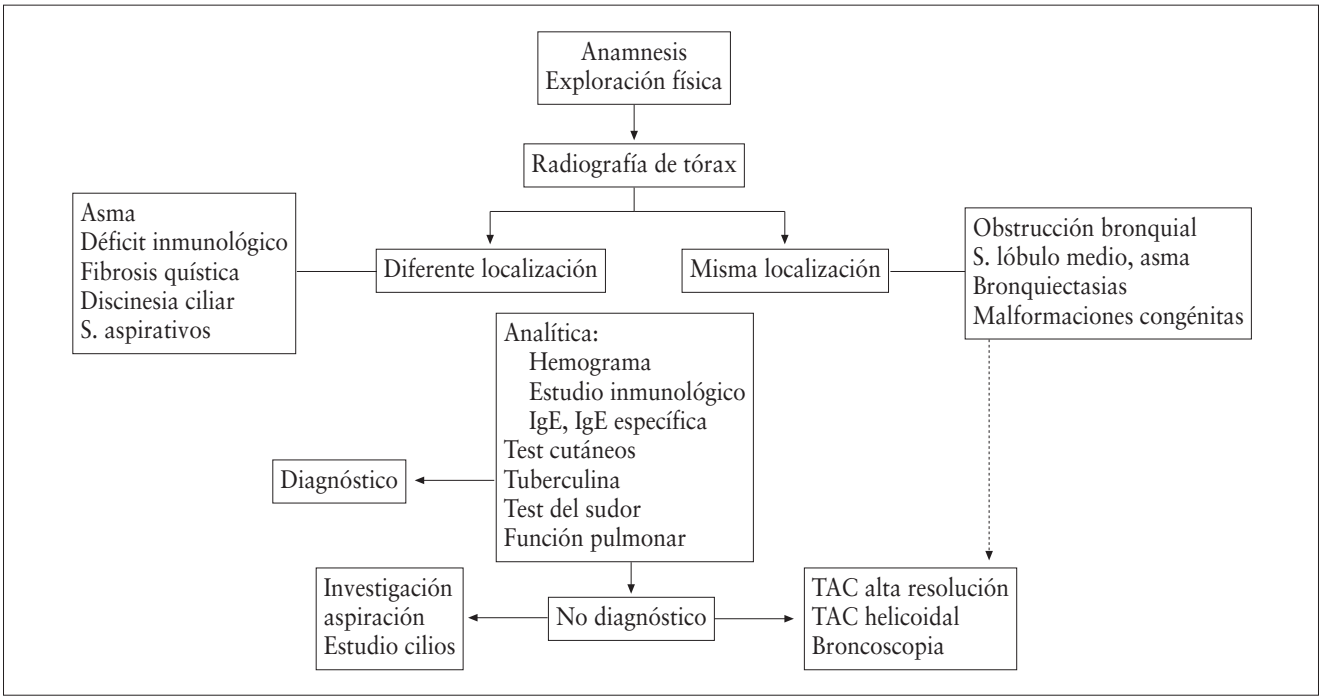

FIGURA 4. Protocolo básico de estudio de las neumonías recurrentes.

si es una neumonía segmentaria o subsegmentaria. Sí se aconseja en caso de neumonía lobar. También en caso de tratarse de una neumonía redonda para diferenciarla de una imagen correspondiente a una tumoración o malformación quística.

Sí es necesario realizar una radiografía de control en caso de tratarse de un segundo o sucesivo episodio de neumonía para documentar su resolución.

También es necesario realizarla en caso de síntomas persistentes o recurrentes, neumonía complicada como derrame pleural o neumonía necrosante, y en pacientes con patología de base como inmunodeficiencias o fibrosis quística.

La figura 4 resume el protocolo básico de estudio de las neumonías recurrentes. Las exploraciones básicas incluyen el estudio inmunológico básico, estudio alergológico, test del sudor, prueba de tuberculina y estudio de función pulmonar.

El estudio específico en caso de sospecha de inmunodeficiencia o síndromes de aspiración ya se ha comentado en los apartados previos.

La TAC pulmonar constituye una de las principales exploraciones a realizar y es obligado en caso de neumonías en la misma localización. Lo indicado es realizar una TAC de alta resolución con cortes espiratorios y técnica de baja radiación[26,27]. Es importante no realizar la TAC en la fase aguda de la neumonía sino esperar al menos 4-6 semanas tras la misma.

En los pacientes con síndrome de lóbulo medio la TAC nos va a permitir diferenciar aquellos casos con atelectasias,

FIGURA 5. TAC pulmonar en el síndrome de lóbulo medio: atelectasia lineal sugestiva de asma o bronquitis obstructivas.

en general relacionados con asma o bronquitis obstructivas (Fig. 5), de los que tienen bronquiectasias (Fig. 6), en los que puede haber una patología subyacente más importante. La presencia de un patrón en mosaico es sugestiva de una bronquiolitis obliterante (Fig. 7). Las bronquiectasias bilaterales de predominio en lóbulos medios e inferiores orientan hacia inmunodeficiencias o discinesia ciliar mientras que el predominio en lóbulos superiores es más característico de la fibrosis quística.

En los casos de sospecha de obstrucción bronquial puede estar indicado realizar una TAC helicoidal para estudiar adenopatías, compresiones vasculares o tumoraciones.

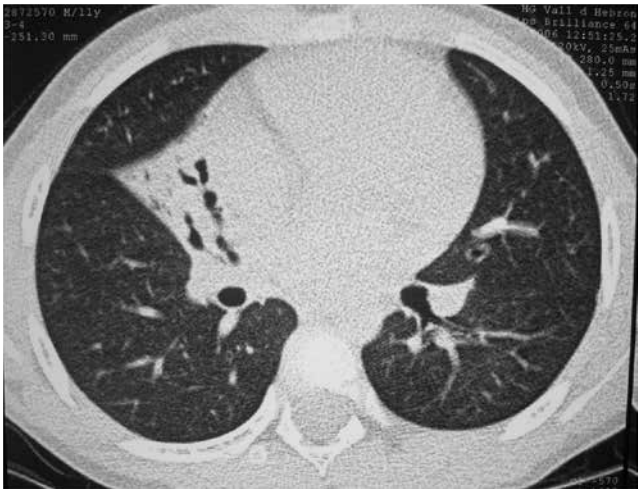

FIGURA 6. TAC pulmonar en el síndrome de lóbulo medio: bronquiectasias, sugestivas de una enfermedad subyacente como inmunodeficiencias o discinesia ciliar.

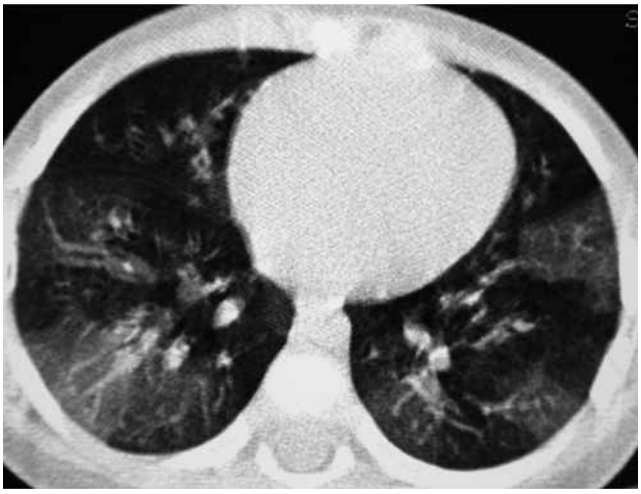

FIGURA 7. Patrón en mosaico en la TAC pulmonar en una paciente afecta de bronquiolitis obliterante.

La broncoscopia estaría indicada en la sospecha de obstrucción bronquial para descartar cuerpo extraño, tumoraciones o compresiones bronquiales. También en los casos de síndrome de lóbulo medio que no se resuelven con el tratamiento inicial. Permite descartar la presencia de obstrucciones endobronquiales, realizar cultivo y aspiración de secreciones y lavado broncoalveolar para estudio microbiológico y citológico. Es preferible realizarla sin sedación profunda para poder valorar fenómenos de malacia. En el estudio de Priftis y cols., la citología del lavado broncoalveolar reveló un aumento de eosinófilos y de los neutrófilos en más de la mitad de los niños, hecho que corrobora la hipótesis de la asociación con asma (en el caso de eosinófilos aumentados), y de la inflamación crónica en las atelectasias (en el caso de neutrófilos aumentados)[11].

El estudio sistemático basado en una adecuada anamnesis y examen físico y uso juicioso de las exploraciones complementarias permite llegar al diagnóstico de las causas subyacentes de las neumonías recurrentes en el 80-90% de los casos[28].

BIBLIOGRAFÍA

1. Wald ER. Recurrent pneumonia in children. Adv Pediatr Infect Dis. 1990; 5: 183-203.
2. Eigen H, Laughlin JJ, Homrighausen J. Recurrent pneumonia in children and its relationship to bronchial hyperreactivity. Pediatrics. 1982; 70: 698-704.
3. Cabezuelo Huerta G, Vidal Micó S, Abeledo Gómez A, et al. Causas subyacentes de neumonía recurrente. An Pediatr (Barc). 2005; 63: 409-12.
4. Picas-Jufresa A, Lladó-Puigdemont A, Buñuel-Alvarez JC, et al. Neumonía recurrente adquirida en la comunidad en la edad pediátrica ¿factor de riesgo para el desarrollo de asma infantil? Aten Primaria. 2006; 37: 127-31.
5. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154: 190-4.
6. Moreno Galdó A, Torrent Vernetta A, Ricart Cumeras A, et al. Bronquiolitis obliterante postinfecciosa. En: Navarro M Merino, Andrés Martín A, Pérez Pérez G, eds. Avances en Neumología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2010. p. 201-10.
7. Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RG, Marrero Pérez CL, et al. Atelectasias. En: Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E, eds. Tratado de Neumología Infantil. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 1007-27.
8. Einarsson JT, Einarsson JG, Isaksson H, et al. Middle lobe syndrome: a nationwide study on clinicopathological features and surgical treatment. Clin Respir. 2009; 3:77-81.
9. Sekerel BE, Nakipoglu F. Middle lobe syndrome in children with asma: review of 56 cases. J Asthma. 2004; 41: 411-7.
10. De Benedictis FM, De Benedictis D. Bronchial hyperresponsiveness in persistent middle lobe syndrome in childhood. Pediatr Pulmonol. 2007; 42: 304.
11. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Mermiri D, et al. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, and bronchoalveolar lavage eosinophils in persistent middle lobe syndrome. Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 805-11.
12. Livingston GL, Holinger LD, Luck SR. Right middle lobe syndrome in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1987; 13: 11-23.
13. Boesch RP, Daines C, Willging JP, et al. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. Eur Respir J. 2006; 28: 847-61.
14. De Benedictis FM, Carnielli VP, de Benedictis D. Aspiration lung disease. Pediatr Clin North Am. 2009; 56: 173-90.
15. Sanchez-Solís M. Aspiración aguda y aspiración crónica. En N. Cobos, E.G. Pérez-Yarza, eds.. Tratado de Neumología Infantil. 2ª ed. Ergon: Madrid; 2009. p. 589-608.
16. Bauer ML, Lyrene RK. Chronic aspiration in children: evaluation of the lipid-laden macrophage index. Pediatr Pulmonol. 1999; 28: 94-100.

17. De Vries E. Inmunological investigations in children with recurrent respiratory infections. Paediatr Resp Rev. 2001; 2: 32-6.
18. Pérez Ruiz E, Pérez Frías J, García Martín FJ, et al. Manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias. An Esp Pediatr. 1998: 48: 238-44.
19. Couriel J. Assessment of child with recurrent chest infections. Bri Med Bull. 2002; 61: 115-32.
20. Cohen R, Just J, Koskas M, et al. Recurrent respiratory tract infections: how should we investigate and treat? Arch Pediatr. 2005; 12: 183-90.
21. Quezada A, Norambuena X, Bravo A, et al. Recurrent pneumonia as warning manifestation for suspecting primary immunodeficiencies in children. J Investig Allergol Clin Immunol. 2001; 11: 295-9.
22. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. ERS Task Force. Eur Respir J. 2009; 34: 1264-76.
23. Jain K, Padley SP Goldstraw EJ, et al. Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care. Clin Radiol. 2007; 62: 986-93.
24. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. AJR Am J Roentgenol. 2007; 88:1232-8.
25. Pectum excavatum. En: Felson B. Radiología torácica. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1977. p. 54.
26. Lucaya J, Piqueras J, García-Peña P, et al. Low-dose high-resolution CT of the chest in children and young adults: dose, cooperation, artifact incidence, and image quality. AJR Am J Roentgenol. 2000; 175: 985-92.
27. Lucaya J, García-Peña P, Herrera L, et al. Expiratory chest CT in children. AJR Am J Roentgenol. 2000; 174: 235-41.
28. Sánchez-Solís M, González Caballero D. Neumonía persistente y recurrente. En: Andrés Martín A, Valverde Molina J, eds. Manual de Neumología Pediátrica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 339-52.

Espirometría en el niño colaborador

C. Oliva Hernández, A. Callejón Callejón

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

RESUMEN

Los tests de función pulmonar son los métodos que se utilizan para conocer el funcionamiento de las vías aéreas y los pulmones. Existen diferentes métodos o técnicas para valorar la función pulmonar en niños colaboradores. Los tests más frecuentemente utilizados en la práctica clínica son: la espirometría forzada con prueba broncodilatadora, tests broncodinámicos y flujo espiratorio máximo (FEM). La técnica de elección es la espirometría forzada con prueba broncodilatadora. Es la prueba más útil para el diagnóstico y seguimiento del asma. Es importante conocer que la espirometría forzada es el "patrón oro" para la medición de la función pulmonar en el niño. Permite clasificar las enfermedades pulmonares en obstructivas, restrictivas y mixtas. Por otro lado, la espirometría con prueba broncodilatadora es obligada para diagnosticar la obstrucción de la vía aérea, demostrar su reversibilidad, valorar la respuesta al tratamiento y monitorizar la evolución. La sintomatología, la espirometría forzada y la prueba de broncodilatación analizadas conjuntamente, permitirán establecer el diagnóstico e instaurar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: Función respiratoria; Niños; Espirometría; Prueba broncodilatadora; Flujo espiratorio máximo.

ABSTRACT

Lung function tests are the methods used to understand the functioning of the airways and lungs. There are different methods or techniques for assessing lung function in collaborators children. The tests most frequently used in clinical practice are forced spirometry with bronchodilator test, Tests bronchodynamic and peak expiratory flow (PEF). The technique of choice is forced spirometry with bronchodilator test. It is the most useful test for the diagnosis and monitoring of asthma. It is important to know that spirometry is the "gold standard" for measuring lung function in children. To classify obstructive lung diseases, restrictive and mixed. Moreover, spirometry with bronchodilator test is required to diagnose obstruction of the airway, demonstrating reversibility, assess response to treatment and monitor the evolution. Symptomatology, spirometry and bronchodilation test analyzed jointly will establish the diagnosis and institute the appropriate treatment.

Key words: Respiratory function; Children; Spirometry; Bronchodilator test; Peak expiratory flow.

INTRODUCCIÓN

Los tests de función pulmonar son los métodos que se utilizan para conocer el funcionamiento de las vías aéreas y los pulmones[1]. Existen diferentes métodos o técnicas para valorar la función pulmonar en niños colaboradores.

La exploración funcional respiratoria en los niños debe realizarse en un medio adecuado, con apoyo visual y con un técnico con experiencia, que sepa estimular positivamente al niño, o por medio de imágenes para que la realización de la técnica sea correcta. El método debe ser inocuo, poco molesto, de carácter no invasivo y sin efectos secundarios. Los parámetros respiratorios deben ser reproducibles y los equipos deben precisar de mantenimiento sencillo[2]. Los tests más frecuentemente utilizados en la práctica clínica en los niños colaboradores son: la espirometría forzada con prueba broncodilatadora, tests broncodinámicos y flujo espiratorio máximo (FEM), que pasamos a describir.

La técnica de elección es la espirometría forzada con prueba broncodilatadora. Es una técnica sencilla, de bajo

Correspondencia: Dra. Concepción Oliva Hernández. Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis quística. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Carretera del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife.
E-mail: colivah@hotmail.com
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 131-138

coste, reproducible y de utilidad para: confirmar el diagnóstico, objetivar la reversibilidad de la obstrucción, cuantificar la severidad de la enfermedad, objetivar la respuesta al tratamiento y monitorizar su evolución. Es la prueba más útil para el diagnóstico y seguimiento del asma[3].

Si el niño es capaz de realizar correctamente pruebas de función pulmonar, diremos que se trata de un paciente colaborador, esto sucede habitualmente en niños a partir de los 5-6 años de edad, ya que los niños de menor edad tienen más limitada la capacidad de aprendizaje, comprensión y colaboración para realizar la técnica adecuadamente.

ESPIROMETRÍA

Consideraciones generales

Es la prueba de referencia universal para realizar la medición objetiva de la función pulmonar, siempre que el niño colabore. Existen dos tipos de espirometría: la simple o lenta y la forzada. La espirometría lenta se realiza mediante una espiración máxima no forzada, mientras que la forzada, como su nombre indica, se realiza mediante una espiración forzada, permitiendo estudiar volúmenes dinámicos y flujos forzados, mediante las curvas volumen/tiempo y flujo/volumen[1,4].

Es importante conocer que, con diferentes programas de incentivación, un 40% de niños preescolares (2-3 años de edad) consiguen realizar correctamente pruebas de función pulmonar[5-7]. La ATS/ERS en el 2007[5], y posteriormente GEMA 2009[6], publican la metodología y los criterios de calidad para realizar una espirometría forzada en preeescolares con garantías. Hacen especial mención al tiempo espiratorio forzado (FET), FEV_1 y $FEV_{0,5,}$ siendo este último parámetro el de mayor relevancia en estas edades.

En el estudio español CANDELA, publicado por Pérez-Yarza EG et al. en 2009, se demuestra que la realización de espirometrías en niños a partir de 3 años es factible, y que se puede realizar una espirometría forzada con garantías a estas edades[7].

ESPIROMETRÍA FORZADA

Generalidades

Se realiza mediante una maniobra de máximo esfuerzo en el menor tiempo posible, permitiendo la obtención de volúmenes y flujos pulmonares dinámicos.

Los técnicos que van a realizar dicha técnica deben estar entrenados y cualificados en la utilización de un laboratorio de Función Pulmonar Pediátrico, ya que la colaboración del niño es fundamental para la realización correcta de la técnica. Se admite en líneas generales, que a partir de los 5 años de edad un niño puede realizar maniobras espirométricas de forma correcta[4,8-12].

El espirómetro ha de calibrarse a diario con una jeringuilla de 3 litros, y es recomendable el control de flujos al menos cada 15 días.

TABLA 1. Criterios para considerar una espirometría correcta[2,3,11].

1. Ausencia de broncodilatadores durante las 6 horas previas a la realización.
2. Valorar la medicación que toma habitualmente el paciente y si cumple los períodos de supresión previa a la realización de la exploración.
3. Evitar la comida abundante y bebidas estimulantes o gaseosas.
4. No realizar ejercicios vigorosos previos a la realización de la espirometría.
5. No llevar ropas ajustadas que impidan la movilidad.
6. Paciente sentado y erecto, con la cabeza recta y sin cruzar las piernas, sin cinturón ni nada que le oprima.
7. Usar pinzas nasales. No imprescindibles según diferentes autores.
8. Usar boquillas no deformables.
9. Realizar una inspiración profunda hasta llegar a la TLC. Mantener una espiración al menos durante 6 segundos (2-3 segundos en niños pequeños).
   Realizar una espiración máxima hasta el vaciamiento pulmonar total (hasta llegar al RV)
10. La curva obtenida debe tener una morfología adecuada y estar libre de artefactos.
11. Se realizará un mínimo de 3 maniobras satisfactorias, máximo de 8.
12. Variabilidad entre los dos mejores valores de FEV_1 y FVC ≤ 150 ml (100 ml para FCV ≤ 1 L).
13. Impresión en papel, incluyendo datos del paciente, tipo de prueba realizada, valores teóricos, obtenidos por el niño y porcentaje sobre el teórico.

TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada

Técnica de realización

Se introducen los datos del paciente: el nombre, la edad en años, el peso en kg , la talla en cm y la fecha de realización de la prueba. Se instruye al niño en la realización de la técnica. Puede efectuarse de pie o sentado, aunque se recomienda que se realice sentado, erguido y con la barbilla elevada. Se colocarán unas pinzas de oclusión nasal, aunque no son imprescindibles, y sujetará la boquilla con los dientes sellándola bien con los labios. Posteriormente se efectuará una inspiración máxima (rápida pero no forzada, hasta la capacidad pulmonar total), manteniendo el aire al menos durante dos o tres segundos, y a continuación, se efectuará una espiración forzada, máxima, hasta alcanzar el volumen residual. Se realizará un mínimo de tres maniobras y un máximo de ocho. La mejor prueba será aquella en que la suma de la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) sea mayor.

Criterios para una espirometría correcta

Están referidos en la Tabla 1[2,3,11].

TABLA 2. Fármacos que alteran la respuesta bronquial y que deben suspenderse previamente a realizar una espirometría[3].

Fármaco	Tiempo de suspensión (horas)
β_2-agonistas de acción corta inhalados	6-8
β_2-agonistas de acción corta orales	24
β_2-agonistas de acción larga	24-48
Teofilinas de acción corta	12
Teofilinas de acción retardada	48
Metilxantinas	24
Anticolinérgicos	12-24
Antileucotrienos	24
Antihistamínicos	48
Corticoides inhalalados/orales	No necesario

Es muy importante considerar otros requisitos que son también imprescindibles: el niño no debe haber realizado ejercicio físico al menos 30 minutos antes de iniciar la prueba, y se debe comprobar la supresión previa de los medicamentos que están reflejados en la Tabla 2[3].

Estudio de los parámetros espirométricos

La nomenclatura de los diferentes parámetros de función pulmonar se describen en la Tabla 3[3,8-12].

Estudio de la morfología de las curvas flujo-volumen

La espirometría forzada permite el análisis del volumen exhalado en relación al tiempo, durante una maniobra de espiración a máximo esfuerzo. La representación gráfica de la relación entre flujos máximos y volúmenes dinámicos es la curva flujo/volumen. Consta de dos partes, el asa inspiratoria y el asa espiratoria (Fig. 1). La morfología de la curva flujo-volumen puede ayudar en la valoración del cuadro clínico de un paciente con patología respiratoria. Permite distinguir, no solo los diferentes patrones espirométricos (Fig. 2), sino también obstrucciones intratorácicas y extratorácicas, así como determinar errores en la realización de la prueba.

La curva obtenida debe tener una morfología adecuada y estar libre de artefactos. Se deben cumplir los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad. Aceptabilidad es cuando el técnico que realiza la prueba considera que el esfuerzo realizado por el niño fue el adecuado, así como el inicio, trazado y finalización han sido satisfactorios, y que la duración del tiempo espiratorio ha sido al menos de 6 segundos (2-3 segundos en niños pequeños). La reproducibilidad de la espirometría ocurre cuando los dos mejores valores de la FVC y los dos mejores valores del FEV_1 no difieren entre sí más de 150 ml o más de un 5%. Si la FVC es igual o menor de 1 litro, las diferencias no deben ser mayores de 100 ml. En el año 2008, Loeb JS et al.[13] publican un trabajo en el

TABLA 3. Nomenclatura de los parámetros de función pulmonar[3,8-12].

Concepto (sigla)	Definición
Capacidad vital (VC)	Volumen máximo espirado tras una inspiración máxima.
Capacidad vital forzada (FVC)	Volumen máximo espirado en el menor tiempo posible tras una inspiración máxima.
Volumen corriente o tidal (VT)	Volumen inspirado o espirado en una respiración basal.
Capacidad pulmonar total (TLC)	Volumen contenido en los pulmones después de una inspiración forzada.
Volumen residual (RV)	Volumen contenido en los pulmones después de una espiración forzada.
Volumen de reserva inspiratoria (IRV)	Volumen máximo que puede ser inspirado a partir de una inspiración normal.
Volumen de reserva espiratoria(ERV)	Volumen máximo que puede ser espirado a partir de una espiración normal.
Capacidad residual funcional (FRC)	Volumen contenido en los pulmones a partir de una espiración normal. Equivale a la suma del RV y ERV.
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1)	Volumen máximo espirado durante el primer segundo a después de su comienzo en el curso de una espiración forzada iniciada a capacidad pulmonar total.
Pico o ápice de flujo espiratorio (PEF)	Pico máximo de flujo obtenido en el curso de una capacidad vital forzada.
Máximo flujo espiratorio al 25% (FEF_{25})	Flujo alcanzado cuando se lleva espirado un 25% de la capacidad vital forzada.
Máximo flujo espiratorio al 50% (FEF_{50})	Flujo alcanzado cuando se lleva espirado un 50% de la capacidad vital forzada.
Máximo flujo espiratorio al 75% (FEF_{75})	Flujo alcanzado cuando se lleva espirado un 75% de la capacidad vital forzada.
Flujo espiratorio forzado 25 a 75% (FEF_{25-75})	Flujo medio alcanzado en el tramo de la curva comprendido entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada.
Flujo máximo meso espiratorio (MMEF)	Igual que el FEF_{25-75} de la FVC.
Volumen espiratorio forzado en los primeros 0,5 segundos ($FEV_{0,50}$)	Volumen máximo espirado durante los primeros 0,5 segundos después de su comienzo en el curso de una espiración forzada iniciada a capacidad pulmonar total.
Relación FEV_1/FVC (%)	Relaciona el volumen espirado en el primer segundo con la FCV (la relación con la VC se conoce como índice de Tiffeneau)

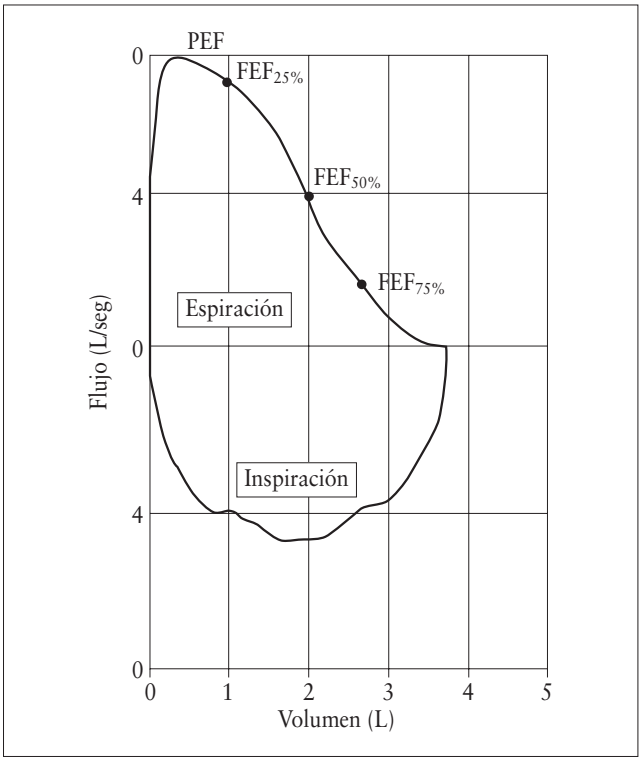

FIGURA 1. Curva flujo-volumen.

que demuestran que la mayoría de los niños son capaces de realizar espirometrías aceptables y reproducibles según los criterios de ATS /ERS[2].

Interpretación de resultados de la espirometría

La valoración de la espirometría se debe realizar teniendo en cuenta los siguientes parámetros: la morfología de la curva flujo-volumen (Fig. 2), la comparación de los resultados con los valores teóricos de referencia para la edad, el sexo y la talla del niño, y la monitorización de los cambios de estos valores a lo largo del tiempo, para efectuar un seguimiento adecuado de la patología respiratoria.

Espirometría: valores normales

Los valores se expresan como porcentaje del valor teórico o de referencia, considerando como normales los siguientes: FVC y $FEV_1 \geq 80\%$, $FEF_{25-75\%} \geq 65\%$, y $FEV_1/FVC \geq 80\%$[3,8,9]. GINA 2010 establece los valores de normalidad del FEV_1/FVC > 75-80%, y en el niño valores superiores al 90%[14].

Patrones espirométricos básicos

Teniendo en cuenta los siguientes parámetros de función pulmonar: FVC, FEV_1, FEV_1/FVC y $FEF_{25-75\%}$ se clasifican los patrones funcionales en: obstructivo, restrictivo y mixto, como queda reflejado en la Tabla 4[3,11,14].

– *Patrón obstructivo*: se caracteriza por una disminución marcada del FEV_1 y de la relación FEV_1/FVC, permaneciendo normal la FVC. Es el patrón característico del asma y de otras enfermedades con limitación al flujo aéreo. El cociente FEV_1/FVC también puede estar disminuido, cuando el valor de ambos parámetros supere a los normales, como ocurre en algunos atletas, sin que esto signifique patología.

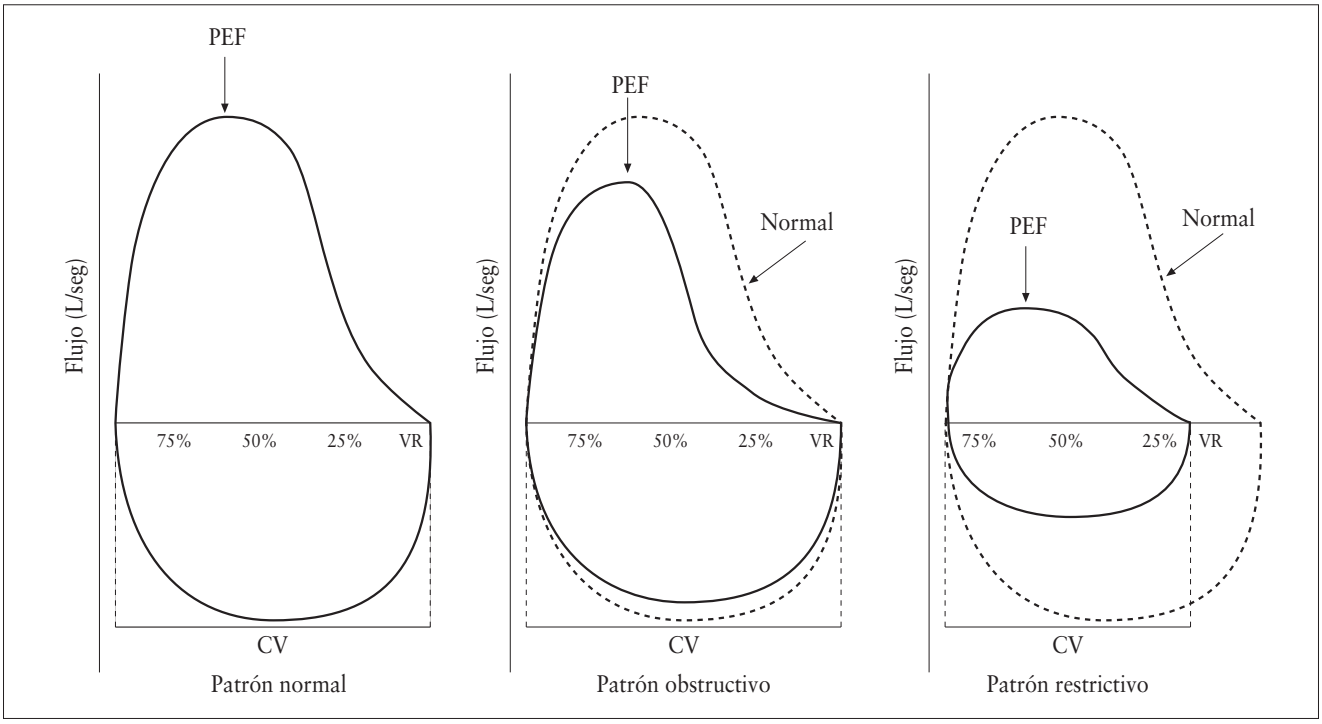

FIGURA 2. Curva flujo-volumen. Patrón normal, obstructivo y restrictivo.

TABLA 4. Espirometría: patrones básicos[3,11,14].

	Obstructivo	Restrictivo	Mixto
FVC	Normal o ligeramente disminuido	Muy disminuido < 70%	Disminuido < 70%
FEV_1	Disminuido < 80%	Disminuido o normal	Disminuido < 80%
FEV_1/FVC*	Disminuido < 75-80%	Normal o aumentado	
$FEF_{25-75\%}$	Muy disminuido < 65%	Disminuido o normal	

**GINA 2010 < 90% en niños[14].*

– *Patrón restrictivo*: existe disminución de la capacidad pulmonar total (TLC) manifestándose por disminución de la FVC, con un cociente $FEV_1/FVC \geq 80\%$. Ello ocurre en enfermedades que cursan con afectación de la caja torácica, parenquimatosas, entre otras.
– *Patrón mixto*: se caracteriza por combinación de los dos patrones anteriormente comentados, y para valorarlo adecuadamente son necesarias otras pruebas de función pulmonar adicionales, como la pletismografía, entre otras.

Grado de intensidad de afectación funcional

La alteración de la función pulmonar de tipo obstructivo, restrictivo o mixto, se clasifica también según la intensidad en la que se afectan FVC y FEV_1. Se considera afectación leve cuando los valores están entre el 80 y 65%, moderada entre 64 y 50%, grave entre 49 y 35%, y muy grave <35%, todos ellos respecto al valor teórico o de referencia[3,15].

PRUEBA DE BRONCODILATACIÓN

Tiene como objetivo demostrar la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo y es de utilidad, tanto para el diagnóstico, como para la monitorización evolutiva de la patología respiratoria, y es por ello que se recomienda su incorporación rutinaria a la práctica de la espirometría forzada en el asma infantil, dado que es la prueba más útil para su diagnóstico y seguimiento.

Su técnica consiste en realizar una espirometría basal forzada y la repetición de la misma un tiempo después de la administración de un fármaco broncodilatador. Para ello se recomienda el uso de broncodilatadores de acción corta, como el salbutamol o la terbutalina, administrados mediante aerosol dosificador presurizado (MDI) con cámara espaciadora, mediante dispensador de polvo seco, o mediante sistemas de aerosol activados por la inspiración, siendo de todos ellos la primera opción la más utilizada en los niños. En situaciones de obstrucción bronquial grave, se debe recordar que la administración con MDI y cámara espaciadora es superior a la efectuada en dispensador de polvo seco.

La dosis utilizada de salbutamol es de 400 µg, administrando 4 dosis de 100 µg separadas cada 30 segundos, o 500 µg de terbutalina en dispensador de polvo seco. Se realiza la espirometría basal forzada, se administra la medicación y a los 15-20 minutos, se repite la espirometría forzada.

Esta prueba debe realizarse de forma rutinaria en los niños, aunque los valores basales de la función pulmonar sean normales[16-19].

Interpretación de la respuesta broncodilatadora

Los parámetros espirométricos a valorar son el FEV_1 y la FVC, siendo el primero el más reproducible. Las recomendaciones actuales consideran una respuesta broncodilatadora positiva cuando el FEV_1 aumenta un 9% o más sobre el valor teórico, o un 12% sobre el basal y/o 200 ml en valores absolutos[17-19], no pudiendo exigirse esta última condición en los niños, por su menor volumen pulmonar y por ser dependiente de la talla[6]. Es importante conocer que una prueba broncodilatadora negativa no excluye el diagnóstico de asma.

INDICACIONES DE LA ESPIROMETRÍA

Las indicaciones de la espirometría se resumen en la Tabla 5[3].

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL

En niños con sospecha clínica de asma, en los que la espirometría forzada y prueba broncodilatadora no sean concluyentes, se pueden llevar a cabo diferentes pruebas de provocación bronquial para demostrar la existencia de hiperrespuesta bronquial[20].

El parámetro más utilizado para valorar el grado de hiperrespuesta bronquial es el FEV_1. Estas pruebas se realizan utilizando diferentes sustancias que actúan directamente en el músculo liso bronquial, como la metacolina, o provocando la liberación de mediadores que causan un estrechamiento de la vía aérea, a través del ejercicio, hiperventilación o solución salina hipertónica.

Prueba de provocación con ejercicio

En el niño es la que se utiliza con mayor frecuencia, por ser relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, aunque con sensibilidad baja. El test de ejercicio puede realizarse de diversas maneras, aunque las más utilizadas en Pediatría son: la carrera libre durante 6 minutos, con esfuerzo

TABLA 5. Indicaciones de la espirometría[3].

Diagnóstico
- Identificar la ausencia o presencia de enfermedad respiratoria
- Valoración inicial del paciente con enfermedad pulmonar reconocida
- Establecer el diagnóstico de asma y evaluar el grado de afectación pulmonar
- Detección de patología respiratoria obstructiva en estadios subclínicos o asintomáticos
- Diagnosticar enfermedades intersticiales en estadios iniciales
- Detección y localización de estenosis de la vía aérea superior
- Valorar el impacto respiratorio de las enfermedades de otros órganos o sistemas
- Tests de broncodilatación y provocación bronquial inespecífica o específica
- Valoración prequirúrgica o pretrasplante

Monitorización
- Respuesta terapéutica a fármacos
- Enfermedades respiratorias o con repercusión funcional respiratoria
- Efectos adversos de fármacos o tóxicos
- Establecer pronóstico
- Asma de difícil control

Salud pública
- Estudios epidemiológicos
- Detección de patología respiratoria por exposición a tóxicos
- Ensayos clínicos

Evaluación de discapacidades o daños

constante, o mediante tapiz rodante o bicicleta ergométrica, con esfuerzo incremental. Durante el ejercicio se debe mantener una frecuencia cardíaca del 60-80% del ritmo máximo (210 – edad en latidos por minuto), aceptándose 175 l/min. Se efectuará una espirometría basal, dado que para poder realizar la prueba el paciente debe estar asintomático y tener el FEV_1 basal superior al 80% del valor teórico. Una vez finalizado el ejercicio, se repetirá la espirometría forzada cada 5-10 minutos durante 20-30 minutos. Un descenso del FEV_1 igual o superior al 10% con respecto al basal o previo es sugestivo de hiperrespuesta bronquial, aunque algunos autores establecen este parámetro con una caída del FEV_1 del 12-15% con respecto al basal o previo. Si el paciente presenta disnea o no recupera su FEV_1 basal a los 30 minutos, se debe administrar salbutamol inhalado controlando la respuesta broncodilatadora.

En Pediatría, se admiten como diagnóstico de broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE), los descensos del 15% del FEV_1, del 25% del $FEF_{25\%-75\%}$ y del 30% del PEF con respecto al basal o previo. El BIE presenta un periodo refractario en el 50% de los casos, y de una duración de 1 a 2 horas, que puede condicionar la prueba como falsamente negativa[8, 17].

FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO O PICO FLUJO ESPIRATORIO

El flujo espiratorio máximo (FEM) o pico flujo espiratorio (PEF) es el máximo flujo espiratorio obtenido desde una espiración forzada, partiendo de una inspiración profunda y sin apnea previa. Al medir un volumen por unidad de tiempo, su valor viene expresado el litros/minuto cuando la medición se efectúa con un medidor portátil del FEM, y en litros/segundo cuando ésta se realiza por curva flujo-volumen mediante la espirometría.

El FEM recibe distintas denominaciones, como pico flujo espiratorio, *peak expiratory flow* (PEF), ápice de flujo, y flujo espiratorio forzado (FEF), cuando se valora mediante la espirometría y corresponde al ápice de la curva flujo-volumen en una maniobra espiratoria forzada. El FEM pone de manifiesto la obstrucción de la vía aérea de gran calibre y es esfuerzo-dependiente. La determinación del FEM mediante medidores portátiles no requiere efectuar una maniobra espiratoria completa, sino que 1 ó 2 segundos de máxima exhalación son suficientes. Cada modelo de medidor debe tener sus propios valores de referencia[21].

Diferentes consensos y programas de autocontrol en domicilio sobre asma abogan por la monitorización del FEM mediante medidores portátiles, ya que existe una correlación significativa entre el FEM y el FEV_1, pero ninguno de estos dos parámetros son sustituibles uno por otro, por lo que la monitorización domiciliaria del FEM mediante medidores portátiles, debe acompañarse de espirometrías periódicas para controlar la evolución del FEV_1 y los mesoflujos, ya que el FEM puede ser normal en la afectación de la pequeña vía aérea.

El FEM no debe emplearse para el diagnóstico de asma. La respuesta broncodilatadora y la valoración de la hiperrespuesta bronquial también pueden valorarse mediante medidores portátiles del FEM, aunque las recomendaciones actuales indican que no debe ser alternativa a la espirometría, a pesar de mantener una aceptable correlación con el FEV_1, y aconsejan utilizar el registro domiciliario del FEM mediante medidores portátiles para monitorización y no para diagnóstico.

Aunque actualmente la monitorización del FEM domiciliario está sometida a múltiples controversias en cuanto a su utilidad, en general se contempla su uso en las siguientes indicaciones: pacientes inestables, en asma moderada/severa, en los que tienen mala percepción de la obstrucción durante las exacerbaciones, para ajustar tratamiento en pacientes lábiles, para identificación de desencadenantes, para estudios epidemiológicos y como complemento en la valoración de la gravedad de la crisis. Se empleará siempre conjuntamente con un plan de autocontrol en un entorno educativo adecuado y con un plan de acción por escrito[22-24].

Es fundamental que el paciente conozca su mejor valor personal (MVP) del FEM, obtenido con su propio medidor

y si es posible que disponga de las tablas de referencia del mismo, siendo la mejor referencia del FEM el mayor valor obtenido por el paciente mediante registros seriados en fase asintomática o estable, y de manera óptima, el registro del mejor FEM debe coincidir con una espirometría forzada normal[8].

La labilidad o inestabilidad del asma puede evaluarse por la variabilidad del FEM. Existen muchos índices para calcular esta variabilidad. Se sugiere que una diferencia del 20% entre las lecturas post-broncodilatación de la noche y pre-broncodilatación al levantarse es sugestiva de asma no controlada[22-25]. No obstante, existen múltiples controversias sobre la utilización de la variabilidad del FEM para clasificar el asma según criterios de gravedad. En este sentido, Pérez-Yarza EG et al. comunicaron en el 2007 que la medida de la variabilidad del FEM no es válida para clasificar el asma en niños por niveles de gravedad[26].

Para concluir, es importante conocer que la espirometría forzada es el "patrón oro" para la medición de la función pulmonar en el niño. Permite clasificar las enfermedades pulmonares en obstructivas, restrictivas y mixtas. Por otro lado, la prueba broncodilatadora es obligada para diagnosticar la obstrucción de la vía aérea, demostrar su reversibilidad y valorar la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, tiene implicaciones en el diagnóstico, tratamiento y monitorización evolutiva de la patología respiratoria obstructiva. No obstante, la sintomatología clínica continúa siendo fundamental, y es importante saber que un paciente asmático puede tener una espirometría forzada normal y una prueba broncodilatadora negativa, sin que ello excluya el diagnóstico de asma. La sintomatología, la espirometría forzada y la prueba de broncodilatación analizadas conjuntamente, permitirán establecer el diagnóstico e instaurar el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escribano Montaner A, Díez Monge N. Espirometría forzada. En: Gónzalez Pérez Yarza E, editor. La función pulmonar en el niño. Principios y aplicaciones. Madrid: Ergon; 2007. p. 52-61.
2. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26: 319-38.
3. Oliva Hernández C, Gómez Pastrana D, Sirvent Gómez J, et al. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte I. An Esp Pediatr (Barc). 2007; 66: 393-406.
4. Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RG, Callejón Callejón A, et al. La espirometría lenta. En: Gónzalez Pérez Yarza E, editor. La función pulmonar en el niño. Principios y aplicaciones. Madrid: Ergon; 2007. p. 39-51.
5. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. On behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 1304-45.
6. Plaza V, et al. GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma). Arch Bronconeumol. 2009; 45: 2-35. Disponible en: www.gemasma.com
7. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. An Pediatr (Barc). 2009; 70: 3-11.
8. Liñán Cortés S, Reverté Bover C, Cobos Barroso N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Tratado de Neumología Infantil (2ª edición). Madrid: Ergon; 2009. p. 151-88.
9. Sardón Prado O, González Pérez-Yarza E. Función pulmonar en el niño colaborador. En: Andrés Martín A, Valverde Molina J, editores. Manual de Neumología pediátrica. Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 55-70.
10. Navarro Merino M, Romero Pérez M, Pérez Pérez G, et al. Espirometría forzada. En: IV Curso sobre función pulmonar en el niño (principios y aplicaciones). Madrid: Ergon; 2005. p. 35-42.
11. Andrés Martín A. Espirometría en el niño colaborador. An Pediatr Contin. 2005; 3: 181-6.
12. Oliva Hernández C, Súarez López de Vergara RG. Estudio de la función pulmonar en Atención Primaria. En: Pino García JM, García Río F, editores. Estudio de la función respiratoria en niños. Sanitaria 2000; 2008. p. 241-65.
13. Loeb JS, Blower WC, Feldstein JF, et al. Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria. Pediatr Pulmonol. 2008; 43: 1020-4.
14. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. 2010. Disponible en: www.ginasthma.com.
15. Ortega Casanueva C, De Arriba Méndez S, Pellegrini Belinchón J. Asma en Pediatría: nuevas aportaciones. Bol Pediatr. 2010; 50: 182-7.
16. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007; 67: 253-73.
17. Martínez Gómez M, Oliva Hernández C. Diagnóstico del asma infantil. En: Andrés Martín A, Valverde Molina J, eds. Manual de Neumología Pediátrica. Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 271-80.
18. Pardos Martínez C, Fuertes Fernández-Espinar J, Nerín de la Puerta I, et al. ¿Cuándo se considera positivo el test de broncodilatación? An Esp Pediatr. 2002; 57: 5-11.
19. González Pérez-Yarza E. Test de broncodilatación. En: González Pérez-Yarza E (ed). V Curso sobre función pulmonar en el niño. Principios y aplicaciones. Madrid: Ergon; 2005. p. 73-5.
20. Liñán Cortés S. Test de broncoprovocación. En: Gónzalez Pérez Yarza E, editor. Función pulmonar en el niño. Principios y aplicaciones. Madrid: Ergon; 2007. p. 79-90.
21. Cobos Barroso N, Reverté Bover C, Liñán Cortés S. Evaluación de dos medidores portátiles de flujo espiratorio máximo y valores de referencia para escolares de 6 a 16 años. An Pediatr. 1996; 45: 619-25.
22. Cobos Barroso N, Reverté C, Gartner S. El Flujo espiratorio máximo. En: González Pérez-Yarza E, ed. IV Curso sobre Función Pulmonar en el niño. Principios y aplicaciones. Madrid: Ergon; 2003. p. 39-49.

23. Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RG, Callejón Callejón A. Flujo espiratorio máximo. En: González Pérez-Yarza E, ed. V Curso sobre Función Pulmonar en el niño. Principios y aplicaciones. Madrid: Ergon; 2005. p. 23-34.
24. Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RG, Marrero Pérez CL, et al. ¿Es útil el pico flujo en el manejo del niño asmático? En: Navarro Merino M, Andrés Martín A, Pérez-Pérez G, eds. Avances en Neumología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2006. p. 223-44.
25. Sirvent Gómez J, Korta Murua J, Sardón Prado O, et al. Etiopatogenia, fisiopatología y diagnóstico del asma. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Tratado de Neumología Infantil (2ª edición). Madrid: Ergon; 2009. p. 655-80.
26. González Pérez-Yarza EG, Cobos Barroso N, De la Cruz JJ, en representación del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Variabilidad del flujo espiratorio máximo no clasifica el asma por niveles de gravedad. Arch Bronconeumol. 2007; 43: 535-41.

Malformaciones congénitas broncopulmonares

E. Pérez Ruiz, P. Caro Aguilera, F.J. Pérez Frías, S. Clarós Tornay, C. Moreno Algarra, A. Biteri Martínez de Iturrate

Neumología Infantil. Servicio de Pediatría.Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

RESUMEN

Las malformaciones congénitas del pulmón y las vías aéreas, constituyen en su totalidad, un amplio espectro de anomalías del desarrollo, algunas de las cuales pueden permanecer asintomáticas y descubrirse accidentalmente en estudios de imagen. Pueden formar parte de síndromes más complejos y estar a menudo asociadas con otras anomalías congénitas, principalmente del sistema cardiovascular. Aunque no son raras, su frecuencia es difícil de precisar, habiéndose publicado porcentajes de 7,5 al 18,7%. Su clasificación continúa siendo difícil y controvertida.

Actualmente el amplio uso de la ultrasonografía y de la resonancia magnética fetal, ha logrado mayor precocidad en el diagnóstico y un aumento de la detección de casos silentes, dando lugar a cambios en la orientación terapéutica.

Palabras clave: Malformaciones pulmonares; Vías aéreas; Niños; Enfermedad quística pulmonar; Quiste broncógeno.

ABSTRACT

Congenital pulmonary airway malformations constitute, together, a wide spectrum of development abnormalities, some of which may be asymptomatic and be accidently discovered in the imaging studies. They may form a part of more complex syndromes and often be associated to other congenital abnormalities, mainly of the cardiovascular system. Although they are not rare, it is difficult to state their precise frequency, with published percentages ranging from 7.5 to 18.7%. Their classification continues to be difficult and controversial.

Currently, the extended use of the ultrasonography and fetal magnetic resonance have made it possible to make an earlier diagnosis and increase the detection of silent cases, given rise to changes in the therapeutic orientation.

Key words: Pulmonary malformations; Airways; Children; Cystic lung disease; Bronchogenic cyst.

Correspondencia: Dra. Estela Pérez Ruiz. Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. C/ Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga.
E-mail: estelaperezr@terra.es
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 139-148

INTRODUCCIÓN

El árbol tráqueo-bronquial y el parénquima pulmonar se desarrollan a partir de una evaginación ventral del intestino primitivo anterior, el cual a partir de la 4ª semana de vida intrauterina se ramifica progresivamente hasta configurar las vías aéreas de conducción y los alvéolos; las interacciones entre estas células de origen endodérmico y el mesodermo circundante dan forma al epitelio alveolar. Para la patogénesis de las malformaciones del sistema respiratorio se han propuesto numerosas teorías entre las que destacan en la actualidad la participación de proteínas de señalización y diferentes factores de crecimiento, que mediarían en las complejas interacciones epitelio-mesenquimatosas que originan estas estructuras[1]. La vitamina A (ácido retinoico) y sus receptores parecen desempeñar un papel destacado[2].

Las malformaciones congénitas del pulmón y las vías aéreas constituyen, en su totalidad, un amplio espectro de anomalías del desarrollo, algunas de las cuales pueden permanecer asintomáticas y descubrirse accidentalmente en estudios de imagen. Pueden formar parte de síndromes más complejos y estar a menudo asociadas con otras anomalías congénitas, principalmente del sistema cardiovascular. Aunque no son raras, su frecuencia es difícil de precisar, habiéndose publicado porcentajes de 7,5 al 18,7%. A día de hoy, son responsables de una importante morbilidad en recién nacidos, lactantes, niños e incluso en el paciente adulto y representan la segunda causa más frecuente de mortalidad precoz en lactantes tras las anomalías del sistema cardio-

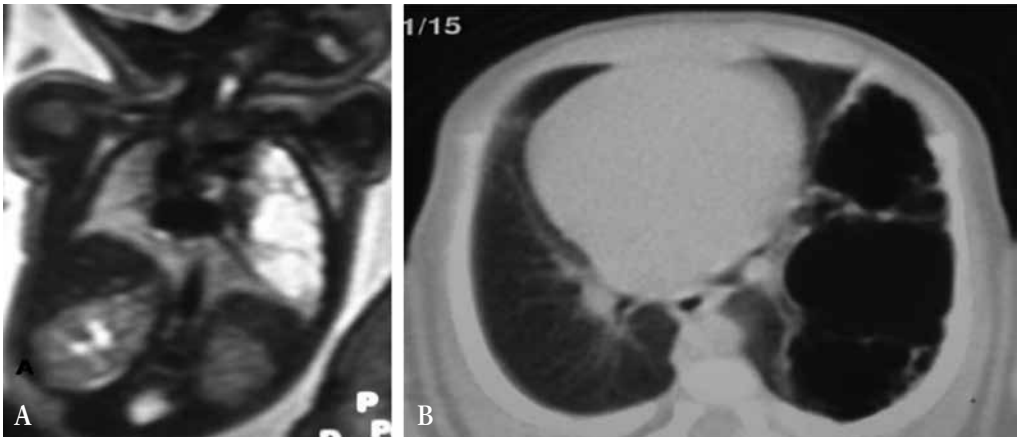

FIGURA 1. Diagnóstico prenatal de malformaciones broncopulmonares. A) Resonancia magnética fetal en gestación de 20 semanas. Masa hiperecoica en LSI sugerente de malformación broncopulmonar. B) Confirmación diagnóstica postnatal en el recién nacido por TC de tórax, de malformación adenomatoidea quística. El neonato se encontraba asintomático.

vascular, siendo la hipoplasia o "displasia pulmonar", la responsable del 80% de esas muertes[3].

Actualmente el amplio uso de la ultrasonografía y de la resonancia magnética fetal ha logrado mayor precocidad en el diagnóstico y un aumento de la detección de casos silentes, dando lugar a cambios en la orientación terapéutica. Suelen mostrarse como lesiones quísticas, hiperecoicas (Fig. 1A) o mixtas intratorácicas que pueden llegar a desplazar el mediastino y corazón fetal, aunque resulta muy difícil emitir un diagnóstico exacto. Mientras la mayoría permanecen estables o regresan, algunas originan complicaciones intrateurinas, como polihidramnios con parto pretérmino o hidrops con muerte fetal; por tanto, en casos excepcionales, el intervencionismo fetal puede estar justificado –toracocentesis, shunt pleuroamniótico, o ablación láser de arterias nutricias, entre otros–. En el caso de recién nacidos asintomáticos, incluso con Rx de tórax normal al nacimiento, la confirmación de su presencia o regresión exige la práctica de una TC de tórax en las primeras semanas de edad (Fig. 1B).

La clasificación de las malformaciones broncopulmonares congénitas continúa siendo difícil y controvertida[4]. La interdependencia del desarrollo de las estructuras endodérmicas –epitelio del árbol tráqueo-bronquial y de los alvéolos– y mesodérmicas –cartílago, músculos y los tejidos de sostén y vasos– hace difícil clasificar sus anomalías según la localización anatómica –traqueobronquiales, parenquimatosas o vasculares–, ya que varias de ellas tienen componentes de diferente origen, y es frecuente la presencia simultánea de varios tipos, dando lugar a una notable superposición, sobre todo en el grupo de lesiones parenquimatosas. De hecho, existen múltiples publicaciones de malformaciones pulmonares congénitas "híbridas" con hallazgos superpuestos de malformación adenomatoidea quística, secuestro pulmonar y atresia bronquial, entre otras[5-8]. Y aunque podría hablarse de anomalías en la separación del esbozo respiratorio del intestino anterior, no todas se producen de este modo.

Ante estas dificultades, y a pesar de los diferentes intentos de clasificación, la mayoría de los autores hacen una descripción individual de cada entidad. Dentro del capítulo extenso de malformaciones congénitas respiratorias, el subgrupo de malformaciones broncopulmonares es el objeto de esta revisión.

AGENESIA-APLASIA PULMONAR

Definición

Agenesia: ausencia completa del árbol bronquial, tejido pulmonar y vascularización correspondiente.

Aplasia: carina y bronquio principal rudimentarios, con ausencia de tejido pulmonar y vasos. De este grupo, dentro de su rareza, la aplasia unilateral es la más frecuente.

Clínica

Suelen presentarse en el periodo neonatal, con signos de dificultad respiratoria, asimetría torácica y desviación de tonos cardiacos. Ocasionalmente pueden debutar como infecciones respiratorias recurrentes en la primera infancia. Hasta un 50% de los pacientes tienen otras anomalías asociadas, principalmente cardiovasculares o vertebrales, que suelen ser las determinantes del pronóstico, ya que en sí mismas pueden ser bien toleradas sin impedir un desarrollo normal, particularmente la aplasia izquierda.

Diagnóstico

Habitualmente la agenesia-aplasia es unilateral, derecha o izquierda, siendo más rara la afectación lobar. La radiografía de tórax muestra una opacidad en el hemitórax aplásico con desviación del mediastino hacia el lado afecto, estrechamiento de los espacios intercostales y herniación mediastínica del pulmón contralateral, simulando una atelectasia masiva. Las técnicas de elección para su diagnóstico radiológico son la angio-TC y la angio-resonancia magnética torácicas, que muestran la ausencia de la arteria pulmonar, siendo preciso, además, el estudio de las anomalías cardiovasculares asociadas. La gammagrafía de perfusión y la broncoscopia pueden ser igualmente útiles ya que pueden confirmar la ausencia de estructuras vasculares y bronquiales[9,10].

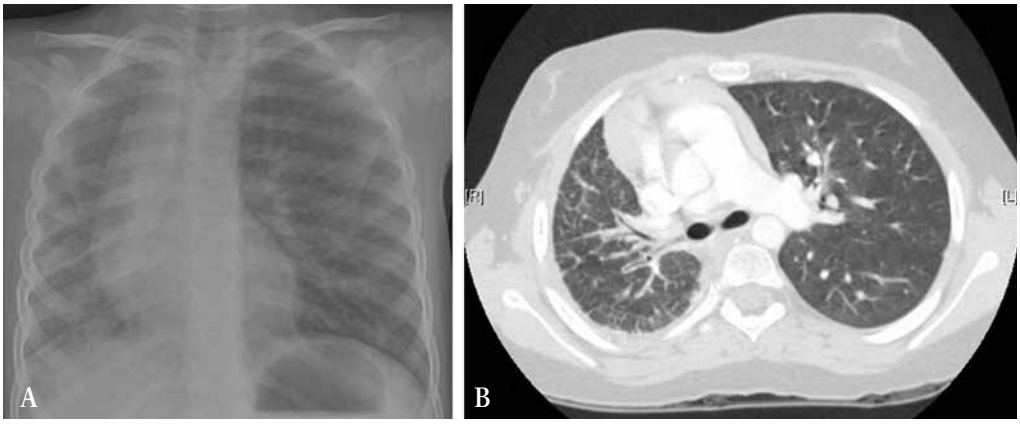

FIGURA 2. Hipoplasia pulmonar aislada. A) Rx tórax sugerente de hipoplasia pulmonar derecha en niña de 9 años de edad. B) TC tórax con contraste del mismo paciente. Pulmón derecho hipoplásico con desplazamiento del mediastino hacia la derecha. Menor calibre de la arteria pulmonar derecha. No se identifican venas pulmonares derechas ni drenaje venoso anómalo. Parénquima pulmonar con engrosamiento septal por estasis venoso.

Tratamiento

Conservador y sintomático dado que no hay tratamiento posible.

HIPOPLASIA PULMONAR. SÍNDROMES COMPLEJOS (CIMITARRA)

Definición

Están presentes todos los componentes pulmonares pero inadecuadamente desarrollados, con un tamaño inferior al normal. Como malformación aislada es infrecuente (Fig. 2), estando generalmente asociada a otras anomalías que de forma directa o indirecta comprometen el espacio intratorácico disponible para el crecimiento pulmonar (Tabla 1); en estudios experimentales se ha comprobado cómo la disminución de líquido amniótico –oligoamnios grave secundario a ruptura prolongada de membranas, malformaciones del tracto urinario, etc.– es responsable de un incremento de la flexión de la columna espinal fetal, con compresión abdominal y elevación secundaria del diafragma, lo que origina compresión pulmonar. La elevación diafragmática y la menor presión del fluido amniótico originan una salida incrementada del líquido pulmonar hacia la laringe, dando lugar a una disminución de la distensión alveolar generada por el fluido pulmonar. Este mismo mecanismo explica la hipoplasia pulmonar asociada a hendiduras laríngeas y tráqueo-esofágicas, ya que el fluido pulmonar escapa a través del defecto, con pérdida del gradiente de presión que normalmente es mantenido por la laringe[11]. En el caso de lesiones ocupantes de espacio, como la hernia diafragmática (Fig. 3), la hipoplasia es más grave en el lado ipsilateral. Algunas veces la hipoplasia forma parte de un problema intrínseco del desarrollo, tal como sucede en caso del síndrome de la cimitarra –hipoplasia pulmonar derecha, dextrocardia y drenaje venoso anómalo– (Fig. 4).

Clínica

Dificultad respiratoria neonatal o en la primera infancia, de carácter leve o moderado, condicionada por su asociación a otras anomalías y al grado de hipoplasia. En caso de hipoplasia grave bilateral, puede haber una caja torácica reducida de tamaño, de forma acampanada con ensanchamiento a nivel diafragmático, mientras que en la unilateral puede existir cierta asimetría torácica. Las formas más leves pueden ponerse de manifiesto ante la taquipnea o dificultad respiratoria con el ejercicio físico o descubrirse accidentalmente tras una infección respiratoria, detectándose hipoventilación en el lado de la lesión o tras la realización de una Rx de tórax.

TABLA 1. Causas más frecuentes de hipoplasia pulmonar congénita.

Salida incrementada del fluido pulmonar
– Oligohidramnios grave
- Rotura prematura de membranas
- Agenesia renal bilateral
- Obstrucción del tracto urinario
– Compresión de la cavidad torácica/abdominal con disminución de los movimientos respiratorios fetales
– Hendidura laringo-tráqueo-esofágica
– Gran fístula tráqueo-esofágica
Lesiones ocupantes de espacio
– Hernia diafragmática, eventración
– Malformaciones broncopulmonares (malformación adenomatoidea quística, secuestro y otras)
– Tumores torácicos
– Derrame pleural, quilotórax
– Compresión diafragmática secundaria a problemas abdominales (ascitis, quistes, tumores)
Anomalías de la caja torácica
– Síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante)
– Acondroplasia
– Escoliosis
Condiciones que impiden los movimientos respiratorios fetales
– Anencefalia
– Agenesia del nervio frénico
– Afectación de sistema nervioso central
Miscelánea (mecanismo incierto o multifactorial)
– Onfalocele gigante
– Anomalías cromosómicas

FIGURA 3. Hernia diafragmática. Hipoplasia pulmonar izquierda secundaria a hernia diafragmática de Bochdalek en un recién nacido.

Diagnóstico

Pulmón de tamaño reducido con desplazamiento del mediastino hacia el lado afecto en la Rx de tórax y TC de tórax (Fig. 2) e hipoperfusión uniforme del pulmón afecto en la gammagrafía, angiografía, angio-TC o angio-RM. En el caso de hipoplasia pulmonar derecha es muy importante establecer el patrón de vascularización por la posibilidad de un síndrome de la cimitarra (Fig. 4).

Tratamiento

En ausencia de lesiones asociadas, la hipoplasia pulmonar unilateral es compatible con un crecimiento, desarrollo y supervivencia normal. Las complicaciones a largo plazo son tolerancia reducida al ejercicio, infecciones recurrentes y ocasionalmente, deformidad torácica con escoliosis. El tratamiento quirúrgico va dirigido al de las malformaciones asociadas, teniendo en cuenta que el pulmón hipoplásico puede recuperar funcionalidad con el tiempo por lo que no debe ser extirpado.

HIPERINSUFLACIÓN LOBULAR NEONATAL (ENFISEMA LOBAR CONGÉNITO)

Definición

Sobredistensión progresiva, por lo general, de uno o dos lóbulos pulmonares sin destrucción alveolar debida a un mecanismo valvular a nivel bronquial del que se consideran responsables diversas causas: *intrínsecas* (deficiencia del soporte cartilaginoso normal, repliegues anormales de la mucosa bronquial), *extrínsecas* (compresión, entre otras, por vasos mediastínicos) o *una auténtica malformación (lóbulo polialveolar*) con excesivo número de alvéolos hiperinsuflados. En los dos primeros casos, desde el punto de vista anatomopatológico, el término de hiperinsuflación lobular congénita sería más apropiado ya que no existen anomalías del parénquima pulmonar.

Clínica

Hasta un 50% de los pacientes presentan dificultad respiratoria en la primera semana de vida y un 80% serán sintomáticos en los primeros seis meses. En el resto de los pacientes puede ser un hallazgo casual, considerándose hoy día que muchos de los casos descubiertos más allá del periodo neonatal son de origen adquirido, a menudo tras bronquiolitis, y tienden a resolverse espontáneamente[3]. La inspección puede evidenciar taquipnea, asimetría torácica con hiperexpansión del lado afecto y la auscultación revela disminución de los sonidos respiratorios con desplazamiento de los tonos cardiacos.

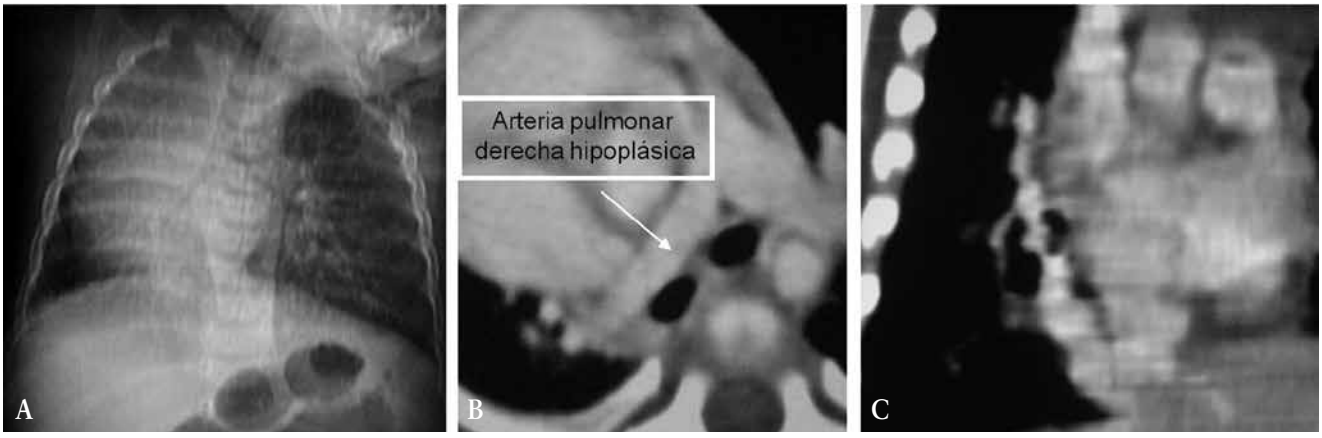

FIGURA 4. Síndrome de la cimitarra. A) Rx tórax: hipoplasia pulmonar derecha. B) TC tórax con contraste, plano axial a nivel de la bifurcación pulmonar, objetivándose arteria pulmonar derecha hipoplásica. C) Reconstrucción coronal de la TC de tórax con contraste. Drenaje venoso anómalo parcial de las venas pulmonares en vena cava inferior.

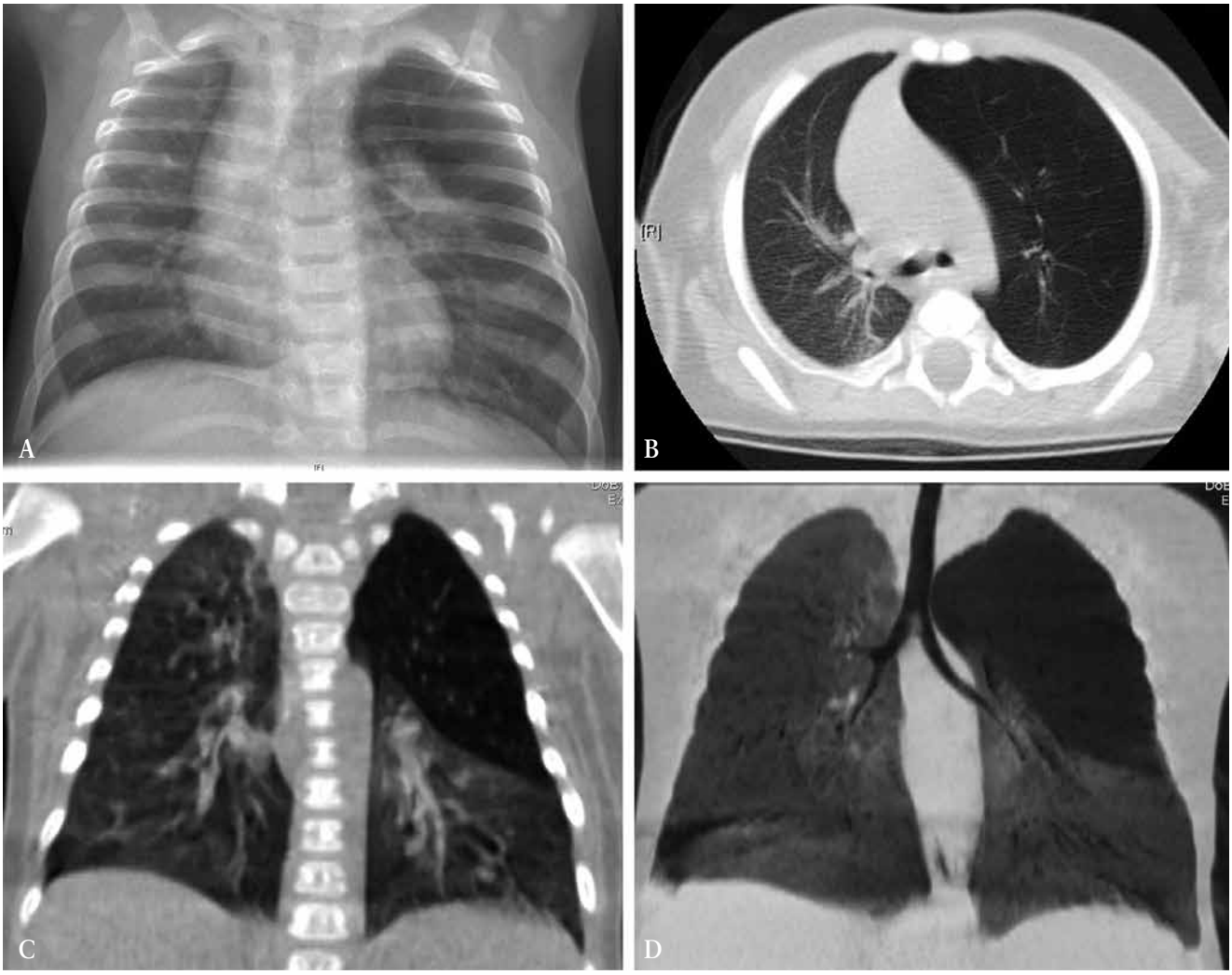

FIGURA 5. Enfisema lobar congénito. Montaje. A) Lactante de 2 meses de edad con cuadro de bronquiolitis VRS positivo. Rx tórax con imagen de hiperinsuflación de LSI. B) TC de tórax: enfisema que afecta en su totalidad al LSI y língula, con efecto masa y desplazamiento del mediastino a la derecha. C y D) TC de tórax: reconstrucción coronal.

Diagnóstico

Es más frecuente en los lóbulos superiores, principalmente en el LSI, seguido del LM. Tanto la Rx (Fig. 5A) como la TC de tórax (Fig. 5B) muestran hiperlucencia en el lóbulo afectado, aumento de los espacios intercostales y herniación con desviación mediastínica hacia el lado opuesto, con el resto del parénquima pulmonar comprimido (Figs. 5C y 5D). En controles precoces, el pulmón puede aparecer opaco por falta de reabsorción del líquido pulmonar fetal. En los recién nacidos debe realizarse diagnóstico diferencial con el enfisema intersticial pulmonar, el cual es secundario a barotrauma. Ocasionalmente es posible el diagnóstico prenatal, mostrándose como un pulmón ecogénico brillante debido a la retención de fluido en un territorio pulmonar, lo que junto con la detección de casos familiares, apoya su origen congénito en contraposición a los adquiridos por otras causas. No obstante, la naturaleza de la malformación bronquial es difícil de definir debido a que los bronquios de los lóbulos resecados suelen seccionarse a nivel de la supuesta malformación[1,12].

Tratamiento

En casos poco o nada sintomáticos puede mantenerse una actitud expectante, porque pueden regresar espontáneamente[13]. No obstante, en caso de insuficiencia respiratoria progresiva como consecuencia de la compresión del pulmón normal, debe procederse a una lobectomía, la cual es curativa. A largo plazo, el crecimiento pulmonar suele ser normal[14].

QUISTE BRONCÓGENO

Definición

Los quistes de duplicación del foramen ciego o intestino primitivo –primordio embrionario de lo que será posterior-

mente el sistema digestivo y el sistema respiratorio inferior– son malformaciones originadas como consecuencia de una yemación anormal o supernumeraria del mismo. Se subdividen en distintos tipos: broncógeno, esofágico, gástrico, entérico, formas combinadas gastroentéricas y pancreáticos. El quiste broncógeno representa un 5% de las masas mediastínicas, siendo por lo general único y de morfología ovoide. Se trata de una yema pulmonar supernumeraria del intestino primitivo anterior que evoluciona a la formación de una cavidad cerrada, recubierta de epitelio respiratorio cilíndrico ciliado –similar al de la tráquea y bronquios principales– y que contiene fragmentos de músculo liso y conjuntivo, con o sin cartílago, en la pared. Ocasionalmente su revestimiento interno tiene islotes de epitelio esofágico, delatando su procedencia del foramen ciego. No suele tener comunicación con las vías aéreas pero casi siempre está adherido estrechamente a las mismas o al esófago por un tejido denso fibroso[15].

La localización principal es a nivel de mediastino (85%), frecuentemente en la región subcarinal de la tráquea entre ambos bronquios principales, seguida de la paratraqueal, hiliar y paraesofágica, pero también puede asentar a nivel intrapulmonar (10%) y en posición extratorácica debido a la presencia de yemas anormales que migraron hasta localizaciones muy inusuales (área cervical, tejido subcutáneo, lengua, pericardio o abdomen)[1,15].

Clínica

Variable, dependiendo del tamaño y de la posición del quiste. Pueden debutar en el periodo neonatal, durante la primera infancia o, incluso en la edad adulta, de forma casual al realizar una radiografía de tórax por otros motivos. Dado que la mucosa es secretora, los quistes suelen contener una sustancia de aspecto opalino y crecer progresivamente a medida que la secreción se acumula, pudiendo llegar a ser muy grandes. La sintomatología suele deberse a la compresión tráqueo-bronquial (disnea, estridor, sibilancias, tos pertusoide o asmatiforme), o compresión esofágica (dificultades en la deglución y/o vómitos recurrentes). Dada su ausencia de conexión exterior, rara vez se infectan. Debe tenerse en cuenta, además, que estas lesiones pueden estar caracterizadas por una naturaleza histológica híbrida, combinando revestimiento de epitelio respiratorio y digestivo, por lo que podrían presentarse complicaciones relacionadas con la secreción ácida –hemorragia o perforación– en el caso de que la mucosa gástrica estuviera presente.

Diagnóstico

La radiografía de tórax (Fig. 6) muestra una masa redondeada, bien delimitada, homogénea, que se proyecta desde el mediastino rodeada de parénquima sano. Puede haber nivel hidroáereo si existe conexión con la vía aérea; la compresión de tráquea o bronquios puede producir hiperinsuflación del pulmón ipsilateral y desviación mediastínica. La compresión de ramas bronquiales más pequeñas puede causar hiperinsuflación y atelectasias del parénquima pulmonar distal. En los de asiento mediastínico el tránsito baritado puede ayudar a establecer las relaciones anatómicas con los órganos circundantes.

FIGURA 6. Quiste broncógeno. Rx tórax. Lactante de 2 meses de edad. Imagen redondeada homogénea en el LSD.

La TC (Fig. 7) es de elección para el diagnóstico, la delimitación anatómica y la relación con las estructuras adyacentes, poniendo de manifiesto una masa redondeada de mayor densidad que el agua, probablemente debida a hemorragias intraquísticas, elevado contenido proteico o presencia de calcio, rodeada de parénquima sano. Puede determinar la presencia, o no, de una vascularización anómala y el estado del pulmón restante, así como la repercusión sobre las estructuras vecinas.

Los estudios de RM muestran alta señal en secuencias potenciadas en T2 posibilitando, además, el diagnóstico diferencial al excluir posibles compresiones o comunicaciones de la masa mediastínica con el canal raquídeo (Fig. 8). El pequeño tamaño del quiste durante la vida intrauterina hace que la lesión suela ser muy poco aparente, por lo que es difícil su reconocimiento y el diagnóstico prenatal es muy raro[16].

Tratamiento

Aunque pueden ser asintomáticos, una vez diagnosticados se recomienda su intervención quirúrgica para evitar las complicaciones derivadas de la compresión de las estructuras vecinas, su ruptura, infección, fistulización o hemorragia, así como la posible evolución hacia una malignización. Se han propuesto la aspiración transtorácica y transbronquial con aguja, pero la exéresis completa del quiste, por toracotomía posterolateral o videotoracoscopia asistida, es el tratamiento más adecuado para impedir la recurrencia, la cual puede suceder si persiste un resto de mucosa[17]. En caso

FIGURA 7. Quiste broncógeno. A) TC tórax. Lactante con taquipnea y sibilancias en el que se objetiva imagen redondeada de naturaleza quística, con interior homogéneo de pared lineal fina, localizada en mediastino posterior (área carinal). B y C) Reconstrucción mediante TC multicorte. Se observa compresión extrínseca del BPI a 1 cm de la carina de bifurcación traqueal, evidenciándose el resto del árbol bronquial distal de permeabilidad normal.

de quistes complicados o muy adheridos a las estructuras vecinas, la toracotomía ofrece baja morbilidad o mortalidad, si bien el abordaje toracoscópico es posible. Si es imposible la escisión de toda la mucosa y persiste un resto de la misa, otra opción es su obliteración usando láser o electrocauterio para prevenir la recurrencia[15]. Es preciso el seguimiento en pacientes con resección quirúrgica parcial, por la posibilidad de recidiva, incluso tardía.

MALFORMACIÓN ADENOMATOIDEA QUÍSTICA

Definición

Es la más frecuente de las malformaciones que afectan al desarrollo pulmonar, habiéndose publicado frecuencias de 1 cada 10.000-25.000 nacimientos[18]. Se ha definido como una masa multiquística de tejido pulmonar con proliferación anormal adenomatoidea a nivel de bronquios terminales, dando lugar a quistes de tamaño variable. Stocker reconoció tres tipos histológicos con diferente significación pronóstica: ***Tipo 1***, la más frecuente, 65%, compuesta por quistes de tamaño no homogéneo con al menos uno dominante, mayor de 2 cm de diámetro; ***Tipo 2***, 25%, constituida por quistes de tamaño medio; y ***Tipo 3***, infrecuente masa sólida compuesta por microquistes broncoalveolares, a menudo afectando a todo un pulmón, de pronóstico más grave. Más tarde, el mismo autor añadió 2 nuevas variantes: el ***Tipo 0*** –displasia acinar, muy rara, generalmente letal, asociada con anomalías cardiovasculares– y el ***Tipo 4*** –con quistes de gran tamaño pero con epitelio alveolar-acinar, en contraste con el de tipo bronquiolar hallado en los tipos 1-3–. Actualmente, debido a que no todos los tipos son quísticos y solo uno tiene apariencia adenomatoidea, se ha propuesto el término de malformación congénita de la vía aérea pulmonar[3].

Clínica

Viene determinada por el carácter secretor de sus estructuras, su comunicación con las vías aéreas y por su tamaño. Su presentación prenatal puede oscilar desde un hallazgo casual en la ecografia prenatal rutinaria, hasta un hydrops neonatal grave, con efecto masa, desviación mediastínica e hipoplasia pulmonar, sobre todo en el tipo 3. La asociación con polihidramnios materno es probablemente secundaria a la desviación mediastínica, deteriorando la deglución fetal de líquido amniótico, lo que puede desencadenar parto pretérmino y una elevada morbi-mortalidad. La presentación postnatal suele dar lugar a dificultad respiratoria neonatal, pero hasta un 50% de los pacientes pueden debutar tardíamente en forma de infecciones recurrentes, o neumotórax por ruptura del quiste.

FIGURA 8. Quiste broncógeno. Resonancia magnética. Lesión redondeada quística con alta señal en secuencias potenciadas en T2. No se objetiva comunicación del quiste con el canal raquídeo.

Diagnóstico

Puede evidenciarse prenatalmente por ecografía o resonancia magnética, en cuyo caso se recomienda clasificar las

lesiones como macro o microquísticas, ya que la clasificación de Stocker no contemplaba la apariencia prenatal. La malformación suele afectar a un solo lóbulo. En menos de un 10% de los casos afecta a todo un pulmón –sobre todo tipo 3–, o es bilateral. La Rx de tórax muestra múltiples quistes aéreos de pared fina y tamaño variable, con distribución normal del aire intestinal, a diferencia de la hernia diafragmática, importante para el diagnóstico diferencial en el recién nacido. En casos graves, el pulmón afecto puede estar sobredistendido, con aplanamiento del diafragma, desviación mediastínica y herniación del pulmón hacia el lado contralateral. Pueden existir niveles hidroáereos. En los casos de diagnóstico postnatal, el diagnóstico diferencial debe hacerse con neumatoceles postneumónicos, quistes pulmonares simples o quistes broncogénicos comunicados con el árbol bronquial y blastoma quístico pleuropulmonar. La TC o la RM pueden ayudar a definir la localización y extensión, contribuyendo al diagnóstico diferencial con otras entidades (Fig. 1)[19].

Tratamiento

Existen ciertos puntos de controversia. Los pacientes sintomáticos requieren cirugía, debatiéndose el método y la extensión. Algunos autores han apoyado la resección segmentaria del territorio pulmonar afecto, pero dado que puede resultar en resección incompleta, la mayoría de cirujanos y patólogos abogan por una lobectomía completa. Varios estudios han demostrado crecimiento pulmonar compensatorio con pruebas de función respiratoria normal en la adolescencia. Para los pacientes asintomáticos, algunos autores han recomendado la observación simple[20], pero dados los riesgos de infección, neumotórax, hemoptisis o malignización que pueden ensombrecer el pronóstico, la mayoría de los autores recomiendan su extirpación quirúrgica[21,22]. Actualmente, es posible la resección por videotoracoscopia asistida[23].

El cada vez más extendido y sencillo diagnóstico prenatal ha permitido reconocer precozmente formas de elevada morbimortalidad, como las formas microquísticas o ciertos casos en los que el elevado tamaño de los quistes intrauterinos compromete el desarrollo pulmonar, con polihidramnios, hydrops fetal e hipoplasia pulmonar grave. En estas situaciones se precisa una monitorización ecográfica estrecha, considerándose la relación volumen/malformación un parámetro muy útil como predictivo de una posible evolución a hydrops. Para estos casos se ha propuesto tratamiento fetal, generalmente en forma de un shunt toracoamniótico. En el caso de diagnóstico de formas microquísticas fetales de mal pronóstico, algunos centros han llevado a cabo lobectomías intrauterinas, las cuales a pesar de sus problemas técnicos y éticos han logrado alguna supervivencia. Asimismo, en algunos casos de hydrops fetal algunos autores difieren la actuación al momento del parto realizando la extirpación en ese momento, manteniendo la oxigenación placentaria (procedimiento EXIT: *ex utero intra-partum treatment*)[1,3].

SECUESTRO PULMONAR

Definición

Masa de tejido pulmonar embrionario no funcional que queda aislada, o anormalmente conectada, del árbol tráqueo-bronquial y del sistema vascular pulmonar, recibiendo irrigación arterial sistémica de la aorta torácica o abdominal. Se considera debida a una yema tráqueo-bronquial accesoria que emerge del foramen ciego. Se han reconocido dos tipos en función de que su revestimiento sea la pleura normal –intralobar, 90% de todos los secuestros– o de que tenga revestimiento pleural propio –extralobar–.

Clínica

El secuestro extralobar suele asociarse a anomalías congénitas, principalmente malformación adenomatoidea quística, hernia diafragmática (hasta en un 40% de los casos) o cardiopatías congénitas, presentándose con dificultad respiratoria en el periodo postnatal; ocasionalmente puede ser asintomático; su localización más frecuente es posteromedial en el LII, pero puede hallarse supra o infradiafragmático, o raramente en otras localizaciones[24]. Suele recibir irrigación por ramas arteriales procedentes de la aorta torácica o abdominal, aunque pueden existir múltiples variantes. El drenaje venoso se realiza normalmente a través de la circulación sistémica, aunque hasta un 20% drenan en las venas pulmonares.

El secuestro intralobar suele localizarse a nivel de los lóbulos inferiores, manifestándose como episodios frecuentes de infección respiratoria en niños mayores y adolescentes diagnosticados de neumonías recurrentes en la misma localización, de absceso pulmonar o hemoptisis. Solo en un 15% de los casos se asocia a otras anomalías congénitas. Algunos autores lo consideran una anomalía adquirida, como consecuencia de infecciones de repetición. Al igual que el extralobar, recibe irrigación arterial sistémica, con más de una rama arterial hasta en un 15% y, a diferencia de este, el drenaje venoso suele ser a las venas pulmonares inferiores y rara vez sistémico.

Diagnóstico

Los lóbulos inferiores son los más frecuentemente afectados. Es posible la detección prenatal mediante ecografía, –masa hiperecoica en el hemitórax basal posterior– y resonancia magnética –masa bien definida con márgenes afilados e intensidad de señal alta–. La Rx postnatal (Fig. 9) suele evidenciar en el segmento medial basal del lóbulo inferior una masa homogénea, densa, triangular, con el vértice señalando al hilio correspondiente u ovoidea, y desplazamiento de la trama broncovascular, con o sin nivel fluido-aire [25]. La presencia de aire en las formas extralobares suele signi-

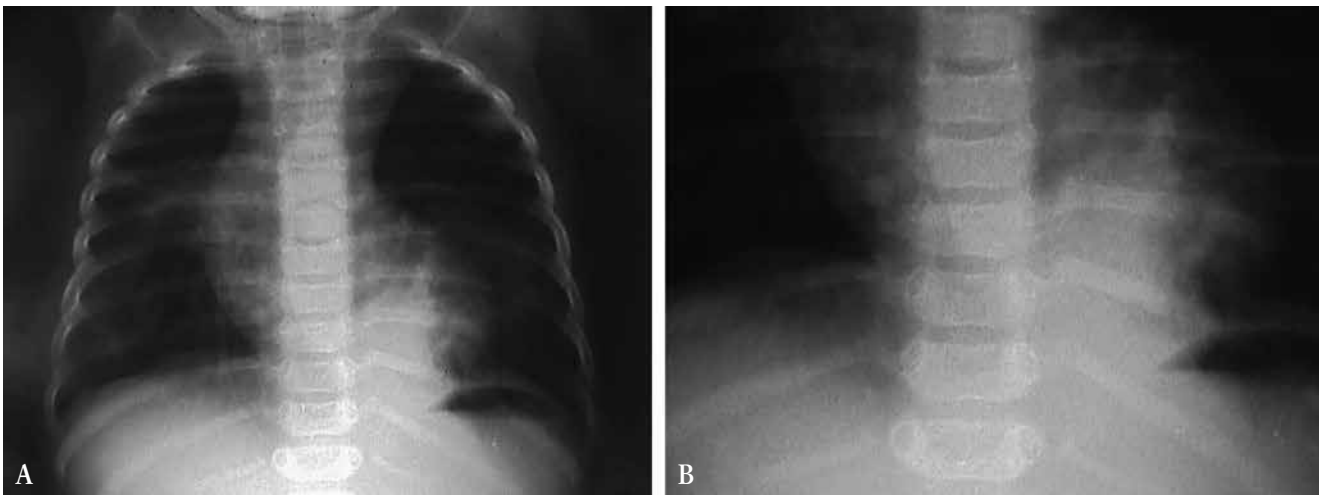

FIGURA 9. Secuestro pulmonar. A) Rx tórax en un niño de 3 años de edad en la que se evidencia imagen de condensación triangular en LII correspondiente a un secuestro pulmonar. B) Rx tórax (detalle).

ficar conexión esofágica, mientras que en las intralobares, aunque la conexión bronquial es anormal, la aireación del secuestro puede producirse a través de los poros de Kohn adyacentes, dando lugar a atrapamiento aéreo y retención de secreciones, con sobrecrecimiento bacteriano e infección recurrente, forma habitual de presentación clínica. Se han descrito otras complicaciones como neumotórax, hemoptisis e insuficiencia cardiaca congestiva.

La TC puede conseguir información adicional, pero a veces los vasos son demasiado pequeños para ser identificados[19], por lo que suele precisarse la realización de un eco-Doppler o angio-resonancia para identificar la irrigación sistémica.

Tratamiento

Por lo general, quirúrgico en los dos tipos de secuestro: lobectomía en el intralobar y resección de la zona anómala en el extralobar. Algunos autores han descrito que los secuestros intralobares pueden disminuir y llegar a desaparecer, por lo que proponen actitud expectante en casos asintomáticos.

ATRESIA BRONQUIAL

Definición

Es una rara anomalía caracterizada por la obliteración focal de un bronquio lobar o segmentario, con desarrollo normal de la vía aérea distal a la atresia. Es una entidad que puede solaparse al enfisema –hiperinsuflación– lobar congénita, con localización similar, predominante en LSI, LM y LSD[26].

Clínica

Se detecta de forma casual en aproximadamente el 50% de los casos, principalmente en hombres jóvenes, pudiendo ser el único signo clínico la disminución de los sonidos respiratorios sobre el área afecta. Se han publicado, no obstante, presentaciones clínicas con disnea, sibilancias, neumonía y excepcionalmente, hemoptisis y neumotórax[27].

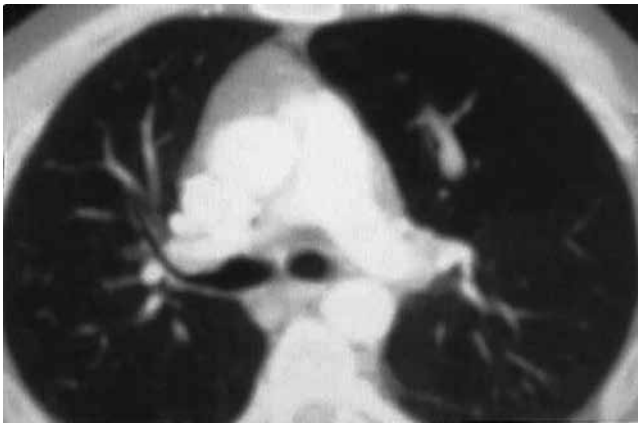

FIGURA 10. Atresia bronquial. TAC tórax. Se objetiva broncocele circundado por hiperinsuflación localizada a nivel de LSI.

Diagnóstico

El LSI se afecta en más del 60% de los casos descritos. El segmento atrésico motiva la acumulación de las secreciones generadas en los bronquios distales, originando el denominado broncocele (Fig. 10), el cual se evidencia como una opacidad ovoide, ramificada, que emerge desde el hilio y que está rodeada por un área de hiperlucencia ya que los alvéolos tributarios del bronquio atrésico, al ser ventilados por rutas colaterales –poros de Kohn–, muestran signos de atrapamiento aéreo, lo cual puede ser bien evidenciado con TC de tórax en espiración[28]. La broncoscopia suele ser normal. En años recientes, el despistaje prenatal de malformaciones congénitas está cambiando el concepto de atresia bronquial aislada, ya que muchas de las lesiones descritas

como malformación adenomatoidea quística y secuestro intralobar se están hallando en asociación con atresia bronquial, por lo que se sugiere que esta podía ser la responsable de las mismas.

Tratamiento

Conservador. La escisión quirúrgica está recomendada y reservada solo en el caso de que la sobredistensión del segmento afectado lleve al compromiso del pulmón normal circundante con síntomas significativos, reducción de la tolerancia al ejercicio o infecciones respiratorias recurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tovar Larrucea JA, Martínez Martínez L. Malformaciones broncopulmonares. En: Cobos N, Pérez Yarza EG, eds. Tratado de Neumología infantil, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 249-263.
2. Groenman F, Unger S, Post M. The molecular basis for abnormal human lung development. Biol Neonate. 2005; 87: 164-177.
3. Laberge JM, Puligandla P. Congenital malformations of the lungs and airways. En: Taussig LM, Landau LI, eds. Pediatric Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 906-941.
4. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg. 2003; 12: 17-37.
5. Klein JD, Turner CG, Dobson LJ, et al. Familial case of prenatally diagnosed intralobar and extralobar sequestrations with cystadenomatoid change. J Pediatr Surg. 2011; 46: 27-31.
6. Sánchez Abuín A, Somoza I, Liras J, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation associated with pulmonary sequestration. Cir Pediatr. 2005; 18: 39-41.
7. Riedlinger WF, Vargas SO, Jennings RW, et al. Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema. Pediatr Dev Pathol. 2006; 9: 361-73.
8. Zeidan S, Hery G, Lacroix F, et al. Intralobar sequestration associated with cystic adenomatoid malformation: diagnostic and thoracoscopic pitfalls. Surg Endosc. 2009; 23: 1750-3.
9. Krivchenya DU, Rudenko EO, Lysak SV, et al. Lung aplasia: anatomy, history, diagnosis and surgical management. Eur J Pediatr Surg. 2007; 17: 244-50.
10. Langer M, Chiu PP, Kim PC. Congenital and acquired single-lung patients: long-term follow-up reveals high mortality risk. J Pediatr Surg. 2009; 44: 100-5.
11. Labbé A, Coste K, Déchelotte PJ. Congenital diaphragmatic hernia - mechanisms of pulmonary hypoplasia. Rev Mal Respir. 2011; 28: 463-74.
12. Ulku R, Onat S, Ozçelik C. Congenital lobar emphysema: differential diagnosis and therapeutic approach. Pediatr Int. 2008; 50: 658-61.
13. Kovacevic A, Schmidt KG, Nicolai T, et al. Two further cases supporting nonsurgical management in congenital lobar emphysema. Klin Padiatr. 2009; 2214: 232-6.
14. Zach MS, Eber E. Adult outcome of congenital lower respiratory tract malformations. Thorax. 2001; 56: 65-72.
15. Limaiem F, Ayadi-Kaddour A, Djilani H, Kilani T, El Mezni F. Pulmonary and mediastinal bronchogenic cysts: a clinicopathologic study of 33 cases. Lung. 2008; 186: 55-61.
16. Kocaoglu M, Frush DP, Ugurel MS, et al. Bronchopulmonary foregut malformations presenting as mass lesions in children: spectrum of imaging findings. Diagn Interv Radiol. 2010; 16: 153-61.
17. Wright CD. Mediastinal tumors and cysts in the pediatric population. Thorac Surg Clin. 2009; 19: 47-61.
18. Laberge J-M, Puligandla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg. 2005; 14: 16-33.
19. Zeidan S, Gorincour G, Potier A, et al. Congenital lung malformation: evaluation of prenatal and postnatal radiological findings. Respirology. 2009; 14: 1005-11.
20. Hammond PJ, Devdas JM, Ray B, et al. The outcome of expectant management of congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM) of the lung. Eur J Pediatr Surg. 2010; 20: 145-9.
21. Nagata K, Masumoto K, Tesiba R, et al. Outcome and treatment in an antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Pediatr Surg Int. 2009; 25: 753-7.
22. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, et al. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. J Pediatr Surg. 2009; 44: 1027-33.
23. Liao SL, Lai SH, Hsueh C, et al. Comparing late-onset and neonatally-diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Chang Gung Med J. 2010; 33: 36-43.
24. Prasad R, Garg R, Verma SK. Intralobar sequestration of lung. Lung India. 2009; 26: 159-61.
25. Berrocal T, Madrid C, Novo S, et al. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology. Radiographics. 2004; 24: e1.
26. Seo T, Ando H, Kaneko K, et al. Two cases of prenatally diagnosed congenital lobar emphysema caused by lobar bronchial atresia. J Pediatr Surg. 2006; 41: 17-20.
27. Kameyama K, Okumura N, Kokado Y, et al. Congenital bronchial atresia associated with spontaneous pneumothorax. Ann Thorac Surg. 2006; 82: 1497-9.
28. Amin MU, Rahim A, Nafees M. Mucocoele formation due to congenital bronchial atresia –a rare cause of solitary pulmonary nodule. J Pak Med Assoc. 2007; 57: 98-101.

Derrame pleural paraneumónico

Ò. Asensio de la Cruz, J. Costa Colomer, M. García González

Unidad de Neumología y Alergia pediátrica. Hospital de Sabadell. Consorci Sanitari i Universitari Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

RESUMEN

La neumonía es la causa más frecuente de derrame pleural en niños. En los últimos años se han observado cambios epidemiológicos con un aumento de la prevalencia de complicaciones y de ingresos por derrame pleural, así como cambios en la etiología (gérmenes y serotipos), pudiendo estar relacionados con el uso más racional de antibióticos y los cambios en la estrategia vacunal.

No hay evidencias en Pediatría para algunas de las recomendaciones sobre manejo del derrame pleural paraneumónico. Es por ello que realizamos esta revisión, basándonos en las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica y la evidencia científica actual.

El tratamiento deberá basarse en el empleo adecuado y precoz de antibioterapia endovenosa. El uso de técnicas complementarias, como la colocación de drenaje pleural (con o sin fibrinolíticos), la realización de toracoscopia y toracotomía, dependerá de la presencia de complicaciones y del estadio evolutivo del derrame.

Palabras clave: Neumonía; Derrame pleural paraneumónico; Empiema; Drenaje pleural; Fibrinolíticos; Toracoscopia; Niños.

ABSTRACT

Pneumonia is the most frequent cause of pleural effusion in children. In recent years, changes in the epidemiological pattern have been observed, with an increase of complications and rate of admissions. Microbiological changes have been also described, such as types of bacteria and serotypes implicated, which can be related to different antibiotic policy and immunisation schedule.

No conclusive guidelines have been published for pediatric population regarding the management of parapneumonic pleural effusion. Therefore, we reviewed this topic based on Sociedad Española de Neumología Pediátrica (Spanish Society of Pediatric Pulmonology) recommendations and a review of the existing literature.

Treatment should be based on early diagnosis and propper intravenous antibiotic use. Pleural effusion management includes different procedures such as pleural drainage (with or without fibrinolytics), thoracoscopy and thoracotomy, depending on the presence of complications and the evolutive stage.

Key words: Pneumonia; Parapneumonic pleural effusion; Empyema; Pleural drainage; Fibrinolytics; Thoracoscopy; Children.

INTRODUCIÓN

Que en Pediatría no debemos asumir las recomendaciones terapéuticas de los adultos y que las guías clínicas pediátricas son necesarias, es hoy en día una evidencia. La no existencia de guías pediátricas para el manejo del derrame pleural paraneumónico (DPP), especialmente por la falta de ensayos clínicos controlados es un hecho que ha condicionado que se hayan adaptado, con más o menos éxito, las de los adultos. A falta de evidencias en diferentes ámbitos de actuación, se han realizado diversos esfuerzos en estos últimos años para llegar a consensos de actuación en este campo. En 2001, la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) publicó sus recomendaciones y la Asociación Española de Pediatría, en sus protocolos, también revisó el tema. Es en base a estos dos documentos de referencia y a los que posteriormente han aparecido en estos últimos años en lo que nos hemos basado para realizar esta revisión[1,2].

Correspondencia: Dr. Òscar Asensio de la Cruz. C/ Cartagena, 252, 3º 3ª. 08025 Barcelona
E-mail: oasensio@tauli.cat
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 149-158

A pesar de ello, siguen existiendo controversias en algunos aspectos de la aproximación al DPP, que solo estudios pediátricos bien diseñados nos podrán aclarar en el futuro.

El niño no es un adulto en pequeño, por lo general su estado de salud es perfecto, lo que condiciona una morbilidad y mortalidad mucho menor que la del adulto, todo ello hace que el pronóstico por lo general sea bueno y la recuperación prácticamente completa en la gran mayoría de casos. Guiados por la clínica, tratamientos más conservadores pueden ser suficientes para una curación *ad integrum*.

En estos últimos años se han observado cambios epidemiológicos con un aumento de la prevalencia de este tipo de complicaciones de las neumonías (incidencia anual de derrames paraneumónicos ha pasado de 18 a 42/100.000 niños y la incidencia en niños ingresados de 0,76 a 3,3/100). También hemos observado cambios en la prevalencia de gérmenes y serotipos que algunos autores relacionan con el uso más racional de antibióticos y los cambios en la estrategia vacunal.

También la prevalencia de las complicaciones en general (neumonía necrotizante, absceso pulmonar, empiema) parecen haber aumentado en estos últimos 10 años del 3 al 23%. Dicho aumento se ha relacionado con factores de riesgo como el retraso en la atención médica, la toma indiscriminada de antibióticos e incluso con la administración de ibuprofeno, donde el haber tomado ibuprofeno antes del ingreso se asociaba de forma independiente con neumonías complicadas [3]. Parece evidente que la incidencia de infección pleural continúa aumentando en todo el mundo. La etiología del empiema varía entre pacientes adultos y pediátricos, entre la infección adquirida en la comunidad o la neumonía nosocomial y puede variar según las zonas geográficas. Los clínicos debemos conocer la bacteriología local para una adecuada toma de decisiones terapéuticas[4].

HISTORIA NATURAL DE LOS DERRAMES PARANEUMÓNICOS

El líquido pleural es un ultrafiltrado del plasma procedente de ambas hojas pleurales y su volumen no supera los 5-15 ml en el adulto sin patología; su reabsorción se realiza vía linfática, en su mayor parte a través de la pleura parietal, con un flujo de intercambio diario de solo unos pocos mililitros al día. El derrame pleural se produce cuando hay un disbalance entre la producción y reabsorción de líquido pleural.

La neumonía es la causa principal de derrame pleural en los niños. Aproximadamente un 40% de las neumonías que precisan hospitalización en niños presentan derrame pleural y un 0,6-2% de las neumonías se complican con empiema.

Los derrames pleurales paraneumónicos evolucionan de forma natural a una fase inicial de pleuritis seca, donde existe una reacción pleurítica local, seguida de una fase exudativa (de derrame). Posteriormente evoluciona hacia una fase fibrinopurulenta y una fase organizativa donde los fibroblastos crecen en el exudado a partir de las superficies pleurales parietal y visceral, transformando la fibrina en un tejido grueso y no elástico, que tiende a curar y volver a reducir el espacio pleural. Un exceso de esta reacción primariamente curativa puede dificultar la reabsorción o eliminación del líquido, pudiendo producir una restricción pulmonar como secuela. En función de la fase en que se encuentre en el momento del diagnóstico, el abordaje terapéutico deberá ser distinto.

Los derrames pleurales paraneumónicos también pueden acompañar a complicaciones intrapulmonares de la neumonía, como la necrosis y el absceso pulmonar, cuya frecuencia ha aumentado de forma paralela a los empiemas pleurales[5,6].

ETIOLOGÍA

En los niños es posible aislar el agente etiológico en el 40-75% de los casos a partir de los cultivos de líquido pleural o hemocultivo. El método diagnóstico más efectivo es el cultivo de líquido pleural.

La incidencia de empiema paraneumónico es del 1,6/100.000 niños; la etiología bacteriana se confirma en el 52% de los casos, siendo el neumococo el responsable del 35-70% de casos. Debemos pensar en empiema, en todo paciente en tratamiento antibiótico endovenoso que se asocie a PCR altas (> 200 mg/L) y persistencia de fiebre a las 48 h[7].

Clásicamente, la frecuencia de los distintos gérmenes en todos los grupos de edad pediátrica era la siguiente: *Staphylococcus aureus* 35% (lactantes 50%), *Streptococcus pneumoniae* 35%, *Streptococcus sp.* 15%, *Haemophilus* 5%, *Pseudomonas* 5%, anaerobios 5%. Existen otras causas de DPP: virus (adenovirus, influenza, parainfluenza), *Mycoplasma pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*.

En los últimos años se está produciendo un cambio epidemiológico de manera que el *Streptococcus pneumoniae* está pasando a ser el germen aislado con mayor frecuencia siendo responsable de más del 70% de los casos[8-11].

Aunque puede haber diferencias regionales, el 91% de los neumococos son sensibles a la penicilina y el 75% a la eritromicina, lo que indica un bajo grado de resistencias. Cuando se estudian los serotipos, se observan predominio de no vacunales, como el 1 no cubierto por la vacuna conjugada antineumocócica 7-valente[12-14]. En algunas series, ya todos los neumococos aislados en sangre o pleura son serotipos no vacunales[15]. Los cambios epidemiológicos sobre el DPP tras la inclusión de nuevos serotipos, en las nuevas comercializaciones de vacuna antineumocócica conjugada (como el 1), queda pendiente de ser estudiada.

Otros microorganismos, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* del grupo A y los gérmenes anaerobios, tienen más predilección para producir empiemas, por lo que son responsables de una mayor proporción de casos compara-

dos con el pequeño número de neumonías que producen. Con estos gérmenes la frecuencia de cultivos positivos en el líquido pleural es del 70 al 90%.

En las neumonías por *Mycoplasma pneumoniae* se puede observar un derrame en un 5-20% de los casos, siendo por lo general pequeños aunque ocasionalmente pueden ser importantes. No es frecuente el aislamiento de *Mycoplasma pneumoniae* en el líquido pleural.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de un paciente con un DPP por gérmenes aerobios es la misma que la de los pacientes con neumonía bacteriana sin derrame (fiebre, taquipnea, dolor torácico, expectoración y leucocitosis). En una serie, la incidencia de dolor pleurítico fue del 64%, frente al 59% en pacientes sin derrame pleural. Hay que sospechar la presencia de un DPP si la fiebre persiste durante más de 48 horas después de iniciar el tratamiento antibiótico de una neumonía. También conviene recordar que es más probable que una neumonía tenga un derrame pleural asociado cuanto mayor haya sido la duración previa de los síntomas.

Si la cantidad de líquido acumulada es muy importante, pueden aparecer disnea de esfuerzo o de reposo y signos de dificultad respiratoria.

Las infecciones bacterianas anaerobias son poco frecuentes en niños, pero tienen unas características especiales. La mayoría de los niños tienen antecedentes de infecciones periodontales, problemas neurológicos o disfagia. Se presentan con cuadros más subagudos, en general de más de siete días de evolución, con febrícula, pérdida de peso, leucocitosis y ligera anemia.

Hasta un 20 % de los empiemas se complican con neumonías necrotizantes, lo que antes era frecuente para *Staphilococcus aureus* ahora lo está siendo para el neumococo, aunque no parece correlacionarse con ningún serotipo concreto. Los valores elevados de leucocitos, VSG, PCR se correlacionan bien con mayor riesgo de neumonía necrotizante y otras complicaciones, que implican hospitalizaciones más largas y más posibilidades de necesitar tratamientos quirúrgicos[16-18].

DIAGNÓSTICO

El estudio del paciente con sospecha de DPP debe incluir las siguientes exploraciones: hemograma; bioquímica sanguínea incluyendo proteína C reactiva, proteínas totales y LDH; hemocultivo; pruebas para detección de antígeno polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* en líquido pleural; técnicas de imagen, toracocentesis y prueba de la tuberculina. El cultivo de esputo sería recomendable en aquellos casos en que fuese posible su obtención. El retraso en el diagnóstico y en la instauración del tratamiento adecuado incluido el drenaje son los factores que se asocian a la necesidad de tratamientos quirúrgicos.

Radiología simple de tórax

La radiología convencional de tórax mantiene su papel principal en el reconocimiento del derrame pleural en el paciente con neumonía y en determinar la necesidad de realizar la toracocentesis.

La radiografía anteroposterior de tórax en bipedestación no es muy sensible para detectar pequeñas cantidades de líquido.

La obliteración del seno costofrénico es el signo más precoz de derrame pleural. Si el derrame es moderado, el aspecto típico es el de una opacificación en la base pulmonar que ocupa el seno costofrénico y borra el diafragma, de aspecto cóncavo, con su parte más alta en la pared lateral del tórax (precisa > 200 ml). Si el derrame es grande producirá ensanchamiento de los espacios intercostales y desplazamiento mediastínico. Si el paciente está en decúbito supino como suele ocurrir en los niños, se puede manifestar como un borramiento del seno costofrénico, aumento de densidad homogénea del hemitórax con disminución de la visibilidad de la trama vascular y aparición de una línea pleural en la parte lateral del hemitórax.

La radiografía lateral de tórax ayuda a distinguir si hay una cantidad importante de líquido. La radiografía en decúbito lateral sobre el lado afecto permite apreciar pequeñas cantidades de derrame y sigue siendo la manera más fácil de valorar si el derrame pleural libre es significativo. Si la distancia entre el interior de la pared torácica y la zona inferior del pulmón es menor de 10 mm, se puede asumir que el derrame no es clínicamente significativo y no está indicada la realización de una toracocentesis diagnóstica ya que las posibilidades de obtener líquido pleural será reducida.

Ecografía torácica

La ecografía es quizás la exploración más sensible en la detección de los derrames pleurales paraneumónicos. Puede discriminar los diferentes estadios del derrame pleural. Detecta colecciones a partir de 10 ml y puede ayudar en las siguientes situaciones:

- Identificación, si es necesario, de la localización adecuada para la realización de una toracocentesis, o colocación de drenaje torácico.
- Identificación de tabicaciones del líquido pleural.
- Diferenciación entre líquido pleural y engrosamiento pleural.

En la ecografía se puede observar un derrame pleural libre de ecos (anecoico), con bandas libres flotando dentro de un derrame pleural anecoico, con septos lineales simples y con tabicaciones complejas. La presencia en la ecografía de bandas ecogénicas o tabicaciones se corresponde con un exudado. El hallazgo de un derrame pleural anecoico se puede corresponder con un trasudado o con un exudado.

La sola presencia de tabicaciones en la ecografía sin otros criterios de DPP complicado o empiema no es indicación de colocación de drenaje pleural.

En niños con DPP con características de empiema y formación de fibrina la colocación de un drenaje de forma precoz puede evitar la necesidad posterior de tratamientos quirúrgicos. La ecografía es un método que nos puede ayudar a la toma de decisiones en relación al drenaje, el uso de fibrinolíticos o a la necesidad de una toracostomía[19-22].

Tomografía computarizada (TC) torácica

El líquido pleural libre se manifiesta en la TC como una opacidad en forma de hoz en las partes más declives y posteriores del tórax. Las colecciones tabicadas de líquido se observan como opacidades lenticulares de posición fija.

La TC no está indicada de forma sistemática en los pacientes con sospecha de enfermedad pleural. Los coeficientes de densidad del TC no son bastante específicos para distinguir entre trasudados y empiemas, y tampoco es muy exacta en definir la presencia de tabicaciones. Es preferible la realización de una ecografía si se quiere averiguar si hay líquido pleural presente y si está o no tabicado.

La TC es eficaz en demostrar anomalías del parénquima pulmonar ocasionalmente poco visibles en la radiografía simple de tórax por la presencia del derrame pleural. Es particularmente útil en diferenciar empiema con niveles hidroaéreos de un absceso pulmonar. La TC da también información adicional sobre el efecto del derrame pleural en el pulmón subyacente, observándose con frecuencia atelectasias, sobre todo del lóbulo inferior.

LA RM y PET pueden ser de utilidad ocasional pero su rol en el manejo del DPP no se ha clarificado aún[23].

Toracocentesis

La toracocentesis diagnóstica estará siempre indicada en los DPP significativos con el fin de filiar el agente etiológico y distinguir los derrames no complicados de los complicados, ya que ni la clínica ni el estudio radiológico nos lo permiten.

Las contraindicaciones son escasas: diátesis hemorrágica (corregir previamente las anomalías de la coagulación), enfermedad cutánea en el punto de entrada, o ventilación mecánica con presiones muy elevadas. No hay una información clara sobre cuánto líquido puede extraerse en la punción pleural de forma segura.

La toracocentesis diagnóstica solo precisará algunos centímetros cúbicos de líquido pleural. La rentabilidad de los cultivos en caso de sospecha de tuberculosis requiere la extracción de una mayor cantidad de líquido.

En la toracocentesis terapéutica se realizará la extracción de la mayor cantidad de líquido posible. Sin embargo, en pacientes con acúmulos masivos de líquido pleural, sobre todo en derrames de larga evolución, la extracción de grandes volúmenes de líquido puede producir edema pulmonar unilateral o hipotensión (al rellenarse de sangre los vasos pulmonares del pulmón previamente colapsado). Por ello, algunos autores aconsejan extraer suficiente líquido para aliviar la disnea sin necesidad de vaciar el derrame de forma completa. En los casos de líquido purulento sí se debe drenar de la manera más completa posible, aunque en este caso, como se colocará posteriormente un drenaje, con este se conseguirá dicho objetivo. La excepción es el empiema tuberculoso en el que es preferible evitar su evacuación ya que aumenta el riesgo de infección bacteriana, lo que complica mucho su tratamiento.

Para el estudio y diagnóstico diferencial de un DPP se aconseja: pH, glucosa, LDH, proteínas, recuento y fórmula celular. Opcionalmente (dependiendo de la clínica): ADA, amilasa, colesterol y triglicéridos. Para el estudio microbiológico: tinciones de Gram y Ziehl, cultivos aerobios, anaerobios, Lowenstein y hongos[24,25].

La utilización previa de antibióticos afecta al análisis bacteriológico del líquido pleural. Sin embargo, no interfiere con los parámetros bioquímicos del líquido pleural (pH y glucosa)[26].

Los derrames paraneumónicos, por definición, si no están complicados son exudados. El diagnóstico diferencial del exudado pleural es extenso. Este puede estar causado por un incremento en la permeabilidad capilar secundario a infección, neoplasia, colagenosis, afectación abdominal o drogas; además de otras causas como trauma, llegada de fluido transdiafragmático, lesiones esofágicas o del conducto torácico.

Los criterios más extendidos para diferenciar entre trasudado y exudado son los de Light, que permiten identificar un derrame como exudado en más del 95% de los casos si se cumple al menos alguno de estos tres criterios: a) proteínas en líquido pleural/proteínas en sangre > 0,5; b) LDH en líquido pleural/LDH en sangre > 0,6; c) LDH en líquido pleural superior a dos tercios de los valores máximos considerados normales (dependiendo de la técnica usada en cada laboratorio se tiende a considerar valor positivo para exudado > 1.000 UI/L).

Cuando estas determinaciones son equívocas, se recomienda recurrir a la medición del colesterol en el líquido pleural, estableciéndose habitualmente el punto de corte entre trasudados y exudados en 60 mg/dL (1,55 mmol/L). Sería un trasudado cuando no se cumple ninguno de estos criterios.

La muestra de líquido pleural se tiene que obtener en condiciones de anaerobiosis. El análisis del pH hay que realizarlo en una máquina de gases sanguíneos con la muestra en una jeringa heparinizada y tiene que ser inmediato o bien hay que guardar la muestra en hielo. Se puede hacer una toracocentesis evacuadora en una jeringa grande y rápidamente pasar una alícuota de esta de 1 mL a una jeringa heparinizada o, idealmente, si se utiliza una llave de tres pasos, hacer un cambio de jeringuilla y recogerlo directamente con la jeringuilla heparinizada. Los pacientes con un DPP complicado tienen un valor más bajo de pH y glucosa y una actividad mayor de LDH, debido a la actividad metabólica

TABLA 1. Características bioquímicas de los derrames pleurales.

	Derrame pleural paraneumónico		
	Simple	Complicado	Empiema
pH	< 7,3	< 7,2	< 7,0
Leucocitos/mμ^3	> 10.000	> 10.000	15.000
Glucosa	< 60 mg/dL	< 40 mg/dL	< 40 mg/dL
Cultivo	Negativo	Positivo	Positivo
LDH	< 1.000 UI/L	> 1.000 UI/L	> 1.000 UI/L

local de las células inflamatorias y las bacterias. El pH es el parámetro que tiene una mayor precisión diagnóstica, por lo que algunos autores sugieren que podría utilizarse como único parámetro, pero para ello es necesario que la muestra de líquido pleural se obtenga y se transporte en condiciones adecuadas, como se ha reseñado. En pacientes acidóticos se considera que el pH es indicativo de empiema si es 0,15 unidades inferior al sanguíneo. Se puede resumir la valoración de estos parámetros de la siguiente manera:

1) Hay que medir el pH salvo que el aspecto del líquido sea francamente purulento.
2) La medición de la glucosa es útil cuando hay dudas de la calidad de la medida del pH.
3) pH < 7,0 tienen un alto riesgo de desarrollar un empiema y tabicaciones con el tratamiento conservador y se les debe colocar un drenaje.
4) pH entre 7,0 y 7,2 hay que realizar tratamiento conservador y repetir la toracocentesis.
5) Los derrames con un valor de pH > a 7,2 usualmente siguen un curso benigno y se pueden tratar solo con antibióticos.

En la Tabla 1 se resumen las características bioquímicas del líquido pleural en los diferentes tipos de DPP[27-29].

Se observa un peor pronóstico del DPP si este tiene un líquido pleural con un pH < 7,20, < 60 mg/dl de glucosa o cultivo positivo. Otros biomarcadores a los que deberemos estar atentos cara al futuro porque son prometedores, son: TNF-alfa, mieloperoxidasa, Matrix-metaloproteasas (MMP), elastasa del neutrófilo, interleukina 8. La procalcitonina pleural no se ha mostrado eficaz en el diagnóstico de los DPP complicados[30,31].

TRATAMIENTO

Para realizar un tratamiento adecuado de los derrames paraneumónicos es esencial diagnosticarlos en un estadio precoz que nos permita establecer el tratamiento adecuado y nos evite complicaciones. Uno de los problemas fundamentales en la toma de decisiones entre las diversas modalidades terapéuticas disponibles es la ausencia de estudios comparativos entre ellas. Algunos autores recomiendan solo tratamiento antibiótico en todos los derrames paraneumónicos, argumentando que incluso los derrames muy purulentos y con tabicaciones pueden resolverse sin drenaje, reservando el drenaje solo para los pacientes que tengan un derrame pleural extenso que desvía el mediastino o que ingresen en UCIP. Sin embargo, ello conlleva una mayor estancia hospitalaria y un mayor riesgo de complicaciones[32-34].

El derrame pleural en fase exudativa circula libremente por la cavidad pleural y se resuelve con antibióticos y drenaje con tubo pleural. En fase organizativa es necesario el desbridamiento quirúrgico. En la fase fibropurulenta (en que pueden tener lugar las complicaciones debidas a la formación de septos y loculaciones) es donde existe la mayor controversia en la literatura en lo relativo a su manejo; mientras algunos autores defienden la combinación de antibióticos con drenaje mediante tubo pleural ± fibrinolíticos, otros autores consideran recomendable el abordaje quirúrgico precoz mediante desbridamiento por medio de torascocopia o decorticación por toracotomía.

La mayoría de autores está de acuerdo en que el tratamiento antibiótico y el drenaje torácico con la administración de fibrinolíticos intrapleurales cuando está indicado es la mejor práctica clínica en los DPP complicados y que su aplicación se asocia a un buen pronóstico a medio plazo en Pediatría.

La propuesta de clasificación hecha por Ligth (Tabla 2) constituye una de las mejores aproximaciones al tratamiento de estos pacientes, tanto en la categorización del DPP como en la propuesta de protocolo de tratamiento. Aunque este esquema se ha desarrollado para pacientes adultos y no se han realizado estudios equivalentes en la población pediátrica, proporciona un marco razonable de actuación que es seguido por muchos pediatras.

En la figura 1 se resume el esquema de tratamiento que creemos recomendable, que se basa en el propuesto por Light con algunas modificaciones (según Grewall y cols.).

Algunos autores, basándose en el aspecto ecográfico del derrame, proponen el empleo precoz de la toracoscopia a fin de reducir los días de ingreso. Probablemente este último modelo, aunque aparentemente eficaz, puede ser demasiado agresivo ya que probablemente somete a algunos pacientes que no lo necesitan a una intervención quirúrgica[35,36].

En la mayoría de DPP secundarios a una neumonía necrotizante, el tratamiento conservador sin tratamiento quirúrgico permite una recuperación completa, tanto clínica como radiológicamente, a medio plazo[37].

1. Antibióticos

Hay que realizar tratamiento antibiótico por vía endovenosa en todos los casos y se debe mantener varios días después de que ceda la fiebre y el drenaje del líquido.

Una vez establecido el control clínico, la duración del tratamiento endovenoso es controvertida, variando las recomendaciones según los autores entre 2 días y 2 semanas.

TABLA 2. Clasificación, características y pauta de actuación según Light.

Clasificación	Características	Actuación
Clase 1: derrame paraneumónico no significativo	Pequeño, < 10 mm en radiografía decúbito lateral	Antibióticos
Clase 2: derrame paraneumónico no complicado	> 10 mm. Glucosa > 40 mg/dL, pH > 7,2, LDH < 1.000. Gram y cultivos negativos	Antibióticos
Clase 3: derrame complicado leve	7,0 < pH < 7,2 y/o LDH > 1.000 y Glucosa > 40 mg/dL, Gram y cultivos negativos	Antibióticos + toracocentesis seriadas
Clase 4: derrame complicado simple	pH < 7,0, LDH > 1.000, Glucosa < 40 mg/dL y/o Gram o cultivos positivos. No tabicaciones, no pus	Antibióticos + drenaje pleural
Clase 5: derrame complicado complejo	pH < 7,0, LDH > 1.000, Glucosa < 40 mg/dL y/o Gram o cultivos positivos. Tabicaciones, no pus	Antibióticos + drenaje pleural + fibrinolíticos (si no drena adecuadamente)
Clase 6: empiema no complicado	Pus libre o loculación única	Antibióticos + drenaje pleural
Clase 7: empiema complicado	Pus con loculaciones múltiples	Antibióticos + drenaje pleural + fibrinolíticos Suele requerir toracoscopia o decorticación

Parece que el mantenimiento del tratamiento endovenoso hasta 5 días después de la mejora clínica y retirada del drenaje puede ser un tiempo adecuado. El tratamiento antibiótico debe ser completado a continuación con una a tres semanas de antibióticos orales. Esta duración debe ser estudiada de forma individualizada en función de la evolución y las lesiones que haya presentado y la presencia de lesiones radiológicas extensas.

El tratamiento empírico debe incluir antibióticos efectivos contra *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. En los pacientes que están vacunados de forma completa contra *Haemophilus influenzae* y en los que la tinción de Gram es negativa no se precisa cobertura contra este germen.

Una pauta empírica inicial adecuada sería la combinación de cefotaxima (200 mg/kg/día) o ceftriaxona (100 mg/kg/día) con clindamicina (40 mg/kg/día). La clindamicina podría retirarse tras confirmarse la sensibilidad a ceftriaxona. Algunas recomendaciones no incluyen clindamicina en la pauta empírica inicial. Como alternativa al tratamiento anterior podría utilizarse amoxicilina/ácido clavulánico (100 mg/kg/día de amoxicilina). En pacientes con neumonía confirmada por *Streptococcus pneumoniae*, el antibiótico a utilizar dependería del valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a la penicilina: a) CMI < 0,06 mg/L: penicilina o amoxicilina a dosis convencionales; b) CMI entre 0,12 y 1 mg/L: dosis elevadas de penicilina, ampicilina o amoxicilina; c) CMI entre 2-4 mg/L o > 4 mg/L: habitualmente responden bien a cefotaxima o ceftriaxona; también puede utilizarse la vancomicina y en último lugar los carbapenems.

En los casos de neumonía con derrame pleural de origen nosocomial es necesaria la cobertura de gérmenes gram negativos, siendo una combinación posible cefuroxima y metronidazol[39]. En niños con sospecha de aspiración se requiere la utilización de antibiótico frente a anaerobios [38-41].

2. Drenaje con tubo pleural. Toracostomía

Su colocación está indicada en todos los derrames pleurales complicados. Es importante colocar el tubo de drenaje pleural de forma precoz, tan pronto como se establezca el diagnóstico de DPP complicado. El retraso puede dificultar el drenaje del líquido, dado el riesgo de formación de tabicaciones. En general el drenaje precoz de un DPP complicado o un empiema puede ser eficaz hasta en un 90% de los casos.

La eficacia del drenaje torácico disminuye con el avance de los estadios de la historia natural del DPP, pero la eficacia de la medida es directamente proporcional con el adecuado manejo del mismo. La revisión frecuente de su funcionamiento hacen de la toracostomía médica tan eficaz o más que la videotoracoscopia.

La utilización de analgésicos es básica mientras el paciente lleve drenaje torácico. La administración de fibrinolíticos puede incrementar el dolor, favoreciendo la inmovilidad y la más lenta resolución del proceso.

Hay que intentar una rápida movilización y la realización de ejercicio físico. La fisioterapia respiratoria puede ser de ayuda si hay componente atelectásico.

Las indicaciones para colocar un drenaje torácico son:

- Presencia de pus en el espacio pleural.
- Tinción de Gram del líquido pleural positiva.
- Glucosa del líquido pleural < 50 mg/dL.
- pH del líquido pleural < 7.
- Compromiso de la función pulmonar por derrame extenso (hipoxemia severa, hipercapnia).

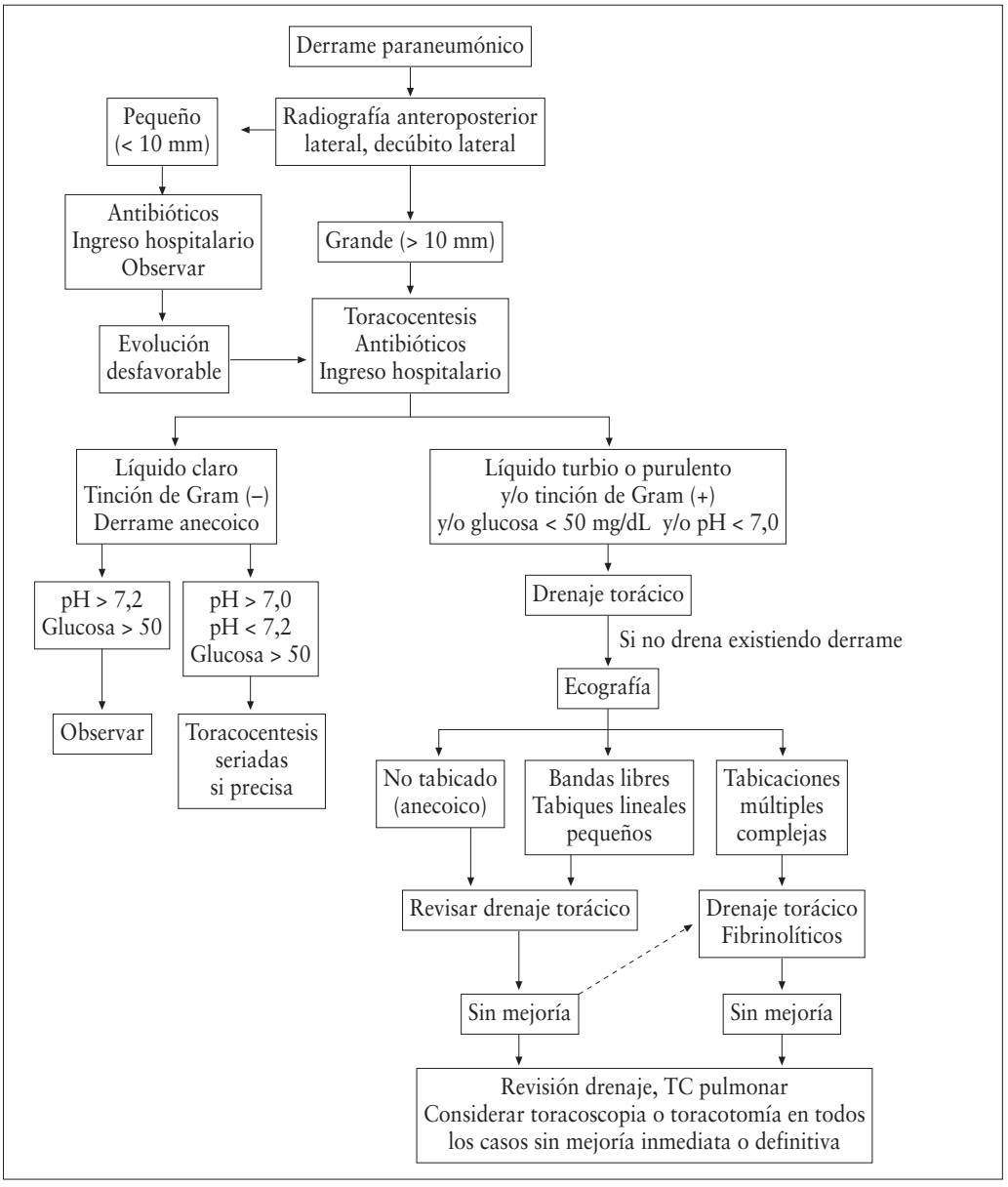

FIGURA 1. Esquema terapéutico propuesto en los derrames paraneumónicos en los niños. Modificada de Light.

Se recomienda repetir la toracocentesis ante falta de respuesta clínica a las 48-72 h de haber iniciado el tratamiento antibiótico, especialmente en aquellos casos con líquido pleural inicial de características bioquímicas intermedias (pH 7-7,20, glucosa >50 mg/dL).

El tubo se debe colocar en una porción declive del tórax (en general en la parte posterior) y se debe conectar inicialmente a aspiración (20 cm H_2O), dado que la presión negativa facilita la reexpansión pulmonar y tiende a obliterar la cavidad del empiema. En derrames loculados puede ser necesario colocar más de un drenaje.

Es conveniente revisar la adecuada colocación y la ausencia de complicaciones tras la técnica con alguna técnica de imagen (radiología de tórax, preferentemente). Hay que mantener el drenaje hasta que el débito de líquido seroso sea menor de 25-50 mL/día dependiendo de la edad y peso o menor de 1-1,5 mL/kg/día.

En ocasiones el paciente responde clínica y radiológicamente, pero el drenaje continúa siendo purulento. Ante esta situación, hay que dar tiempo mientras la clínica nos lo permita, pudiendo ser necesaria una limpieza quirúrgica si se cronifica.

Si a las 24-48 horas de colocado el drenaje persiste la fiebre, el débito es escaso o la imagen radiológica no se ha reducido, debe confirmarse la permeabilidad del drenaje y realizarse una ecografía o un TC para descartar: a) presencia de líquido tabicado; b) obstrucción del tubo por pus espeso, acodamiento o mala colocación; c) presencia de complicaciones, como neumonía subyacente necrotizante o extensa. Si no existe evidencia de problema mecánico que se pueda

resolver restableciendo su permeabilidad, movilizando o recambiando el drenaje, hay que valorar la utilización de fibrinolíticos o de tratamiento quirúrgico.

Hasta el momento no se ha demostrado la eficacia del tratamiento con antibióticos intrapleurales.

No existen estudios aleatorizados en cuanto al tamaño del drenaje, pero hay evidencias que sugieren el beneficio de la utilización de catéteres de menor tamaño. Estudios retrospectivos muestran un menor periodo de tiempo hasta la retirada del drenaje y hasta la desaparición de la fiebre en pacientes con un drenaje tipo *pigtail*[42,43].

3. Fibrinolíticos

La instilación local de fibrinolíticos es útil para el tratamiento de los derrames paraneumónicos complicados y los empiemas en los que el drenaje por sí solo no es efectivo. Antes de la administración de fibrinolíticos, es necesaria la revisión de permeabilidad y adecuada colocación del drenaje. Existe evidencia de que el uso de fibrinolíticos en el DPP reduce el fracaso terapéutico, disminuyendo además la estancia hospitalaria[44]. La tasa de resultados favorables en los diferentes trabajos oscila entre el 38-100%.

Los fibrinolíticos más utilizados en la actualidad son la uroquinasa y la estreptoquinasa. No existen diferencias en cuanto a efectividad. Se recomienda el empleo de uroquinasa, aunque su coste es ligeramente superior, dado que tiene menos efectos pirogénicos y produce menos reacciones alérgicas. Con ninguna de ellas se ha visto ningún efecto sobre la coagulación sanguínea[45-48].

La dosis de uroquinasa utilizada en los diferentes estudios oscila entre 50.000 y 250.000 unidades/día. La British Thoracic Society recomienda 40.000 unidades/12 h en 40 ml de suero salino al 0,9% en niños mayores de 1 año y 10.000 unidades/12 h en 10 ml de suero salino al 0,9% en menores de 1 año. Otros estudios calculan la dosis de uroquinasa en base a la superficie corporal (56.000 UI en 56 ml de salino/m^2 administrada 2 veces al día)[49]. Sin embargo, su dosis óptima en niños aún no está bien definida. La mayoría de los autores recomiendan realizar tratamientos de 3 días, si no hay respuesta se debe revalorar el caso, y decidir entre prolongar el tratamiento fibrinolítico o realizar un tratamiento quirúrgico.

La dosis de estreptoquinasa es de 250.000 unidades/día.

La estreptoquinasa o la uroquinasa se administran por el tubo de drenaje pleural diluidas en suero, cerrándose a continuación el drenaje entre 2-12 horas según el caso y tolerancia del paciente y realizando cambios posturales durante este tiempo. Finalmente, se reabre y se conecta a aspiración a una presión negativa de 20 cmH_2O. Si existe dolor al instilar el fibrinolítico, se puede administrar un analgésico oral o bien introducir bupivacaína a través del drenaje (0,25 mg).

Las contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos incluyen: a) historia de reacciones alérgicas al preparado, b) trauma o cirugía reciente, c) infarto hemorrágico cerebral, d) alteración de la coagulación, e) trombopenia, f) insuficiencia hepática, g) embarazo, h) fístula broncopleural.

Se han reportado los primeros casos de resolución exitosa de un DPP complicado en niños con el uso de fibrinolíticos como el activador del plasminógeno (alteplase), administrado por catéter en el espacio pleural, con la ventaja de ser suficiente una administración diaria[50-53].

Aunque una revisión Cochrane reciente constata el escaso número de ensayos clínicos controlados adecuados para valorar el uso de los fibrinolíticos, estos demuestran un beneficio de su uso en relación con el suero salino, considerándose como un tratamiento adicional al drenaje, beneficioso en este grupo de pacientes. La instilación intrapleural de fibrinolíticos se muestra como una alternativa efectiva y menos invasiva que el drenaje quirúrgico en niños con derrame pleural complicado que no drenan adecuadamente con el tubo de toracostomía aislado[54,56].

4. Toracoscopia

Aunque el tratamiento con mayor grado de consenso es el tratamiento antibiótico empírico y drenaje pleural, la toracoscopia es una alternativa simple y efectiva con mejores resultados y menos complicaciones que la toracotomía[57,58]. Las últimas revisiones concluyen que no existe superioridad entre el uso de fibrinolíticos frente a la toracoscopia[59]. Su eficacia varía con la precocidad de su realización, entre un 30-100%. Su uso permite acortar el número de días de fiebre y de ingreso hospitalario, además de aportar una visión óptima de la cavidad pleural, permitiendo un mejor desbridamiento.

La toracoscopia solo es posible en pacientes que toleren la ventilación selectiva de un pulmón.

Una toracoscopia precoz debe considerarse no más allá de los 7 días si el tratamiento antibiótico y drenaje con fibrinolíticos fracasan con el fin de minimizar la morbilidad[38,59].

El desbridamiento por toracoscopia es útil en fase fibrinopurulenta con tabicaciones gruesas y complejas con adherencias. Este tratamiento ha demostrado superioridad al drenaje pleural en el manejo de empiemas loculados, disminuyendo la estancia hospitalaria[60-64]. No ha demostrado su utilidad en la fase organizativa del DPP.

Basándonos en la experiencia pediátrica, la toracoscopia debería reservarse para los fallos del tratamiento médico (antibióticos + drenaje + fibrinolíticos) y la toracotomía y decorticación para los fallos de la toracoscopia.

5. Decorticación por toracotomía

La toracotomía es el tratamiento de elección cuando la toracoscopia no ha resultado satisfactoria[65,66]. En estos casos es un procedimiento efectivo con unos resultados morfológica y funcionalmente satisfactorios[67]. Es un tratamiento muy eficaz, con resolución del 90-95% de los empiemas. En este procedimiento se elimina todo el tejido fibroso de

la pleura visceral y se drena todo el pus del espacio pleural. Para su realización se requiere la práctica de una incisión de toracotomía completa.

En la fase aguda está indicada solo para controlar la infección pleural si no es posible conseguirlo con otras medidas más conservadoras. No se debe realizar solo por la existencia de un engrosamiento pleural, porque éste se resuelve espontáneamente en el curso de varios meses.

Es en la fase crónica en la que más establecido está su uso, permitiendo retirar el tejido fibrótico que ocasiona restricción funcional[68].

6. Seguimiento

El paciente debe ser controlado una vez dado de alta hasta su recuperación completa y que su radiología sea prácticamente normal. La fisioterapia y la cobertura antibiótica profiláctica pueden ser necesarios y efectivos para acortar este tiempo. Debe considerarse la posibilidad de enfermedades debilitantes de base si hay una evolución más tórpida de la esperada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asensio de la Cruz O, Blanco González J, Moreno Galdó A, et al. Protocolo de la SENP. An Esp Pediatr. 2001; 54: 272-82.
2. Asensio de la Cruz O, Moreno Galdó A, Bosque García M. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Neumología 2009.
3. François P, Desrumaux A, Cans C, et al. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. Acta Paediatr. 2010; 99: 861-6.
4. Lisboa T, Waterer GW, Lee YG. Pleural infection: changing bacteriology and its implications. Respirology. 2011; 16: 598-603.
5. Hacimustafaoglu, M, Celebi S, Sarimehmet H, et al. Necrotizing pneumonia in children. Acta Paediatr. 2004; 93: 1172-7.
6. Ramphul N, Eastham KM, Freeman R, et al. Cavitatory lung disease complicating empyema in children. Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 750-3.
7. Niemi E, Korppi M. Parapneumonic empyema in children before the era of pneumococcal vaccination. Acta Paediatr. 2011; 100: 1230-3.
8. DeLuca A, Kurland G. Empyema in children: epidemiology, diagnosis and management. Seminars in Pediatrics Infectious Diseases. 1998; 9: 205-211.
9. Freij B, Kusmiesz H, Nelson JD, et al. Parapneumonic effussions and empiema in hospitalized children: a retrospective review of 277 cases. Pediatr Infect Dis J. 1984; 3: 578-592.
10. Blanc P, Dubus C, Bosdure E, et al. Community-acquired parapneumonic effusion in children: what's new? Arch Pediatr. 2007; 14: 64-72.
11. Deiros Bronte L, Baquero-Artigao F, Garcia-Miguel FJ, et al. Parapneumonic pleural effusion: an 11-year review. An Pediatr (Barc). 2006; 64: 40-5.
12. Obando I, Arroyo LA, Sanchez Tatay D, et al. Molecular typing of pneumococci causing parapneumonic empyema in Spanish children using multilocus sequence typing directly on pleural fluid samples. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25: 962-3.
13. Obando Santaella I, Sanchez Tatay D, Mateos Wichmann I, et al. Increase in the incidence of parapneumonic pleural effusions. An Pediatr (Barc). 2006; 64: 176-7.
14. Sanz N, Aguado P, De Agustin JC, et al. Parapneumonic effussion. A review of 33 cases over 6 year. Cir Pediatr. 2005; 18: 77-82.
15. Gendrel D, Lecarpentier T, Menager C, et al. Pneumococci isolated from vaccinated children with pneumonia. Arch Pediatr. 2011 Mar 31. [En prensa]
16. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empiema in children in the north east of England. Thorax. 2004; 59: 522-5.
17. Mocelin HT, Fischer GB. Epidemiology, presentation and treatment of pleural effusion. Paediatr Respir Rev. 2002; 3: 292-7.
18. Shen YH, Hwang KP, Niu CK, et al. Complicated parapneumonic effusion and empiema in children. J Microbiol Immunol Infect. 2006; 39: 483-8.
19. Ramnath RR, Heller RM, Ben-Ami T, et al. Implications of early sonographic evaluation of parapneumonic effusions in children with pneumonia. Pediatrics. 1998; 101: 68- 71.
20. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, et al. Echo-guided management of complicated parapneumonic effusion in children. Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 1226-32.
21. Pinotti KF, Ribeiro SM, Cataneo AJ, et al. Thorax ultrasound in the management of pediatric pneumonias complicated with empyema. Pediatr Surg Int. 2006; 22: 775-8.
22. Cajozzo M, Geraci G, Lo Nigro C, et al. Pleural fluid collections and ultrasound guided percutaneous drainage. Ann Ital Chir. 2010; 81: 429-32.
23. Heffner JE, Klein JS, Hampson C. Diagnostic utility and clinical application of imaging for pleural space infections. Chest. 2010; 137: 467-79.
24. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 1700-8.
25. Wong KS, Lin TY, Huang YC, et al. Scoring system for empyema thoracis and help in management. Indian J Pediatr. 2005; 72: 1025-8.
26. Becker A, Amantéa SL, Fraga JC, et al. Impact of antibiotic therapy on laboratory analysis of parapneumonic pleural fluid in children. J Pediatr Surg. 2011; 46: 452-7.
27. Utine GE, Ozcelik U, Yalcin E, et al. Childhood parapneumonic effusions: biochemical and inflammatory markers. Chest. 2005; 128: 1436-41.
28. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. Chest. 1995; 108: 299-301.
29. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. En: Light RW, ed. Pleural diseases. 3ª ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1995. p. 129-53.
30. Porcel JM. Pleural fluid tests to identify complicated parapneumonic effusions. Curr Opin Pulm Med. 2010; 16: 357-61.
31. Oikonomidi S, Kostikas K, Kalomenidis I, et al. Matrix metalloproteinase levels in the differentiation of parapneumonic pleural effusions. Respiration. 2010; 80: 285-91.

32. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions and empyema. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 813-7.
33. Sarihan H, Cahy A, Aynaci M, et al. Empyema in children. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998; 39: 113-6.
34. Carter E, Waldhausen J, Zhang W, et al. Management of children with empyema: Pleural drainage is not always necessary. Pediatr Pulmonol. 2010; 45: 475-80.
35. Barnes NP, Hull J, Thompson HA. Medical management of parapneumonic pleural disease. Pediatr Pulmonol. 2005; 39: 127-34.
36. Caksen H, Ozturk MK, Yüksel S, et al. Parapneumonic pleural effusion and empyema in childhood. J Emerg Med. 2003; 24: 474-6.
37. Cicak B, Verona E, Mihatov-Stefanovic I. Necrotizing pneumonia in infants. Acta Clin Croat. 2010; 49: 321-6.
38. Alkrinawi S, Chernick V. Pleural infection in children. Semin Respir Infect. 1996; 11: 148-54.
39. Ibrahim J, Kholulood F. Management and prognosis of paraneumonic effusion and empiema in children. Uptodate, January 2011.
40. Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, et al. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. Scand J Infect Dis. 2011; 43: 165-9.
41. Walker W, Wheeler R, Legg J. Update onb the causes, investigation and management of the empiema in children. Arch Dis Child. 2011; 96: 482-8.
42. Hawkins JA, Scaife ES, Hillman ND, et al. Current treatment of pediatric empyema. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 16: 196-200.
43. Pierrepoint MJ, Evans A, Morris SJ. Pigtail catheter drain in the treatment of empyema thoracis. Arch Dis Child. 2002; 87: 331-2.
44. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, et al. Randomised trial of intrapleuralurokinasein the treatment of childhood empyema. Thorax. 2002; 57: 343-7.
45. Avansino JR, Goldman B, Sawin RS, et al. Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis. Pediatrics. 2005; 115: 1652-9.
46. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, et al. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumoniceffussions: a prospective, double-blind study. Am J Resp Crit Care Med. 1997; 155: 191-5.
47. Krishnan S, Amin N, Dozor AJ, et al. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusions in children. Chest. 1997; 112: 1579-83.
48. Bishop NB, Pon S, Ushay HM, et al. Alteplase in the treatment of complicated parapneumonic effusion: a case report. Pediatrics. 2003; 111: E188-90.
49. Chen JP, Lue KH, Liu SC, et al. Intrapleural urokinase treatment in children with complicated parapneumonic effusion. Acta Paediatr Taiwan. 2006; 47: 61-6.
50. Stefanutti G, Ghirardo V, Barbato A, et al. Evaluation of a pediatric protocol of intrapleuralurokinase for pleural empyema: a prospective study. Surgery. 2010; 148: 589-94.
51. Wang JN, Yao CT, Yeh CN, et al. Once-daily vs. twice-daily intrapleuralurokinase treatment of complicated parapneumonic effusion in paediatric patients: A randomised, prospective study. Int J Clin Pract. 2006; 60: 1225-30.
52. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. Radiology. 2003; 228: 370-8.
53. Ben-Or S, Feins RH, Veeramachaneni NK, et al. Effectiveness and risks associated with intrapleural alteplase by means of tube thoracostomy. AnnThorac Surg. 2011; 91: 860-3.
54. Singh M, Mathew JL, Chandra S, et al. Randomized controlled trial of intrapleural streptokinase in empyema thoracis in children. Acta Paediatr. 2004; 93: 1443–5.
55. Cochran JB, Tecklenburg FW, Turner RB. Intrapleural instillation of fibrinolytic agents for treatment of pleural empyema. Pediatr Crit Care Med. 2003: 122-3.
56. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, et al. Intrapleural fibrinolítico agents for empyeme and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. Chest. 2006; 129: 783-90.
57. Kern L, Robert J, Brutsche M. Management of parapneumonic effusion and empyema: medical thoracoscopy and surgical approach. Respiration. 2011; 82: 193-6.
58. Zahid I, Nagendran M, Routledge T, et al. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and open surgery in the management of primary empyema. Curr Opin Pulm Med. 2011; 17: 255-9.
59. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. Thorax. 2005; 60(Suppl 1): i1-21.
60. Krenke K, Peradzynska J, Lange J, et al. Local treatment of empyema in children: a systematic review of randomized controlled trials. Acta Paediatr. 2010; 99: 1449-53.
61. Coote N, Kay ES. WITHDRAWN: Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): CD001956.
62. Scarci M, Zahid I, Bille A, et al. Is video-assisted thoracoscopic surgery the best treatment for paediatric pleural empyema? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 13: 70-6.
63. Schneider CR, Gauderer MW, Blackhurst D, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery as a primary intervention in pediatric parapneumonic effusion and empyema. Am Surg. 2010; 76: 957-61.
64. Velaiutham S, Pathmanathan S, Whitehead B, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery of childhood empyema: early referral improves outcome. Pediatr Surg Int. 2010; 26: 1031-5.
65. Shah SS, Ten Have TR, Metlay JP. Costs of treating children with complicated pneumonia: a comparison of primary video-assisted thoracoscopic surgery and chest tube placement. Pediatr Pulmonol. 2010; 45: 71-7.
66. Bianchini MA, Ceccarelli PL, Repetto P, et al. Once-daily intrapleuralurokinase treatment of complicated parapneumonic effusion in pediatric patients. Turk J Pediatr. 2010; 52: 274-7.
67. Colanceski R, Spirovski Z, Kondov G, et al. Indications for VATS or open decortication in the surgical treatment of fibrino-purulent stage of parapneumonic pleural empyema. Prilozi. 2010; 31: 61-70.
68. Lee SF, Lawrence D, Booth H, et al. Thoracic empyema: current opinions in medical and surgical management. Curr Opin Pulm Med. 2010; 16: 194-200.

Actualización en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en fibrosis quística

A. Lamas[1], M. Ruiz de Valbuena[1], M. Muñoz[1], A. de Blas[1], R. Castillo[2], L. Máiz[1], L. Suárez[1]

[1]*Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*
[2]*Servicio de Neumología. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.*

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta, aproximadamente, a 1 de cada 4.500 recién nacidos vivos en las personas de raza caucásica. Está causada por mutaciones de un solo gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica una proteína de 1.480 aminoácidos llamada proteína reguladora de la conducción de iones en las membranas (CFTR). Esta proteína se comporta como un canal de cloro e indirectamente controla los movimientos del sodio, bicarbonato y agua a través de las membranas celulares. Hasta el momento actual, se han identificado alrededor de 1.800 mutaciones en esta enfermedad. El descubrimiento del gen de FQ, el aislamiento de la proteína CFTR y el mejor entendimiento de los mecanismos moleculares que determinan las manifestaciones clínicas de la FQ han sido trasladados a nuevos tratamientos. Los tratamientos para la FQ y sus manifestaciones clínicas, que son discutidos en este artículo, incluyen antibióticos inhalados, terapias de hidratación, agentes anti-inflamatorios y modificadores de proteínas. También se discuten nuevos tratamientos en experimentación y desarrollo. Los objetivos de estas terapias son la mejoría del flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), la mejoría de la calidad de vida y la disminución del uso de antibióticos y del número de exacerbaciones pulmonares.

Palabras clave: Fibrosis quística; Antibióticos inhalados; Agentes anti-inflamatorios; Modificadores de proteínas; Agentes hidratantes; Terapia génica.

Correspondencia: Dra. Adelaida Lamas. Unidad de Fibrosis Quística. Planta 2ª izquierda. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Cª de Colmenar Km 9,100. 28034 Madrid.
E-mail: alamasf.hrc@salud.madrid.org
Recibido: Septiembre 2011

Rev Esp Pediatr 2012; 68(2): 159-168

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder that affects, approximately, 1 in 4,500 Caucasian births. Is caused by mutations in one gene localized in large arm of 7 chromosome which encoded a 1,480 aminoacid protein called cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). This protein is a channel of chloride and indirectly controlled the transport of sodium, bicarbonate and water between the cellular membranes. The discovery of the CF gene, isolation of the CFTR protein and the better understanding of molecular mechanisms behind the clinical expression of CF are being translated into new treatments. Treatments for CF and its manifestations are discussed in this article including inhaled antibiotics, hydrator therapies, anti-inflammatory agents and protein modifiers. New and experimental treatments that are development are also discussed. Outcomes for these treatments are Forced Expiratory Volume in one second (FEV_1), improvement CF-related quality of life, use of intravenous antibiotics and frequency of exacerbations and hospitalizations.

Key words: Cystic fibrosis; Inhaled antibiotics; Anti-inflammatory agents; Protein modifiers; Hydrator therapies; Gene therapy.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia en nuestro medio de, aproximadamente, 1 de cada 4.500 recién nacidos vivos, siendo la prevalencia de portadores heterocigotos sanos de alrededor de una de cada 50 personas de raza caucásica. Está causada por mutaciones de un solo gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 7[(1-4)], que codifica una proteína de 1.480 aminoácidos llamada proteína reguladora de la conducción de iones en las membranas (CFTR). Esta proteína se comporta como un canal de cloro e indirectamente controla los

movimientos del sodio, bicarbonato y agua a través de las membranas celulares. Hasta el momento actual, se han identificado alrededor de 1.800 mutaciones diferentes agrupadas en 6 clases funcionales, siendo la mutación F508del (mutación de clase funcional II), que se expresa con la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína, la más frecuente, estando presente en aproximadamente el 65% de los pacientes en todo el mundo[5].

Los criterios diagnósticos vigentes se basan en la presencia de características fenotípicas compatibles con FQ o antecedentes familiares de enfermedad en hermanos o primos o un cribado neonatal positivo, junto con una prueba de laboratorio que evidencie la disfunción de la proteína CFTR: concentración de cloro en sudor superior a 60 mEq/L, detección de dos mutaciones reconocidas de FQ o demostración de alteraciones en el transporte iónico a través del epitelio nasal (DPN)[6]. En la actualidad, en la mayoría de los casos en países desarrollados, el diagnóstico se realiza en recién nacidos mediante cribado neonatal[7].

El insuficiente o nulo funcionamiento de CFTR determina una alteración en el transporte de cloro, lo que da lugar a una secreción espesa, deshidratada y gruesa que altera los mecanismos de aclaramiento mucociliar en la superficie de las células pulmonares[8]. Debido a estas alteraciones, se modifican las defensas naturales del huésped, por lo que es susceptible a infecciones crónicas pulmonares secundarias a patógenos como *Staphylococcus aureus (S. aureus)* o *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Además de la infección, en esta enfermedad se produce una respuesta inflamatoria excesiva y mal regulada por parte del paciente[9]. Ambos procesos, la infección y la inflamación crónica, producen un círculo vicioso de destrucción tisular, obstrucción al flujo aéreo, aparición de bronquiectasias y otras complicaciones, que determinan una destrucción del tejido pulmonar y, al final, un fallo respiratorio que produce la mayor parte de los casos de morbi-mortalidad por esta enfermedad[10]. Las alteraciones en el transporte de iones, secundarias a la alteración de CFTR, producen las manifestaciones de la enfermedad en donde ésta se expresa dando lugar a la insuficiencia pancreática (IP), la obstrucción intestinal distal, la esteatosis hepato-biliar, la infertilidad masculina por agenesia de los conductos deferentes y la pérdida excesiva de electrolitos por el sudor, entre otras[11].

Los pilares del tratamiento son la utilización de enzimas pancreáticos, un soporte nutricional adecuado y el tratamiento antibiótico frente a las infecciones pulmonares asociado a la limpieza mecánica, con fisioterapia respiratoria, de las secreciones purulentas del tracto respiratorio inferior, todo ello unido al diagnóstico precoz mediante cribado neonatal[12]. Todas estas terapias precisan la colaboración de distintos especialistas y deben centralizarse en unidades multidisciplinarias especializadas. Como tratamientos coadyuvantes se emplean broncodilatadores, terapia antiinflamatoria (ibuprofeno, corticoides inhalados, azitromicina…) y tratamientos inhalados para aumentar el aclaramiento muco-ciliar (DNasa recombinante, N-acetilcisteína, suero salino hipertónico...)[13]. El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en los pacientes que tienen una enfermedad pulmonar crónica incompatible con su supervivencia[14]. La aplicación de todas las terapias, antes referidas, ha determinado una mejora sustancial en la morbi-mortalidad por esta enfermedad, de forma que en el momento actual la esperanza media de vida en Estados Unidos se sitúa más allá de los 38 años[8].

AVANCES EN EL TRATAMIENTO FRENTE AL DEFECTO GENÉTICO

Se han descrito más de 1.800 mutaciones del gen CFTR que se agrupan en seis clases funcionales. En las mutaciones de clase I, no se sintetiza CFTR; en las de clase II, no se procesa adecuadamente; en las de clase III no se regula el canal; en las de clase IV, hay una reducción de la conductancia a través del mismo; en las de clase V hay un defecto de producción de la proteína y en las de clase VI hay un exceso de destrucción de la misma[1].

Terapia génica: el gen CFTR fue descubierto en 1989 e inmediatamente después se inició el desarrollo de la terapia génica en células epiteliales. Los ensayos clínicos iniciales se desarrollaron en vectores virales con poco éxito y con problemas de toxicidad e inmunológicos[15] y, posteriormente, en vectores liposomales con poca respuesta. Desde el año. 2001, se ha creado el Consorcio Británico de Terapia Génica con la idea de unificar las tareas de los tres equipos británicos que están actualmente trabajando en un programa en fase 1 con DNA-plasmídico y vectores no virales (http: //www.cfgenetherapy.org.uk/). Por otro lado, las aproximaciones para sustituir el gen CFTR mutado con terapia génica continúan avanzando y se han publicado trabajos con células madre para repoblar la vía aérea con resultados prometedores[16,17].

Modulación de CFTR: las mutaciones de clase I dan lugar a una terminación prematura de la codificación de la proteína y con ello una transcripción anormal de la misma. Este tipo de mutaciones se conoce como "mutaciones stop o sin sentido" y dan lugar a una proteína corta con poca o nula función, que es rápidamente degradada. Estas mutaciones se encuentran aproximadamente en un 10% de los enfermos y predominan en grupos étnicos como los judíos Ashkenazi[18]. Algunos aminoglicósidos, como la gentamicina, modifican el proceso ribosómico de lectura de estos codones prematuros y dan lugar a la producción de una proteína de tamaño normal[19-21]. El ensayo clínico con Ataluren oral (PTC124: PTC Therapeutics South Plainfield; Nueva Yersey) en fase II ha demostrado disminuciones en las DPN, discretas mejorías del FEV_1 sin efectos adversos, por lo que esta medicación se encuentra actualmente en ensayos clínicos en fase III[22].

La mutación más frecuente en FQ es la F508del, una mutación de clase funcional II, que determina la formación

de una proteína anormal que es reconocida y degradada por el retículo sarcoplásmico antes de llegar a la superficie celular. La posibilidad de utilizar *correctores* o *potenciadores* de CFTR amplía las estrategias terapéuticas en esta enfermedad[23]. VX-809 (Vertex pharmaceuticals) es una molécula oral diseñada para aumentar la cantidad de CFTR que llege a la superficie celular y sea capaz de estimular el transporte de cloro en pacientes con mutación F508del (ClinicalTrials.gov: NCT01225211), estando los ensayos clínicos actualmente en fase IIa. VX-770 (Vertex pharmaceuticals) es un compuesto que aumenta el AMP-cíclico dependiente de la secreción de cloro, actuando como un *potenciador* selectivo de CFTR, sobre todo en pacientes con la mutación de clase funcional III, G551D, estando los ensayos clínicos con esta molécula actualmente en fase III[24].

Los inhibidores de la bomba de calcio, como la curcumina, han mostrado tener beneficios *in vitro* e *in vivo* para corregir las alteraciones en la formación de la proteína[25]. Actualmente se ha terminado la fase I de un ensayo clínico con esta sustancia y se pretende valorar, en fases posteriores, los efectos de la misma sobre el transporte de iones dependiente de CFTR ya que parece que facilita que la proteína mutada escape del retículo sarcoplásmico y alcance la superficie celular, lo cual mejoraría el transporte de cloro[26]. Las mutaciones de clase III y IV se caracterizan por la presencia de una proteína de tamaño normal pero que al alcanzar la superficie de la célula estimula un transporte iónico reducido. Las investigaciones en este campo se han centrado en sustancias que traten de potenciar la actividad de la misma. Los flavonoides son estimuladores de la proteína mutada y han demostrado tener efectos beneficiosos en algunas enfermedades, incluida la FQ[27].

Además de las 1.800 mutaciones conocidas que dan lugar a la FQ, se ha observado que hay una considerable variabilidad en la evolución de la enfermedad incluso en individuos con el mismo defecto genético. Por lo tanto parece que, además de los factores ambientales, otros productos genéticos conocidos como *genes modificadores*, pueden afectar al proceso madurativo de la proteína asociados a la diferente respuesta inflamatoria de los enfermos y a la variabilidad en el transporte de iones no ligado a CFTR. En el trabajo de Drumm y colaboradores[28], se estudiaron inicialmente 800 enfermos homocigotos para la mutación F508del y se identificaron 16 polimorfismos en 10 genes modificadores previamente descritos en la literatura. El estudio se realizó en enfermos con buena y con mala evolución de la función pulmonar (FP) valorada por el FEV_1. De los 10 genes modificadores candidatos examinados, solo las mutaciones que modificaban la codificación del factor transformador del crecimiento 1 (TGF-1), tuvieron influencia demostrada en la evolución de la enfermedad en un análisis posterior realizado en el mismo trabajo sobre 498 pacientes. Los autores comprobaron que el aumento en la expresión o actividad de TGF-1 se asoció a peor pronóstico en los pacientes estudiados, lo cual prueba el papel de la variabilidad de la respuesta del huésped a la infección en FQ. El mecanismo por el cual los polimorfismos del TGF-1 influyen en la evolución de la enfermedad todavía no están claros, pero se sabe que esta proteína controla la respuesta inflamatoria, la matriz extra-celular y la respuesta inmune, y ha sido implicada en trastornos como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar idiopática[29,30]. Recientemente se han publicado trabajos sobre un nuevo mediador celular, el factor inhibidor de macrófagos (MIF)[31], comprobándose que los enfermos con polimorfismos que confieren menor actividad al MIF se asocian también a menor tasa de infección por *P. aeruginosa* y a menor insuficiencia pancreática, lo cual confirmaría su importante papel como modulador de la inflamación en FQ.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO PARA RESTAURAR EL TRANSPORTE DE IONES

Los tratamientos que tratan de restaurar el transporte de iones a través de vías no dependientes de CFTR representan una alternativa atractiva de tratamiento en la FQ. El denufosol tetrasódico (Inspire Pharmaceuticals, Durham, Carolina del Norte, Estados Unidos) es un agonista de los receptores $P2Y_2$ del epitelio respiratorio, que ha demostrado poder activar el mismo y de forma secundaria producir un aumento en la secreción de cloro. El estudio TIGER-1 *(The Transport of Ions to Generate Epithelial Rehidration-1)* demostró mejorías pequeñas en el FEV_1 después de 24 semanas de tratamiento en niños, sin mejorías en la calidad de vida ni en la frecuencia de exacerbaciones[32]. Actualmente, el TIGER-2 está completando su reclutamiento en adultos y niños con $FEV_1 > 75\%$ en un estudio de 12 meses de tratamiento.

MOLI1901 (duramycina) es un péptido que activa el transporte de cloro de forma no ligada a CFTR a través del aumento del calcio intracelular[33,34]. Los ensayos en fase II han demostrado su seguridad y eficacia sobre el FEV_1 y actualmente está en marcha un ensayo en Europa en fase III.

La inhibición directa del transporte de sodio puede contribuir a restaurar el transporte de iones en el epitelio pulmonar. El empleo de amiloride nebulizado no ha demostrado mejoría de los parámetros clínicos en los estudios realizados[35] y, además, puede reducir los efectos beneficiosos del SSH sobre la función pulmonar y el aclaramiento mucociliar (AMC)[35-39]. Sin embargo, hay una nueva generación de inhibidores de los canales del sodio que tiene un efecto más prolongado que el amiloride, como el PS552 (Parion Sciences, Dirham, NC), que ha resultado seguro y mejora el AMC en sujetos sanos.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO PARA MEJORAR EL ACLARAMIENTO MUCOCILIAR

Los esfuerzos encaminados a eliminar el moco excesivo y denso que se produce en esta enfermedad representan una

medida básica en el tratamiento de la FQ[40]. Además de las diferentes técnicas de fisioterapia (ciclo activo, drenaje autógeno…) y de los instrumentos que se emplean para optimizar la misma (chaleco, *flutter*, *acapella*…), se han desarrollado en los últimos años tratamientos farmacológicos coadyuvantes para mejorar el AMC.

La inhalación de dornasa alfa (DNasa recombinante humana, Pulmozyme®, Genentech, San Francisco, California, Estados Unidos) ha demostrado su eficacia para romper el ADN en las secreciones pulmonares y se ha asociado a mejoría en el aclaramiento de las mismas, FP, frecuencia de las exacerbaciones, scores radiológicos y calidad de vida de estos enfermos, incluso en aquellos con daño pulmonar grave[41-44]. Algunos estudios han demostrado que esta medicación tiene propiedades anti-inflamatorias en pacientes con buena FP, por lo que se considera que debe ser empleado como tratamiento de mantenimiento en pacientes mayores de 6 años[12]. La dosis diaria recomendada es de 2,5 mg, inhalada una vez al día.

Con la idea de hidratar la superficie líquida del epitelio (SLE) y con ello mejorar el AMC, se ha empleado el suero salino hipertónico (SSH). La inhalación de este agente hiperosmolar permite hidratar las secreciones de la SLE, mejora las propiedades reológicas del moco y el transporte del esputo[45]. El empleo de SSH mejora el AMC en estudios realizados con radioaerosol[36] y disminuye el número de exacerbaciones pulmonares con mejorías modestas en la FP[46]. Un porcentaje de enfermos desarrolla broncoespasmo tras su administración, por lo que se recomienda administrar $_2$ agonistas antes de su empleo. El SSH es seguro y bien tolerado en niños pequeños[47], en los que ha demostrado también mejoría en la FP valorada a través del Índice de Aclaramiento Pulmonar (IAP)[48]. Existe una variación en la respuesta individual a la inhalación de DNasa o de SSH por lo que algunos pacientes responden mejor a la terapia inhalada con uno u otro agente[49]. Ambos agentes se recomiendan para mejorar el AMC y disminuir el número de exacerbaciones pulmonares, aunque su poder aditivo o sinérgico no ha sido demostrado[50].

Otro tipo de agente osmótico que está en ensayos de fase III es el manitol (Bronchitol, Pharmaxis, Sydney, Australia)[51], producto que se administra a través de un inhalador de polvo seco, aunque su empleo durante dos semanas no produjo mejorías sobre el FVE_1 con respecto al placebo[52].

AVANCES EN EL TRATAMIENTO FRENTE A LA INFECCIÓN PULMONAR. TERAPIA ANTIMICROBIANA

La historia natural de la enfermedad pulmonar en FQ está determinada por periodos de empeoramiento de los síntomas respiratorios, conocidos como exacerbaciones pulmonares. Aunque todavía no existe una definición consensuada sobre este término, éstas consisten en periodos de incremento de la tos, la expectoración, deterioro de la FP, pérdida de peso, dificultad respiratoria, pérdida de apetito o hemoptisis, entre otros síntomas[53]. El reconocimiento precoz y el tratamiento agresivo con antibióticos, de acuerdo con el último cultivo de la secreciones respiratorias, es uno de los responsables de la mejoría en la supervivencia en estos enfermos[54].

El control de la infección en los centros es vital para prevenir la adquisición de nuevos patógenos, ya que el riesgo de infección cruzada es muy alto. Griffiths y colaboradores[55], estudiaron los efectos de la segregación en pacientes portadores de una cepa agresiva de *P. aeruginosa* y comprobaron que con esta medida disminuyó la transmisión de la misma. A partir de lo publicado en. 2005, se debe realizar en las Unidades de FQ la segregación de los enfermos con colonización crónica por *P. aeruginosa* y otros patógenos multirresistentes[56].

La infección respiratoria por *P. aeruginosa* incrementa la morbi-mortalidad en FQ, ya que se asocia a un deterioro rápido de la FP, peor estado nutricional y mayor número de exacerbaciones pulmonares[57], por lo que es de vital importancia prevenir la infección y colonización crónica por este patógeno. Existe una gran evidencia de que el tratamiento precoz y agresivo para la erradicación de *P. aeruginosa,* después de la primera colonización, con la administración de antibióticos inhalados asociados a ciclos de antibióticos orales o intravenosos, permite erradicar este microorganismo y retrasar la colonización-infección crónica por el mismo, lo que ha demostrado tener efectos beneficiosos a largo plazo[58]. Existen numerosos protocolos de erradicación de *P. aeruginosa* tras el primer aislado, sin que exista un consenso sobre el tratamiento más adecuado[59,60]. La administración de ciclos intravenosos cada tres meses no ha demostrado eficacia para prevenir o retrasar la colonización inicial y la infección crónica por este patógeno[61]. El reciente estudio ELITE ha comparado dos regímenes distintos de erradicación, demostrando que el tratamiento inhalado con tobramicina específica para nebulización (TOBI®, Novartis, Basilea, Suiza) durante 28 días es igual de eficaz que el mantenimiento de esta terapia el doble de tiempo[62].

La colonización crónica por este microorganismo se asocia a un deterioro más rápido de la FP, ya que esta bacteria crece formando biopelículas o *biofilms* que le permiten la resistencia a antibióticos y a la fagocitosis, así como sortear al sistema inmune innato y adquirido[63]. De los antibióticos nebulizados, el mejor estudiado es el TOBI®, que ha demostrado mejorías en la FP, reducción de las exacerbaciones pulmonares y también mejoría en el estado nutricional[64-66]. La inhalación de colistina es una alternativa frente a las cepas resistentes a tobramicina[67-69]. La Fundación Americana de Fibrosis Quística recomienda la inhalación crónica de tobramicina en los pacientes con FQ y colonización crónica por *P. aeruginosa*[70].

En el momento actual están en marcha numerosos ensayos clínicos con nuevas formulaciones de antibióticos inhalados, algunos de los cuales han salido ya al mercado, como el aztreonam lisina (Cayston®), lo harán en breve espacio de tiempo, como la tobramicina inhalada en polvo seco (TIP)[71], o están completando su fase de investigación en ensayos clínicos, como el colistimetato sódico, la tobramicina asociada a fosfocina, el ciprofloxacino o el levofloxacino, todos ellos en polvo seco así como la amikacina en formulación liposomal[72,73].

Los pacientes con FQ pueden tener infecciones por otros microorganismos como *Burkolderia cepacia (B. cepacia), S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) o micobacterias no tuberculosas. Todos estos patógenos están asociados a una mayor morbi-mortalidad por lo que se considera que deben ser tratados de forma agresiva con terapias erradicadoras[70].

AVANCES EN EL TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

La inflamación persistente y mal regulada, combinada con una exagerada respuesta del huésped, es uno de los factores que más contribuyen al daño pulmonar en FQ[74,75]. La inflamación está presente en edades precoces de la vida, aunque todavía persiste el debate de si ésta precede a la infección o es al revés[76,77]. Es sabido que las infecciones precoces, tanto virales como bacterianas, disparan el proceso inflamatorio incluso en niños asintomáticos[78,79]. Los neutrófilos en los enfermos con FQ no son disfuncionales, pero el crecimiento de bacterias de tipo mucoide en *biofilm*, como ocurre con *P. aeruginosa*, produce una "fagocitosis frustrada" que incrementa la respuesta inflamatoria y que, además, envuelve a otras células, como macrófagos, células epiteliales o eosinófilos[80,81]. Esta cascada inflamatoria produce la alteración de vías metabólicas, como la actividad de oxigenación de la mielo-peroxidasa[82] o la actividad del enzima óxido nítrico sintetasa[83]. Un cierto grado de inflamación es beneficioso como primera línea frente a la infección pero cuando es excesiva y está mal regulada agrava el daño pulmonar.

En FQ son muchos los fármacos empleados para disminuir la respuesta inflamatoria inadecuada[84. El empleo de antibióticos por vía oral, como tratamiento para las infecciones precoces en niños pequeños, no solo ayuda a eliminar los patógenos, sino que también permite disminuir la respuesta inflamatoria en la vía aérea inferior[78]. La administración de antibióticos intravenosos durante las exacerbaciones pulmonares reduce de forma significativa marcadores inflamatorios en el esputo inducido (EI) como la interlukina-8 (IL-8)[85] y su administración en pacientes crónicamente infectados también reduce el número de polimorfonucleares (PMN), de IL-8 y de elastasa de neutrófilos (EN) en EI[86,87].

Los macrólidos administrados por vía oral poseen, además de propiedades antiinfecciosas, capacidad para modificar la inflamación prolongada, incrementan el aclaramiento mucociliar y disminuyen la virulencia de bacterias como *P. aeruginosa* al prevenir la formación del *biofilm*[88-91]. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo llevado a cabo con azitromicina (Zitromax®, Pfizer, Nueva York, Estados Unidos), administrada por vía oral a días alternos en enfermos con colonización crónica *P. aeruginosa*, se objetivaron mejorías ligeras en la FP que, sin embargo, se asociaron a descensos importantes en el número de exacerbaciones pulmonares[92]. Un análisis posterior del mismo trabajo determinó que la disminución de las exacerbaciones pulmonares no se podía predecir por la mejoría en la FP, lo cual reflejaba una respuesta heterogénea al tratamiento con macrólidos por parte de los enfermos con FQ[93]. Recientemente, se ha mostrado que la administración de azitromicina de forma prolongada disminuye el número de exacerbaciones pulmonares también en pacientes no colonizados crónicamente por *P. aeruginosa*[94].

Los corticoides sistémicos inhiben la activación, adhesión, quimiotaxis y degranulación de los PMN. Su empleo en días alternos ha demostrado efectos beneficiosos sobre la FP[95,96] que, sin embargo, no se mantienen después de la interrupción del tratamiento[97]. Su utilización está limitada por los efectos secundarios de su administración a largo plazo, como son la aparición de cataratas, retraso del crecimiento y diabetes, entre otros[96-98]. El empleo de corticoides inhalados ha sido examinado en pocos estudios[74,99] y, aunque se ha comprobado que mejoran la hiperreactividad bronquial, no se ha demostrado que tengan efectos beneficiosos mantenidos sobre la FP, las exacerbaciones, el empleo de antibióticos intravenosos u orales y/o la necesidad de broncodilatador[100]. Por ello, en la última revisión de la Cochrane se concluye que: "no hay evidencia suficiente para el empleo de corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento en los pacientes con FQ"[101].

El empleo de antiinflamatorios no esteroideos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la FQ. La utilización de dosis altas de ibuprofeno mejora el declinar de la FP y disminuye el número de hospitalizaciones y la necesidad de medicación, sobre todo en niños entre 5 y 13 años[102,103]. Su efecto terapéutico se debe a la inhibición de la quimiotaxis de los PMN, más que a los defectos directos sobre la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas[104]. Sin embargo, la posibilidad de aparición de efectos secundarios, sobre todo sangrado gastrointestinal, y la necesidad de monitorizar la farmacocinética de esta sustancia han limitado su uso[105,106].

El estrés oxidativo disminuye la cantidad de glutation intracelular en los neutrófilos de los enfermos con FQ. El empleo de N-acetilcisteina (NAC), precursor del glutation, a dosis altas incrementó los niveles de glutation en sangre y en neutrófilos, disminuyó la actividad de la EN, así como el número de los mismos en esputo, aunque no produjo

modificaciones en la FP durante el breve periodo de estudio[107]. Estos resultados han estimulado el inicio de un ensayo en fase II[108] para valorar la efectividad clínica de la administración oral de NAC a más largo plazo y así poder determinar su capacidad como anti-inflamatorio y ver si produce modificaciones sobre la FP.

El óxido nítrico (NO) tiene propiedades anti-inflamatorias y bactericidas pero se encuentra disminuido en los enfermos con FQ, por lo que algunas investigaciones se están centrando en tratar de estimular la producción de NO en esta enfermedad. La simvastatina, que se utiliza para disminuir el colesterol en sangre, bloquea también la Rho-GTPasa, proteína que contribuye a los niveles bajos de NO en personas con FQ. En el ensayo que se ha llevando a cabo en diversos centros de Estados Unidos, los voluntarios recibieron simvastatina (Zocor®) durante cuatro semanas y se valoró la producción de NO en células del epitelio nasal y en el aire exhalado, a la vez que se cuantificaron marcadores inflamatorios en las células del epitelio nasal, en esputo y en sangre, antes y después del tratamiento.

También hay trabajos para determinar la capacidad anti-inflamatoria de otros fármacos como la pioglitazona, la hidroxicloroquina y el metotrexato a dosis bajas. La EN es una de las proteasas con mayor capacidad de daño pulmonar en los enfermos con FQ. El empleo de alpha 1-antitripsina recombinante (A1AR) nebulizada ha demostrado reducir la cantidad de EN en EI y ha sido bien tolerada aunque sus efectos sobre la actividad de EN y los marcadores inflamatorios han sido limitados[109].

DIAGNÓSTICO PRECOZ Y PREVENCIÓN DEL DAÑO PULMONAR

La intervención precoz, antes de que el daño pulmonar esté establecido, permite beneficios a largo plazo en los pacientes con FQ. Un trabajo recientemente publicado en Australia ha demostrado la presencia de inflamación activa, infección y daño estructural pulmonar en pacientes recién diagnosticados por cribado neonatal (CN), incluso a los 3 meses de edad[110]. El diagnóstico de la enfermedad por CN, antes del desarrollo de síntomas, permite mejorías sobre el crecimiento, mejor conocimiento del trastorno por parte de la familia y la no aparición de complicaciones de la enfermedad en etapas precoces de la vida[7]. Además, el diagnóstico precoz permite el seguimiento de estos enfermos en Unidades especializadas, así como la instauración de medidas y tratamientos antes de que el daño pulmonar sea irreversible[111].

El aumento en la sospecha de la enfermedad, asociado a la posterior confirmación genética, permite el diagnóstico de enfermos en la edad adulta. Es importante la sospecha diagnóstica de FQ en enfermos adultos con micobacterias no tuberculosas, pansinusitis de repetición y esterilidad, entre otros trastornos[112].

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE OTRAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA FIBROSIS QUÍSTICA

El aumento en la supervivencia de los enfermos con FQ expone a los mismos a complicaciones que antes ocurrían con menos frecuencia. La diabetes relacionada con FQ (CFRD) es la co-morbilidad más frecuente y afecta al 40% de los pacientes adultos, teniendo unos efectos deletéreos claros sobre la FP y el pronóstico vital de los mismos[113]. El diagnóstico precoz de la intolerancia hidrocarbonada, que precede años antes al desarrollo de la CFRD, mediante un test de sobrecarga oral de glucosa a partir de los 10 años de edad, la administración precoz de insulina y el tratamiento de estos trastornos por el equipo especializado mejora la FP y ralentiza el declinar de la misma[114].

Las aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una complicación que afecta hasta el 15% de los enfermos con FQ y se debe a una hipersensibilidad pulmonar mediada por una respuesta alérgica a la colonización por el hongo *Aspergillus fumigatus (A. fumigatus)*[115]. Clínicamente se caracteriza por la aparición de sibilancias, infiltrados pulmonares, bronquiectasias y fibrosis, manifestaciones similares a las propias de la enfermedad, por lo que a veces es muy complicado su diagnóstico. Los criterios esenciales propuestos con: 1) asma u obstrucción al flujo aéreo; 2) reactividad cutánea inmediata al hongo *A. fumigatus;* 3) valores de Ig E total superiores a 1.000 KU/L; 4) Ig E e Ig G específicas frente a *A. fumigatus* elevadas y 5) cambios radiológicos específicos. La Fundación Americana de FQ recomienda monitorizar las cifras de Ig E total en estos enfermos al menos una vez al año[116]. El diagnóstico precoz y el tratamiento con esteroides y antifúngicos permite prevenir la caída de la FP y evitar la progresión a fibrosis pulmonar secundaria a esta patología[117,118].

La enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) tiene una incidencia entre el 7 y 20% en los pacientes con FQ, su etiología es multifactorial (tos crónica, la hiperinsuflación, la dieta rica en grasas, el retraso del vaciamiento gástrico, medicaciones…) y su presencia favorece la aparición de aspiraciones, broncoconstricción e irritación de la mucosa esofágica[119].

Los trastornos óseos en los enfermos con FQ son un problema creciente, ya que se ha demostrado que incluso con dosis altas de ergocalciferol no se corrige el déficit de 25-hidroxi vitamina D presente en la mayoría de estos enfermos[120]. Además, en los últimos años se ha señalado la dificultad de manejar la insuficiencia pancreática[121] y la malnutrición en estos enfermos incluso a pesar del avance en los tratamientos actuales[122].

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005; 352: 1992-2001.

2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989; 245: 1066-73.
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science. 1989; 245: 1073-80.
4. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989; 245: 1059-65.
5. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009; 373: 1891-904.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998; 132: 589-95.
7. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros. 2009; 8: 153-73.
8. Geller DE, Rubin BK. Respiratory care and cystic fibrosis. Respir Care. 2009; 54: 796-800.
9. Rottner M, Freyssinet JM, Martinez MC. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. Respir Res. 2009; 10: 23.
10. O'Sullivan BP, Flume P. The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. 2009; 30: 505-13.
11. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 475-82.
12. Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. Respir Care. 2009; 54: 618-27.
13. Frerichs C, Smyth A. Treatment strategies for cystic fibrosis: what's in the pipeline? Expert Opin Pharmacother. 2009; 10: 1191-202.
14. Rosenblatt RL. Lung transplantation in cystic fibrosis. Respir Care. 2009; 54: 777-86; discussion 86-7.
15. Moss RB, Milla C, Colombo J, et al. Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled phase 2B trial. Hum Gene Ther. 2007; 18: 726-32.
16. Wang G, Bunnell BA, Painter RG, et al. Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: potential therapy for cystic fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102: 186-91.
17. Coraux C, Nawrocki-Raby B, Hinnrasky J, et al. Embryonic stem cells generate airway epithelial tissue. Am J Respir Cell Mol Biol. 2005; 32: 87-92.
18. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1996; 22: 387-95.
19. Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. Nat Med. 1996; 2: 467-9.
20. Bedwell DM, Kaenjak A, Benos DJ, et al. Suppression of a CFTR premature stop mutation in a bronchial epithelial cell line. Nat Med. 1997; 3: 1280-4.
21. Du M, Jones JR, Lanier J, et al. Aminoglycoside suppression of a premature stop mutation in a Cftr-/- mouse carrying a human CFTR-G542X transgene. J Mol Med. 2002; 80: 595-604.
22. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. Lancet. 2008; 372: 719-27.
23. Van Goor F, Straley KS, Cao D, et al. Rescue of DeltaF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006; 290: L1117-30.
24. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N Engl J Med. 2010; 363: 1991-2003.
25. Egan ME, Pearson M, Weiner SA, et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. Science. 2004; 304: 600-2.
26. Goss CH GA, Rowbotham RK, Hamblett N et al. A phase I safety and dose finding study of orally administered curcuminoids in adult subject with cystic fibrosis who are homozygous for delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Paediatr Pulmonol. 2006; 29s.
27. Weinreich F, Wood PG, Riordan JR, et al. Direct action of genistein on CFTR. Pflugers Arch. 1997; 434: 484-91.
28. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005; 353: 1443-53.
29. Akhurst RJ. TGF beta signalling in health and disease. Nat Genet. 2004; 36: 790-2.
30. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. N Engl J Med. 2000; 342: 1350-8.
31. Plant BJ, Gallagher CG, Bucala R, et al. Cystic fibrosis, disease severity, and a macrophage migration inhibitory factor polymorphism. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 1412-5.
32. Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, et al. Denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 627-34.
33. Zeitlin PL, Boyle MP, Guggino WB, et al. A phase I trial of intranasal Moli1901 for cystic fibrosis. Chest. 2004; 125: 143-9.
34. Ratjen F SF, Starke K, Brunar H, et al. Safety and efficacy of aerosolized MOLI1901 in patients with cystic fibrosis. Paediatr Pulmonol. 2006; 29s.
35. Knowles MR, Church NL, Waltner WE, et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med. 1990; 322: 1189-94.
36. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Med. 2006; 354: 241-50.
37. Hirsh AJ, Sabater JR, Zamurs A, et al. Evaluation of second generation amiloride analogs as therapy for cystic fibrosis lung disease. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 311: 929-38.
38. Hirsh AJ. Altering airway surface liquid volume: inhalation therapy with amiloride and hyperosmotic agents. Adv Drug Deliv Rev. 2002; 54: 1445-62.
39. Burrows E, Southern KW, Noone P. Sodium channel blockers for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD005087.
40. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest. 2004; 125: 1S-39S.
41. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of

respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 1994; 331: 637-42.
42. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr. 2001; 139: 813-20.
43. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. Chest. 2005; 128: 2327-35.
44. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. Chest. 1996; 110: 889-95.
45. Ratjen F. Inhaled hypertonic saline produces small increases in lung function in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2006; 149: 142.
46. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2006; 354: 229-40.
47. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, et al. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2008; 43: 1100-6.
48. Amin R, Subbarao P, Jabar A, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. Thorax. 2010; 65: 379-83.
49. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, et al. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2004; 37: 305-10.
50. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009: CD001506.
51. Wills PJ. Inhaled mannitol in cystic fibrosis. Expert Opin Investig Drugs. 2007; 16: 1121-6.
52. Jaques A, Daviskas E, Turton JA, et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. Chest. 2008; 133: 1388-96.
53. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007; 62: 360-7.
54. Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. Thorax. 2008; 63: 180-4.
55. Griffiths AL, Jamsen K, Carlin JB, et al. Effects of segregation on an epidemic Pseudomonas aeruginosa strain in a cystic fibrosis clinic. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 1020-5.
56. Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24: 390-5.
57. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Clinical outcome after early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. J Pediatr. 2001; 138: 699-704.
58. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, et al. Approach to eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2007; 42: 751-6.
59. Knudsen PK, Olesen HV, Hoiby N, et al. Differences in prevalence and treatment of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis centres in Denmark, Norway and Sweden. J Cyst Fibros. 2009; 8: 135-42.
60. Canton R, Cobos N, de Gracia J, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. Clin Microbiol Infect. 2005; 11: 690-703.
61. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, van Haren Noman S, et al. Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Thorax. 2010; 65: 915-20.
62. Ratjen F, Munck A, Kho P, et al. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010; 65: 286-91.
63. Davies JC, Bilton D. Bugs, biofilms, and resistance in cystic fibrosis. Respir Care. 2009; 54: 628-40.
64. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med. 1999; 340: 23-30.
65. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1993; 328: 1740-6.
66. Ratjen F, Brockhaus F, Angyalosi G. Aminoglycoside therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a review. J Cyst Fibros. 2009; 8: 361-9.
67. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J. 2002; 20: 658-64.
68. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother. 2006; 57: 306-11.
69. Alothman GA, Ho B, Alsaadi MM, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. Chest. 2005; 127: 522-9.
70. Flume PA, Mogayzel PJ, Jr., Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 802-8.
71. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. J Cyst Fibros. 2011; 10: 54-61.
72. Sabet M, Miller CE, Nolan TG, et al. Efficacy of aerosol MP-376, a levofloxacin inhalation solution, in models of mouse lung infection due to Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 3923-8.
73. Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonal infection. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 3847-54.
74. Balfour-Lynn I. CF WISE-multicentre randomised controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1356-62.
75. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 1075-82.
76. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2001; 32: 356-66.
77. Puchelle E, Bajolet O, Abely M. Airway mucus in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2002; 3: 115-9.
78. Armstrong DS, Hook SM, Jamsen KM, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Pediatr Pulmonol. 2005; 40: 500-10.

79. da Silva MC, Zahm JM, Gras D, et al. Dynamic interaction between airway epithelial cells and Staphylococcus aureus. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004; 287: L543-51.
80. Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2004; 3: 223-31.
81. Street ME, Ziveri MA, Spaggiari C, et al. Inflammation is a modulator of the insulin-like growth factor (IGF)/IGF-binding protein system inducing reduced bioactivity of IGFs in cystic fibrosis. Eur J Endocrinol. 2006; 154: 47-52.
82. Witko-Sarsat V, Allen RC, Paulais M, et al. Disturbed myeloperoxidase-dependent activity of neutrophils in cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes, and its correction by amiloride. J Immunol. 1996; 157: 2728-35.
83. Grasemann H, Schwiertz R, Matthiesen S, et al. Increased arginase activity in cystic fibrosis airways. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 1523-8.
84. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. Clin Chest Med. 2007; 28: 331-46.
85. Colombo C, Costantini D, Rocchi A, et al. Cytokine levels in sputum of cystic fibrosis patients before and after antibiotic therapy. Pediatr Pulmonol. 2005; 40: 15-21.
86. Ordonez CL, Henig NR, Mayer-Hamblett N, et al. Inflammatory and microbiologic markers in induced sputum after intravenous antibiotics in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168: 1471-5.
87. Sagel SD, Kapsner RK, Osberg I. Induced sputum matrix metalloproteinase-9 correlates with lung function and airway inflammation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2005; 39: 224-32.
88. Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. Paediatr Respir Rev. 2005; 6: 227-35.
89. Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, et al. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. Lancet. 1998; 351: 420.
90. Wolter J, Seeney S, Bell S, et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax. 2002; 57: 212-6.
91. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. Lancet. 2002; 360: 978-84.
92. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. Jama. 2003; 290: 1749-56.
93. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, et al. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 1008-12.
94. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303: 1707-15.
95. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, et al. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. Lancet. 1985; 2: 686-8.
96. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, et al. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. J Pediatr. 1995; 126: 515-23.
97. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2000; 342: 851-9.
98. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000: CD000407.
99. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000: CD001915.
100. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1356-62.
101. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009: CD001915.
102. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1995; 332: 848-54.
103. Lands LC, Milner R, Cantin AM, et al. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. J Pediatr. 2007; 151: 249-54.
104. Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR, et al. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects. J Pharmacol Exp Ther. 2003; 306: 1086-91.
105. Oermann CM, Sockrider MM, Konstan MW. The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis: trends and physician attitudes. Chest. 1999; 115: 1053-8.
106. Chmiel JF, Konstan MW. Anti-inflammatory medications for cystic fibrosis lung disease: selecting the most appropriate agent. Treat Respir Med. 2005; 4: 255-73.
107. Tirouvanziam R CC, Dunn CE, Davies ZA et al. High-dose N-acetylcysteine as a systemic anti-oxidant and potent inhibitor of lung inflammation in CF: a pilot phase I trial. Paediatr Pulmonol. 2005; 28s.
108. Tirouvanziam R CC, Dunn CE, Davies ZA et al. Phase 2 trial of high-dose oral N-acetylcysteine as a systemic antioxidanand inhibitor of lung inflammation in CF. Paediatr Pulmonol. 2006; 29s.
109. Martin SL, Downey D, Bilton D, et al. Safety and efficacy of recombinant alpha(1)-antitrypsin therapy in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 177-83.
110. Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 146-52.
111. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2010; 9: 323-9.
112. Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 621-6.
113. Adler AI, Shine BS, Chamnan P, et al. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. Diabetes Care. 2008; 31: 1789-94.

114. Mohan K, Israel KL, Miller H, et al. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. Respiration. 2008; 76: 181-6.

115. Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an overview. Arch Pathol Lab Med. 2005; 129: 924-8.

116. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 2003; 37 Suppl 3: S225-64.

117. Cohen-Cymberknoh M, Blau H, Shoseyov D, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2009; 8: 253-7.

118. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus infection in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2010; 16: 598-603.

119. Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC, et al. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1522-9.

120. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, et al. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 212-7.

121. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, et al. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005; 146: 189-93.

122. Kalnins D, Corey M, Ellis L, et al. Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005; 147: 399-401.