

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

Guía de diagnóstico y tratamiento del asma bronquial en niños preescolares

Comité Nacional de Neumonología

Coordinadores: Maximiliano Salim, Ana Balanza.

Comité Nacional de Neumonología: Lina R. Abram, Carlos N. Acuña Malvido, Luis G. Agüero, Verónica Aguerre, María F. Alessandrini, Daniel O. Álvarez, Marta G. Andrada, Patricia C. Andreozzi, Gisela De L. Arato, Fanny P. Arroyo, Santiago J. Assaf, Ana M. Balanzat, María S. Baratta, Patricia G. Barral, Sandra M. Barría, María L. Belzunce, Araceli L. Benítez, Sandra Bertelegni, María T. Bertrand, María S. Bigliati, Luciana P. Blatz, Pablo A. Bodas, Marianela Bonini, Ricardo M. Borda, Fernanda E. Bornego, Juan J. Bosch Fragueiro, Ruben Bosi, Norma E. Bujedo, Luciano E. Busi, Bruno H. Calleri, Mariel A. Calvo, Marcela A. Cappellino, Claudio Castaños, Nicolas C. Castiglioni, Ana V. Castiñeiras, Fabian A. Castracane De Mattia, Daniel V. Chang, Silvina Cipriani, Cecilia D. Cohen, Gonzalo J. Colombres, Gabriel A. Cracovski, Virginia D´Alessandro, Marina L. Delgado, Nicolas Di Tullio, Manuela Dicembrino, Juan C. Ditondo, Gimena Donthleger, Luciana Erenchun, Claudia E. Fabaro, Estrella P. Fernández, Rubén M. Ferraz, Diego G. Ferretty, Clarisa Del C. Ferreyra, Alfio Flamingo, Silvana P. Fili, Juan A. Finocchiaro, Elizabeth A. Giménez, María E. Ginestet, Verónica S. Giubergia, Hilda D. Giugno, Silvana A. Giusti, Milton Godoy, Norma E. González, Mauro N. Gonzalez Ros, Sandra J. Inwentarz, Carlos D. Kofman, Verónica Kohn, Anahí Kruger, Laura Lagrutta, Lorena A. Lombardero, Romina S. López, Mariela C. López, Yanina Loto, María B. Lucero, Graciela F. Luque, Edith M. Macha Marin, David Maciel, Corina A. Magadan, Adriana E. Márquez, Gisela Martinchuk Migliazza, Karina C. Melillo, Fernando G. Meneghetti, Patricia A. Meyer, Alicia B. Michelini, María C. Millas, Karina M. Moncada, Laura B. Moreno, Julio R. Nadeo, Juan L. Olagaray,

Silvia Orosco Segura, Patricia M.C. Paba, Luis Parra Estevez, Víctor O. Pawluk, Leonor S. Pereyro, Daniela S. Petti, Judith Pierini, Stella M. Piñón, Néstor D. Pisapia, Miguel Á. Plaza Rivero, Doris S. Primrose, María L. Ragone, María J. Ramírez Farías, Fernando Renteria, Elisa Rivas, María C. Rivero, Marcela Roque, María J. Rosso, Melisa G. Rudi, Félix M. Salim, Maria V. Selvino, Silvina Smith, Teresita Solis, Gabriela A. Szulman, Hernán L. Talamoni, Alvaro Teijeiro, Melisa Tejada Barrantes, Rodolfo J. Toloza, Nadia Tucci Del Papa, Karina C. Velázquez, Fernando J. Vila, Guillermo J. Villagra, Gabriela Pelaez Montoto, Jimena Ramírez Farías, Silvina Amarilla, Juan Arroyo, María Alvarenga, Marlene Britto, Federico O. Camino, María E. Cantallops.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas, hiperreactividad y obstrucción bronquial, que se manifiesta con síntomas respiratorios (sibilancias, disnea, opresión torácica, tos) y limitación variable del flujo aéreo espiratorio.

Existe consenso entre los expertos de considerar al asma como un “paraguas”, un término amplio donde quedarían cobijadas varias expresiones de distintas formas de enfermedad, pero con similares manifestaciones clínicas (fenotipos de asma) y en donde aparecerían también diferentes formas de expresión fisiopatológica (endotipos de asma).¹

Diagnosticar asma a edades tempranas no resulta fácil por varias razones. En primera instancia porque no hay una única definición. En segunda instancia porque los principales elementos componentes de la fisiopatología, a saber, la limitación al flujo de aire e inflamación, que clásicamente pueden evaluarse en niños mayores y adultos mediante estudios funcionales y la medición del óxido nítrico por citar dos ejemplos, no resultan fácilmente accesibles por limitaciones propias de la edad y aspectos técnicos. Otra limitante importante es que los principales síntomas (sibilancias, tos y dificultad respiratoria) son tomados del relato de los cuidadores, quienes no siempre logran identificar objetivamente las características sonoras. Y un dato que no debe ser soslayado, independientemente de que hay otras enfermedades crónicas donde niños pequeños pueden relatar sus síntomas (diabetes) es que en la gran mayoría de las historias clínicas quienes dan cuenta de

los signos y síntomas son los cuidadores y no se puede tomar el verdadero malestar del niño enfermo.^{2,3}

Alrededor de 300 millones de personas padecen asma en el mundo y se asume que probablemente 100 millones más lo estarán para 2025. Es una de las mayores enfermedades que afectan globalmente a la población.⁴

En Argentina, se considera una patología prevalente que padecen cuatro millones de habitantes, ocasionando más de 15.000 hospitalizaciones anuales y más de 400 muertes por año. La prevalencia de asma en nuestro país varía según la edad, siendo en los niños de 6-7 años del 16,4 %, en los adolescentes de 13-14 años de edad es del 10,9 % y en mayores de 20 años es del 6.4%.^{5,6}

La incidencia y prevalencia son mucho mayores en niños que en adultos mientras que la mortalidad es mayor entre los adultos. El sexo masculino predomina entre los niños y la tendencia se revierte en la pubertad siendo en adultos más frecuente en mujeres lo cual da indicios de que habría alguna condición hormonal aún no aclarada. Continúa siendo una epidemia sin control para muchos países de los denominados medios y bajos ingresos en términos económicos, mientras que en países desarrollados se ha logrado algún control del problema.⁷

Es la enfermedad crónica más frecuente en niños. Afecta de manera sensible su calidad de vida como así también a sus padres y/o cuidadores, generando un fuerte impacto en los niveles de actividad y presentismo/ausentismo escolar como así también afecta la productividad laboral y el ausentismo de sus padres/cuidadores a sus lugares de trabajo.

Entender los orígenes, las causas y los factores de riesgo en el diagnóstico del asma en preescolares constituye un gran desafío para el pediatra ya que muchos niños sin acceso a la salud, sin buen control medio ambiental y con regular adherencia al tratamiento tendrán una evolución desfavorable y probablemente un diagnóstico más tardío.⁸

Muchos niños inician sus síntomas respiratorios tempranamente, comportándose como "sibilantes recurrentes" y estos episodios suelen estar asociados a infecciones del tracto respiratorio, principalmente virales. La asociación con sensibilización atópica es otro rasgo distintivo de este grupo etario. Algunos de estos niños continuarán en la evolución cronológica, presentando episodios que constituirán clínica y funcionalmente asma.⁹

Hasta el 50 % de los niños experimentan al menos un episodio de sibilancias antes de los 6 años.

La sensibilización a alérgenos constituye el factor de riesgo más importante en el desarrollo del asma, otros factores como la injurias pre y post natal y la predisposición genética son reconocidos como factores etiológicos relevantes.

La mayoría de los adultos con diagnóstico de asma refieren haber iniciado sus síntomas respiratorios en la infancia. Datos extraídos del MAS (Melbourne Asthma Study) reportaron que el 47 % de los individuos con asma persistente y hasta el 15 % de aquellos clasificados como asma severa tenían asma a los seis años de edad y continuaban con síntomas a los 50 años.¹⁰

En niños, el asma puede disminuir el desarrollo de las vías aéreas y consecuentemente la función pulmonar (FP). En adultos puede acelerar la pérdida de FP e incrementar el riesgo de desarrollar obstrucción fija al flujo de aire. Por tal motivo los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos deben iniciarse a edades tempranas. Las diversas cohortes longitudinales iniciadas en algunos casos hace casi cincuenta años han permitido una visión amplia de varios aspectos de la historia natural del asma, aunque todavía el pronóstico en el tiempo y más aún la terapia exitosa continúan siendo un gran desafío.⁷

Existe aún cierta incertidumbre ya que, si bien el asma puede ser una enfermedad de inicio en los primeros meses de vida, las diferencias en la fisiología pulmonar, la epidemiología en relación al número de infecciones virales de este grupo etario y las limitaciones de estudios que pueden ser realizados en comparación con niños mayores hacen difícil las comparaciones directas con el grupo de escolares y más aún la utilización de los tratamientos disponibles.

La cohorte de Tucson, iniciada en 1980 y con datos muy relevantes en los primeros tres años de vida proporcionó una novedosa y práctica clasificación, aunque posteriormente se demostraron datos que sugerían cambios en la misma. Cohortes similares dieron continuidad a estas hipótesis (PIAMA, APLSAC), dando relevancia a aspectos claves como son la edad del inicio de los síntomas, la duración de los mismos, la concurrencia a jardín maternal, la presencia de atopía y o sensibilización como variables a considerar.¹¹

Diversos factores de riesgo han sido evaluados en la aparición de sibilancias en la primera infancia. Las infecciones virales (principalmente rinovirus) y la sensibilización atópica temprana constituyen dos elementos primordiales. Los resultados de las cohortes longitudinales incluyen además infecciones (pre y post natales) exposición y sensibilización a alérgenos, dieta y nutrición, estrés, obesidad, prematurez, polución ambiental, exposición a irritantes y oxidantes incluida la exposición al humo y la contaminación del aire y factores genéticos. Los cambios en el microbioma, el uso de antibióticos (incluso en el período prenatal), la presencia de determinadas bacterias en la flora respiratoria también ha sido motivo de estudio como probables disparadores del asma en edades tempranas y su persistencia a lo largo del tiempo.

Todas estas variables y su interrelación estrecha en la historia natural del asma serán desarrollados con más detalle en párrafos posteriores.

Referencias

1. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391:350-400.
2. Sutcliffe K, Alderson P, Curtis K. Children as partners in their diabetes care: an exploratory research study. London: Social Science Research Unit, Institute of Education, University of London; 2004.

3. Custovic A, Ainsworth J, Arshad H, Bishop C, Buchan I, Cullinan P, et al. The Study Team for Early Life Asthma Research (STELAR) consortium 'Asthma e-lab': team science bringing data, methods and investigators together. *Thorax*. 2015;70:799-801.
4. The Global Asthma Report, Auckland, New Zealand. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(Supp 1):1-104.
5. Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias Crónicas. Protocolo de Orientación para el diagnóstico y manejo del asma en adultos. Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias Crónicas. Ministerio de Salud de la Nación, 2015. [Consulta: 18/11/2024]. Disponible en: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento166.pdf>
6. Arias S, Neffen H, Bossio J, Calabrese C, Videla A, Armando G, et al. Prevalencia y características clínicas del asma en adultos jóvenes en zonas urbanas de Argentina. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(3):134-9.
7. Dharmage SD, Perret J, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
8. Cave A, Atkinson L. Asthma in preschool children: a review of the diagnostic challenges. *J Am Board Fam Med*. 2014;27(4):538-48.
9. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907.

10. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson A-M, Vidmar S, et al.
Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1572–8.
11. Martinez F, Wright A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, Morgan W. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995;332:133-138

Factores de riesgo para el desarrollo de asma

En la tabla 1 se resumen los factores más frecuentemente asociados al desarrollo de asma. Muchos de los factores relacionados con el huésped son perinatales, como la prematurez o el consumo de tabaco durante la gestación. Mientras que los factores ambientales, las infecciones respiratorias o los aeroalergenos (AA), pueden influir a diferentes edades. En los últimos años se han destacado varias líneas de investigación que han estudiado el papel que desempeña vivir en el entorno de granjas o zonas rurales como mecanismo protector frente al asma.¹ De forma similar se evaluó el rol de la sensibilización alérgica (SA) y la interacción de alérgenos, microbios y otras exposiciones ambientales en el desarrollo del asma.² A continuación, desarrollaremos varios puntos claves.

Genética en la aparición precoz del asma

La susceptibilidad al asma está determinada por un complejo de genes probablemente modificados en la etapa prenatal o temprana en los primeros años de vida. Más de una veintena de genes se asocian al riesgo de desarrollar asma en los primeros tres años de vida. La interacción genes-medio ambiente y su eventual modificación resultan críticos en la evolución de los síntomas del asma.

Cuando hablamos de genética en asma, recordamos que se denomina *locus* a un lugar físico en el genoma (Ej: un gen). Varios *locus* constituyen un *loci*.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo del asma

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Factores del Huésped | <ul style="list-style-type: none"> ● Atopía ● Rinitis ● Obesidad |
| Factores Perinatales | <ul style="list-style-type: none"> ● Prematurez ● Función pulmonar del neonato ● Cesárea ● Consumo de tabaco durante la gestación |
| Factores Ambientales | <ul style="list-style-type: none"> ● Aeroalergenos ● Infecciones respiratorias ● Tabaquismo ● Contaminación ambiental |
| Fármacos | <ul style="list-style-type: none"> ● Antiácidos ● Antibióticos |

Recientes estudios de asociación del genoma completo respaldan la afirmación de que el asma de aparición temprana puede ser un fenotipo específico de la enfermedad donde juegan un rol crucial la interacción entre los loci del asma, las enfermedades respiratorias virales y las exposiciones microbianas.³ Estos estudios permitieron identificar loci cercanos de genes que no se sabía que estuvieran relacionados con la respuesta mediadas por IgE o Th2. Las mayores señales fueron más fuertes en el cromosoma 17q21 y en su cercanía. El locus ORMDL3, ubicado en dicho cromosoma, está asociado con un endotipo específico de asma infantil que se caracteriza por el inicio en los primeros 3 años y no a posteriori.⁴ Este último, parecería aumentar la susceptibilidad al rinovirus humano (RVH) en los primeros años de vida. Otro estudio pudo determinar un segundo locus relacionado con el asma, ubicado en el gen CDHR3 que es un componente principal del sistema

receptor para el RVH tipo C8 ⁵, un factor etiológico importante para las exacerbaciones del asma especialmente en niños pequeños. Se ha podido identificar una interacción entre CDHR3-17q12-21 siendo la misma más pronunciada en niños con asma grave de aparición temprana.⁶

Microbioma, microbiota e inmunidad innata en la aparición del asma.

Cuando hablamos de microbioma y microbiota debemos saber que no son lo mismo. La microbiota es el conjunto de microorganismos que residen en nuestro cuerpo. Mientras que el microbioma es el conjunto de microbios (bacterias, arqueas, virus, hongos y protistas), así como las condiciones ambientales que los rodean.

El microbioma intestinal, el cual es el más diverso y extenso del cuerpo, está influenciado por diversos factores como el modo de nacimiento, la genética, la inmunidad del huésped, la dieta y las infecciones. En el intestino se producen metabolitos derivados de microbios, y moléculas inmunomoduladoras que pueden tener efectos en el pulmón, creando una conexión conocida como *eje intestino-pulmón*. Durante las etapas tempranas de la vida, el microbioma experimenta una transición de colonizadores transitorios a uno permanente.⁷ Esta transición fisiológica puede verse alterada en situaciones como una cesárea o el uso de antibióticos los cuales alteran el proceso a largo plazo y el normal desarrollo inmunológico. Se ha demostrado que ambas situaciones se asocian a un mayor riesgo de presentar asma.^{8,9}

La vía aérea en los niños no es estéril. La presencia de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis* en la hipofaringe durante los primeros 28 días se ha asociado con un mayor riesgo de sibilancias o asma en la infancia. A los 5 años, el riesgo de asma en estos niños es de 4 a 5 veces mayor, sin relación con otros síntomas alérgicos.¹⁰

No menos importante es recordar la hipótesis de higiene, la cual sugiere que la interacción del humano con la microbiota puede influir en el riesgo de aparición del asma. Varios estudios han demostrado que aquellos niños nacidos y criados en granjas de animales estarían protegidos para el desarrollo de la enfermedad.¹¹ Los estilos de vida tradicionales y asociados a la agricultura favorecen la formación de una mayor diversidad de microbiota intestinal. Estas condiciones tienen un impacto significativo en la actividad del sistema inmunológico, mostrando respuestas tanto innatas y adaptativas en niños y adultos de estas comunidades rurales. Un estudio comparó a niños amish con los huteritas. Dichas comunidades presentaban similar ascendencia genética y exposiciones a los distintos factores de riesgo para el desarrollo del asma. Se observó que los niños amish, que practican la agricultura tradicional, tenían una prevalencia de asma cuatro veces menor en comparación con los huteritas, que practican la agricultura industrial.¹² Además, los niños amish presentaban niveles más elevados de neutrófilos y endotoxinas en sangre periférica. Pero, cuando se eliminaba la exposición a las endotoxinas tras un cambio en el estilo de vida y/o hábitat, perdían esa protección.¹³ Se ha encontrado que los niños con el alelo 17q y que son criados en granjas de animales también presentan

una mayor protección contra el asma.¹⁴ Estos hallazgos sugieren que la falta de exposición microbiana en los primeros años de vida, combinada con ciertos genes como el ORMDL3, puede aumentar el riesgo de síntomas respiratorios asociados a infecciones virales. Por otro lado, la temprana exposición microbiana podría proteger a los portadores de dicho gen, reduciendo la incidencia de sibilancias alérgicas y no alérgicas.

Enfermedades respiratorias virales a temprana edad

Los virus más comunes que causan sibilancias recurrentes (SR) son el RVH y el virus sincicial respiratorio (VSR). Varios estudios de cohortes de nacimiento demostraron que los niños en los que se aisló RVH durante los episodios de sibilancias a temprana edad, tenían más probabilidad de desarrollar asma a los 6 años (Odds ratio de 9.8 vs de 2,6 para aquellos con rescate de VSR).^{15,16} De tal manera, Jackson y cols. concluyen que las sibilancias asociadas a infección por RVH eran un mejor indicador de riesgo de asma que aquellas asociadas al VSR.¹⁷ En la tabla 2 se enumeran los distintos mecanismos fisiopatológicos que diferencian al RVH y VSR y que ocurren en niños con una historia familiar de alergia y asma. También se destaca que ser portador del receptor CDHR3 y padecer una infección respiratoria por RVH se asocia al futuro desarrollo de asma a muy temprana edad.⁵ Finalmente, existe evidencia que sugiere que la SA y la infección viral interactúan sinérgicamente en la patogénesis del asma. Se ha encontrado una asociación entre

enfermedades con sibilancias por RVH/RSV en la infancia y sibilancias persistentes a los 5 años de edad, especialmente en aquellos niños con SA.¹⁶

Tabla 2. Mecanismos fisiopatológicos del RVH y VSR

| | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VSR | <ul style="list-style-type: none"> ● Aumento en la producción del interferón (INF) I y III ● Ineficiente activación de la inmunidad innata ● Aumento de la IL-17 |
| RVH | <ul style="list-style-type: none"> ● Disminución de la expresión del interferón ● Intensa inducción de la inmunidad tipo 2 en la vía aérea a través de células linfoides innatas tipo 2 y las células Th2 |

Sensibilización alérgica (SA)

Durante décadas, se ha considerado que la sensibilización temprana a los AA, especialmente los ácaros de polvo doméstico, era el factor de riesgo más importante para el desarrollo de asma a temprana edad. También se afirmó que la SA se encontraba causalmente ligada a enfermedades atópicas, incluyendo al asma.¹⁸ Sin embargo, algunos estudios han demostrado el impacto de la temporalidad¹⁹, cuando la SA sucede en los primeros años de vida, se asocia fuertemente con el inicio temprano del asma. Dicha asociación es menos pronunciada en la SA tardía.²⁰ También se ha sugerido que, para que haya síntomas persistentes en el asma de inicio temprano, es necesario que ocurra una segunda exposición a alérgenos después de la primera infección viral. No se ha identificado un alérgeno en particular, sino una propensión a sensibilizarse con alérgenos locales dominantes.²¹

Función pulmonar (FP)

Varios estudios han demostrado que los niños con asma presentan un descenso de la FP desde una edad muy temprana.^{22,23} Además, se ha observado que la hiperreactividad bronquial en lactantes se relaciona con el posterior desarrollo de la enfermedad.²⁴ Estos hallazgos sugieren que los procesos que ocurren antes del nacimiento y/o en los primeros meses de vida pueden contribuir a la alteración de la FP en aquellos niños.

Contaminantes ambientales

Tabaquismo: La exposición al humo del tabaco, tanto prenatal como postnatal, se ha identificado como un predictor independiente del desarrollo de asma. Estudios han demostrado que la exposición pasiva al humo del tabaco durante el embarazo y después del nacimiento aumenta significativamente el riesgo del 21 al 85 % de desarrollar asma, con una asociación aún más fuerte entre el tabaquismo prenatal y el asma a los 2 años de edad.²⁵ Además, la exposición al humo del tabaco en cualquier etapa de la vida se relaciona con una FP deteriorada, sibilancias persistentes y asma. Estos hallazgos respaldan la importancia de reducir la exposición prenatal y postnatal al humo del tabaco como una medida para disminuir la incidencia de asma y mejorar la FP en los niños.

Contaminantes ambientales: Se ha demostrado que la exposición a contaminantes ambientales extradomiciliarios producto de toda clase de combustión (sea de

automóviles, camiones, fábricas, quemados de madera, etc.), se asocian a un riesgo aumentado de asma durante la infancia.²⁶ A su vez, se encontró que la exposición al dióxido de nitrógeno (NO₂) se asoció a la aparición del asma y que al menos 4 millones de nuevos niños asmáticos puede ser atribuido a la exposición de la contaminación relacionada al tráfico.

Nutrición materna y del lactante

En las últimas décadas, se han propuesto a los factores nutricionales en la vida prenatal como factores de riesgo para el desarrollo del asma. Actualmente, no hay evidencia firme de que algún alimento específico durante el embarazo aumente el riesgo de asma a temprana edad. Sí se ha puesto énfasis en estudiar la suplementación del aceite de pescado y la vitamina D. Varios estudios randomizados y aleatorizados han sido llevados a cabo con resultados no tan concluyentes.^{27,28} Dicho tema será desarrollado más adelante en prevención primaria.

Lactancia materna: La lactancia materna disminuye la aparición de sibilancias a temprana edad, sin embargo, no hay una sólida relación entre lactancia materna y la prevención del asma.²⁹ Independientemente de dicha controversia, la lactancia materna debe ser fomentada ya que es un pilar fundamental para el desarrollo del lactante.

Obesidad y sobrepeso.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños ha ido en aumento en las últimas décadas. La mayoría de los estudios observacionales y experimentales describen dentro del asma la presencia del fenotipo “obeso”. En este grupo, los niños asmáticos presentan una inflamación tipo Th1 en respuesta a diversos estímulos mediados por la inflamación sistémica, la insulino resistencia y/o alteraciones del metabolismo lipídico.³⁰ La leptina y la resistina, mediadores proinflamatorios derivados del tejido adiposo, desempeñan un papel inflamatorio que respalda la relación entre obesidad y desarrollo de asma. Un análisis de estudios prospectivos en niños y adolescentes mostró que aquellos con sobrepeso u obesidad tenían un mayor riesgo de ser diagnosticados con asma en comparación con el grupo control.³¹ Además, un estudio retrospectivo reveló que entre el 23 % y el 27 % de los nuevos casos de asma en niños con obesidad se atribuían directamente a la obesidad³², lo que la convierte en un factor de riesgo prevenible significativo. Por último, pero no menos importante, varios estudios han demostrado que la obesidad contribuye a la persistencia y menor remisión de la enfermedad.

En conclusión, podemos ver como el complejo entramado de las interacciones entre los factores ambientales, las infecciones respiratorias y los AA, pueden influir a temprana edad en la posible aparición del asma. Hoy en día, los estudios genéticos y del microbioma respiratorio son de utilidad clínica limitada, pero con un inmenso potencial para el entendimiento de la génesis del asma. Por último, la obesidad, considerada como la epidemia del siglo XXI y uno de los mayores factores de riesgo

para el desarrollo del asma, requiere una especial atención. Un abordaje racional de cada uno de estos factores es de crucial importancia para poder disminuir el desarrollo de asma. Dicho punto será desarrollado más adelante en prevención primaria y control ambiental.

Referencias

1. Genuneit J, von Mutius E. Do farm-grown lungs breathe better? *Thorax*. 2017;72:202-3.
2. Oksel C, Custovic A. Development of allergic sensitization and its relevance to paediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18:109-16.
3. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson W, Altmüller J, Ang W, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet*. 2018;50:42-53.
4. Bisgaard H, Bønnelykke K, Sleiman PMA, Brasholt M, Chawes B, Kreiner-Møller E, et al. Chromosome 17q21 gene variants are associated with asthma and exacerbations but not atopy in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:179-85.
5. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, Griggs T, Devries MK, Jackson DJ, et al. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:5485–90.

6. Eliassen AU, Pedersen C, Rasmussen M, Wang N, Soverini M, Fritz A, et al. Genome-wide study of early and severe childhood asthma identifies interaction between CDHR3 and GSDMB. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150:622-30.
7. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8:343ra82.
8. Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of asthma from cesarean delivery depends. *J Pediatr.* 2016;171:38-42.e1-4.
9. Stensballe LG, Simonen J, Jensen S, Bønnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr.* 2012;162:832-8.e3.
10. Bisgaard H, Northman Hermansen M, Buchvald F, Loland L, Brydesholt Halkjaer L, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med.* 2007;357:1487-95.
11. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001;358:1129-33.
12. Stein MM, Hrusch C, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med.* 2016;375:411-21.

13. Garcia-Marcos L, Robertson CF, Ross Anderson H, Ellwood P, Williams HC, Wong GW, et al. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood. *Int J Epidemiol.* 2014;43:1846-54.
14. Loss GJ, Depner M, Hose A, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, et al. The early development of wheeze. environmental determinants and genetic susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:889–97.
15. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571-7.
16. Kusel MM, Klerk N, Kebabze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1105-10.
17. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:667-72.
18. Govaere E, Van Gysel D, Verhamme KMC, Doli E, De Baets F. The association of allergic symptoms with sensitization to inhalant allergens in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:448-57.

19. Schoos AMM, Chawes B, Rasmussen M, Bloch J, Bønnelykke K, Hans Bisgaard H. Atopic endotype in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;844:844-51.
20. Simpson A, Tan V, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1200-6.
21. Martinez FD. Childhood Asthma Inception and Progression: Role of Microbial Exposures, Susceptibility to Viruses and Early Allergic Sensitization. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(2):141-50.
22. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332:133-8.
23. Chang D, Yao W, Tiller C, Kisling J, Slaven JE, Yu Z, et al. Exhaled nitric oxide during infancy as a risk factor for asthma and airway hyperreactivity. *Eur Respir J.* 2015;45(1):98-106.
24. Bisgaard H, Jensen S, Bønnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1183-9.
25. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129:735-44.
26. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy

- and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70(3):245-56.
27. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, et al. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2530-9.
28. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, et al. Randomized controlled trial of fish oil supplementation in pregnancy on childhood allergies. *Allergy*. 2013;68:1370-6.
29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. [Consulta: 8 de marzo de 2024]. Disponible en: www.ginasthma.org
30. Rastogi D, Fraser S, Oh J, Huber AM, Schulman Y, Bhagtani RH, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:149-60.
31. Egan K, Ettinger A, Bracken M. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatrics*. 2013;13:121.
32. Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, Wysocki T, Lima JJ, Finkel TH, et al. Being Overweight or Obese and the Development of Asthma. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182119.

Fenotipos

Las sibilancias recurrentes suelen presentarse principalmente durante los primeros 5 años de vida. Se sabe que existe una estrecha relación entre las infecciones virales y la presencia de sibilancias durante la niñez. Dicha situación puede presentarse indistintamente en niños con o sin asma. Identificar si se trata de un evento aislado o de una manifestación recurrente del asma puede ser desafiante. Varios estudios se han focalizado en identificar características observables (clínicas, fisiológicas, bioquímicas, y respuesta al tratamiento) y agruparlas en fenotipos. Estos son producto de la estrecha relación entre los genes del individuo y su interacción con el medio ambiente. Existen diferentes fenotipos de sibilancias en la edad preescolar, siendo esta una condición altamente heterogénea. Pueden diferenciarse según la frecuencia de episodios, el grado de severidad, la evolución temporal o la persistencia o no de síntomas a largo plazo. ¹⁻⁴

La descripción de los primeros fenotipos se generó a partir del estudio de Tucson.⁵ En su estudio inicial, evaluaron diversos factores que contribuyen a la aparición de sibilancias antes de los 3 años y su relación con la aparición de sibilancias a los 6 años. Para ello, reclutaron aleatoriamente 1246 neonatos sanos y valoraron antecedentes personales, familiares y medioambientales, determinaciones microbiológicas y virológicas de los cuadros infecciosos, pruebas cutáneas (PC) de alergia a los alérgenos más prevalentes de la zona, análisis clínicos, inmunológicos y alérgicos. Un punto destacado es que reclutaron pacientes de la población

general, lo que les permitió evitar un gran número de sesgos. Además, pudieron evaluar en un subgrupo elegido al azar la FP en lactantes menores de 12 meses, y luego, espirometría a los 6 años. Este estudio de cohorte continuó hasta la adultez arrojando datos muy interesantes. Según la temporalidad de aparición y remisión de los episodios de sibilancias, les permitió identificar diferentes fenotipos clínicos que se describen en la tabla 3.⁶

Otros estudios de cohortes de nacimiento se han centrado en el asma y otras enfermedades alérgicas relacionadas.⁷ Los mismos se diferencian en el número de sujetos incluidos, edades y criterios de inclusión. En ellas se utilizaron estudios que no son de práctica habitual, como es la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) que permite valorar la inflamación de la vía aérea inducida por la vía inflamatoria T2.^{8,9} Estos estudios han permitido caracterizar los diferentes fenotipos de sibilancias, describir la evolución natural del asma y determinar los factores de riesgo desde una edad muy temprana.

Algunos de estos estudios han desarrollado modelos predictivos para identificar qué niños con sibilancias recurrentes en edad preescolar tienen mayor probabilidad de desarrollar asma en la edad escolar. En la actualidad, existen más de 7 de estos modelos que han utilizado diversos predictores como la edad, sexo, frecuencia de sibilancias, historia paterna/materna de asma o alergias, eczema, rinitis, episodios de sibilancias sin resfrío, eosinofilia en sangre periférica, PC, IgE específica, educación parental, biomarcadores, entre tantos otros.¹⁰

Tabla 3. Fenotipos clínicos descritos por la Cohorte de Tucson. (adaptada de

Stein RT et al.⁶⁾

| | |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sibilantes precoces y transitorios | <ul style="list-style-type: none"> • Representan entre el 40-60 % de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante. • El primer episodio se inicia generalmente antes del primer año y tiende a desaparecer a los 3 años. • No son atópicas (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos). • Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos a los 16 años. • Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años. • Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematurez, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a jardín maternal |
| Sibilancias persistentes no atópicas | <ul style="list-style-type: none"> • Representan alrededor del 20 % de las sibilancias recurrentes del lactante. • Comienzan generalmente antes del primer año y persisten a los 6 años. • Afectan por igual a ambos sexos. • IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos. • Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años. • Hiperreactividad bronquial que disminuye con la edad. • Suelen desaparecer en la adolescencia. |
| Sibilancias persistentes atópicas | <ul style="list-style-type: none"> • Representan alrededor del 20 % de las sibilancias recurrentes del lactante. • El primer episodio aparece después del año y predominan en varones. • IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas, rasgos y antecedentes familiares atópicos. • Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad. • Existe hiperrespuesta bronquial. • Suelen persistir en la adolescencia |

El primero y más utilizado es el índice predictivo de asma, también conocido como API por sus siglas en inglés “Asthma Predictive Index”.¹¹ Diseñado para ser aplicado en niños en el tercer año de vida que hayan presentado al menos 3 episodios de sibilancias. El mismo está conformado por criterios mayores y menores (Tabla 4). Con el antecedente de 3 episodios de sibilancias y la presencia de al menos 1 criterio mayor o 2 criterios menores en el API, dicho paciente posee hasta 7 veces más probabilidad de tener un diagnóstico de asma entre los 6 y los 13 años (cociente de probabilidad de 7,43). En caso de que sea negativo, no puede ser utilizado para descartar asma a futuro.

Otros autores modificaron el API incluyendo la SA a AA como criterio mayor y la SA a alimentos como criterio menor (Tabla 4). A este último se lo conoce como API modificado (mAPI).¹² Otros estudios incorporaron al FeNO, citoquinas en el aire exhalado condensado y compuestos orgánicos volátiles. En la actualidad, el API y el mAPI son los más utilizados en la investigación. Sin embargo, el API se destaca por su amplia población multiétnica no seleccionada, su facilidad de recolección, su costo más bajo y su validación en poblaciones externas lo que lo hace más adecuado para la práctica clínica.¹⁰

Recientemente se ha publicado una cohorte de nacimiento donde se reclutaron 339 madres embarazadas a las que se le realizó un seguimiento junto a sus recién nacidos durante 30 meses aplicando el API.¹³ Los investigadores encontraron que aquellos niños preescolares con API positivo presentaban una probabilidad 5,7 veces mayor de diagnóstico de asma.

Tabla 4. Índice predictivo de asma: Criterios en API y mAPI (adaptada de Chang TS et al.¹²)

| | API | mAPI |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frecuencia de sibilancias | <ul style="list-style-type: none"> ● Criterio estricto: Sibilancias frecuentes durante los primeros 3 años. (≥ 3 episodios). | <ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 4 episodios de sibilancias/año. |
| Criterios mayores | <ul style="list-style-type: none"> ● Padres con diagnóstico de asma[§] ● Eczema[§] | <ul style="list-style-type: none"> ● Padres con diagnóstico de asma[§] ● Eczema[§] ● Sensibilización alérgica a al menos 1 Aeroalergeno. |
| Criterios menores | <ul style="list-style-type: none"> ● Rinitis alérgica[§] ● Sibilancias fuera de los episodios de resfrío. ● Eosinofilia (≥ 4 %) | <ul style="list-style-type: none"> ● Sibilancias fuera de los episodios de resfrío. ● Eosinofilia (≥ 4 %) ● Sensibilización alérgica a leche, huevo o maní. |

Requerimientos para un índice positivo: Sibilancias + 1 criterio mayor o 2 criterios menores - § Diagnóstico realizado por un médico.

Por último, se ha propuesto durante la Task Force de la European Respiratory Society 2008 una clasificación de sibilancias en niños basada en síntomas, dividiéndolos en sibilantes episódicos y sibilantes con múltiples desencadenantes.⁴ Catalogándolo de *sibilante episódico* si presentaban sibilancias durante breves periodos de tiempo, a menudo en asociación con evidencia clínica de un resfrío viral y libre de sibilancias entre episodios. Los *sibilantes con múltiples desencadenantes*

son aquellos que presentaban sibilancias episódicas, con presencia de síntomas entre dichos episodios y desencadenados por múltiples factores. Sin embargo, esta clasificación presentaba superposiciones y variaciones a lo largo del tiempo, por lo cual no resultó útil en la orientación en la implementación del tratamiento.¹⁴ Esta manera de clasificar tampoco permitía agruparlos según la gravedad o la frecuencia de los síntomas siendo ambos los predictores más consistentes de su probable evolución a futuro.¹⁵

Podemos concluir que, se han utilizado hasta el día de hoy distintas clasificaciones basadas en los fenotipos de sibilancias (episódicas vs múltiples desencadenantes, o sibilancias precoces y transitorias, sibilancias persistentes no atópicas y sibilancias persistentes atópicas). Pero, el problema radica en la gran variabilidad clínica de las sibilancias en un niño, como también la categorización de ellas. Por eso es que, en este grupo etario, la clasificación se está basando según los síntomas en el tiempo, su relación con las infecciones virales y la presencia de antecedentes personales y familiares de atopía. Esto permitiría clasificar al momento de la evaluación para tomar decisiones clínicas individuales. Posiblemente, la utilización de biomarcadores inflamatorios T2 (ej: recuento de eosinófilos, la sensibilización alérgica, otros) contribuirían a identificar aquellos pacientes respondedores a una terapia controladora.

Aún con sus limitaciones, el API es una de las herramientas clínicas más útiles con las que contamos a la hora de predecir riesgo y determinar diagnóstico de asma durante la etapa preescolar.

Referencias

1. Schultz A, Brand P. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(3):160-4.
2. Kuehni CE, Davis A, Brook AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence?. *Lancet.* 2001;357(9271):1821-5.
3. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):604-10.
4. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;4(32):1096-110.
5. Martinez FD, Wrigth AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995;332:133-8.
6. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:155-61.
7. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1535-46.

8. Chang D, Yao W, Tiller C, Kisling J, Slaven JE, Yu Z, et al. Exhaled nitric oxide during infancy as a risk factor for asthma and airway hyperreactivity. *Eur Respir J.* 2015;45(1):98-106.
9. Usemann J, Fuchs O, Anagnostopoulou P, Korten I, Gorlanova O, Rösli M, et al. Predictive value of exhaled nitric oxide in healthy infants for asthma at school age. *Eur Respir J.* 2016;48(3):925-8.
10. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr.* 2019;7:320.
11. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4):1403-6.
12. Chang TS, Lemanske Jr RF, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:152-6.
13. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Padilla O, Casanello P, Krause BJ, Borzutzky A, et al. The asthma predictive index as a surrogate diagnostic tool in preschoolers: Analysis of a longitudinal birth cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(10):3183-8.
14. Brand PL, Caudri D, Eber E, Garcia-Marcos L, Hedlin G, Henderson J, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014;43:1172-7.

15. Pescatore AM, Pescatore AM, Dogaru CM, Silverman M, Gaillard EA, Spycher BD, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:111-8.

Definición

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas. Se define sobre la base de los antecedentes de síntomas respiratorios, tales como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos, los cuales varían tanto en el tiempo como en intensidad. Se asocian a una limitación variable del flujo aéreo espiratorio, el cual revierte total o parcialmente en forma espontánea o por la acción de fármacos broncodilatadores.¹

El diagnóstico de asma en niños menores de 6 años puede resultar dificultoso dado que la fisiopatología subyacente no se conoce con claridad y los síntomas respiratorios episódicos como tos y sibilancias asociados a infecciones del tracto respiratorio son muy comunes en este grupo etario y no todos los pacientes que sibilan tienen asma.^{2,3}

La utilidad de los biomarcadores es limitada. No son indispensables para confirmar el diagnóstico y los valores negativos no descartan enfermedad.

Las pruebas de función pulmonar como la espirometría, útil para evaluar la limitación al flujo aéreo y respuesta broncodilatadora, no siempre son factibles ya que requieren de la colaboración del paciente.^{4,5}

Las guías de Asma en preescolares publicadas en la actualidad sugieren que el diagnóstico en este grupo de pacientes es fundamentalmente clínico y se basa en:

- Presencia de síntomas compatibles (episodios recurrentes de obstrucción bronquial documentada por un médico)
- Respuesta adecuada al tratamiento

- Exclusión de otros diagnósticos diferenciales

Muchos niños asmáticos pueden mejorar de manera espontánea, pero es difícil predecir la evolución en cada caso. La severidad del asma y la sensibilización a alérgenos en los primeros años de vida son antecedentes importantes relacionados con la persistencia de los síntomas en edades posteriores.

Tabla 5. Probabilidad de diagnóstico de asma en niños menores de 6 años

(adaptado de GINA 2023)

| Probabilidad Diagnóstica | Pocos tienen asma | Algunos tienen asma | La mayoría tiene asma |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síntomas | <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Sibilancias • Respiración dificultosa • Duración menor a 10 días, asociado a cuadros de infecciones de VAS | <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Sibilancias • Respiración dificultosa • Duración mayor a 10 días, asociado a cuadros de Infecciones de VAS | <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Sibilancias • Respiración dificultosa • Asociado a cuadro de Infecciones de VAS |
| Frecuencia | <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 episodios por año | <ul style="list-style-type: none"> • >3 episodios por año o episodios severos y/o empeoramiento nocturno | <ul style="list-style-type: none"> • >3 episodios por año o episodios severos y/o empeoramiento nocturno |
| Intercrisis | <ul style="list-style-type: none"> • Asintomático entre episodios | <ul style="list-style-type: none"> • Tos ocasional • Sibilancias • Respiración dificultosa | <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Sibilancias • Respiración dificultosa al reír o jugar |
| Otros | | | <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilización alérgica • Dermatitis atópica • Alergia alimentaria • Antecedentes familiares de asma |

El diagnóstico precoz es importante para evitar el retraso del tratamiento y reducir la morbilidad asociada.

Las guías GINA 2023 sugieren que el diagnóstico de asma en niños preescolares con antecedente de sibilancias es más probable si el paciente presenta: (tabla 5)

- Sibilancias o tos con el ejercicio, la risa o el llanto en ausencia de una infección respiratoria, con mejoría de los síntomas luego de la administración de SABA.
- Antecedente de eccema o rinitis alérgica, sensibilización a alérgenos o asma en familiares de primer grado.
- Mejoría clínica durante 2-3 meses de tratamiento con CI (CI) y empeoramiento luego de su suspensión.

Signos y Síntomas

Presencia de episodios recurrentes (3 o más) de sibilancias, tos, dificultad respiratoria de diferentes grados de severidad.

Sibilancias: Las sibilancias se definen como un sonido agudo que proviene del tórax durante la inspiración o la espiración. Es un signo inespecífico causado por el flujo de aire turbulento debido al estrechamiento de las vías respiratorias intratorácicas e indica una limitación del flujo de aire espiratorio, independientemente del mecanismo subyacente (broncoconstricción o secreciones en la luz de las vías respiratorias).

Los padres y los médicos a veces utilizan el término “sibilancias” para referirse a síntomas diferentes e incluyen tos, jadeo, cambio en la frecuencia o el tipo de

respiración. Si se basa únicamente en el informe de los padres, se puede diagnosticar a los niños con sibilancias cuando no tienen estrechamiento de las vías aéreas ni limitación del flujo espiratorio.

La respuesta a los broncodilatadores puede ser evaluada por auscultación y por la mejoría de los síntomas acompañantes (tos, dificultad respiratoria, etc.)

Es probable que la respiración ruidosa informada por los padres que responde a la terapia broncodilatadora sea realmente una sibilancia causada, al menos en parte, por la constricción del músculo liso de las vías respiratorias.

Los pacientes con asma pueden presentar sibilancias recurrentes, durante el sueño, desencadenadas por la actividad física, la risa, el llanto o la exposición al humo del tabaco u otros alérgenos. También aire frío, cambios climáticos entre otros.⁶

Los desencadenantes más frecuentes son las infecciones virales, los cambios climáticos, el ejercicio, el aire frío, aeroalérgenos, el humo del tabaco.

Tos: Generalmente presentan tos recurrente o persistente que puede empeorar en la noche, acompañarse de sibilancias o dificultad para respirar. Habitualmente no es productiva y puede manifestarse también con el ejercicio, la risa, el llanto o con la exposición al humo de cigarrillo u otros alérgenos en ausencia de síntomas de infección del tracto respiratorio.

Dificultad para respirar, opresión del pecho: Puede aparecer durante el ejercicio, la risa o el llanto.

Reducción de la actividad física: La actividad física es un desencadenante de los síntomas del asma en niños pequeños. Los niños con asma mal controlada frecuentemente limitan el juego o los ejercicios físicos para evitar la aparición de síntomas cuando se los compara con otros niños no asmáticos.

Coexistencia de enfermedad atópica: Las manifestaciones de atopía como el eccema, rinitis, alergia alimentaria, son frecuentes en los pacientes con asma, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico.

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios en este grupo etario son orientativos y ayudan a descartar otras patologías fundamentalmente cuando hay dudas diagnósticas. ^{3,6,7}

Radiografía simple de tórax: puede ayudar a descartar malformaciones congénitas, cuerpo extraño, tuberculosis.

Hemograma con recuento elevado de eosinófilos El recuento de eosinófilos mayor a 300 células/mL y/o mayor a 4 % en pacientes con o sin sensibilización a alérgenos es orientador de inflamación TH2 y ha demostrado ser un biomarcador adecuado para predecir respuesta a CI en este grupo de pacientes.^{2,7}

En nuestro medio, ante la presencia de eosinofilia es importante también descartar parasitosis.

Ig E: A pesar de que el asma infantil está íntimamente relacionada con la SA^{8,9}, la evaluación de la sensibilización no es un estudio de rutina para el diagnóstico de asma. De hecho, la confirmación de la sensibilización no garantiza que la alergia

sea una causa de los síntomas de los pacientes⁹, y en algunos niños sensibilizados con asma, la presencia de anticuerpos Ig E tampoco se relaciona con la presencia o gravedad del asma.¹⁰ En situaciones puntuales se podrán solicitar dosaje de Ig E específicas cuando se busquen fenotipos particulares asociados a atopía.

Pruebas cutáneas: Permiten evaluar la sensibilización a diferentes alérgenos. Un test cutáneo positivo predeciría persistencia de los síntomas en la edad escolar y una respuesta adecuada al tratamiento con corticoides inhalados.¹¹ La ausencia de sensibilización a alérgenos comunes no descarta el diagnóstico de asma. En nuestro medio, estas pruebas habitualmente no se solicitan excepto en situaciones especiales.

Pruebas de función pulmonar: En la actualidad, no se cuenta con evidencia suficiente que avale la utilidad de la espirometría en el diagnóstico de asma en niños en edad preescolar ya que puede ser difícil de realizar debido a que requiere la colaboración del paciente. La técnica ha sido estandarizada en este grupo etario y según distintas publicaciones, el rendimiento varía entre 60 a 95 % aumentando con la edad. Su realización permite objetivar la limitación al flujo aéreo y evaluar respuesta broncodilatadora, aunque actualmente no hay consenso sobre el punto de corte para la misma en este grupo de pacientes. Permite realizar un seguimiento longitudinal de los pacientes con patología respiratoria crónica por lo que es importante estimular su realización.^{12,13}

Otras pruebas como la oscilometría de impulso (evalúa la impedancia del sistema respiratorio) y la medición de óxido nítrico exhalado (medida indirecta de inflamación

eosinofílica) solo están disponibles en laboratorios de función pulmonar especializados. En la actualidad no hay consenso sobre su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes preescolares con asma.^{13,14}

-Herramientas de predicción: En la práctica diaria la utilización de herramientas como el Índice predictivo de asma (API) pueden orientar al médico a predecir el riesgo de un paciente de padecer asma y determinar diagnóstico en la etapa preescolar.¹⁵

Tabla 6. Diagnósticos diferenciales de asma en preescolares

| | |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enfermedades broncopulmonares | Displasia broncopulmonar Fibrosis quística Disquinesia ciliar primaria Bronquiectasias Bronquiolitis obliterante |
| Enfermedades inmunológicas | Infecciosas e Inmunodeficiencias Tuberculosis Rinosinusitis crónica Aspergilosis broncopulmonar alérgica Bronquitis bacteriana persistente |
| Enfermedades digestivas | Trastorno deglutorio Reflujo gastroesofágico severo Fístula traqueoesofágica |
| Enfermedades cardiovasculares | Cardiopatías congénitas Insuficiencia cardíaca Anillos vasculares |
| Enfermedades del árbol traqueobronquial | Cuerpo extraño Malformaciones de vía aérea Anillos vasculares Traqueomalacia/Broncomalacia Tumor endobronquial Disfunción de VAS |

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico definitivo de asma en niños preescolares es un desafío ya que diversas patologías pueden manifestarse con síntomas como sibilancias, tos, dificultad para respirar, etc.^{2,3,16} (tabla 6)

Por lo tanto, es fundamental la realización de una historia clínica detallada teniendo en cuenta antecedentes personales y familiares y un examen físico exhaustivo para considerar y excluir otros diagnósticos diferenciales.

Criterios clínicos que sugieren considerar valoración por especialistas

La consulta con el especialista es necesaria ante la sospecha de cualquiera de los diagnósticos diferenciales enumerados previamente o si el paciente presenta:^{2,3,16}

- Antecedente de eventos respiratorios graves que requirieron internación
- Falta de respuesta al tratamiento con broncodilatadores de acción corta o prueba terapéutica con CI
- Síntomas desde el período neonatal o que comienzan muy tempranamente especialmente si está asociado a retraso del crecimiento
- Vómitos recurrentes asociados a síntomas respiratorios
- Sibilancias persistentes o localizadas
- Retraso en el crecimiento, desnutrición, diarrea crónica
- Hallazgos clínicos de enfermedad pulmonar crónica como hipocratismo digital, aumento del diámetro anteroposterior y disminución de la elasticidad torácica.

- Trastornos deglutorios como tos o ahogos relacionados con la alimentación
- Estridor, antecedente de asistencia respiratoria mecánica prolongada, laringitis recurrentes
- Hipoxemia crónica, taquipnea, cianosis
- Tos productiva persistente no asociada a infección es respiratorias agudas
- Neumonías, Otitis media, sinusitis u otras infecciones recurrentes o severas

En pacientes menores de 12 meses el diagnóstico de asma debe ser cuidadoso ya que los episodios de sibilancias generalmente son debidos a bronquiolitis agudas.

En los casos recurrentes o severos, los pacientes deben ser derivados al médico especialista para realizar una evaluación exhaustiva y descartar otros diagnósticos diferenciales.

Referencias

1. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Alergia; Comité Nacional de Emergencia y Cuidados Críticos; Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(4):S123-58.
2. GINA 2023 Global Initiative for Asthma Update 2023. [Consulta: 8 de marzo de 2024]. Disponible en: www.ginasthma.org

3. National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook, Version 2.0. National Asthma Council Australia, Melbourne, 2019. [Consulta: 8 de marzo de 2024] Disponible en: <http://www.astmahandbook.org.au>
4. Moral L, Vizmanos G, Torres-Borrego J, Praena-Crespo M, Tortajada Girbés M, Pellegrini FJ, et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical guidelines. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(2):107-21.
5. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45.
6. Chung HL. Diagnosis and management of asthma in infants and preschoolers. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(12):574-84.
7. Bacharier LB, Guilbert TW, Jartti T, Saglani S. Which Wheezing Preschoolers Should be Treated for Asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2611-8.
8. Oksel C, Custovic A. Development of allergic sensitization and its relevance to paediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018;18:109-16.
9. Custovic A, Lazic N, Simpson A. Pediatric asthma and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013;13:173-80.
10. Holt PG, Strickland D, Bosco A, Belgrave D, Hales B, Simpson A, et al. Distinguishing benign from pathologic TH2 immunity in atopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):379-87.

11. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1608-18.e12.
12. Puppo H. Actualización en espirometría en el preescolar. *Neumol Pediatr*. 2020;14(2):105-10.
13. Elenius V, Chawes B, Malmberg PL, Adamiec A, Ruszczyński M, Feleszko W, et al. Lung function testing and inflammation markers for wheezing preschool children: A systematic review for the EAACI Clinical Practice Recommendations on Diagnostics of Preschool Wheeze. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(3):501-13.
14. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753.
15. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr*. 2019;7:320.
16. Herrera GAM, Abara ES, Álvarez GC, Astudillo MC, Corrales VR, Chala CE, et al. Consenso chileno SOCHINEP-SER para el diagnóstico y tratamiento del asma en el escolar. *Rev Chil Enferm Respir*. 2020;36(3):176-201.

Tratamiento farmacológico controlador (de mantenimiento)

La finalidad del tratamiento controlador, también llamado de mantenimiento, en preescolares es lograr un buen control de síntomas que le permitan al niño mantenerse activo, minimizar las consultas a emergencias e internaciones, evitar a futuro la pérdida de la función pulmonar y los efectos colaterales del tratamiento. Con un tratamiento correcto el asma puede ser controlado total o casi totalmente en la mayoría de los pacientes. Aunque cabe destacar que el uso del tratamiento controlador no parecería modificar la evolución natural ni la remisión de la enfermedad a largo plazo.¹ El tratamiento debe ser individualizado y ajustado periódicamente en función de los factores etiopatogénicos, la gravedad y la respuesta obtenida.

El tratamiento farmacológico está dirigido a los rasgos tratables identificados a la fecha como causantes de la obstrucción al flujo aéreo en sibilantes recurrentes preescolares: la inflamación eosinofílica, la contracción del músculo liso bronquial y la infección bacteriana de la vía aérea.

El pilar fundamental del tratamiento farmacológico del asma en este grupo etario son los CI. Estos han demostrado reducir significativamente las exacerbaciones, aumentar los días libres de síntomas y reducir el uso de salbutamol comparado con el placebo. Hay sobrada bibliografía que avala su uso en niños pequeños con amplios beneficios a corto y largo plazo^{2,3} fundamentalmente en aquellos que tienen un fenotipo de sibilante API+^{4,5} y más aún en aquellos con eosinofilia mayor a 300,

prick test positivo a algún aeroalérgeno o en niños que ha requerido internaciones u observaciones por guardia en el último año. (estudio PEAK)⁶.

Otra opción para este grupo etario es el uso de un antileucotrieno como el montelukast.^{7,8} Esta droga ha demostrado ser de gran utilidad como controlador en niños pequeños, fundamentalmente en aquellos con síntomas gatillados por infecciones virales (estudio PREVIA). En el fenotipo API positivo parecería ser menos efectiva que los CI.⁹

El agregado de un antileucotrieno al CI en bajas dosis en pacientes que no han logrado un buen control de síntomas ha demostrado ser de gran utilidad.¹⁰

La asociación de un β -adrenérgico de larga duración (LABA) a un CI podrá ser usado en niños mayores de 4 años, aunque pareciera que su efectividad no sería comparable a la de los adultos y niños mayores.^{11,12,13}

Por debajo de los 4 años no deben ser usados ya que carecemos de aprobación por los diferentes entes de regulación para su uso (en Argentina la ANMAT) debido a que no contamos con estudios que demuestren su eficacia y seguridad.

Glucocorticoides inhalados (CI)

Los CI son utilizados en el tratamiento controlador del asma. Su mecanismo de acción puede ser a través de una vía no genómica uniéndose al receptor bronquial y estimulando al AMPc a liberar Ca⁺ provocando vasoconstricción, reduciendo así el edema inflamatorio, y además a través de un efecto genómico transcribiendo una ARNm que sintetiza proteínas antiinflamatorias.

Existen en el mercado varias moléculas siendo las dos primeras que se mencionan a continuación (abajo) las utilizadas en nuestro país estando disponibles en forma de aerosol de dosis medida (IDM)

Budesonide: es uno de los primeros CI que se incorpora al mercado con alta selectividad para las vías aéreas inferiores, baja biodisponibilidad oral y rápido clearance y eliminación tisular. Estudios de farmacocinética muestran que la droga absorbida al sistema es metabolizada rápidamente en el hígado entre las 2 y 3 horas en niños pequeños, en forma similar a los adultos, reduciendo así los efectos colaterales. Además, no se produce acumulación secundaria en dosis consecutivas minimizando los efectos colaterales. Se recomienda administrar por vía inhalada por aerocámara valvulada. Algunos estudios han demostrado un depósito pulmonar efectivo que varía del 25 al 38 % cuando es inhalado con técnica correcta. Su administración 1 vez por día es igual de efectiva que en 2 dosis diarias facilitando la adherencia al tratamiento. A nivel pulmonar se esterifica liberándose en forma sostenida aumentando su tiempo de estancia en el pulmón. Estudios de seguridad avalan su uso en este grupo etario.^{14,15}

Fluticasona: en su formulación como propionato de fluticasona ha demostrado ser eficaz y segura en lactantes y niños pequeños.^{16,17} Tiene muy buena afinidad al receptor con una lenta disociación del mismo logrando muy buen depósito pulmonar. Su biodisponibilidad pulmonar esta entre el 0,5-2 % y una de unión a las proteínas entre el 92-99 % con un rápido aclaramiento plasmático. Se metaboliza en el hígado e intestino vía citocromo P450 3A4 en forma rápida teniendo así una

baja actividad sistémica. Esto hace que sea una droga altamente segura. Su dosificación debe ser 2 veces diarias por que su eficacia ha demostrado ser inferior al administrarlo una vez por día.

Dipropionato de beclometasona: Es el CI más antiguo con el que contamos en el mercado. Al ser inhalado se activa en las vías aéreas por esterasas a monopropionato de beclometasona que es su metabolito activo. El dipropionato se absorbe rápido en el pulmón con pico plasmático a los 20 minutos mientras que la forma activa tiene una permanencia pulmonar prolongada con un pico sistémico máximo a la hora. Se une a proteínas plasmática 87 % promedio y se metaboliza en el hígado por CYP3A4. Al no tener metabolismo de primer paso puede dar mayores efectos colaterales comparado con el resto de los CI. Tiene mayor excreción pulmonar y se elimina por heces y en menor medida por orina. Esto pudiera llevar a que esta molécula tuviera más efectos colaterales fundamentalmente sobre el crecimiento como demostrado en el estudio TREXA.¹⁸ Un metaanálisis publicado en Cochrane 2014 mostró que es el CI con mayor efecto sistémico y mayor retardo del crecimiento.

A la fecha solo existe en la Argentina la presentación de beclometasona 50 microgramos con salbutamol 100 microgramos en aerosol de dosis medida IDM.

Ciclesonide: es una pro-droga que se activa en el pulmón, con alta afinidad por el receptor y con una vida media pulmonar larga. La droga absorbida tiene alta afinidad por las proteínas plasmáticas (albúmina) dejando poca droga libre para unirse a receptores periféricos reduciendo sus efectos colaterales, siendo la molécula que

tiene menos efectos sobre el retraso del crecimiento lineal. A diferencia de las demás moléculas, su presentación en aerosol es una solución por lo que no hay necesidad de agitar el canister antes de su administración. A la fecha no se está comercializando en la Argentina en forma de aerosol y está aprobada a partir de los 12 años. En otros países está aprobada a partir de los 4 o 6 años.

Fuorato de mometasona: A la fecha existe en Argentina solo en forma de polvo seco, no comercializando actualmente en formulación de dosis medida IDM. Está aprobada a partir de los 4 años. Tiene una vida media larga por lo que se puede administrar en una dosis diaria, mejorando la compliance. Trabajos muestran una eficacia y seguridad similar a las otras moléculas.

Efectos colaterales de los corticoides inhalados

Candidiasis orofaríngea: es fácilmente evitable con el uso de aerocámaras valvuladas que funcionen en forma correcta y con técnica inhalatoria adecuada. Además, debe acompañarse de un correcto lavado de dientes y enjuague bucal post administración.

Hipersensibilidad cutánea peri oral por depósito del corticoide en dicha región al ser inhalado. Se evita usando cámaras con correcto funcionamiento de sus válvulas y lavado de cara post inhalación. También puede producir por reacción alérgica al látex en la zona de apoyo de la máscara.

Supresión adrenal y trastornos de crecimiento: hay pocos trabajos de seguimiento del crecimiento en niños pequeños con asma bajo tratamiento de

mantenimiento. En los niños con asma grave es difícil discernir si el retraso del crecimiento es debido al tratamiento o simplemente a estar crónicamente enfermos. Trabajos como el PEAK ⁶ han demostrado que dosis equivalentes a Fluticasona 125 mcg día durante 2 años en niños pequeños ha llevado a una diferencia en el crecimiento lineal de 0,2 cm con respecto al grupo placebo y que esta diferencia

Tabla 7. Efectos colaterales de los corticoides inhalados

| | Efectos colaterales de los CI | Estrategias para minimizar efectos colaterales y características |
|-------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LOCALES | •Candidiasis oro faríngea | <ul style="list-style-type: none"> ● Enjuague bucal y lavado de dientes |
| | •Disfonía y ronquera | <ul style="list-style-type: none"> ● Enjuague bucal. ● Técnica correcta ● aerocámara de buen funcionamiento |
| | •Dermatitis en sitio de apoyo de la máscara | <ul style="list-style-type: none"> ● Lavado de cara y técnica correcta |
| SISTÉMICOS | •Disminución de la velocidad de crecimiento inicial | <ul style="list-style-type: none"> ● Muy leve ● Catch-up correcto al suspender tto ● Mayor en < de 2 años con altas dosis de CTC inh |
| | • Disminución de la mineralización ósea | <ul style="list-style-type: none"> ● Sin repercusión sobre la mineralización ósea |
| | •Eje hipotálamo-hipofisario corticosuprarrenal | <ul style="list-style-type: none"> ● Subclínica, no justifica control del eje a dosis habituales |

desapareció luego de 2 años de suspensión del mismo habiéndose producido un catch up correcto. Al realizar un estudio post hoc se observó que niños menores de 2 años y con pesos menores a 15 kg tenían mayor diferencia en el crecimiento lineal con respecto al grupo placebo siendo esta de 1,6 cm y que la recuperación a los 2 años post suspensión no fue la esperada para la edad. Al analizar otras variables no se encontró relación con la severidad de la enfermedad ni con el estado de atopia.¹⁹

A dosis altas del CI la disminución de la velocidad de crecimiento es más pronunciada. Por lo que insistimos en respetar las dosis medias y máximas aceptadas para estos tratamientos.

En conclusión, observamos una pequeña disminución del crecimiento lineal en este grupo etario, siendo más pronunciado en el primer año de tratamiento, aunque clínicamente irrelevante, disipándose con el correr de los años y desapareciendo al suspender el tratamiento haciendo hincapié que los menores de 2 años con menos de 15 kg tienen mayor disminución de la velocidad de crecimiento y un catch up inadecuado. Esta disminución está relacionada a la molécula (>para la beclometasona), a la dosis y en menor medida a la técnica inhalatoria.²⁰ Por lo que remarcamos usar la menor dosis posible para lograr el control de síntomas poniendo en la balanza el riesgo/beneficio en caso de pacientes con asma severo. Se recomienda el seguimiento del crecimiento cada 6 meses en estos niños pequeños.

Inhibición del eje hipotálamo hipofisario: Varios trabajos han demostrado una leve supresión del eje en niños mayores de 6 años con dosis altas de CI sin

repercusión clínica en la mayoría de ellos, raramente siendo descritos cuadros de Cushing o crisis de insuficiencia suprarrenal.^{21,22}

Con dosis inferiores los resultados son menos determinantes mostrando niveles de excreción de cortisol libre en orina de 24 hs y de 17-hidroxicorticosteroides, cortisol basal en sangre y respuesta a estimulación con ACTH y metopirona normales.^{23,24}

Pocos trabajos evalúan la supresión del eje en niños pequeños. En el estudio de Carlsen, usando Fluticasona 100 mcg cada 12 hs vs placebo en niños de 12 a 47 meses de vida durante 12 semanas, se observó una muy leve alteración de la relación cortisol/creatinina sin ninguna relevancia clínica, normalizando los valores al suspender el tratamiento.²⁵

Por lo expuesto no se justifica controlar el eje en forma rutinaria en tratamientos con dosis bajas a moderadas o en tratamientos cortos menores de 10-15 días con dosis altas de CI.

Osteopenia y fracturas: La osteoporosis y fracturas patológicas son raramente observadas en la población pediátrica y están relacionadas a la dosis del corticoide. Griffith en su trabajo observó una disminución no significativa en la densidad mineral ósea y poca reducción en el metabolismo óseo al administrar 1000 mcg día de P. fluticasona a niños de 5 a 19 años durante 6 meses.²⁶ Con dosis menores no se ha visto afectado el metabolismo óseo.

En conclusión, el tratamiento de los preescolares con asma (sibilantes recurrentes) con CI ha demostrado ser eficaz, aunque su efecto es menos pronunciado que en los niños en edad escolar. A baja dosis los efectos colaterales son irrelevantes por

lo que hacemos hincapié en el uso de la menor dosis posible para lograr el control de síntomas. Antes de aumentar la dosis debe chequearse la técnica inhalatoria, el cumplimiento del tratamiento, descartar comorbilidades y factores ambientales y/o considerar agregar antileucotrienos. Evaluar su derivación al especialista. Debe evaluarse el riesgo/beneficio al administrar dosis altas en pacientes con asma grave.

Antileucotrienos

El montelukast es el único antileucotrieno disponible en nuestro país. Inhibe al receptor de leucotrienos que son mediadores de la inflamación inmediata y tardía en las vías aéreas. En pacientes asmáticos ha demostrado mejorar la función pulmonar, disminuir el número de exacerbaciones y los síntomas inducidos por ejercicio. Además, disminuye los eosinófilos en sangre periférica y reduce los síntomas asociados a la rinitis alérgica y a la atopía.

Es menos efectivo que los CI en el tratamiento del asma infantil, aunque hay un subgrupo de pacientes preescolares que son altamente respondedores al antileucotrieno y no así al CI y viceversa. Podría cumplir un rol en el tratamiento del sibilante gatillado por cuadros virales cuya frecuencia de los cuadros justifique un tratamiento controlador. Su uso intermitente en este fenotipo no ha demostrado ser efectivo.²⁷

Se administra por vía oral alcanzando su concentración plasmática máxima a las 2-4 hs con una biodisponibilidad de 64 % sin ser modificada por la presencia de

alimentos. Su unión a las proteínas plasmáticas es de un 99 % metabolizándose en el hígado por citocromo P450 y eliminándose por vía biliar a través de las heces. Su farmacocinética es similar en niños pequeños y lactantes a la de los adultos.

Aprobada a partir de los 6 meses de edad en dosis de 4 mg día, con presentación en forma de granulado para disolver en semisólidos no calientes o en comprimido masticables de sabor agradable con muy buena aceptación por parte de los pacientes.

Efectos colaterales: Son poco frecuentes observándose en aproximadamente el 5 % de los pacientes tratados. Dentro de los más frecuentes se encuentran el dolor abdominal, dispepsia, gastritis, diarrea, náuseas, cefalea, rash maculopapular, hiperactividad, insomnio, pesadillas. Los síntomas desaparecen rápidamente al suspender la medicación. En el año 2007 se realizó una alerta de seguridad luego del suicidio de un adolescente tras 17 días de tratamiento con MLK.²⁸ Esto llevó a que el laboratorio productor en el 2009 realizara una revisión de los ensayos clínicos sin arrojar datos concluyentes. En el 2017 se publicó el resultado de un estudio de cohorte (2011-16) en Canadá incluyendo a pacientes de 1 a 17 años con asma bronquial, no pudiendo relacionar el suicidio al uso del montelukast. Los efectos adversos neuropsiquiátricos, (conductuales psicológicos psiquiátricos) reportados fueron leves siendo los más frecuentes los trastornos del sueño, la irritabilidad y agresividad. Todos ellos desapareciendo rápidamente al suspender el tratamiento.

29,30

Broncodilatadores de acción sostenida LABA

Salmeterol: Mecanismo de acción estimula al receptor β_2 en la musculatura lisa bronquial estimulando a la adenilciclasa que transforma al AMP en AMP cíclico produciendo la relajación del músculo (broncodilatación). Tiene un inicio de acción lento de aproximadamente 15 minutos con un pico máximo a los 30 min y una vida media de 12 hs. Esta vida media más prolongada se debe a que es una molécula liposoluble manteniéndose unido al receptor en forma más prolongada. Siempre debe administrarse junto con un CI produciéndose un efecto de sinergismo entre ambos. ¡¡No dar como monoterapia!! Está aprobada en mayores de 4 años ¹¹⁻¹³ para ser usada en dosis de 25 mcg a 50 mcg cada 12 hs. Efectos colaterales: cefalea, temblor, palpitaciones y calambres musculares. Son efectos pasajeros de poca relevancia clínica y dependientes de la dosis y de la técnica inhalatoria.³¹

Formoterol: broncodilatador betaadrenérgico con mecanismo de acción similar al salmeterol. La diferencia con este último es que se une rápidamente al receptor iniciando su acción en forma inmediata con un pico máximo a los 15 min y por su carácter lipófilo se mantiene unido al receptor en forma prolongada con una vida media de 12 hs. ¡¡No dar como monoterapia!! Aprobada a partir de los 4 años para ser usada en dosis de 6 a 12 mcg cada 12 hs. Los efectos colaterales son similares a los del salmeterol.

Tratamiento farmacológico escalonado

La decisión de iniciar un tratamiento de mantenimiento en un niño preescolar debe estar basada en función a la clasificación según severidad, teniendo en cuenta la presencia de los síntomas intercrisis y la gravedad y frecuencia de los episodios agudos.

El tratamiento debe realizarse en forma escalonada. Si las exacerbaciones son leves y poco frecuentes o los síntomas son aislados podrán recibir solo tratamiento con salbutamol en forma intermitente, pero si su uso es superior a 2 veces semanales o presenta más de tres episodios agudos (crisis) anuales, requerirá iniciar un tratamiento controlador.

El mejor tratamiento controlador inicial es una baja dosis de un CI pudiendo también iniciarse con un antileucotrieno. Es difícil predecir qué paciente va a responder mejor al CI, al MLK o a ninguno de ellos. Las diferentes guías actuales GINA, GEMA etc, no recomiendan tratamiento según fenotipos poniendo en primer escalón a los CI. Si el paciente que inicia tratamiento con un CI en baja dosis o un antileucotrieno se encuentra totalmente asintomático luego de 3 meses se le debe suspender el tratamiento (considerar como tratamiento de prueba). Puede prolongarse este período teniendo en consideración las variaciones estacionales y el pico de incidencia de infecciones virales respiratorias. Se le debe remarcar que deberá volver al control en los meses siguientes. Si los síntomas vuelven a aparecer se reiniciará el tratamiento y se lo mantendrá el tiempo necesario según la reevaluación trimestral. Si los síntomas se resuelven podrá estar relacionado a la evolución

natural de la enfermedad y es conveniente un seguimiento durante los próximos episodios de infección viral de vías aéreas superiores para comprobar que esté libre de síntomas.

Si el paciente no responde adecuadamente al tratamiento luego de 3 meses de prueba uno debe considerar diferentes situaciones antes de pasar al escalón siguiente. Reconsiderar el diagnóstico de asma y evaluar diagnósticos diferenciales. Chequear técnica inhalatoria y adherencia al tratamiento y descartar la exposición a aeroalergenos y humo de tabaco. Considerar rotar al tratamiento alternativo del primer escalón como nueva prueba durante 3 meses.

Este tratamiento de prueba no es aplicable para pacientes severos debiendo iniciarse el tratamiento controlador en el escalón correspondiente a la severidad de sus síntomas.

Una vez iniciado el tratamiento controlador se evaluará cada 3 meses el grado de control de síntomas para definir conducta a seguir: mantener igual dosis, ascender o descender de escalón en el tratamiento. Se recomienda una evaluación con una estrategia cíclica, como una rueda según Figura 1.

En cada consulta:

- Se evaluará el nivel de control de síntomas (Tabla 8) para definir si está bien controlado, parcialmente controlado o mal controlado teniendo en cuenta los síntomas diurnos, nocturnos, la limitación a la actividad física, el uso de salbutamol de rescate y la presencia de exacerbaciones agudas.

- Se chequeará la técnica inhalatoria, el correcto funcionamiento y mantenimiento de la aerocámara y la correcta adherencia al tratamiento; y se le darán consejos, educación y entrenamiento.
- Se evaluarán posibles efectos colaterales del tratamiento
- Se evaluarán comorbilidades y se tratarán los factores de riesgo modificables como la exposición a aeroalergenos y humo de cigarrillo.
- Eventualmente se decidirá el cambio de escalón

Figura 1. Estrategia para seguimiento, reevaluación y adecuación terapéutica

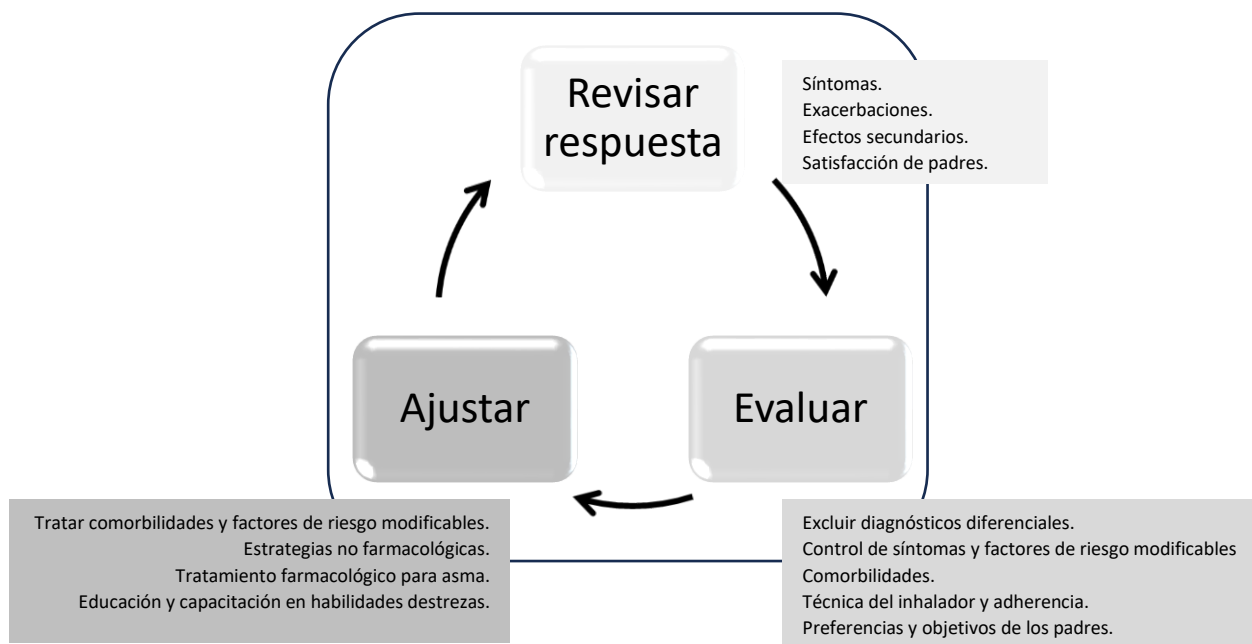


Tabla 8. Niveles de control de síntomas del asma (adaptado de Gina 2013

<http://ginasthma.org>)

| Síntomas de Control | Respuesta | | Nivel de control del asma | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | SI | NO | Controlada | Parcialmente controlada | No controlada |
| ¿Últimas 4 semanas (preguntas) | | | | | |
| ¿Síntomas de asma diurnos, durante más de unos pocos minutos, más de 1 vez a la semana? | ¿? | ¿? | | | |
| ¿Cualquier limitación de actividad física debido al asma (correr o jugar menos que otros niños o se cansa fácilmente al correr o jugar)? | ¿? | ¿? | Ninguno de ellos (ningún "SI") | 1-2 de ellos (1-2 "SI") | 3-4 de ellos (3-4 "SI") |
| ¿Requerimiento de medicación de rescate con β_2 de acción corta más de 1 vez por semana? | ¿? | ¿? | | | |
| ¿Cualquier despertar o tos nocturna debido al asma? | ¿? | ¿? | | | |

Tratamiento farmacológico escalonado (Figura 2)

- Primer escalón: Broncodilatadores de acción corta a demanda: considerar en niños pequeños con episodios infrecuente de sibilancias relacionadas a virus o en pacientes con diagnóstico presuntivo de asma con exacerbaciones infrecuentes. Si su uso promedio es de 2 inhalaciones por semana o presenta más de 3 exacerbaciones anuales se debe considerar iniciar un tratamiento controlador.
- Segundo escalón: Iniciar un CI en baja dosis. También podrá iniciarse con un antileucotrieno, aunque estos son un poco menos efectivos. Considerar en

pacientes con sibilancias relacionadas a cuadros virales 3 o más cuadros anuales y en sibilantes API + y 3 o más exacerbaciones anuales o con síntomas frecuentes.

- Tercer escalón: duplicar la dosis del CI, o agregar un antileucotrieno al CI en baja dosis. Los broncodilatadores de acción prolongada no están aprobados en menores de 4 años.
- Cuarto escalón: si esta con un CI en dosis moderadas se podrá agregar el antileucotrieno y si esta con baja dosis de un CI + el antileucotrieno se podrá duplicar la dosis del CI. Considere derivar al especialista.

Ante la falta de respuesta al tratamiento se insiste en evaluar técnica inhalatoria, cumplimiento del tratamiento y descartar diagnósticos diferenciales. Además, se debe identificar todos los rasgos tratables: socioambientales, patologías concurrentes, inflamación eosinofílica, respuesta a broncodilatadores y la infección crónica.

Tabla 9. Dosis Equipotentes de CI para niños (adaptado GINA 2012)

| Medicamento | Dosis baja diaria | Dosis media diaria | Dosis alta diaria |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Fluticasona | 100-200 mcg | >200-500 mcg | >500 mcg |
| Budesonida | 100-200 mcg | >200-400 mcg | >400 mcg |
| Beclometasona DP | 100-200 mcg | >200-400 mcg | >400 mcg |
| Ciclesonide | 80-160 mcg | >160-320 mcg | >320 mcg |
| Mometasona | 100 mcg | >200 mcg | >400 mcg |

Figura 2. Tratamiento escalonado del Asma (adaptado GINA 2023)

| | ESCALÓN 1 | ESCALÓN 2 | ESCALÓN 3 | ESCALÓN 4 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| OPCIÓN PREFERIDA DE TRATAMIENTO | | Dosis baja de CI (ver tabla con rango de dosis de CI para preescolares) | Duplicar dosis de CI | DERIVAR A ESPECIALISTA |
| Otras opciones de tratamiento controlador (indicación limitada menor evidencia de eficacia o seguridad) | Evaluar cursos cortos de CI al inicio de cuadro viral respiratorio | Antileucotrienos diarios o cursos cortos de CI al inicio de cuadro viral respiratorio | Bajas dosis de CI + antileucotrieno CONSIDERAR DERIVAR A ESPECIALISTA | Agregar antileucotrieno a dosis intermedia de CI |
| Tratamiento de rescate | SABA a demanda | | | |
| CONSIDERAR ESTE ESCALÓN PARA NIÑOS CON: | Sibilancias virales poco frecuentes con poco o sin síntomas intercrisis | Patrón de síntomas no sugestivos de asma Episodios poco frecuentes de sibilancias que resuelven con SABA (> 3 por año) Prueba terapéutica por 3 meses Patrón sugestivo de asma síntomas mal controlados o exacerbaciones > 3 año | Asma mal controlada con baja dosis de CI | Asma mal controlada con dosis intermedias de CI |
| | | | Antes de subir de escalón descartar diagnósticos alternativos, controlar técnica inhalatoria, evaluar cumplimiento y control ambiental. | |

En los últimos años se ha puesto atención al rol que cumplen las infecciones crónicas tanto bacterianas como virales en las sibilancias de preescolares. Un estudio realizado en pacientes sibilantes severos demostró que un alto porcentaje de estos pacientes presentaron BAL con cultivos bacterianos +. La relación entre la infección y las sibilancias no está clara. Una hipótesis es que la infección es la causa

de las sibilancias, otra es que la inmunosupresión tópica lleva a la infección crónica y a las sibilancias. Faltan más trabajos para evaluar el rol de la infección y la respuesta a antibióticos.

Se han publicado varios trabajos evaluando la efectividad de la azitromicina en preescolares sibilantes recurrentes con resultados contradictorios.^{32,33} Su administración indiscriminada en pacientes con síntomas triviales podría llevar a un aumento de la resistencia bacteriana en la comunidad en forma dramática. Podría cumplir un rol en el paciente que esté cursando una crisis grave que requiera corticoides endovenosos y oxígeno.³⁴ No está claro si el efecto de la azitromicina es inmunomoduladora o antibacteriana. Se requiere de más estudios para definir su rol.

La inmunoterapia consiste en la administración, por vía subcutánea o sublingual, de una alta dosis de un alérgeno específico identificado como causante de la enfermedad alérgica con el fin de desensibilizar al paciente y que en contactos posteriores con el alérgeno no se presenten los síntomas clínicos por mecanismos de tolerancia. Se debe disponer de extractos estandarizados y de buena calidad. No es recomendable su uso en menores de 5 años³⁵, reservando su indicación al servicio de alergia. Podría cumplir un rol en el tratamiento de niños mayores de 5 años con asma leve a moderado sensible a unos pocos alérgenos identificables y mayormente en aquellos con rinitis alérgica asociada. El tiempo de tratamiento por lo general es de entre 3 y 5 años. A la fecha no está incluida en ninguna de las guías internacionales dentro del tratamiento escalonado para este grupo etario.

Referencias

1. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:1985-97.
2. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal SL, Bakel SA, Parkin BC, et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(6):20154496.
3. 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(3):519-25.
4. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1403-6.
5. Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):152-6.
6. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin Trials.* 2004;25(3):286-310.

7. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, Le Souef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001;108:E48.
8. Van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:971-9.
9. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:233-42.
10. Simons FE, Villa JR, Lee BE, Tepper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr*. 2001;138:694-8.
11. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Paediatr Pulmonol*. 2003;36:391-8.
12. Murray Cs, Custovic A, Lowe LA, Aldington S, Williams M, Beasley R, et al. Effect of addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate on specific airway resistance in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):415-21.
13. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):840-9.

14. Agertof L, Pedersen S. Effect of long treatment with inhaled corticoids on growth and pulmonary function in children. *Resp Med.* 1994;88:373-81.
15. Childhood Asthma Management Program Research Group. Szeffler S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson NF, Bender B, Cherniac R, et al. Long-term effects of budesonide and nedocromil in children with asthma. *N Eng J Med.* 2000;343:1054-63.
16. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet.* 2006;368(9537):754-62.
17. Qaqundah PY, Sugerman RW, Ceruti E, Maspero JF, Kleha JF, Scott CA, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in pre-school-age children with asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2006;149(5):663-70.e1.
18. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Use of Beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):650-7.
19. Guilbert TW, Mauger DT, Allen BD, Zeiger RS, Lemanske RF, Szeffler SJ, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):957.

20. Iles R, Williams RW, Deeb A, Ross-Russell R, Acerin CL. A longitudinal assessment of the effect of inhaled fluticasone propionate therapy on adrenal function and growth in young children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(4):354-9.
21. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Evid Based Child Health.* 2014;9(4):829-930.
22. Volovitz B, Malik H, Varsano I. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:457-61.
23. Sim D. Adrenal suppression for high dose inhaled fluticasone in children with asthma. *Eur Resp J.* 2003;21(4):633-6.
24. Bacharrier L, Raissy H, Kelly W. Long term Effect of budesonide on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in children with mild to moderate asthma. *Pediatrics.* 2004;113:1693-9.
25. Lødrup Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med.* 2005;99:1393-402.
26. Griffiths AL, Sim D, Strauss B, Rodda C, Armstrong D, Freezer M. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2004;31:116-21.

27. Hussein HR, Gupta A, Broughton S, Ruiz G, Brathwaite N, Bossley CL. A meta-analysis of montelukast for recurrent wheeze in preschool children. *Eur J Pediatr.* 2017;176(7):963-9.
28. Schumok G, Lee T, Joo M, Valuck R, Stayner L, Gibbons R. Association between leukotriene-modifying agents and suicide: what is the evidence? *Drug Saf.* 2011;34(7):533-44.
29. Bernard B, Ducharme F. Neuropsychiatric adverse reactions in children initiated on montelukast in real life practice. *Eur Respir J.* 2017;50(2):PII 1700148.
30. Aldea Perona A, Garcia-Sáiz M, Sanz Álvarez F. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase®. *Drug Saf.* 2016;39(1):69-78.
31. Kemp J, Armstrong L, Wan Y, Kumar Thygarajan Alagappan V, Ohlssen D, Pascoe S. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(1):71-8.
32. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, Vinding RK, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;1:19-26.
33. Bacharier LB, Guilbert TW, Mager DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:2034-44.

34. Mandhane PJ, Paredes Zambrano de Silbernagel PPZ, Aung YN, Williamson J, Lee BE, Spier S, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: a placebo- controlled randomized trial. *PLoS One*. 2017;12:e0182411.
35. Martínez P, Corral V, Lozano P, Jimenez Romero T, Ponce Gonzalez J, Sueño Lucas I, et al. Recomendaciones para el manejo de la inmunoterapia Servicio Andaluz de Salud [Consulta: 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2021/RecomendInmunoterapia.pdf

Terapia inhalada (aerosolterapia)

La terapia inhalada sigue siendo la opción de primera línea en el tratamiento de los pacientes con asma, tanto para el tratamiento de rescate como de mantenimiento. Esta terapia permite lograr con bajas dosis de fármaco en las vías aéreas, mayor concentración de droga disponible, mayor eficacia y/o rapidez de acción y, además, una reducción de los efectos adversos comparada con la terapia sistémica. A pesar de esto, se estima que más de la mitad de los pacientes no tienen una técnica adecuada o cometen algún tipo de error en la técnica. Situación que repercute negativamente en obtener un tratamiento exitoso ¹.

Son diversos y complejos los mecanismos que se ponen en juego en la terapia inhalada. Tanto las características físicas, aerodinámicas y farmacológicas del principio activo, como las propias de la llamada “masa respirable “(tamaño, peso, carga electrostática e higrofilia) juegan un rol importante.²

En los lactantes y niños pequeños la administración de aerosoles es mucho más dificultosa y compleja por varios motivos ³

1. Existe una tendencia a la “centralización” del depósito de aerosoles debido a la estrechez de la vía aérea por la edad.
2. El patrón respiratorio a edades más tempranas que fisiológicamente se asocia a una frecuencia respiratoria más alta (con o sin dificultad respiratoria), la mayor presencia de secreciones, el aumento de la resistencia de la vía aérea superior que en el lactante es predominantemente nasal,

contribuyen a generar un flujo turbulento, que favorecen la impactación de partículas en la vía aérea proximal disminuyendo su depósito distal y periférico.

3. Realizar aerosolterapia durante el llanto no es beneficioso. Durante muchos años se creyó que la hiperventilación que genera el llanto favorecía la inhalación de aerosol. Se ha comprobado todo lo contrario: hay evidencia que incluso es perjudicial, ya que aumenta la deglución de aerosol y por lo tanto los efectos adversos. Tampoco se aconseja la administración durante el sueño.
4. El dispositivo entre el aerosol y el paciente debe tener características propias para un correcto tratamiento. Las mismas se encuentran estandarizadas e incluyen, entre otras: el tamaño del dispositivo acorde a la edad del paciente (este determina la masa respirable de aerosol administrada) y el grado de hermeticidad de la máscara facial.

Dispositivos

La prescripción de terapia inhalada en niños menores de seis años básicamente consiste en aerosolterapia a través de inhaladores de dosis medida (IDM). Estos deben ser siempre administrados con un intermediario: dispositivo entre el paciente y el aerosol que se adapte a las características aerodinámicas de las partículas y aseguren una correcta inhalación. (Tabla 10) Se han realizado varios estudios de cámara gamma (que midieron el grado de depósito pulmonar de droga) y de costo

efectividad que permitieron evaluar cuál era el mejor método de inhalación.⁴ Otros estudios han evaluado la eficacia del salbutamol realizado con diferentes dispositivos como terapia de rescate tanto en crisis asmáticas como en bronquiolitis, con resultados dispares. En todos los casos, han demostrado ser más eficaces que la nebulización y, aunque pueda existir algún grado de deglución del salbutamol, son una alternativa útil y económica. Como lo recomiendan todas las guías en pacientes con diagnóstico de asma, para realizar aerosolterapia con esteroides inhalados, debe utilizarse aerocámara valvulada sin excepción ya que han demostrado mayor eficacia, respuesta terapéutica a mediano y largo plazo y menos efectos adversos.^{5,6}

Intermediarios

De acuerdo con lo expresado anteriormente, la aerosolterapia en niños menores de 6 años requiere de la utilización de intermediarios que no requieran la coordinación y aseguren una correcta inhalación del aerosol, lo que redundará en un franco y rápido beneficio terapéutico para el paciente, reduciendo notablemente los efectos adversos. Estos dispositivos se interponen entre el aerosol y la vía aérea del paciente, mejorando la sincronización que se requiere desde el momento del disparo y su llegada a la cavidad orofacial para ser inhalado secuencialmente en una cada respiración. Desde los inicios de la aerosolterapia en pediatría, se han diseñado y utilizado un gran número de dispositivos. Los más utilizados son los espaciadores y aerocámaras valvuladas.^{7,8}

En este apartado no mencionaremos los nebulizadores, ya que, para el tratamiento del asma en preescolares, no se debe indicar medicación nebulizada debido a su escasa llegada a la vía aérea inferior, grado mayor de deglución de partículas y baja eficacia terapéutica. En el caso de crisis asmáticas graves, el método de nebulización continua con nebulizadores jet de alto flujo se utiliza bajo monitoreo en las unidades de terapia intensiva.⁹⁻¹¹

Espaciador: Tanto para niños mayores como para adultos se utilizan espaciadores plásticos de boquilla. Para pacientes menores de 6 años, existen dispositivos con una máscara adosada a la boquilla para que el paciente inhale el producto en series repetidas de respiraciones con la boca abierta. Estos dispositivos no aseguran una buena adherencia de la máscara al rostro y no poseen un sistema valvulado cerrado que permita su correcta inhalación. Son menos efectivos ya que gran parte del aerosol se deposita en faringe e incluso tiene un alto índice de deglución. Además, requiere de la coordinación exacta de inhalar en una sola maniobra ya que la efectividad en la re-inhalación es muy baja. En el caso del uso para administrar salbutamol como terapia de rescate, puede llegar a ser de utilidad, y es más efectiva que la nebulización, sobre todo cuando no se tiene acceso a aerocámaras valvuladas. Es importante remarcar que **nunca** debe realizarse el aerosol directamente en la cavidad oral.¹²⁻¹⁴

Aerocámaras: La incorporación de aerocámaras valvuladas para la administración de aerosoles ha sido crucial en los últimos 30 años, y han permitido realizar una terapia efectiva y segura. Cuanto más pequeño es el niño, más importante es que

se trate con este tipo de aerocámaras por su poca colaboración. Tanto los componentes de las aerocámaras valvuladas como la calidad del material del cual están confeccionadas, deben cumplir con los estándares establecidos y validados en varios estudios de costo, calidad y efectividad. Es importante que la máscara de la aerocámara tenga un tamaño acorde a la edad del paciente y que sea de material siliconado, lo que asegure una buena adherencia que cubra la boca y la nariz. Esto además de evitar el escape de aerosol por su cierre hermético, genera un efecto de vacío que facilita el flujo de las partículas inhaladas hacia las vías aéreas inferiores. La válvula espiratoria permite una respiración más fisiológica por boca y nariz, lo cual favorece la colaboración del paciente. La movilidad que genera el ciclo respiratorio de la válvula adosada al cilindro del dispositivo facilita el adecuado conteo de las inspiraciones que realiza el paciente. El cuerpo de la aerocámara o cilindro debe estar compuesto por un material plástico que permita por efecto antielectrostático disminuir al máximo el depósito y acumulación de aerosol en sus paredes. (Tabla 11).¹⁵

Finalmente, el mecanismo de acción de la válvula inspiratoria que transmite el aerosol desde el cilindro a la máscara siliconada debe ser unidireccional y selectivo, para que asegure el corte luego del ciclo respiratorio y a su vez la inhalación del aerosol en respiraciones repetidas.¹⁶ Existen aerocámaras que no cumplen con los requerimientos de calidad recomendados; que poseen válvulas genéricas, rígidas, no selectivas que finalmente se comportan como un espaciador. Poder contar con una aerocámara de efectividad comprobada, valvulada, de material y tamaños

adecuados, tiene un costo económico que puede ser un impedimento a la hora de realizar el tratamiento en los pacientes. A pesar de ello, la calidad y durabilidad de estas aerocámaras terminan justificando su prescripción por parte del profesional. Esto conlleva a una mayor eficacia del tratamiento con menores efectos adversos.^{17,18}

Tópicos en técnica inhalatoria ¹⁹⁻²⁰

- 1) En menores de 6 años se recomienda que el paciente erguido (en posición sentada o de pie) realice un promedio de 4 a 5 respiraciones o diez segundos por dosis de aerosol. El paciente no debe contar ni soplar. Se puede indicar que repita la mímica de los padres respirando con la boca abierta.
- 2) El aerosol debe ponerse con el tanque de posición vertical, con el canister hacia arriba y su válvula hacia abajo, coaptando adecuadamente al extremo de la aerocámara. Siempre se debe agitar el aerosol inmediatamente antes de realizarlo al menos 20 veces para su correcta activación. Maniobra que debe repetirse antes de hacer cada dosis.
- 3) En el caso de utilización del salbutamol como terapia de rescate se recomienda un intervalo de 15 a 20 segundos en cada serie. Y estas a su vez, podrán ser repetidas cada 20 minutos en la primera hora.
- 4) En el caso de inhalación de esteroides tomar el tiempo de un minuto entre cada dosis (para asegurar un mayor depósito final de la droga)

Conclusiones

La aerosolterapia es un pilar fundamental en el tratamiento del asma. Deben utilizarlo adecuadamente los padres y cuidadores de los pacientes y los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento. La revisión de la técnica inhalatoria es necesaria para que los padres y pacientes mantengan la idoneidad en el tratamiento y debe realizarse con responsabilidad. Es notable la mejoría que se observa en los niños que muestran adherencia al tratamiento y una adecuada técnica inhalatoria tanto en los cuadros agudos de asma como en el tratamiento de mantenimiento. Optimiza los recursos de salud, reduce el número de consultas en la urgencia, y los días en internación en crisis moderadas a graves. Deben aprovecharse como ventana de oportunidad las crisis e internaciones para evaluar la técnica inhalatoria como así e tipo y estado de la aerocámara.^{14,21,22}

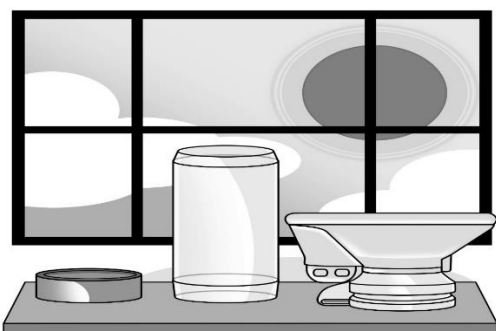
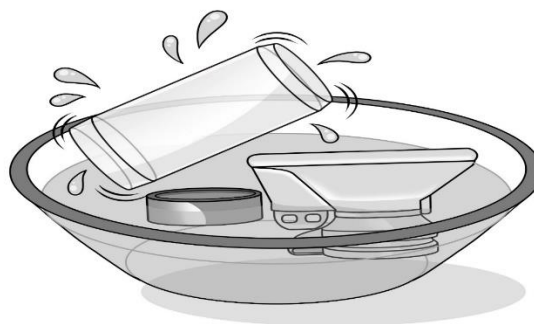
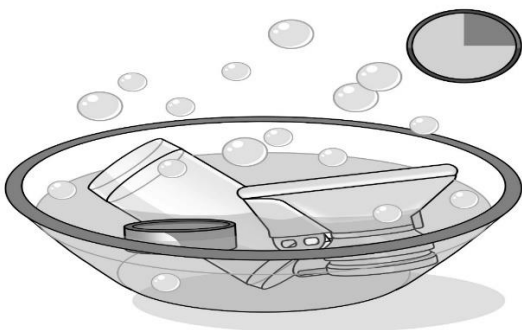
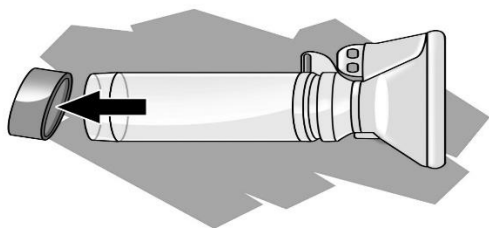
Tabla 10. Uso de dispositivos para administrar aerosolterapia según edad

| Edad | Dispositivo recomendado |
|-----------------|----------------------------------------|
| Menor de 4 años | pMDI+ Aerocámara con válvula y máscara |
| 4 a 6 años | pMDI+ Aerocámara con válvula y pico |

Tabla 11. Instrucciones para la limpieza de dispositivos de Inhalación ^{23,24}

- 1- Retirar la pieza posterior y separar la pieza anterior en las aerocámaras
- 2- Sumergir las piezas durante 15 minutos en una solución suave de detergente líquido para vajilla y agua tibia. Agitar con suavidad
- 3- Sacudir las piezas para eliminar el exceso de agua y dejar secar al aire en posición vertical. Rearmar sólo cuando estén las partes secas.
- 4- Se recomienda repetir el proceso cada 7 a 10 días o limpiarse con un paño suave en el caso que se vuelva a acumular medicación antes de los 7 días.

LIMPIEZA DE AEROCAMARAS



Referencia

1. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care*. 2008;53:699-723.
2. Everard ML. Inhalation therapy for infants. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55:869-78
3. Amirav I, Newhouse MT. Deposition of small particles in the developing lung. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13:73-8.
4. Bennett WD, Xie M, Zeman K, Hurd H, Donaldson S. Heterogeneity of particle deposition by pixel analysis of 2D gamma scintigraphy images. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28:211–218.
5. Kofman C, Teper A, Vidaurreta S, Köhler MT. Respuesta broncodilatadora del salbutamol administrado como aerosol presurizado mediante aerocámaras con válvulas o espaciadores no valvulados. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104:196-202.
6. Nikander K, Nicholls C, Denyer J, Pritchard J. The evolution of spacers and valved holding chambers. *J Aerosol Med*. 2014; 27 Supl 1:S4-23.
7. Berlinski A, von Hollen D, Hatley RHM, Hardaker LEA, Nikander K. Drug Delivery in Asthmatic Children Following Coordinated and Uncoordinated Inhalation Maneuvers: A Randomized Crossover Trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(3):182-9.
8. O'Callaghan C, Barry P. Spacer devices in the treatment of asthma. *BMJ*. 1997;314:1061-2.

9. Niven RW, Haver K, Brian JD. Output characteristics of jet nebulisers containing solutions vs. suspensions of steroids for inhalation therapy. *Pharm Res.* 1991;8:168.
10. Dahlbäck M. Behavior of nebulizing solutions and suspensions. *J Aerosol Med.* 1994;7(Suppl 1):S13-8.
11. Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:301-9.
12. Asmus MJ, Liang J, Coowanitwong I, Vafadari R, Hochhaus G. In vitro deposition of fluticasone aerosol from a metered-dose inhaler with and without two common valved holding chambers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:204-8.
13. Stephen D, Vatsa M, Lodha R, Kabra SK. A randomized controlled trial of 2 inhalation methods when using a pressurized metered dose inhaler with a valved holding chamber. *Respir Care.* 2015;60:1743-8.
14. Kofman C, Teper A. Usefulness of Non valved Spacers for Administration of Inhaled Steroids in Young Children with Recurrent Wheezing and Risk Factors for Asthma. *Can Respir J.* 2018;2018:3095647.
15. Janssens HM, Tiddens HA. Facemasks and aerosol delivery by metered dose inhaler-valved holding chamber in young children: a tight seal makes the difference. *J Aerosol Med.* 2007;20 Suppl 1:S59-63.

16. Kamin W, Frank M, Kattenbeck S, Moroni-Zentgraf P, Wachtel H, Zielen S. A Handling study to assess use of the Respimat® Soft Mist™ inhaler in children under 5 Years old. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015;28:372-81.
17. Dolovich M. Rationale for spacer use in children. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997;16:S184-5.
18. Newman SP, Newhouse MT. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J Aerosol Med.* 1996;9:55-70.
19. DiBlasi RM. Clinical Controversies in Aerosol Therapy for Infants and Children. *Respir Care.* 2015;60(6):894-914.
20. Ari A, Restrepo RD. Aerosol Delivery Device Selection for Spontaneously Breathing Patients:2012. *Respir Care.* 2012;57(4):613-26.
21. Schultz A, Le Souëf TJ, Venter A, Zhang G, Devadason SG, Le Souëf PN. Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children. *Pediatrics.* 2010;126(6):e1493-8.
22. Stephen D, Vatsa M, Lodha R, Kabra SK. A Randomized Controlled Trial of 2 Inhalation Methods When Using a Pressurized Metered Dose Inhaler with Valved Holding Chamber. *Respir Care.* 2015;60(12):1743-8.
23. Wildhaber JH, Janssens HM, Piérart F, Doré ND, Le Souëf PN. High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:389-93.

24. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souëf PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J.* 1999;13:673-8.

Educación

Al igual que en tantas otras enfermedades crónicas, la educación es una herramienta fundamental que debe ser prioridad en el seguimiento y tratamiento de los pacientes prescolares con asma. Hay estudios que muestran que más de la mitad de los pacientes no han sido educados o recomendados por los agentes de salud que los atienden.¹ La información que se brinde a los padres e incluso a los niños, debe ser adecuada y personalizada a cada familia, nivel educativo y situación sociocultural. Se recomienda dar esta información en las primeras consultas explicando qué es el asma y la importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. Esto incluye el uso de material gráfico incluso audiovisual y pautas de acción por escrito.² Son muchos los trabajos que muestran que bajo estas condiciones la adherencia al tratamiento es mayor. Deben jerarquizarse los síntomas, relacionarlos a los antecedentes del paciente y antecedentes familiares, marcar la importancia de descartar otras patologías y arribar a una confirmación diagnóstica.^{3,4}

Se recomienda ofrecer en cada consulta la posibilidad de evacuar todas sus dudas y revisar cada indicación o información propiciada para lograr en el tiempo una adecuada adherencia.

Recomendaciones para padres y cuidadores

Recomendamos fuertemente la utilización de aerocámaras valvuladas en pacientes menores de 6 años con diagnóstico de asma, tanto para el tratamiento de rescate como el de mantenimiento. Esto permitirá evaluar la respuesta broncodilatadora y/o iniciar un tratamiento con esteroides inhalados con el objetivo de obtener la mayor eficacia del fármaco y disminuir efectos secundarios o indeseables.⁵

Educación durante el tratamiento y seguimiento

Las guías sugieren un compromiso activo por parte de padres y cuidadores en todo el proceso desde el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con asma. Con el término cuidadores incluimos a todo adulto que asista al niño en el hogar, ámbito escolar o fuera de él (clubes, colonias o lugares de recreación o esparcimiento). Los mismos deben estar entrenados en reconocer los signos/síntomas de desmejoría, empeoramiento o pérdida de control de la enfermedad.^{6,7}

Se describen a continuación recomendaciones útiles para brindar a los padres por escrito.⁸

Signos y síntomas de pérdida/falta de control

- Ataque de tos seca, irritativa
- Tos o sibilancias asociadas a la risa, llanto, ejercicio.
- Tos nocturna o con ahogos.

- Aparición de episodios de sibilancias o tos asociados a síntomas de rinitis alérgica, resfríos o infecciones virales.
- Utilización de rescate con broncodilatadores más de dos veces por mes.

Puntos clave en la educación del niño con asma⁹

- **Asma.**
 - Concepto de asma como enfermedad crónica y variable en el tiempo como en la intensidad de los síntomas
 - Reconocimiento de síntomas en crisis e intercrisis
 - Conceptos de broncoespasmo e inflamación.
- **Medidas ambientales.**
 - Erradicar el tabaquismo familiar.
 - Identificar factores desencadenantes: medioambientales, alérgenos, virus, ejercicio etc.
 - Aplicar medidas de evitación.
- **Tratamientos.**
 - Broncodilatadores (tratamiento de rescate)
 - Antiinflamatorios (tratamiento de mantenimiento/controlador)
 - Efectos secundarios
 - Crisis (reconocimiento y plan de acción)
- **Terapia inhalada.**
 - Fundamento e importancia de esta

- Control y repaso de la técnica inhalatoria
 - Mantenimiento, higiene y conservación de los dispositivos
 - Errores de técnica
 - Olvidos / abandonos frecuentes
-
- **Estilo de vida.**
 - Escolaridad, controles de salud, vacunación
 - Práctica deportiva
 - Factores sociales, económicos y emocionales

Conclusión

En el enfoque global del niño preescolar con asma es muy importante la participación familiar y del pediatra de cabecera. Este es quien conoce los antecedentes personales y familiares del paciente, ha evaluado tanto los intervalos libres de síntomas, como las recurrencias e intervenciones terapéuticas. Debería evitarse la poli consulta tanto en los casos de crisis como interurrencias y ser evaluado por el pediatra. En cada consulta se deben repasar síntomas, medicación, forma de administración y evacuar las dudas al respecto. Renovar o actualizar el plan de acción en caso de ser necesario y recordar las medidas de evitación medio ambiental y de disparadores de crisis en las reagudizaciones. Insistimos en el rol predominante que tiene el tabaquismo en todas sus formas como causa de exacerbación y mal control del asma en los pacientes. También es importante la

alerta que debe generar el pediatra en pacientes que han concurrido por crisis asmáticas en varias oportunidades o se han ido de alta de una internación reciente y del año previo por asma agudo, como así también de indicar su derivación al especialista oportunamente para la confirmación de la enfermedad y el tratamiento adecuado según el caso. Como en toda enfermedad crónica infantil incluyendo el asma, debemos jerarquizar el impacto que tiene la situación socio cultural, el nivel de educación del paciente y su familia y la accesibilidad a los sistemas de salud.¹⁰

Referencias

1. Pattath P, Cornwell CR, Sircar K, Qin X. Assessing asthma self-management education among US children with current asthma, Asthma Call-back Survey (ACBS) 2015-2017. *J Asthma*. 2023;60(10):1918-25.
2. Harris KM, Kneale D, Lasserson T, McDonald V, Thomas J, Grigg J. School-based self-management educational interventions for asthma in children and adolescents: a systematic review. *J All Clin Immunol*. 2018;141(2 Suppl):AB207.
3. Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King MI, Johnson C, et al. National Surveillance of Asthma: United States, 2001–2021. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 3. 2012; (35):1-58.
4. Kelada L, Molloy C, Hibbert P, Wiles L, Gardner C, Klineberg E, et al. Child and caregiver experiences and perceptions of asthma self-management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):42.

5. Archibald MM, Caine V, Ali S, Hartling L, Scott SD. What is left unsaid: an interpretive description of the information needs of parents of children with asthma. *Res Nurs Health*. 2015;38(1):19-28.
6. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RCM, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157(11):785-95.
7. Espinoza LE, Espinoza LE, Wilson ML, Denton TE. Asthma Predictors Influence on Self-management Asthma Education Status. *Am J Health Behav*. 2018;42(5):74-84.
8. Simon AE, Akinbami LJ. Asthma Action Plan Receipt among Children with Asthma 2-17 Years of Age, United States, 2002-2013. *J Pediatr*. 2016;171:283-9.
9. Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, et al. GEMA 5.3. Spanish Guideline on the Management of Asthma. *Open Respir Arch*. 2023;5(4):100277.
10. Grant T, Croce E, Matsui EC. Asthma and the social determinants of health. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(1):5-11.

Control ambiental

Factores medioambientales y asma

Los factores medioambientales son muy variables y pueden impactar negativamente en la evolución del asma en los niños a cualquier edad, ya sea como factor asociado a su génesis como así también como desencadenante de síntomas o reagudizaciones de la enfermedad. El aumento progresivo de los niveles de contaminantes ambientales por el desarrollo industrial y el tráfico de vehículos de motor urbano ha afectado la calidad del aire y, en consecuencia, aumentado la gravedad y morbilidad de las enfermedades respiratorias en todo el mundo, entre ellas el asma. Los contaminantes ambientales actúan sobre el sistema inmunológico y respiratorio en desarrollo, lo que aumenta la posibilidad de efectos negativos sobre la maduración estructural y funcional del mismo. Pueden influir en el epigenoma, ocasionando cambios en los cromosomas que afectan la actividad y expresión de los genes, modificando el riesgo de enfermedades alérgicas. El estrés oxidativo en pacientes con enfermedades respiratorias puede inducir inflamación eosinofílica en las vías aéreas, aumentar la sensibilización alérgica atópica y aumentar la susceptibilidad a infecciones.¹ En pacientes con diagnóstico de asma, se ha estudiado y comprobado la importancia de estos fenómenos como causa de persistencia de la inflamación, de exacerbaciones o recaídas, y de falta de respuesta o respuesta parcial al tratamiento.

El cambio climático y los eventos atmosféricos potencian los efectos contaminantes de ciertas partículas y aeroalergenos en suspensión. Otros mecanismos involucrados estarían relacionados con la carga electrostática de las partículas en suspensión y cambios bruscos de temperatura. En estas situaciones climáticas abruptas pueden presentarse episodios agudos de asma, a pesar de un tratamiento adecuado y del grado de control de la enfermedad. Muchos de estos fenómenos no son evitables y pueden ser disparadores de crisis de asma en niños.²

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados son variados y complejos. Dentro de ellos los factores medioambientales, los aeroalergenos y contaminantes producen daño e injuria por distintos mecanismos: alteración de la función ciliar de las células epiteliales, aumento de la permeabilidad del epitelio de las vías respiratorias, cambios inflamatorios de distinto grado, modulación de la muerte y del ciclo de las células del epitelio respiratorio.³ Estas exposiciones adquieren relevancia cuando se producen en las etapas de mayor vulnerabilidad del niño como lo son la prenatal, postnatal y en la primera infancia. En general los pediatras carecen de capacitación en el reconocimiento clínico, manejo y prevención de las enfermedades relacionadas con el medioambiente. Esto incluiría realizar dentro del interrogatorio lo que se da en llamar una anamnesis ambiental, tomando conocimiento de aquellos factores que puedan generar enfermedad respiratoria en los lugares donde vive y concurre diariamente el niño ya sea en el hogar, como en la escuela o lugares donde realiza deportes u otras actividades recreativas.⁴ Algunos pueden ser causa de la persistencia de los mecanismos inflamatorios que retroalimentan la enfermedad y

otros actuar de forma puntual como causa de exacerbación en el paciente asmático. Incluso una guía anticipatoria de prevención sería recomendable realizar desde la primera consulta en el control neonatal. Recomendaciones de un ambiente saludable deberían reforzarse en familias de niños que han tenido infecciones respiratorias bajas.⁵

Algunos estudios epidemiológicos muestran cierta relación entre el aumento de la prevalencia de asma y la situación socioeconómica de la familia del niño, las características de la vivienda, condiciones de higiene y grado de hacinamiento. Todo esto desfavorece notablemente la presencia de un ambiente saludable.^{6,7}

Control ambiental en el hogar

Es indispensable un adecuado control medio ambiental en el hogar, lo que constituye un factor importante para el control del asma, ya que es el sitio donde el paciente pasa la mayor parte del tiempo. Donde influyen notablemente como describimos antes, factores socio económicos, el grado de hacinamiento y el compartir espacios comunes. Es en la habitación donde el niño duerme el lugar de mayor exposición en el tiempo a la mayoría de los factores desencadenantes. Además de los aeroalergenos (básicamente caspa animal y ácaros), los irritantes químicos aerosolizados, el efecto de la combustión de biomasa y sobre todo el tabaquismo, son la principal causa en la génesis del asma a edades tempranas como así también de exacerbaciones frecuentes a todas las edades.^{8,9}

Factores desencadenantes dentro del hogar

Tabaquismo: todos los profesionales de la salud debemos considerarlo como el primer paso en la evaluación de factores desencadenantes y cómo la única medida ambiental realmente prevenible. Se debe erradicar el tabaquismo en todas sus formas y todo contacto con fumadores. Niños y embarazadas deben estar en un ambiente libre de humo. No son eficaces medidas tales como fumar afuera, cambiar de ropa o lavarse la cara y las manos. Son conocidos los distintos mecanismos a través de los cuales el tabaquismo produce daño directa o indirectamente a través de cientos de sustancias químicas. Por lo cual sólo la erradicación por completo del tabaquismo evita el daño del llamado humo de tercera mano.¹⁰⁻¹²

Combustión de biomasa: ^{11,12} Calefacción a leña, kerosene, salamandra

Insecticidas de combustión (espirales) o en aerosol

Desodorantes y perfumes ambientales: sahumeros y otros humos perfumados

Estufas a gas sin salida al exterior

Químicos tóxicos: desinfectantes de limpieza (cloro, amoníaco), natatorios cubiertos

Epitelios de animales: caspa de gato y otros

Hongos: en zonas húmedas (en las paredes de las habitaciones)

Ácaros: peluches, colchas, frazadas, alfombras, cortinas, repisas

Referencias

1. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1504-15.
2. D'Amato G, Vitale C, De Martino A, Viegi G, Lanza M, Molino A, et al. Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10:39.
3. D'Amato M, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D Amato GD. News on climate change, air pollution, and allergic triggers of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(2):91-7.
4. United States Environmental Protection Agency. Air pollution: current and future challenges. 2021. [Consulta: 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.epa.gov/clean-air-act-overview/air-pollution-current-and-future-challenges>
5. Alcalá E, Brown P, Capitman JA, González M, Cisneros R. Cumulative Impact of Environmental Pollution and Population Vulnerability on Pediatric Asthma Hospitalizations: A Multilevel Analysis. *Int J Environ Res Salud Pública.* 2019;16(15):2683.
6. Ganesh B, Scally CP, Skopec L, Zhu J. The relationship between housing and asthma among school-aged children. Research report. Washington, DC: Urban Institute; 2017.

7. Welker K, Nabors L, Lang M, Bernstein J. Educational and home-environment asthma interventions for children in urban, low-income, minority families. *J Asthma*. 2018;55(12):1301-14.
8. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinands JM. et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2011;41(2 Suppl 1):S5-32.
9. Bryant-Stephens TC, Strane D, Robinson EK, Bhambhani S, Kenyon CC. Housing and asthma disparities. *J Alergia Clin Immunol*. 2021;148(5):1121-9.
10. Quinto KB, Kit BK, Lukács SL, Akinbami LJ. Environmental tobacco smoke exposure in children aged 3-19 years with and without asthma in the United States, 1999-2010. *NCHS Data Brief*. 2013;(126):1-8.
11. Winqvist A, Kirrane E, Klein M, Strickland M, Darrow LA, Sarnat SE, et al. Joint effects of ambient air pollutants on emergency department visits for pediatric asthma in Atlanta, 1998–2004. *Epidemiology*. 2014;25(5):666-73.
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. [Consulta: 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: www.ginasthma.org

Prevención Primaria

La prevención primaria¹⁻³ tiene como objetivo reducir la incidencia de la enfermedad a nivel de la población general o en individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad.

Su objetivo es detener la progresión en su etapa más temprana y se centra en los factores de riesgo antes de que aparezca la enfermedad. Estos ya se enumeraron en el capítulo 2. Una vez desarrollada la enfermedad se recurre a la prevención secundaria como fue expuesta en el capítulo previo.

En este apartado evaluaremos los niveles de evidencia de la bibliografía actual que podrían justificar estrategias para prevenir el desarrollo del asma aplicando intervenciones clínicas, modificaciones del medio ambiente y cambios en el estilo de vida entre otras.

Tabaquismo

Promover la cesación tabáquica, erradicar el tabaquismo pre y post natal y exposición al humo de segunda y tercera mano es probablemente una de las herramientas más efectivas en prevención primaria. A lo largo de todo este documento hemos desarrollado distintos aspectos en relación con este tema.

Dentro de las estrategias prenatales, la mujer embarazada tabaquista debe lograr la cesación del consumo de tabaco y en toda mujer embarazada evitar el tabaquismo pasivo y contacto con humo de tercera mano. En modelos de primates

no humanos se demostró que la nicotina atraviesa la placenta, aumenta los receptores nicotínicos de acetilcolina y altera el desarrollo pulmonar al aumentar la expresión de colágeno alrededor de las vías respiratorias. Se planteó la hipótesis de que esta alteración de la geometría de las vías respiratorias podría prevenirse con suplementos de vitamina C mediante el bloqueo de la formación de especies reactivas de oxígeno. Si bien hay algunos trabajos publicados al respecto, no existe consenso de aplicarlo a la población.

Por lo tanto, el objetivo de prevención primaria del asma más importante es dejar de fumar, y evitar otros efectos adversos del tabaquismo durante el embarazo, como la prematuridad y el bajo peso al nacer.

Hoy en día sabemos que no solo es importante evitar el tabaquismo intrauterino sino en cualquier etapa de la vida, principalmente en los primeros años. Debemos hacer énfasis en cada consulta sobre los beneficios de evitar todo tipo de tabaquismo (activo, pasivo y el contacto con humo de tercera mano).

Suplementos durante el embarazo

Múltiples publicaciones intentaron demostrar que se podría reducir la prevalencia de asma modificando la dieta materna durante el embarazo. Hace algunas décadas atrás se intentó evaluar una dieta hipoalérgica o sin lácteos en la mujer embarazada, pero se demostró que no tenía ningún impacto en la prevención primaria del asma. Las nuevas líneas de investigación evaluaron los suplementos de vitamina D, y de aceite de pescado.

La vitamina D tiene efectos beneficiosos sobre la inmunidad innata y adaptativa, y la vitamina D materna está involucrada en el desarrollo del sistema inmunológico fetal y la maduración pulmonar. Se han publicado varios estudios para confirmar si las altas dosis de ingesta de vitamina D durante el embarazo podrían disminuir la incidencia de sibilancias.

En el estudio COPSAC 2010 de Chawes y col.⁴, la ingesta de altas dosis de vitamina D no demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de sibilancias persistentes en los hijos hasta los 3 años. En el estudio VDAART del 2016^{5,6} se observó una incidencia menor de sibilancias recurrentes a los 3 años en hijos de madres con antecedentes de asma, eccema o rinitis alérgica que recibieron suplementación con vitamina D durante el embarazo. En un análisis posterior de la cohorte a los 6 años⁷ no notaron diferencias entre los dos grupos.

En Suecia, Bisgaard y col.⁸ evaluaron la suplementación prenatal con aceite de pescado a partir de la semana 24 de gestación, observando un 30,7 % de reducción del riesgo de sibilancias persistentes a los 5 años. Otro estudio⁹ demostró una menor incidencia de asma a los 18 años, en hijos de madres suplementadas durante el 3º trimestre de embarazo. Sin embargo, otras revisiones no encontraron resultados consistentes.

Es importante aclarar que ninguna guía actual está recomendando la modificación de la dieta materna durante el embarazo, ni la suplementación con vitamina D ni con aceite de pescado en forma masiva. En el futuro estas recomendaciones pueden modificarse según las líneas de investigación, ya que una nueva publicación

del estudio VDAART a los 15 años de seguimiento vuelve a plantear los beneficios de la suplementación con dosis altas de vitamina D.

La microbiota intestinal y el eje intestino-pulmón

Otras líneas de investigación se focalizaron en el impacto de la modificación de la microbiota en el período perinatal y durante la primera infancia. Su composición está fuertemente influenciada por el modo de nacimiento (parto vs cesárea), la genética e inmunidad del huésped, la dieta, las infecciones, los agentes antimicrobianos, la composición familiar y la exposición ambiental. Las condiciones de vida asociadas con una menor prevalencia de asma infantil se asocian con una mayor diversidad de la microbiota intestinal y se explica por un contacto más cercano con los animales, el suelo, la fibra dietética e ingesta de alimentos fermentados.

La hipótesis de la "higiene" postula que la disminución del contacto con los patógenos microbianos en una etapa temprana de la vida conduce a defectos de tolerancia inmunológica, lo que resulta en una mayor susceptibilidad a los trastornos atópicos. Las exposiciones en la vida temprana, la alimentación con fórmula vs lactancia materna, los medicamentos supresores del ácido gástrico o los antibióticos pueden modificar la microflora intestinal comensal, causando disbiosis y posterior redireccionamiento hacia un fenotipo T helper 2 proalérgico y proasmático.

Tipo de parto

Existen diferencias en la microbiota intestinal del recién nacido según el modo de parto. La prevalencia de asma es mayor en los niños nacidos por cesárea dado que no entran en contacto con la microflora vaginal. En la prevención primaria de asma, se debe fomentar el parto vaginal siempre que sea posible, y desaconsejar las cesáreas innecesarias.

Lactancia Materna

Los beneficios de la lactancia materna en la salud infantil son indiscutibles. Se ha demostrado que reducen los episodios de sibilancias en edades tempranas, sin embargo, no se evidenció que logre prevenir el desarrollo del asma.¹⁰

Independientemente de estos resultados, siempre se recomienda fomentarla, ya que son claros los múltiples beneficios que conlleva.

Intervenciones microbianas con prebióticos y probióticos

Se han estudiado los prebióticos y los probióticos en la prevención de enfermedades alérgicas, pero con resultados variables. La suplementación oral perinatal con varias cepas comensales podría tener resultados favorables para la dermatitis atópica, pero no encontraron que pueda prevenir el asma.¹¹

Aún se encuentran en curso varios estudios para dar respuesta a los interrogantes sobre su uso.

Antiácidos, antibióticos y paracetamol

Los medicamentos supresores de ácido disminuyen la digestión de las proteínas y pueden afectar el procesamiento de antígenos. Un estudio de cohorte¹² de casi 800 000 niños encontró asociaciones positivas entre el asma y el uso de bloqueadores de los receptores H2 y con los inhibidores de la bomba de protones en los primeros 6 meses de vida. En el mismo estudio, el uso de antibióticos en este periodo se asoció con un riesgo dos veces mayor de asma infantil. Se recomienda que los antibióticos y supresores de ácido se usen durante la infancia solo en situaciones de claro beneficio clínico.

También se evaluó el uso del paracetamol tanto en el embarazo como en la primera infancia y su asociación con el mayor desarrollo de asma. El uso del paracetamol en las infecciones respiratorias podría considerarse como un confundidor, ya que las infecciones respiratorias también tienen un impacto en la génesis del asma. Por lo tanto, tampoco hay una recomendación con un nivel de evidencia adecuado para desaconsejar su uso.

Se sugiere que estas medicaciones no tengan un uso indiscriminado.

Prevención de enfermedades respiratorias virales en la vida temprana

Las infecciones del tracto respiratorio (ITR) virales son la causa más común de sibilancias recurrentes en lactantes, y las sibilancias en el contexto de infecciones por rinovirus humano (RVH) y virus sincicial respiratorio (VSR) son fuertes predictores del desarrollo de asma en niños.

Hay dos estudios con anticuerpos monoclonales que buscaron identificar la relación entre la infección inicial por VSR y las sibilancias recurrentes. El estudio MAKI¹³ administró Palivizumab durante la temporada de VSR en prematuros de 33 a 35 semanas de edad gestacional, sin otras patologías asociadas. Si bien en los pacientes tratados se redujo el número de días con sibilancias en un 61 % durante el primer año de vida (incluso fuera de la temporada del VSR) a los 6 años no disminuyó el diagnóstico de asma confirmado por un médico. Similares resultados se encontraron con el motavizumab en lactantes nacidos a término, si bien disminuyeron las internaciones por VSR, no se redujo el diagnóstico médico de sibilancias en niños de 1 a 3 años.

Aún se estudia la mitigación del VSR para prevenir las sibilancias o el asma con múltiples estudios en curso. En el país ya se aprobó recientemente la vacuna para personas gestantes para su uso entre la semana 32 y 36. A futuro tendremos nuevos estudios y resultados.

Hay evidencias de que la infección por RVH¹⁴ en la vida temprana incrementaría la prevalencia del asma, pero por ahora no hay estrategias dirigidas exclusivamente para este virus.

Como alternativas para prevenir infecciones respiratorias, se estudiaron los agentes inmunoestimuladores, ya que podrían mejorar la respuesta inmunitaria innata y adaptativa a la infección al dirigirse al eje inmunitario intestino-pulmón. Entre ellos, el OM-85 BV (inmunomodulador de lisado bacteriano compuesto por 21 cepas liofilizadas de patógenos respiratorios comunes) es el más estudiado en la

prevención de ITR. Se cree que ejerce eficacia al inhibir la inflamación mediada por T helper 2 a través de la activación de las células dendríticas intestinales y la movilización de células T reguladoras hacia el pulmón. Un análisis Cochrane del 2006¹⁵ demostró una disminución de las ITR agudas en un 40 %. Posteriormente un metaanálisis¹⁶ confirma resultados similares.

Los datos que respaldan el uso de lisados bacterianos para la prevención del asma son variables y su indicación no es aún mandatoria. Algunos ensayos han demostrado que el OM 85 BV reduce la frecuencia y la duración de las sibilancias en niños con ITR recurrentes. En otro estudio¹⁷ los lactantes con alto riesgo de asma presentaron mayor tiempo hasta la primera infección grave de la vía aérea inferior y menor número de días con síntomas graves, pero no encontró diferencias en la frecuencia entre los dos grupos. El ensayo en curso ORBEX en fase II está evaluando la disminución de la probabilidad de sibilancias recurrentes administrado a niños de 6 a 18 meses de edad con riesgo de tener asma, que reciben OM 85 durante 2 años.

Terapias antiinflamatorias e inmunobiológicas

Actualmente se está estudiando la anulación de la respuesta inflamatoria a los virus respiratorios. Las propiedades antiinflamatorias de la azitromicina, se encuentra en evaluación para la prevención de las sibilancias recurrentes y el asma por sus efectos anti-neutrófilos y antibacterianos.

El estudio de Beigelman¹⁸ encontró que en los lactantes hospitalizados con bronquiolitis y tratados con 14 días de azitromicina disminuían los niveles de IL-8 en las vías respiratorias superiores y esto generaba una disminución de las sibilancias recurrentes. La azitromicina modificó el microbioma de las vías respiratorias superiores, con disminución de *Moraxella* en el grupo de tratamiento. Posteriormente este autor publica los resultados preliminares del estudio¹⁹ utilizando azitromicina para prevenir las sibilancias recurrentes después de una bronquiolitis grave por VRS afirmando que si bien se reduce los niveles de IL-8 en las vías respiratorias superiores, no reduce el riesgo de sibilancias recurrentes durante 2-4 años posteriores de seguimiento. Es por esto que esta indicación no es universal y su prescripción no debe ser irrestricta.

Alérgenos

Las primeras estrategias dirigidas a la prevención del asma partieron de la limitación de la “marcha atópica”. Estrategias de prevención del asma, incluyendo la evitación de alérgenos y la inmunoterapia con alérgenos, se han estudiado con éxito variable. La cohorte Childhood Origins of ASThma (COAST) informó la relación entre la exposición a alérgenos y el desarrollo de asma. Dada la asociación entre la sensibilización alérgica y el desarrollo de atopia y asma, se estudió la evitación de alérgenos como medio de prevención del asma, con resultados contradictorios. En el estudio de prevención de la Isla de Wright²⁰, los lactantes con alto riesgo de atopia se asignaron al azar a un grupo de intervención que incluía una exposición reducida

a alérgenos ingeridos e inhalados durante el desarrollo temprano. En comparación con los sujetos de control, en el grupo de prevención se redujeron significativamente la dermatitis atópica, el asma y la rinitis alérgica. Por el contrario, otros estudios de cohortes²¹ demostraron que la alta exposición a alérgenos (perros, gatos, cucarachas y ratones) en los primeros años de vida tenían tasas más bajas de asma más adelante en la vida, lo que sugiere que es poco probable que la evitación temprana de alérgenos en interiores sea una estrategia eficaz para reducir la prevalencia del asma, al menos entre los niños que viven en la ciudad.²²

Los datos actuales sugieren que la exposición a altos niveles de alérgenos y diversas bacterias ambientales en el primer año de vida entre los niños de alto riesgo que crecen en un entorno urbano se asocia con una menor probabilidad de sibilancias recurrentes y asma a las edades de 3 y 7 años. Los entornos agrícolas rurales ricos en microbios y aeroalérgenos también parecen proteger contra el asma, la rinitis alérgica (RA) y la sensibilización atópica.

Estudios recientes confirman que la relación entre la exposición a alérgenos y el desarrollo de asma es compleja. Se han estudiado las interacciones entre los genes y el ambiente. Como ejemplo, aquellos con una variante de alto riesgo en el locus del cromosoma 17q21 pueden beneficiarse de una exposición temprana al alérgeno de gato, más que con otros genotipos.²³ En el futuro, la posibilidad de conocer más las características genéticas de cada individuo nos permitirá hacer recomendaciones particulares a cada caso en relación con la exposición medioambiental.

Corticosteroides inhalados (CI) como prevención primaria

En una extensión del estudio Prevención del asma temprana en niños²⁴, los niños de 2 a 3 años con un API positivo fueron tratados con fluticasona inhalada durante 2 años y se evaluaron durante 1 año después. Durante el período de tratamiento, la intervención aumentó los días libres de episodios y redujo las exacerbaciones. Sin embargo, después de la interrupción de la terapia, no se encontró evidencia que indicara que el tratamiento mejorará la función pulmonar o modificará el desarrollo del asma. Este estudio, y otros que evaluaron el uso de CI en niños en riesgo, no respaldaron el uso de CI para modificar el curso de la enfermedad.

Omalizumab

También se está estudiando el omalizumab como inmunomodulador en la prevención del asma. Actúa uniéndose se une a la IgE, inhibe la interacción con el receptor de IgE de alta afinidad y disminuye su expresión en mastocitos, basófilos, y células dendríticas. Puede inhibir el desarrollo de atopia, atacar múltiples alérgenos simultáneamente y mitigar el impacto de las infecciones virales en la patogénesis del asma. El estudio PARK²⁵ está en marcha para determinar si la administración de 2 años de omalizumab en niños predispuestos en edad preescolar pueda prevenir el desarrollo de asma. Actualmente no hay indicación de su uso para este grupo etario, pero sabemos que es posible que en los próximos años haya cambios en cuanto las indicaciones en pacientes menores.

Obesidad

La obesidad materna durante el embarazo puede estar asociada al incremento del riesgo de asma en la infancia según el metaanálisis²⁶ del Dr. Forno del 2014. Sin embargo, no se recomienda un descenso de peso no controlado durante esta etapa. Con respecto a la obesidad en la infancia, en un metaanálisis 18 estudios²⁷ evaluando a un total 73252 niños se encontró que el sobrepeso o la obesidad eran un factor de riesgo para el asma infantil y sibilancias, particularmente en las niñas. Dado que existe una relación entre la obesidad y el asma es recomendable que en los preescolares se fomente y se recomiende una dieta saludable, evitando el sobrepeso y obesidad en este grupo etario.

Conclusión

Dado el aumento de la prevalencia del asma debemos identificar los factores de riesgo modificables para promover la prevención primaria de la enfermedad. Como medida principal, evitar todo tipo de tabaquismo, ya que es la medida que tiene más evidencia científica de beneficios y es factible de aplicar. Por otro lado, la modificación de la dieta materna con cantidades apropiadas de vitamina D o aceite de pescado podrían prevenir sibilancias recurrentes, pero no el asma, por lo que ninguna guía recomienda usarlo ampliamente. La exposición temprana a un entorno microbiano (parto vaginal, lactancia materna, contacto con animales) probablemente sea protectora, con una ventana de oportunidad crítica en la primera infancia. La prevención de las infecciones virales del tracto respiratorio con vacunas,

anticuerpos monoclonales o agentes inmunoestimuladores podrían desempeñar un papel en la mejora de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa a la infección al dirigirse al eje inmunitario intestino-pulmón. Los ensayos en curso y los estudios longitudinales de cohortes de nacimiento podrían identificar estrategias de protección adicionales, dado que el asma es claramente multifactorial.

Referencias

1. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet*. 2020;396(10254):854-66.
2. Polk BI, Bacharier LB. Potential Strategies and Targets for the Prevention of Pediatric Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39:151-62.
3. Maciag MC, Phipatanakul W. Asthma CHEST Reviews Prevention of Asthma Targets for Intervention. *CHEST*. 2020;158(3):913-22.
4. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:353-61.
5. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al. Effect of Prenatal Supplementation with Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:362-70.
6. Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, Carey VJ, O'Connor G, Sandel M, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and

- subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1423-9.e1425.
7. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT, et al. Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. *N Engl J Med.* 2020;382:525-33.
 8. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med.* 2016;375:2530-9.
 9. Hansen S, Strøm M, Maslova E, Dahl R, Hoffmann HJ, Rytter D, et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:104-11.e4.
 10. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ.* 2007;335(7624):815.
 11. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6471.

12. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. *JAMA Pediatr.* 2018;172(6):e180315.
13. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1791-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2016;374(24):2406.
14. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):667-72.
15. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004974.
16. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018;54:198-209.
17. Sly PD, Galbraith S, Islam Z, Holt B, Troy N, Holt PG. Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM-85. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):870-2.e11.
18. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper

- airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1171-8.e1.
19. Srinivasan M, Bacharier LB, Goss CW, Zhou Y, Boomer J, Bram S, et al. The azithromycin to prevent wheezing following severe RSV bronchiolitis-II clinical trial: Rationale, study design, methods, and characteristics of study population. *Contemp Clin Trials Commun.* 2021;22:100798.
20. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):307-13.
21. Bacharier LB, Beigelman A, Calatroni A, Jackson DJ, Gergen PJ, O'Connor GT, et al. NIAID sponsored Inner-City Asthma Consortium. Longitudinal Phenotypes of Respiratory Health in a High-Risk Urban Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(1):71-82.
22. O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ, et al. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1468-75.
23. Stokholm J, Chawes BL, Vissing N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cat exposure in early life decreases asthma risk from the 17q21 high-risk variant. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1598-606.
24. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1985-97.

25. Phipatanakul W, Mauger DT, Guilbert TW, Bacharier LB, Durrani S, Jackson DJ, et al. PARK Study Team. Preventing asthma in high risk kids (PARK) with omalizumab: Design, rationale, methods, lessons learned and adaptation. *Contemp Clin Trials*. 2021;100:106228.
26. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134(2):e535-46.
27. Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes*. 2019;14(9):e12532.

CRISIS ASMÁTICA

Introducción: A pesar de los avances en el manejo del Asma en pediatría, las crisis asmáticas o exacerbaciones en los niños en edad preescolar siguen siendo un problema importante causando morbilidad y mortalidad significativas. La concurrencia a guardias, salas de emergencias y las hospitalizaciones representan la mayor proporción de los gastos económicos relacionados con el Asma, por lo tanto, la prevención de las exacerbaciones se convierte en uno de los objetivos principales en el tratamiento de estos pacientes. Un estudio realizado en los Países Bajos de *Engelkes M, et al.* sobre la incidencia de exacerbaciones graves de asma en pediatría en atención primaria informó que 4 de cada 1000 niños con asma experimentan una exacerbación grave por cada año de seguimiento.¹ En el trabajo reciente de *Bloom et al.* y que cuenta con la mayor cohorte de preescolares con sibilancias, se observó que un 15,8 % de los pacientes consultó a un servicio de urgencia por crisis de asma y que de ellos un 13,8 % se hospitalizó.²

Lowen y Turner et al, han permitido identificar los factores de riesgo más importantes que podrían desencadenar una crisis asmática: tener una exacerbación grave el año previo, la falta de adherencia a los tratamientos y controles deficientes son los más importantes y que deberían alertar a los profesionales de la salud. En una revisión sistemática reciente de los mismos autores que incluyó 19 estudios aporta conocimientos adicionales sobre la comprensión de los factores de riesgos clínicos de una segunda exacerbación y además informa que niños con Asma leve

pueden presentar exacerbaciones graves; con lo cual no siempre hay una asociación directa entre el grado de severidad del asma y el riesgo de una futura exacerbación.³ Por lo tanto, es indispensable identificar a aquellos pacientes en riesgo y aplicar un tratamiento controlador o de mantenimiento para evitar futuras exacerbaciones.

En una revisión de *Di PALMO, et al.* describen que las exacerbaciones del asma en pediatría podrían conducir a cambios estructurales de la vía aérea y disminución progresiva de la función pulmonar.⁴

El objetivo de esta guía es brindar suficiente información para el manejo diagnóstico y terapéutico de la crisis asmática y unificar criterios que faciliten una mejor atención en diferentes ámbitos: hogar, atención en guardia y estancia hospitalaria.

Definición: La Crisis Asmática en niños menores de 6 años se define como un deterioro agudo o insidioso en el control de los síntomas que causa dificultad respiratoria o riesgo de salud y requiere de una atención médica. Se caracteriza por aumento brusco o progresivo de los síntomas como tos, sibilancias y opresión torácica que justifica una modificación del tratamiento o cuando el autocontrol domiciliario o esquema de crisis en el domicilio es insuficiente.⁵⁻⁸

El desencadenante más frecuente de las exacerbaciones del asma en preescolares es la infección del tracto respiratorio de origen viral: Rinovirus (RVH), siendo el RV-C la variedad que más se asocia a crisis severas, seguido en frecuencia por el VRS.^{5,8}

La falta de adherencia, mala respuesta a los tratamientos controladores, así como la exposición al humo del tabaco, a aeroalergenos, la contaminación del aire y los cambios estacionales predisponen al desarrollo de la crisis asmática.^{5,6,8}

Los síntomas de inicio más frecuentes en una crisis asmática (CA) son los siguientes:

- Aumento de la tos, predominantemente durante el sueño.
- Incremento agudo o subagudo de sibilancias y taquipnea.
- Reducción de la tolerancia al ejercicio, o el juego.
- Deterioro de las actividades diarias, incluida la alimentación.
- Precedida por rinorrea, obstrucción nasal por aumento de secreciones.

Todo preescolar que se presente al servicio de urgencia con una CA debe ser sometido a tres acciones:

- 1- Evaluación rápida y objetiva de la gravedad de la crisis (incluida la consideración de diagnósticos alternativos de la dificultad respiratoria aguda).
- 2- Intervención terapéutica inmediata y eficaz (manejo de la crisis).
- 3- Finalmente definir el destino del paciente (hospitalización o alta a su domicilio).

La evaluación inicial debe incluir una breve anamnesis en la cual se indague acerca del inicio de la exacerbación o tiempo de evolución de la dificultad respiratoria, uso de medicamentos controladores o mantenimiento, uso reciente de b2 adrenérgicos y/o corticoides sistémicos y determinación de factores de riesgo de evolución grave

como antecedentes de consultas previas a servicio de urgencia, hospitalizaciones, etc.⁵⁻⁷ como se resume en la Tabla 12.

El interrogatorio dirigido, junto con un examen físico adecuado, permiten estimar con rapidez el grado de compromiso del paciente y el riesgo de exacerbación grave.

Se debe prestar atención o jerarquizar al paciente que presenta exacerbación de asma a pesar de recibir medicación de control adecuada, falta de respuesta inicial a la medicación de rescate, rápida progresión de la exacerbación y antecedentes de crisis recientes.⁵⁻⁷

Tabla 12. Factores de riesgo para Crisis asmática grave

-
- Historia clínica: Frecuencia de las exacerbaciones.
 - Número de consultas de emergencia en el último año.
 - Número de internaciones previas por crisis de asma.
 - Antecedentes de internación en UCI y requerimientos de ARM.
 - Uso diario de broncodilatadores.
 - Uso regular de corticoides orales.
 - Más de 12-24 horas de evolución de una crisis.
 - Inadecuada adherencia al tratamiento de mantenimiento o controlador.
-

En el examen físico es importante consignar signos vitales FC, FR, grado de dificultad respiratoria, presencia de sibilancias o silencio auscultatorio, uso de musculatura accesoria y retracciones, cianosis y nivel de conciencia. La oximetría de pulso debe utilizarse en todos los pacientes. Estas variables permiten estimar con precisión el grado de severidad y poder clasificar la crisis en leve, moderada o grave. Se han desarrollado varios sistemas de puntuación o scores clínicos, que

combinan las variables mencionadas y que se describen a continuación.^{9,10} (Tablas 13 y 14).

Los más conocidos son el *score de PRAM* (medida de evaluación respiratoria en preescolares) y el *Pulmonary score* (puntaje de evaluación pulmonar) ambos validados en este grupo etario.

Tabla 13. Pulmonary score

| Puntuación | FR en < de 5 años | Sibilancias* | Uso de músculos accesorios Esternocleidomastoideo (ECM) |
|------------|-------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 0 | <30 | No | No |
| 1 | 31-45 | Final de la inspiración | Incremento leve |
| 2 | 46-60 | Toda la espiración | Aumentado |
| 3 | 60> | Inspiración y espiración (sin estetoscopio) | Actividad máxima |

Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0 máximo 9)

**Si no hay sibilancias y la actividad del ECM está aumentada puntuar el apartado de sibilancias con un 3.*

Crisis Leve: 0-3 puntos; Moderada: 4-6; Grave 7-9 puntos

Integración del Pulmonary score y Sat con oxímetro de pulso

| | Pulmonary Score | Saturación O2 |
|-----------------|------------------------|----------------------|
| <i>Leve</i> | 0-3 | >94% |
| <i>Moderada</i> | 4-6 | 91-94% |
| <i>Grave</i> | 7-9 | <91% |

En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación, se utilizará el de mayor gravedad.

Tabla 14. Score PRAM

| SIGNOS | 0 | 1 | 2 | 3 |
|----------------------------|----------|-----------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Retracción supraeternal | Ausente | Presente | Presente | Presente |
| Uso de músculos accesorios | Ausente | Presente | Presente | Presente |
| Ventilación | Normal | Disminución en bases | Disminución generalizada | Ausente/Mínima |
| Sibilancias | Ausente | Solamente espiratoria | Inspiratoria y Espiratoria | Audibles a distancia /Tórax silente |
| Saturación | >95 % | 92 %-94 % | < 92 % | < 92 % |

Leve: 1 a 3; moderada: 4 a 7; grave: Mayor a 7

El más utilizado es el *Pulmonary score*, el criterio de gravedad se determina por el puntaje clínico asociándolo con el porcentaje de la saturometría con oxímetro de pulso. En caso de discordancia entre el examen físico y la saturometría se tomará en cuenta el puntaje de mayor gravedad.¹¹

Cuando las puntuaciones del *score de PRAM* son más altas al inicio de la crisis y a las tres horas se asocian con un mayor riesgo hospitalización.^{5,7,12}

Se recomienda utilizar el mismo *score* de gravedad tanto al inicio de la valoración como al finalizar cada tratamiento.

Tener en cuenta que algunos niños pueden mostrar discordancia entre el examen físico y la medición de la saturación; pueden presentar silencio auscultatorio por una obstrucción bronquial con flujo aéreo bajo insuficiente para producir sibilancias. Otros indicadores adicionales de gravedad incluyen: aleteo nasal, nivel de actividad reducido, incapacidad para alimentarse (en lactantes) o incapacidad para hablar en oraciones completas, disminución del nivel de alerta, somnolencia o confusión. La presencia de estos dos últimos síntomas es de hipoxia con o sin hipercapnia cerebral, y deben alertar sobre la existencia de insuficiencia respiratoria que requiere abordaje urgente. Los signos y síntomas de claudicación respiratoria inminente aguda son los siguientes:

- Depresión del sensorio.
- Cianosis.
- Bradicardia.
- Ausencia de sibilancias.
- Movimiento respiratorio toracoabdominal paradojal.
- Paro cardiorrespiratorio.

Los mencionados indican una situación de emergencia y la necesidad de una derivación inmediata a cuidados intensivos.

La oximetría de pulso es un método no invasivo útil para monitorear la oxigenación sistémica y determinar el requerimiento de oxígeno suplementario.¹³ Debe ser utilizado por personal de salud idóneo; ya que una oximetría normal no descarta que el paciente deba concurrir a la guardia. Se realizará en un lugar tranquilo, con técnica adecuada y con saturómetros validados. Asegurarse que el paciente se encuentre sin fiebre.¹⁴

La determinación de los gases en sangre arterial y medio interno no suele ser necesaria para iniciar el tratamiento de los pacientes ambulatorios y queda relegada para los pacientes con exacerbaciones graves, signos de deshidratación o sospecha de efectos secundarios a fármacos como el salbutamol.¹⁵⁻¹⁷

La realización de una radiografía de tórax sólo se justifica si hay sospecha de alguna complicación como atelectasia, neumonía, neumotórax, fiebre prolongada, asimetría en el examen físico o cuando un paciente no ha logrado mejorar con el tratamiento.¹⁸

Independientemente del método de evaluación, se deben utilizar los mismos parámetros para estimar la gravedad de la crisis al inicio, después de cada tratamiento y así como al alta del paciente.

A tener en cuenta:

- Las mejores medidas de gravedad son la apariencia del estado general, nivel de conciencia y el trabajo respiratorio (uso de músculos accesorios).

- Las sibilancias no son un buen marcador de gravedad. Una auscultación con disminución global o silencio auscultatorio sin sibilancias puede anunciar una claudicación respiratoria inminente.
- La saturación inicial a aire ambiente, la frecuencia cardíaca y la capacidad de hablar son características adicionales útiles, pero menos confiables.
- Tener en cuenta que la taquicardia puede ser un signo de gravedad, pero también es un efecto secundario de los agonistas beta2 (SABA) como el salbutamol.
- La asimetría en la auscultación a menudo es debido a la obstrucción por aumento de secreciones en la vía aérea, pero la asimetría persistente y localizada también puede indicar otras causas, atelectasia, neumotórax, o la aspiración de un cuerpo extraño etc.

Los niños que por interrogatorio y examen físico con características de una exacerbación moderada o grave que no se resuelven en las dos primeras horas a pesar de la administración repetida de SABA inhalados, deben ser derivados a un centro con infraestructura suficiente para resolver una eventual internación. Además, se debe buscar atención médica temprana para los niños con antecedentes de exacerbaciones graves y en los menores de 2 años ya que tienen más riesgos de deshidratación, agotamiento e insuficiencia respiratoria. En la Tabla 15 se enumeran las situaciones donde el paciente debe ser trasladado y evaluado en el ámbito hospitalario.

Tabla 15. Criterios de traslado al hospital (adaptado GINA 2023)

-
- El niño no puede hablar ni comer
 - Cianosis
 - Frecuencia respiratoria mayor de 40.
 - Saturación de O₂ < de 92 % a 94 % aire ambiental.
 - Disminución global de la entrada de aire o silencio auscultatorio.
 - Falta de respuesta a la serie con SABA.
 - Taquipnea persistente a pesar del SABA IDM.
 - Entorno social que limita la entrega del tratamiento agudo.
 - Cuidador incapaz de manejar la crisis en el domicilio.
 - Durante el traslado continuar con administración de SABA IDM y Oxígeno para mantener Sat ≥ 94 % y corticoides sistémicos.
-

MANEJO DE LA CRISIS: Una vez realizada la evaluación clínica rápida y objetiva de la gravedad de los síntomas y signos utilizando los scores clínicos (incluida la consideración de diagnósticos alternativos para la dificultad respiratoria aguda) es necesario realizar una intervención médica precoz y efectiva para:

- Disminuir la dificultad respiratoria.
- Mejorar la oxigenación corrigiendo la hipoxemia.
- Reducir el riesgo de recurrencia.
- Determinar el destino del paciente.
- Posteriormente asegurar un seguimiento adecuado.

Tratamiento farmacológico en las crisis o exacerbación

Broncodilatadores: Incluye fármacos agonistas β-2 adrenérgicos de acción corta (SABA) como el salbutamol y anticolinérgicos como el Bromuro de Ipratropio (BI).

Agonistas β -2 adrenérgicos: El agonista β -2 adrenérgico de acción corta (SABA) de elección es el Salbutamol, representa el tratamiento de primera línea en crisis asmática en niños en edad preescolar administrado a través de un inhalador de dosis medida presurizado (IDM) con aerocámara. Tiene la ventaja de mayor efectividad y menos efectos secundarios. Las dosis recomendadas y los tiempos de administración dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales: Dosis: 100 μ g por puff o disparo. Con respecto a la vía de administración se ha demostrado la superioridad del IDM con aerocámara por sobre la nebulización, logrando reducir las hospitalizaciones en niños en crisis moderadas a graves, además del menor riesgo de diseminación de partículas virales.¹⁹⁻²¹ Dosis Nebulizada: 0,2 ml/kg de la solución al 0,5 % (1 gota/kg) en 3 cm³ de solución fisiológica (equivale a **0,15-0,25** mg/kg/dosis cada 20 minutos). En pacientes hasta 20 kg: 5 mg/dosis. Dosis máxima nebulizada: 20 gotas. Los efectos adversos que deben considerarse ante dosis repetidas de SABA son: temblor muscular, efectos cardiovasculares (taquicardia, arritmias), hipoxemia, excitación psicomotriz y alteraciones metabólicas (hipocalcemia e hipomagnesemia) que son observados con mayor frecuencia en la forma nebulizada.^{5,6,19} Una revisión sistemática reciente realizada en 5526 pacientes tuvo como objetivo presentar una síntesis integral de evidencia sobre la eficacia y seguridad de SABA en las exacerbaciones en niños de 0 a 18 años; demostraron la eficacia de SABA administrado por IDM como terapia de primera línea en las CA.¹⁹⁻²²

Anticolinérgicos de acción corta: Bromuro de Ipratropio (BI), tiene efecto broncodilatador, sin embargo, es un medicamento de menor potencia en comparación con salbutamol, con un inicio de acción más lento y su efecto broncodilatador es inferior. Pero existe evidencia de los beneficios en asociación con salbutamol en las crisis asmáticas moderada y grave; favorece una rápida recuperación del paciente y disminuye la posibilidad de internación.^{5-7,23} No hay beneficios significativos en exacerbaciones leves y se aconseja su utilización junto con el SABA.²⁴ En los casos que no respondan al tratamiento inicial con SABA, se puede realizar una serie cada 20 minutos de BI junto con SABA durante las dos primeras horas, luego continuar cada 4 o 6 hs inhalado (de preferencia) o nebulizado. El efecto máximo se produce en las primeras dosis, no habiendo mejoría clínica más allá del tratamiento inicial (primeras 24-48 horas).²⁴ No se recomienda mantener el tratamiento más allá de ese tiempo. Dosis con IDM y aerocámara: 40-80 µg (20µg/puff) de 2 puff hasta 4 puff /dosis. Dosis nebulizada: 125 a 250 µg hasta 30 kg presentación para nebulizar: 0,25 mg/ml.¹⁹

Efectos adversos: cefalea, tos, faringitis, sequedad bucal, constipación, diarrea, vómitos, náusea, mareos, empeoramiento de glaucoma agudo con ángulo estrecho.

Corticoides sistémicos (OCS): su uso debería restringirse a las crisis moderadas o graves y considerarse en las leves con respuesta insuficiente a los broncodilatadores o si el niño tiene antecedentes de crisis graves (en este caso más precozmente) en asociación con broncodilatadores y por indicación escrita de su médico tratante. La eficacia de los glucocorticoides sistémicos en preescolares con

episodios agudos de sibilancias causadas por infecciones virales está cuestionada.²⁵⁻²⁷ Los corticoides por vía oral requieren, al menos 4 horas para producir mejoría clínica. La duración del tratamiento recomendada es de 3 a 5 días.^{28,29} Los OCS de uso endovenoso como la hidrocortisona o la dexametasona se utilizan solo en niños que no toleran la vía oral y en crisis graves.³⁰ No hay evidencia suficiente para recomendar por vía intramuscular sobre la oral.³¹ No es necesaria la reducción gradual si prescriben por tiempos cortos de 7 a 10 días. Se reitera que el tratamiento con OCS no deberá prolongarse más allá de los 3 a 5 días, debidos a los efectos secundarios de dicha medicación.^{5,6,28,29}

- Dosis presentaciones orales: Metilprednisona: de 1 a 2 mg/kg/día (cada 8 o 12 hs). Dosis máxima: 40 mg/día (4 mg = 1 ml = 20 gotas). Betametasona: de 0,1 a 0,25 mg/kg/día cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 4,5 mg/día (0,6 mg = 1 ml = 20 gotas).
- Dosis de corticoides parenterales: Hidrocortisona: de 5 a 10 mg/kg/dosis, 20-30 mg/kg/día (cada 6 hs). Dosis máxima: 300 mg por dosis. Dexametasona: 0,3 mg/kg/ a 0,6 mg/ kg/ día/ (1 sola vez al día). Dosis máxima de 16 mg.⁶

Sulfato de magnesio: es un medicamento que actúa inhibiendo la entrada de calcio a la célula, lo que lleva a relajación del músculo liso bronquial, además de inhibir la liberación de histamina por parte de los mastocitos y de acetilcolina en terminales nerviosos, generando de esta manera broncodilatación. Su eficacia por vía endovenosa ha sido demostrada en escolares con crisis asmáticas que no responden a las primeras horas de tratamiento en servicio de urgencia, reduciendo

el riesgo de hospitalización.³⁰⁻³² Sin embargo, en menores de 2 años no hay evidencia suficiente que apoye su uso en servicios de urgencia.⁵ Con relación al empleo del sulfato de magnesio por vía inhalatoria, la evidencia actual es escasa e insuficiente para apoyar su uso.³³ **Dosis:** 25-50 mg/kg (máximo: 2 gramos) en infusión lenta durante 15-30 minutos, el inicio de la acción es inmediato. No se debe administrar en infusión rápida, ya que puede producir hipotensión grave y bradicardia; otros efectos adversos son: náuseas, vómitos, confusión, sedación, debilidad, parálisis flácida y arritmias. Se recomienda monitorización electrocardiográfica y presión arterial. Existen publicaciones que sugieren que la utilización de altas dosis de sulfato de magnesio sostenidas en el tiempo es más efectiva que las dosis habituales en bolo, en pacientes mayores de 2 años.³⁴ El nivel sérico máximo durante la administración depende fundamentalmente de la velocidad de infusión y no de la dosis total o la duración de la infusión.^{34,35} Más detalles en apartado de crisis grave.

Tratamientos no recomendados

- Aminofilina o teofilina: su uso endovenoso no ha demostrado mayor efectividad con respecto al salbutamol y el rango terapéutico y el tóxico son muy estrechos. No están recomendados en el tratamiento de las crisis asmáticas en pediatría.
- Adrenalina: no está indicada su utilización de rutina en forma inhalatoria y no ha demostrado ser más efectiva que el salbutamol. Solo está indicada (por vía

intramuscular) en las exacerbaciones asmáticas asociadas a anafilaxis o angioedema.

- Agonistas β_2 adrenérgicos intravenosos: no existe suficiente evidencia que respalde su utilización sistemática en crisis asmáticas graves.

Tratamiento o manejo según la gravedad de la crisis:

1. Exacerbación leve: Manejo domiciliario en un plan de acción escrito y esquema de crisis.
2. Exacerbación moderada: Manejo en la sala de emergencias o guardia.
3. Exacerbación grave: Manejo hospitalario.
4. Seguimiento posterior a la exacerbación.

1-Exacerbación leve y manejo domiciliario: Plan de Acción o esquema de crisis (Figura 3). El manejo inicial incluye un plan de acción escrito y claro que permita a los familiares y cuidadores del niño reconocer el empeoramiento de signos y síntomas del asma, poder iniciar el tratamiento adecuado a fin de evitar la progresión del cuadro y que permita reconocer cuándo es grave, cuándo es necesario una consulta a un servicio de guardia de manera urgente y además brinde recomendaciones para el seguimiento y tratamiento posterior.³⁶ Las últimas Guías *GINA 2023* y *GEMA 5.3* jerarquizan la importancia del plan de acción para evitar los riesgos de exacerbación grave y hospitalizaciones. Un correcto Plan de crisis debe incluir información específica sobre medicamentos, dosis y cuándo y cómo acceder

a atención médica a la brevedad. Los síntomas más característicos sobre los que se deben alertar a los padres son los siguientes:

- Aumento de la tos especialmente nocturna.
- Presencia de taquipnea o sibilancias.
- Reducción de la tolerancia al ejercicio, tendencia repentina al sedentarismo.
- Falta de apetito, palidez o cianosis.
- Síntomas que no se alivian rápidamente con el broncodilatador inhalado (SABA).
- El período de alivio después de las dosis de SABA se vuelve progresivamente más corto.
- Requerimiento de más de 6 puff de SABA en una hora necesita una evaluación clínica a la brevedad.

Tratamiento inicial en domicilio esquema de crisis o plan de acción en domicilio consiste en seguir estrictamente las pautas indicadas por el médico. Administrar: SABA inhalado por IDM preferentemente con su aerocámara con válvula, con técnica adecuada y revisar la respuesta. Los disparos se deben realizar de a uno por vez, seguidos de 8 a 10 inhalaciones, respirando normalmente por la boca y agitando el envase antes de cada aplicación. El salbutamol se debe administrar 2 a 4 aplicaciones o puff (2 puff = 200 µg) cada 4 horas o 6 hs, inicialmente en el domicilio. También se puede reemplazar por SABA en nebulización, aunque ya se ha demostrado que tiene menor eficacia que la administración con IDM y aerocámara. La familia/cuidador deben observar al niño durante 1 hora posterior a

la administración y mantenerlo en un ambiente tranquilo, sí mejora se mantiene en 4 hs o 6 hs podrá continuar recibiendo salbutamol hasta la resolución de los síntomas. Sí el paciente no responde adecuadamente y requiere realizar nuevas dosis de SABA con intervalos menores a 2 a 3 horas deberá consultar a la brevedad. Solo por recomendación escrita del médico tratante podrá utilizar 1 serie de 2 puff cada 20 minutos en 1 hora (total de 6 puff en 1 hora) en domicilio y el control se realizará el mismo día, en menos de 24 hs. No se debe suspender tratamiento de mantenimiento o controlador o el que estaba recibiendo. No está recomendado el inicio de corticoides orales en el hogar (a excepción en aquellos pacientes que presentan historia de exacerbaciones graves previas por indicación del médico) deberán contactar rápidamente al médico de cabecera o concurrir al servicio de emergencias.³⁷

Despejar las narinas para favorecer la respiración nasal. No se aconseja vapor o nebulizaciones con solución fisiológica ya que pueden obstruir las narinas y aumentar los accesos de tos.

No hay evidencia suficiente en este grupo etario que duplicar la dosis de los CI al inicio de síntomas de una crisis, durante 1 semana o el inicio de Antileucotrieno durante 3 semanas, disminuye el riesgo de hospitalización.^{5,7,19,38,39}

Si los síntomas se resuelven rápidamente después del broncodilatador inicial y no se repiten durante 1 a 2 horas, es posible que no se requiera tratamiento adicional.

Tener en cuenta que para aquellos pacientes que bajo tratamiento controlador necesitaron el uso de 1 o más esquemas de crisis domiciliarios es necesario una consulta para el ajuste de tratamiento de mantenimiento.

2-Exacerbación Moderada Manejo en la Sala de Emergencia (Figura 3). El tratamiento de la crisis asmática de grado moderado se lleva a cabo en dos pasos:

1. El manejo inicial durante los primeros 30 a 60 minutos.
2. El manejo secundario, después de la evaluación de la respuesta al manejo inicial para definir estancia hospitalaria o egreso al domicilio.

Evaluar score de gravedad y factores de riesgo para identificar precozmente el paciente que requiere una derivación o atención de mayor complejidad en ambiente hospitalario.

El tratamiento de la crisis asmática moderada durante la primera hora se inicia con una serie de SABA (2 a 4 puff máximo 6 a 8 cada 20 minutos en 1 hora) en lo posible con aerocámara (realizar con técnica adecuada). Los niños menores de 5 años con crisis asmática fácilmente tienden a hacer hipoxemia. Por ello es imprescindible que los espacios para la atención cuenten con una fuente de oxígeno. Para pacientes con saturación <94 % respirando aire ambiental se recomienda la administración de oxígeno suplementario. Si el paciente lo requiere se puede realizar SABA en forma nebulizada junto con la administración de oxígeno humidificado. Se prefiere el aerosol IDM y aerocámara ya que es más efectivo que la nebulización con oxígeno

en el ámbito asistencial y aún en pacientes hipoxémicos; además se evita la propagación de partículas infecciosas, como se mencionó anteriormente.

Ante la falta de respuesta a la primera serie con SABA; se deberán adicionar corticoides vía oral (con buena tolerancia). De elección: Metilprednisona; alternativa: Betametasona. Ver dosis en tratamiento farmacológico.

Evaluar al paciente 1 o 2 horas después de la última aplicación de la serie con SABA y corticoides.

Si respuesta es inadecuada considerar fármacos de segunda línea e iniciar serie con SABA y asociación de anticolinérgicos; BI, realizando una segunda serie cada 20 minutos, en 1 hora. Dosis de BI con IDM y aerocámara: 2 a 4 puff (40-80 µg), hasta 4 puff /dosis. El efecto máximo se produce en las primeras dosis, no habiendo mejoría clínica más allá del tratamiento inicial (primeras 24-48 horas).^{24,40}

Evaluar respuesta durante 2 a 4 hs hasta la mejoría de parámetros clínicos sobre todo la saturación. Si el paciente no tuvo buena respuesta, se debe internar y seguir el esquema indicado para exacerbación grave o cuando se sospechan complicaciones y antecedentes de crisis de alto riesgo (Tabla 16).

Tabla 16. Criterios de Internación (elaboración Comité de Neumonología SAP)

Pacientes que mantienen requerimientos de O₂ (Sat O₂ < 94 % con aire ambiental).

No mejora Score clínico o dificultad respiratoria luego de 2 hs de tratamiento.

Necesidad de administrar broncodilatadores con frecuencia menor a cada 4 hs.

Deterioro clínico.

Paciente con factores de riesgo (consultas a servicio de urgencia u hospitalización por crisis asmática en los últimos 6 meses).

Entorno social incapaz de cumplir el tratamiento

Si el paciente no tiene evolución favorable y se encuentra en sala de primer nivel de atención, se deberá derivar a un centro de mayor complejidad en ambulancia como se mencionó anteriormente. Ver criterios de derivación y traslado. Tabla 17

Siempre tener en cuenta la técnica de administración de aerosolterapia, para asegurar la eficacia del tratamiento cooptar la mascarilla perfectamente a la nariz y la boca del paciente para permitir una apertura de las válvulas y evitar pérdidas del fármaco.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado demuestra que incluso en las crisis graves, la administración de salbutamol y bromuro de Ipratropio con aerocámara y máscara o cánula nasal con oxígeno fue más efectiva que mediante nebulización.⁴¹ Si se elige la utilización de los nebulizadores, se recomienda de tipo jet o con compresor ya que ofrecen una descarga aceptable con adecuado depósito del fármaco en la vía aérea inferior. No se debe utilizar el nebulizador ultrasónico para administrar medicación inhalada.

Luego de haber completado el esquema de tratamiento se debe observar al paciente durante 2 a 4 horas hasta la mejoría de parámetros clínicos sobre todo de la saturación antes de otorgar el alta.

El tratamiento de egreso de la crisis moderada para continuar en el domicilio son 2 puff cada 4 hs de SABA y metilprednisona 1 o 2 mg kg/ día durante 3 a 5 días y control a las 12 o 24 hs. No se debe suspender la medicación hasta la siguiente evaluación. Se reitera que en exacerbaciones moderadas el tratamiento con

corticoides vía oral podrá prolongarse hasta la resolución clínica tratando que sea el menor tiempo posible (3 a 5 días), debido a los efectos secundarios de dicha medicación.

Asegurarse que el cuidador haya comprendido correctamente las pautas de alarma y pueda completar el tratamiento. Si se encuentra en tratamiento con CI no lo debe suspender. Para aquellos pacientes que reciben tratamiento controlador CI/LABA; indicados por el especialista (en mayores de 4 años) se suspenderá este tratamiento, si se utiliza salbutamol con un intervalo menor de cada 4 hs.

Luego se realizará ajuste de medicación de mantenimiento según el criterio del médico o especialista.

3-Exacerbación Grave: manejo en la internación: (Figura 3) En todo paciente internado con exacerbación grave se recomienda: monitoreo clínico de signos vitales, posición semisentada, normotermia, hidratación adecuada; corregir eventuales alteraciones del medio interno, oxígeno calentado y humidificado para lograr saturación > 94 %. Es primordial en el manejo de la crisis corregir la hipoxemia, para lo cual se puede utilizar cánula nasal o máscara simple. Preferir esta última frente a mayores requerimientos de O₂. El objetivo es mantener la oximetría entre 94 y 98 %

Se deben jerarquizar los signos y síntomas clínicos de mayor puntaje del score de gravedad. Iniciar serie con SABA 4 a 10 puff de acuerdo con la gravedad, asociando con BI en IDM (2 a 4 puff) con aerocámara cada 20 minutos durante una hora, o en

nebulización con oxígeno humidificado, cada 20 minutos durante una hora. Además, se recomienda iniciar un glucocorticoide sistémico (OCS) de forma precoz preferentemente por vía endovenosa, sobre todo cuando existe intolerancia a la vía oral o trastornos del sensorio. Las dosis de los OCS fueron mencionadas en el apartado de farmacología en CA.

Si la respuesta no es favorable luego de las dos primeras horas de tratamiento considerar la adición de Sulfato de magnesio. Dosis: 25-50 mg/kg (máximo: 2 gramos) en infusión lenta durante 15-30 minutos; el inicio de la acción es inmediato. Hasta la actualidad no hay suficiente evidencia de su utilización en menores de 2 años.^{5,7,19,42} Algunos estudios demuestran que cuando se administra por vía endovenosa en forma lenta durante las primeras horas de ingreso del paciente, disminuye el porcentaje de niños que requieren asistencia mecánica (ARM) en crisis graves.⁴³ Existe poca evidencia con respecto a la administración por vía inhalatoria.⁴⁴ No se debe administrar en infusión rápida, por los efectos adversos que se pueden producir, mencionados anteriormente (pag). En la UCIP se ha propuesto la utilización de dosis altas de sulfato de magnesio administrada vía endovenosa (50 mg/kg/ hora). Se administra durante 4 horas (máximo de 8 gramos) a infundir en dilución con solución fisiológica (10 g/ml). Se recomienda monitorización electrocardiográfica y presión arterial.⁶

Los sistemas de administración de oxígeno que se utilizan son de bajo flujo por cánula nasal o máscara simple o de alto flujo (máscara de reservorio de reinhalación

parcial con Venturi o de no reinhalación y Cánula Nasal de Alto Flujo CNAF) que se implementarán de manera escalonada de acuerdo a la respuesta clínica.⁴⁵

En los niños con exacerbación grave refractaria a los tratamientos de primera línea y que no logran corregir la hipoxemia con los sistemas de oxigenoterapia convencionales, la cánula de nasal de alto flujo podría ser una alternativa que permite la administración de oxígeno a concentraciones más altas y estables. Es bien tolerada y entrega flujos inspiratorios suficientes a las demandas del paciente.²⁵ Mejora la conductancia de la vía aérea y la distensibilidad pulmonar. Permite un nivel de presión positiva continua en vía aérea (CPAP), aumenta el tiempo inspiratorio, disminuye el trabajo respiratorio y reduce el espacio muerto. La evidencia más actualizada demuestra beneficios de CNAF en exacerbaciones graves en niños; con disminución de la FC, FR y el score pulmonar (PS) reduciéndose significativamente a las 3-6 hs de iniciar CNAF.^{5,7,46,47} No obstante, se necesitan más estudios para demostrar su eficacia en el tratamiento del asma y de la insuficiencia respiratoria en la sala de emergencias.⁴⁸

En los pacientes que muestran empeoramiento clínico progresivo, saturación que persiste ≤ 92 % a pesar de la administración de oxígeno suplementario, se debe considerar realizar una gasometría arterial. Si hay antecedentes de ingresos previos en UCI por asma, Hipoxemia ($pO_2 < 60$ mmHg), hipercapnia ($pCO_2 > 45$ mmHg) y acidosis ($pH < 7,25$) en la gasometría arterial y $FiO_2 > 50$ % necesitan una evaluación por un médico de cuidados intensivos.^{25,49}

Se deberá considerar el ingreso a UCIP y la necesidad de asistencia ventilatoria no invasiva o invasiva cuando se observe⁷:

- Rápido empeoramiento clínico y signos de claudicación respiratoria inminente aguda.
- Cianosis refractaria.
- PaCO₂ en aumento > 45.
- Escapes de aire (neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo).
- Alteración de la conciencia.
- Evidencia de insuficiencia respiratoria aguda grave (agotamiento muscular, taquicardia persistente, taquipnea persistente que evoluciona a bradipnea, jadeos, ausencia de entrada de aire a la auscultación).
- Paro respiratorio

Ventilación no invasiva / invasiva: La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es un método de apoyo ventilatorio con presión positiva y está indicada en aquellos pacientes que no responden a la terapia farmacológica de primera línea; al fracaso de la oxigenoterapia convencional o al uso de CNAF.⁴⁹ Una vez que el paciente ingresa a terapia intensiva, la VMNI con presión positiva puede emplearse como alternativa a la intubación endotraqueal, mientras se espera que actúe el tratamiento farmacológico. Se coloca presión positiva al final de la espiración (PEEP, por su sigla en inglés) para contrabalancear la presión positiva al final de la espiración intrínseca y facilitar la inspiración. Se entrega a través de una interfaz

(mascarilla buco-nasal o facial). La principal ventaja de esta forma de ventilación es que evita las complicaciones que presentan los pacientes asmáticos sometidos a intubación y ventilación mecánica invasiva (VMI) o convencional. Los estudios acerca del uso de VMNI en la crisis asmática en el niño, son escasos y la mayoría retrospectivos.⁷

En un estudio controlado y randomizado se evaluó la eficacia del uso de VMNI vs terapia estándar en 20 niños de 1 a 18 años hospitalizados por crisis de asma. La VMNI mejoró la oxigenación y disminuyó el score clínico en las primeras 24 hs en comparación con el grupo control.⁵⁰

La decisión de realizar intubación endotraqueal ventilación mecánica invasiva (VMI) depende de distintos criterios que evaluará el médico terapeuta. El más importante es el criterio clínico. Una vez implementada se utiliza la estrategia de disminución de la frecuencia respiratoria (que aumenta de este modo el tiempo espiratorio) y el volumen corriente (disminuye el tiempo inspiratorio), modalidad conocida como hipoventilación controlada con hipercapnia permisiva. Este modo ventilatorio prioriza el menor volumen administrado, con mayor permisividad de valores de PaCO₂, pero con menor riesgo de barotrauma, volutrauma y mortalidad.⁷

Cuando la respuesta comienza a ser favorable, se deben espaciar los broncodilatadores cada 2 a 4 hs y cambiar la administración de corticoides a vía oral en cuanto sea posible.

Se dará el egreso de la internación con las siguientes condiciones:

- Buena respuesta al tratamiento instituido.

- Suficiencia respiratoria (Saturación \geq 94 % aire ambiente).
- Ausencia de complicaciones.
- Paciente estable con síntomas en remisión en tratamiento con salbutamol cada 4-6 horas y corticoides vía oral.

4-Egreso hospitalario y seguimiento posterior: Los niños que recientemente han tenido una crisis de asma corren el riesgo de sufrir exacerbaciones dentro de la primera semana posterior a la misma y requieren un seguimiento estricto. El objetivo es asegurar la recuperación completa, detectar la causa de la exacerbación, establecer un adecuado tratamiento de mantenimiento y fortalecer la adherencia. En pacientes con episodios más severos o crisis más graves las sibilancias pueden persistir por varios días, porque el grado de inflamación bronquial en estos pacientes es mayor y la recuperación completa es generalmente gradual.

Para el egreso hospitalario son necesarios la estabilidad clínica y el control de factores que motivaron la crisis, independientemente de la gravedad del cuadro el paciente debe ser controlado a las 24 hs o antes según las pautas de alarma indicadas.

Antes del alta del servicio de urgencias o del hospital, los familiares/cuidadores deben recibir los siguientes consejos e información:

- Instrucción sobre el reconocimiento de signos y síntomas de recurrencia y/o de empeoramiento.

- Deben identificarse, de ser posible, los factores que precipitaron la exacerbación e implementar estrategias para evitarlos en el futuro.
- Un plan de acción individualizado por escrito que incluya detalles de los servicios de emergencia accesibles.
- Revisión cuidadosa de la técnica inhalatoria.
- Medidas de control ambiental (Libre de tabaco).
- Una cita de control a las 24 hs.
- Planificar otra consulta de seguimiento con su médico pediatra y con el especialista.
- Se recomienda aumentar el nivel del tratamiento controlador o indicar tratamiento de mantenimiento y enfatizar la adherencia.

Conclusión

Las crisis asmáticas en niños preescolares se presentan con aparición aguda o insidiosa de sibilancias y dificultad respiratoria, cuyos síntomas y signos varían según la edad del desarrollo y maduración del niño.

Los desencadenantes principales son las infecciones virales, otros desencadenantes son alérgenos inhalados, irritantes ambientales, humo del tabaco, entre los más importantes. Una mala adherencia a la terapia de control podría ser un condicionante de estos eventos. Un concepto que debemos jerarquizar es que los pacientes con Asma leve pueden presentar crisis asmáticas graves y es por ello

que las últimas guías internacionales recomiendan un buen control y educación del asma.

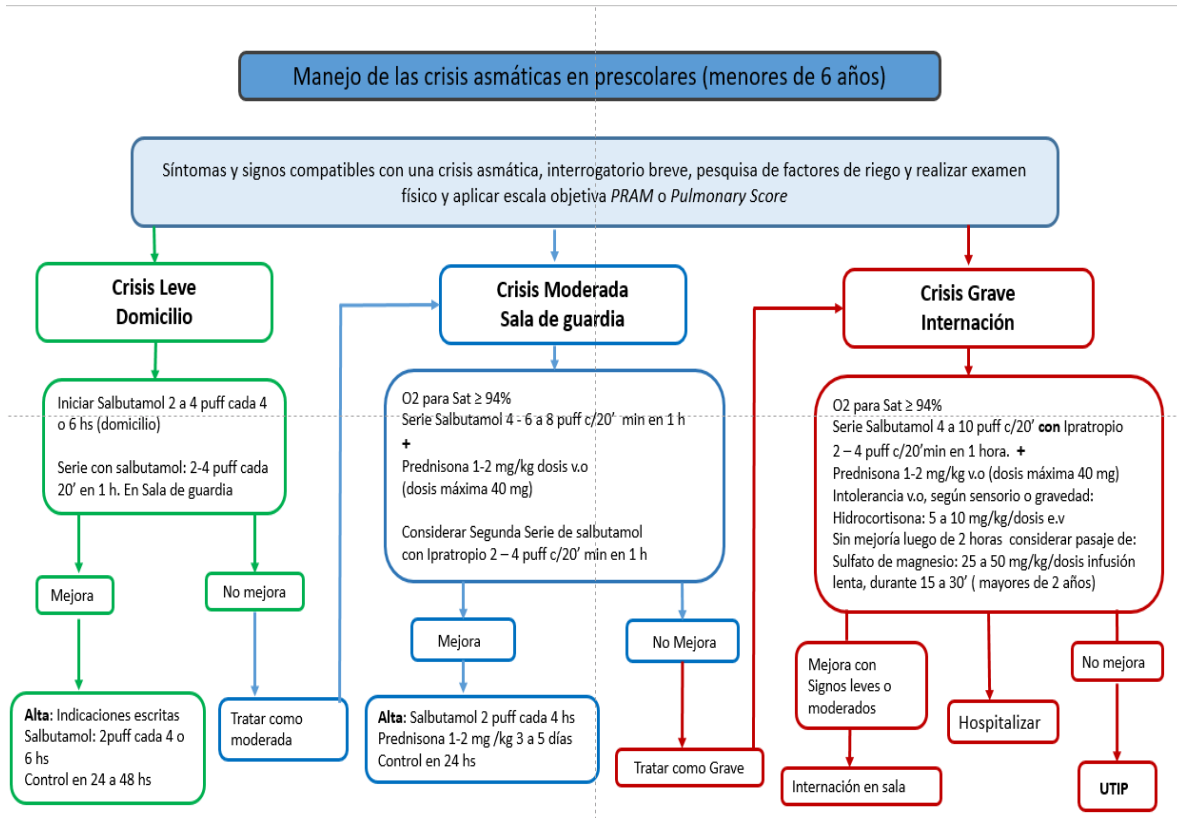
La mayoría de los niños responderán al tratamiento broncodilatador. Se prescribirán solamente corticoides orales a aquellos pacientes que por deterioro clínico o por la gravedad de la crisis al momento de la evaluación lo requieran.

Los pacientes con exacerbaciones moderadas y graves requieren corregir la hipoxemia y se evaluará el sistema de oxígeno administrado según la respuesta clínica; desde sistemas de oxigenoterapia de bajo flujo, alto flujo y en su evolución también podrán requerir ventilación no invasiva o intubación por lo que el equipo de cuidados intensivos deberá participar lo antes posible.

Un plan claro de manejo de crisis y educación sobre el asma son esenciales para optimizar el control del asma y prevenir futuras exacerbaciones.

Es por ello importante realizar más trabajos de investigación para mejorar y validar la aplicación de biomarcadores a fin de determinar con mayor exactitud qué pacientes tienen más riesgo de recurrencia de exacerbaciones.

Figura 3. Manejo de crisis asmáticas en menores de 6 años (elaboración Comité de Neumonología)



Referencias

1. Engelkes M, Janssens HM, de Ridder MAJ, Sturkenboom MC, Jongste JC, Verhamme KMC. Real life data on incidence and risk factors of severe asthma exacerbations in children in primary care. *Respir Med.* 2016;119:48-54.

2. Bloom CI, Franklin C, Bush A, Saglani S, Quint J. Burden of preschool wheeze and progression to asthma in the UK: Population-based cohort 2007 to 2017. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:1949-58.
3. Lowden R, Turner S. Past asthma exacerbation in children predicting future exacerbation: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2022 N;8(4):00174-2022.
4. Di Palma E, Cantarelli E, Catelli A, Ricci G, Gallucci M, Miniaci A, et al. The Predictive Role of Biomarkers and Genetics in Childhood Asthma Exacerbations. *Int J Mol Sci*. 2021 A;22(9):4651.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. [Consulta: 8 de marzo de 2024]. Disponible en: www.ginasthma.org
6. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Alergia; Comité Nacional de Emergencia y Cuidados Críticos; Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S123-58.
7. Trottier ED, Chan K, Allain D, Chauvin-Kimoff L. Managing an acute asthma exacerbation in children. *Paediatr Child Health*. 2021;26(7):438-9.
8. Saglani S, Fleming L, Sonnappa S, Bush A. Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(5):354-364. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(8):e13.

9. Gouin S, Robidas I, Gravel J, Guimont C, Chalut D, Amre D. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med.* 2010;17(6):598-603.
10. Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X, et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. *J Pediatr.* 2008;152(4):476-80.e1.
11. Maekawa T, Ohya Y, Mikami M, Uematsu S, Ishiguro A. Clinical Utility of the Modified Pulmonary Index Score as an Objective Assessment Tool for Acute Asthma Exacerbation in Children. *JMA J.* 2018;1(1):57-66.
12. Ducharme FM, Zemek R, Chauhan BF, Gravel J, Chalut D, Poonai N, et al. DOORWAY research group of the Pediatric Emergency Research in Canada (PERC) network. Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):990-8.
13. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souëf PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1994;23(6):1236-41.
14. Welsh EJ, Carr R. Pulse oximeters to self-monitor oxygen saturation levels as part of a personalised asthma action plan for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD011584.

15. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial Blood Gases and Pulmonary Function Testing in Acute Bronchial Asthma: Predicting Patient Outcomes. *JAMA*. 1983;249(15):2043-6.
16. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax*. 1995;50(2):186-8.
17. Fainardi V, Caffarelli C, Bergamini BM, Biserna L, Bottau P, Corinaldesi E, et al. Management of Children with Acute Asthma Attack: A RAND/UCLA Appropriateness Approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12775.
18. Allie EH, Dingle HE, Johnson WN, Birnbaum JR, Hilmes MA, Singh SP, et al. ED chest radiography for children with asthma exacerbation is infrequently associated with change of management. *Am J Emerg Med*. 2018;36(5):769-73.
19. Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, et al. GEMA 5.3. Spanish Guideline on the Management of Asthma. *Open Respir Arch*. 2023;5(4):100277.
20. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. *Allergy*. 2017;72(2):183-200.
21. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation

- of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr.* 2004;145(2):172-7.
22. Currie G, Crotts J, Nettel-Aguirre A, Johnson D, Stang A. Management of Wheezy Preschoolers in the Emergency Department: A Discrete Choice Experiment. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(12):e922-9.
23. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005 ;60(9):740-6.
24. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):CD010283.
25. Fainardi V, Caffarelli C, Deolmi M, Skenderaj K, Meoli A, Morini R, et al. Management of Preschool Wheezing: Guideline from the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. *J Clin Med.* 2022;11(16):4763.
26. Beigelman A, Bacharier LB. Oral corticosteroids in preschool children with severe episodes of virus-associated wheeze: To treat or not to treat? *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):405-6.
27. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(8):868-76.

28. Alangari AA. Corticosteroids in the treatment of acute asthma. *Ann Thorac Med.* 2014;9(4):187-92.
29. Chang AB, Clark R, Sloots TP, Stone DG, Petsky HL, Thearle D, et al. A 5-versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2008;189(6):306-10.
30. Dahan E, El Ghazal N, Nakanishi H, El Haddad J, Matar RH, Tosovic D, et al. Dexamethasone versus prednisone/prednisolone in the management of pediatric patients with acute asthmatic exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2023;60(8):1481-92.
31. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2013;107(3):321-30.
32. British Guideline on the Management of Asthma. Quick Reference Guide. Edinburgh: BTS/SIGN; 2019.
33. Taher KW, Johnson PN, Miller JL, Neely SB, Gupta N. Efficacy and Safety of Prolonged Magnesium Sulfate Infusions in Children With Refractory Status Asthmaticus. *Front Pediatr.* 2022;10:860921.
34. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD003898.

35. Johnson PN, Drury AS, Gupta N. Continuous Magnesium Sulfate Infusions for Status Asthmaticus in Children: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2022;10:853574.
36. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(2):195-203.
37. Ioniuc I, Miron I, Lupu VV, Starcea IM, Azoicai A, Alexoae M, et al. Challenges in the Pharmacotherapeutic Management of Pediatric Asthma. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12):1581.
38. Duse M, Santamaría F, Verga MC, Bergamini M, Simeone G, Leonardi L, et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases. *J Pediatr.* 2021;47(1):97.
39. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1127-35.e8.
40. Xu H, Tong L, Gao P, Hu Y, Wang H, Chen Z, et al. Combination of ipratropium bromide and salbutamol in children and adolescents with asthma: A meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0237620.
41. Iramain R, Castro-Rodriguez JA, Jara A, Cardozo L, Bogado N, Morinigo R, et al. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children

- with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(4):372-7.
42. Pruikkonen H, Tapiainen T, Kallio M, Dunder T, Pokka T, Uhari M, et al. Intravenous magnesium sulfate for acute wheezing in young children: a randomised double-blind trial. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1701579.
43. Albuali WH. The use of intravenous and inhaled magnesium sulphate in management of children with bronchial asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(17):1809-15.
44. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Stevens J, Gray A, Bengler J, et al. The 3Mg trial: a randomised controlled trial of intravenous or nebulised magnesium sulphate versus placebo in adults with acute severe asthma. *Health Technol Assess.* 2014;18(22):1-168.
45. Comité Nacional de Neumonología. Guías para el manejo de la oxigenoterapia domiciliaria en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(5):448-54.
46. Venanzi A, Di Filippo P, Santagata C, Di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula in Children: State of the Art. *Biomedicines.* 2022;10(10):2353.
47. Baudin F, Buisson A, Vanel B, Massenavette B, Pouyau R, Javouhey E. Nasal high flow in management of children with status asthmaticus: a retrospective observational study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):55.

48. González Martínez F, González Sánchez MI, Toledo Del Castillo B, Pérez Moreno J, Medina Muñoz M, Rodríguez Jiménez C, et al. Tratamiento con oxigenoterapia de alto flujo en las crisis asmáticas en la planta de hospitalización de pediatría: nuestra experiencia. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90(2):72-8.
49. Dai J, Wang L, Wang F, Wang L, Wen Q. Noninvasive positive-pressure ventilation for children with acute asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pediatr*. 2023;11:1167506.
50. Smith MA, Dinh D, Ly NP, Ward SL, McGarry ME, Zinter MS. Changes in the Use of Invasive and Noninvasive Mechanical Ventilation in Pediatric Asthma: 2009-2019. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(2):245-53.

Conclusión

Este documento es el primero que se publica en relación a un diagnóstico complejo como resulta el asma en niños pequeños. Las sibilancias recurrentes y los eventos respiratorios obstructivos son motivo de consulta frecuente en consultorios y áreas de emergencia y a pesar del tiempo aún existen controversias en cómo abordar el tratamiento de episodios agudos y más aún cuando se repiten, generando consultas reiteradas y/o internaciones

Nuestra labor ha sido recopilar y reordenar la evidencia publicada hasta el momento, la misma proviene de publicaciones generadas desde las principales sociedades científicas (Europa, EEUU, Oceanía, etc.) y de grandes centros pediátricos con expertos en el problema y cohortes de seguimiento, donde surgen los resultados que orientan hacia un determinado horizonte diagnóstico y terapéutico.

Seguramente la información aquí propuesta tenga cambios en un futuro no muy lejano como ha sido la realidad del asma a lo largo de éstos últimos veinte años. Es nuestro compromiso refrescar y reordenar periódicamente este documento acorde la evidencia de las publicaciones subsiguientes indiquen cual es el mejor resultado propuesto (o cual es el camino a seguir)

La mayoría de estos niños continuará su seguimiento con sus médicos de cabecera quienes conocen en profundidad la historia personal y social de estas familias. Solo una pequeña parte debe ser valorada por especialistas sobre todo cuando son de corta edad, con episodios severos y con regular o mala respuesta a las primeras líneas de tratamiento durante los primeros meses de iniciado el mismo. Debemos

alertar sobre el uso indiscriminado de drogas no licenciadas aún para su uso en niños de corta edad (LABA, terapias con líneas de biológicos, antimuscarínicos) como así también la dudosa utilidad de los medicamentos de venta libre que se ofrecen para paliar síntomas respiratorios

Esperamos resulte de utilidad como a nosotros nos resultó tantas horas de arduo trabajo y recopilación

