

Unidad 3A. Asma grave infantil. Tratamiento

Alejandro López Neyra: Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 5% de los pacientes con asma presentan un asma grave y precisan dosis altas de glucocorticoides inhalados (GCI) con otro fármaco controlador o corticoides orales (escalones de tratamiento 5-6 de la GEMA) para el control de su enfermedad. Los pacientes con asma grave presentan la mayor morbilidad por asma y representan la mayor parte del coste y utilización de recursos sanitarios.

Los pacientes con ese nivel de tratamiento que permanecen sintomáticos presentan un asma grave no controlada (AGNC). El asma grave no controlada (AGNC) puede dividirse en asma de difícil tratamiento (ADT) y asma grave resistente al tratamiento (AGRT).

- **Asma de difícil tratamiento:** Los síntomas persistentes derivan de un fallo del manejo básico del asma (adherencia terapéutica, técnica de inhalación, exposición a desencadenantes...).
- **Asma grave resistente al tratamiento:** Representa el “verdadero” asma grave. Tras corregir todos los factores que desencadenan o empeoran el asma el paciente continúa presentando síntomas. Estos pacientes requieren una cuidadosa evaluación diagnóstica y un tratamiento personalizado que incluye, probablemente, alguno de los nuevos fármacos biológicos.
- Algunos autores añaden el término “**asma plus**”, en el que se englobarían aquellos pacientes con asma y alguna comorbilidad (obesidad, obstrucción laríngea inducida por el esfuerzo...).

PRINCIPIOS GENERALES DEL MANEJO DEL ASMA GRAVE INFANTIL

El manejo del paciente con asma grave debe realizarse en Atención Especializada y preferiblemente en unidades de referencia con profesionales especializados. Es fundamental que exista un equipo multidisciplinar que abarque todas las áreas del asma grave (diagnóstico, tratamiento, comorbilidades y problemas asociados), liderado por un pediatra y que englobe otros profesionales (enfermeros, fisioterapeutas, psicólogos, entre otros)

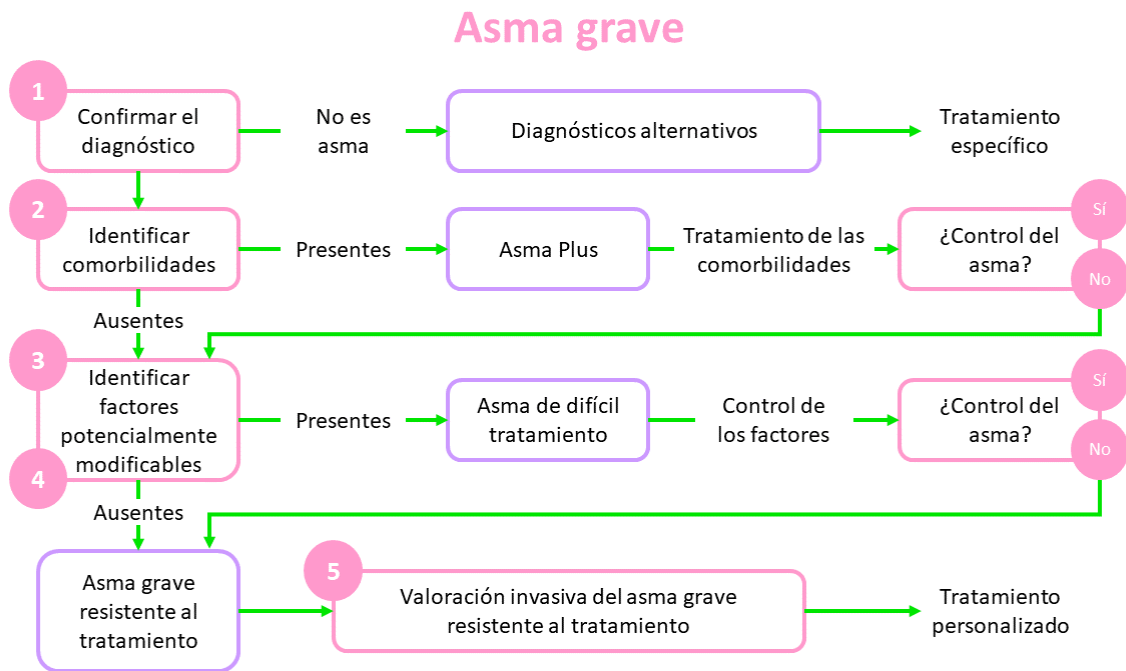
Las diferencias en la fisiopatología del asma grave entre el niño y el adulto son importantes; esto impide la simple extrapolación de los resultados de ensayos clínicos en adultos a la población pediátrica.

La implicación de citocinas relacionadas con la inflamación de tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) en el asma del adulto es frecuente, mientras que su presencia en la vía aérea del niño con asma grave es escasa, y predominan moléculas no relacionadas con la inflamación tipo Th2. En los últimos años ha cobrado importancia el papel de citoquinas epiteliales relacionadas con la inmunidad innata como IL-25, IL-33 y TSLP (linfopoyetina estromal tímica). En concreto, la IL-33 se ha relacionado con el remodelado de la vía aérea en niños con asma grave resistente al tratamiento, así como con la resistencia al tratamiento con GCI. Otra diferencia es la **valoración de la respuesta al tratamiento con esteroides**, que está bien establecida en adultos pero que en niños no está definida la dosis, la vía de administración ni el tiempo de tratamiento. Por último, en adultos está bien definida el **asma neutrofílica**, caracterizada por la resistencia a GCI y la dificultad para el tratamiento. En niños con

AGRT no es frecuente encontrar inflamación de predominio neutrofílico y, cuando se encuentra, podría determinar incluso una mejor evolución con el tratamiento con GCI.

MANEJO DEL ASMA GRAVE EN EL NIÑO

El manejo del asma grave infantil es complejo y requiere una aproximación escalonada, como ilustra la siguiente figura:



Paso 1. Confirmar el diagnóstico

El primer paso en la valoración del niño con asma grave que no responde a la medicación habitual es dudar del diagnóstico de asma y plantearse alternativas diagnósticas.

La historia clínica debe confirmar la existencia de episodios de sibilancias diagnosticados por un médico y la mejoría clínica con el uso de broncodilatadores. La espirometría debe demostrar la existencia de una obstrucción bronquial reversible (prueba broncodilatadora positiva) o de hiperreactividad bronquial (prueba de esfuerzo, metacolina o manitol). En caso de no obtener una respuesta broncodilatadora positiva debe administrarse al paciente un ciclo de corticoides sistémicos y repetir la espirometría 3 semanas después. La inflamación bronquial puede valorarse por la elevación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) o demostrando la presencia de eosinofilia en el esputo. La valoración alergológica demostrará la sensibilización alérgica en la mayoría de los casos de asma grave (el 85% de los niños con asma grave está sensibilizado al menos a un neumalérgeno).

La ausencia de datos objetivos compatibles con asma o la presencia de síntomas sugestivos de otra patología (tos húmeda, acropaquias) deben hacernos dudar del diagnóstico.

Paso 2. Identificar las comorbilidades

La presencia de comorbilidades influye de manera notable en el control del asma. Su identificación y tratamiento puede traducirse en un buen control del asma, por lo que estaríamos ante el denominado “asma plus”.

La relación del asma con las comorbilidades es compleja. El asma puede ser la causa de la enfermedad asociada (por ejemplo, obesidad por intolerancia al ejercicio físico), consecuencia de la misma (p. ej. fenotipo asma-obesidad) o simplemente la asociación es una coincidencia sin relación causal.

La rinosinusitis alérgica merece tratamiento por sí misma, independientemente de su relación o no con el asma. Además, su tratamiento y control ha demostrado mejorar el control del asma. La relación entre la presencia de dermatitis atópica o alergias alimentarias y el control del asma no está del todo aclarada. La relación de la obesidad con el asma es múltiple; por sí misma puede ser responsable de la falta de condición física y la aparición de síntomas respiratorios no relacionados con asma. Por otra parte, la pérdida de peso mejora los síntomas respiratorios en los pacientes obesos, tanto asmáticos como no asmáticos. El llamado fenotipo asma-obesidad difiere del asma típica de la infancia. Se ha especulado que un exceso de crecimiento longitudinal de la vía aérea en relación con su calibre (disanapsis o desproporción) daría lugar a un FEV₁ normal con una FVC elevada, reduciendo el cociente FEV₁/FVC y condicionando un patrón de obstrucción fija de la vía aérea. Además, en los pacientes obesos, la obstrucción variable de la vía aérea estaría condicionada por la presencia de atelectasias secundarias a la pérdida de complianza de la pared torácica. Aunque la inflamación predominante en los pacientes con asma y obesidad es también de tipo eosinofílico, es variable entre individuos. La coexistencia de asma con el síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHS) está bien documentada, con y sin obesidad asociada. Por último, la coexistencia de asma y reflujo gastroesofágico (RGE) es bastante frecuente, pero su relación causal no ha sido demostrada.

Paso 3. Evaluar los factores de riesgo fácilmente modificables

Los pacientes con asma mal controlada en relación con factores modificables presentan un asma de difícil tratamiento (ADT). La mayoría de los pacientes con asma grave mal controlada pertenecen a este grupo.

Los errores de prescripción o de la técnica de inhalación se identifican hasta en la mitad de los pacientes con ADT, por lo que es imprescindible valorar su existencia antes de continuar con la escalada de tratamiento.

Tanto el pediatra como la enfermera deben asegurarse de que el sistema de inhalación es el adecuado y de que la técnica de inhalación es correcta. Debe solicitarse al paciente que muestre cómo realiza la técnica para corregir los errores.

El sistema de inhalación debe adaptarse a la edad del paciente. Los errores en la administración de medicación a través de dispositivos de polvo seco son frecuentes, por lo que en caso de duda debe prescribirse un inhalador presurizado con cámara espaciadora.

Paso 4. Evaluar los factores de riesgo modificables complejos

La ausencia de control del asma tras los pasos anteriores obliga a una valoración del paciente en Unidades especializadas en el diagnóstico y tratamiento del asma grave. Los pacientes con ADT y factores difícilmente modificables están expuestos a un riesgo alto de morbimortalidad.

La adherencia terapéutica es probablemente el factor que más influye en el mal control del asma. La valoración de la adherencia es compleja, ya que está condicionada por la sinceridad del paciente. Las intervenciones para mejorar la adherencia y su éxito dependen de la correcta identificación de las razones que llevan a no administrarse la medicación. Los pacientes o familias que se olvidan con frecuencia de la medicación se beneficiarán de recordatorios o alarmas. La mejora de la educación en asma ayudará a las familias con dudas acerca de la seguridad del tratamiento o su eficacia.

Es muy importante la valoración de las posibles exposiciones ambientales que empeoren en control del asma. De ellas, la exposición al humo del tabaco está con frecuencia implicada en el mal control del asma. Tanto el tabaquismo activo como pasivo se relacionan con resistencia a la acción de los GCI y su reducción mejora el control del asma. Debe valorarse la exposición continuada a alérgenos ambientales como una posible causa de mal control del asma. Esta exposición, junto con la contaminación atmosférica y la exposición a virus, contribuye a aumentar el riesgo de presentar una crisis asmática.

Los factores psicosociales influyen de manera notable en el manejo de cualquier patología crónica, y lógicamente también lo hacen en el asma. Es fundamental, cuando coexisten con el asma, abordar ambos problemas a la vez.

Las alteraciones funcionales de la respiración incluyen varios trastornos, entre los que destacan el síndrome de hiperventilación, la disfunción de cuerdas vocales o las alteraciones del patrón respiratorio. El diagnóstico de estas entidades es difícil y es necesario un alto nivel de sospecha.

Paso 5. Valoración invasiva del asma grave resistente al tratamiento

Los pacientes que tras una cuidadosa evaluación y modificación de los factores que influyen en el mal control del asma, continúan sintomáticos y sin alcanzar un adecuado control de la enfermedad, tienen la denominada asma grave resistente al tratamiento (AGRT).

En este punto una estrategia para discernir el origen de los síntomas es ingresar al paciente 2 semanas en el hospital para separarle de su ambiente habitual (eliminar exposiciones inadvertidas a alérgenos o contaminantes) y asegurarse de que se administra la medicación y de que la técnica de inhalación es correcta. Durante el ingreso debe monitorizarse la función pulmonar (espirometría) y la inflamación bronquial (FeNO), valorar los patrones respiratorios y realizar una valoración psicológica, si no se hizo con anterioridad. También se hará una fibrobroncoscopia para valorar la vía aérea y, sobre todo, el patrón inflamatorio del paciente, así como un tratamiento con corticoides sistémicos (oral o intramuscular).

La realización de otras pruebas complementarias dependerá de la sospecha diagnóstica. La pHmetría esofágica/impedanciometría puede valorar la presencia de reflujo gastroesofágico, aunque como se ha explicado es dudosa su relación con el mal control del asma. La realización de una TC torácica debe valorarse si se sospechan diagnósticos alternativos.

TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE INFANTIL

Los corticoides orales deben administrarse en días alternos y reducir la dosis en cuanto el asma esté controlada. Si hay dudas sobre el cumplimiento terapéutico se puede administrar triamcinolona intramuscular (habitualmente 40-80 mg cada 3-4 semanas).

Dados los importantes efectos secundarios asociados al uso prolongado de corticoides sistémicos, deben buscarse opciones para “ahorrar corticoides”. Algunos estudios han demostrado que los GCI a dosis altas (> 500 µg/día de fluticasona o equivalente) son relativamente eficaces para reducir la dosis de corticoides orales, aunque estas dosis también se asocian con efectos secundarios sistémicos. Los GCI de partículas pequeñas (ciclesonida), tienen teóricamente un depósito más distal en el árbol bronquial y podrían mejorar el control de la inflamación a ese nivel. Por último, en adolescentes se puede usar la terapia MART (del inglés *maintenance and reliever therapy*), aunque no ha sido específicamente evaluada en el tratamiento del asma grave en la edad pediátrica. El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico de acción prolongada que ha demostrado una efectividad similar a los broncodilatadores de acción prolongada en el tratamiento del asma. La teofilina a dosis bajas (niveles 5-10 µg/ml) tiene un efecto antiinflamatorio y podría revertir, al menos en parte, la resistencia a corticoides. Los macrólidos ejercen una acción antiinflamatoria, sobre todo sobre la inflamación neutrofílica, y han demostrado efectividad en diferentes patologías respiratorias, aunque su uso en asma es más controvertido. La azitromicina es el agente más empleado. Parece razonable su uso, habitualmente a una dosis de 10 mg/kg/día, 3 días en semana, durante unas semanas para valorar su efecto, ya que su perfil de efectos secundarios es mejor que el de otros agentes citotóxicos empleados en el AGRT.

En adultos, el uso de antifúngicos (itraconazol, voriconazol) en el asma grave con sensibilización a hongos (*severe asthma with fungal sensitization* [SAFS]) produce una mejoría leve de la calidad de vida. Aunque la evidencia en Pediatría es muy escasa se puede realizar una prueba terapéutica en niños con sospecha de SAFS. El uso de citotóxicos y otros agentes ahorradores de corticoides como el metotrexate o la ciclosporina es más controvertido y la evidencia de su efectividad es más anecdótica.

ASMA GRAVE EN EL LACTANTE Y PRESCOLAR

El tratamiento del asma grave en el lactante y preescolar es todavía más complicado que en el niño mayor. Estos pacientes tienen una respuesta variable a los tratamientos habituales y en ocasiones es preciso suspender el tratamiento por falta de eficacia y “esperar” a que el niño se haga mayor. Los niños con crisis muy graves suponen un reto terapéutico, porque el aumento de la dosis diaria de GCI no controla las crisis de forma satisfactoria. Una opción es usar GCI a dosis altas (800-1200 µg de budesonida/día o equivalente) de forma intermitente, al inicio de la crisis o con los primeros síntomas catarrales, teniendo en cuenta que esta opción no está exenta de los efectos secundarios propios de los GCI. El uso de azitromicina se ha demostrado eficaz, ya sea con los primeros síntomas catarrales para evitar su progresión o al inicio de la crisis para reducir la duración e intensidad de la misma. Esta estrategia debe restringirse a pacientes con crisis graves en el ámbito de la Atención Especializada, ya que no hay estudios a largo plazo que evalúen su seguridad ni su efecto sobre las resistencias antibióticas.

El uso de corticoides orales en el contexto de una crisis grave en el lactante y preescolar es también controvertido, ya que los metaanálisis no apoyan su uso, al menos en el ámbito extrahospitalario.