

Respir Crit Care Med 2001; 164:939-43. **13.** Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykytyn IJ, Kay A et al. A randomised controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:773-80. **14.** Engelman HM, Martín SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1997; 52:114-9. **15.** Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 38:499-521.

## **2ª MESA REDONDA: Epidemiología del Asma**

### **FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS EN EL DESARROLLO DE ASMA BRONQUIAL**

V. Hernando Sastre\*, L. García-Marcos\*\*

\*Médico adjunto. Sección de Alergia Infantil. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. \*\*Profesor Titular de Pediatría. Instituto de Salud Respiratoria. Universidad de Murcia

Los estudios epidemiológicos en general, muestran que la susceptibilidad personal para desarrollar enfermedades alérgicas depende, por un lado de los factores genéticos predisponentes, y por otro, de su interacción con los factores ambientales, éstos en gran medida, ligados al modo de vida del sujeto y a su entorno<sup>1</sup>.

Durante esta última década se han propuesto un buen número de factores de riesgo así como factores protectores, cuya interacción incrementa o disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad alérgica<sup>2</sup>. La exposición precoz a los alérgenos condiciona claramente la sensibilización a los mismos pero no es responsable del desarrollo de asma<sup>3</sup>.

**1. Factores de riesgo durante la gestación:** En un estudio prospectivo danés<sup>4</sup>, en recién nacidos, se muestra que los antecedentes maternos de asma, la edad más joven de la madre, el tabaquismo materno durante los primeros meses de la gestación, la multiparidad, el peso elevado de la placenta y un índice ponderal elevado al nacimiento, están asociados con un riesgo elevado de sibilancias/asma durante los primeros 12 meses de vida, sobre todo en los varones. En un estudio retrospectivo americano<sup>5</sup>, encuentran que el riesgo de asma está aumentado en los niños con peso al nacimiento elevado para la edad gestacional.

Por otra parte, se ha publicado que ciertas patologías durante la gestación aumentan el riesgo de asma casi al doble. Calvani et al<sup>6</sup>, encuentran que la gripe durante la gestación aumenta el riesgo relativo 1.91 veces, los episodios febriles 2.16 veces y los tratamientos progestágenos por amenaza de aborto 1.54 veces.

**2. Lactancia Materna:** La mayoría de los estudios recomiendan hoy la lactancia materna prolongada, máxime cuando exista un riesgo elevado de atopia o de asma. Entre los factores que pueden explicar el efecto protector de la lactancia materna, están los factores inmunológicos, como la presencia de linfocitos T y linfocitos B en la leche, de anticuerpos sobre todo del tipo IgA secretora, que pasan al aparato digestivo del lactante e incluso citoquinas como el Factor Transformador de Crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), citoquina inmunomoduladora y antiinflamatoria. Oddy et al<sup>7</sup> han dosificado citoquinas en la leche de 243 mujeres americanas y correlacionado estas tasas con la his-

toria clínica de los niños a la edad de un año. El porcentaje de niños con presencia de sibilancias estaba inversamente correlacionado con la duración de la lactancia materna y con las tasas de TGF- $\beta$ .

**3. Exposición al humo del tabaco:** El humo del tabaco contiene más de 4800 sustancias químicas. La influencia deletérea del tabaquismo pasivo en el lactante podría variar en función del fenotipo de los lactantes. En un estudio alemán sobre 3054 escolares<sup>8</sup>, el riesgo de asma de los niños que habían estado expuestos al humo del tabaco en los primeros años de la vida, podría ser de hasta 5,5 veces mayor en caso de déficit de la isoforma M1 de la enzima Glutathion-S-transferasa (GST), enzima de detoxificación de metabolitos reactivos del oxígeno y de los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

En el apartado de contaminantes de interior se amplían datos referentes al humo de tabaco.

**4. Infecciones víricas:** Estudios en células mononucleares de sangre de cordón encuentran que la producción de Interferón gamma por estas células, después de su activación por mitógenos, está inversamente asociada con el número de infecciones víricas de las vías respiratorias durante los primeros 12 meses de vida. Esto supone que un déficit relativo de la respuesta Th1 al nacimiento representa un factor de riesgo para infecciones víricas de las vías respiratorias, pero también que las infecciones tienden a estimular la respuesta de tipo Th1, como mecanismo de defensa antiviral<sup>9</sup>. Este fenómeno podría explicar cómo la mayoría de las infecciones víricas del lactante se resuelven con normalidad y no evolucionan hacia asma.

El principal agente vírico de infecciones respiratorias en el lactante es el virus respiratorio sincitial (VRS). Estas infecciones inducen una respuesta de tipo Th2 predominante, que podría representar un riesgo de evolución hacia el asma atópico. Esta idea se refuerza cuando algunos estudios, como el reciente de Dimova-Yaneva et al<sup>10</sup>, demuestran tasas elevadas de leucotrieno C4 y de proteína catiónica del eosinófilo, en el líquido del lavado nasal de la mayoría de los lactantes hospitalizados por bronquiolitis aguda por VRS. El principal factor de riesgo de aparición de asma a la edad de 3 años es la infección grave por VRS<sup>11</sup>.

**5. Hipótesis Higiénica:** A la inversa, otras infecciones, víricas o bacterianas, durante la infancia precoz, estimularían el sistema inmunitario vía Th1 y constituirían un factor protector de enfermedades alérgicas. Comenzó a plantearse esta hipótesis a raíz de los resultados de estudios que demuestran que el riesgo de sensibilización a alérgenos y el riesgo de asma atópico son inversamente proporcionales al número de hermanos y hermanas de más edad presentes en la familias estudiadas<sup>12</sup>. Estos resultados se interpretan como que estar en una familia numerosa aumenta el riesgo de exposición a infecciones respiratorias durante estas edades tempranas, lo que primaría la respuesta Th1. Se ha demostrado que los lactantes que acuden a guardería antes de los 6 meses de edad tienen un riesgo de asma en la infancia menor que los que no acuden a guardería<sup>13</sup>. Hace ya unos 15 años que Strachan<sup>12</sup> propuso lo que conocemos como hipótesis higiénica, donde las infecciones y una "falta de higiene" protegerían contra el desarrollo de enfermedades alérgicas. En la actualidad hay tres aspectos considerados de mayor interés dentro de esta teoría: el significado de la exposición ambiental a componentes microbianos; el papel de las infecciones víricas y bacterianas; y el efecto de la combinación de ambos en la respuesta de la inmunidad adaptativa del huésped.

Se han invocado efectos protectores del ambiente de granja como lugar de residencia durante los primeros años de la vida sobre la aparición de enfermedades alérgicas y asma, que

podrían ser el resultado de la interacción de sustancias de origen microbiano sobre el sistema inmunitario del huésped y/o el estrecho contacto con los animales de la granja<sup>14</sup>. Al contrario que estos resultados, Chai et al<sup>15</sup>, mediante respuestas a un cuestionario de los padres de 5.000 niños vietnamitas con edades comprendidas entre 1 y 13 años, encuentran que el contacto estrecho con los animales de granja aumenta significativamente el riesgo de asma en 1,56 veces, sobre todo cuando se refiere al contacto con cerdos.

Los efectos protectores de la vida en la granja podrían también estar ligados a factores nutricionales. Una dieta rica en vitaminas antioxidantes como vitamina A, C y E fundamentalmente se acompaña de una reducción significativa de las sibilancias y una mejoría de la función respiratoria. Una dieta rica en frutas y legumbres frescas parece aportar estos beneficios<sup>16</sup>.

**6. Contaminantes ambientales:** *6.1. Contaminación doméstica:* La relación causal de estos contaminantes en el desarrollo de asma bronquial no ha sido estudiada con suficiente precisión, máxime si tenemos en cuenta la cantidad de tiempo que los niños pasan en su domicilio (2). De este modo, en un reciente estudio, Zmirou et al<sup>17</sup> encuentran que una contaminación importante durante los tres primeros años de vida, representa un factor de riesgo de asma a la edad de 4 a 13 años. En otro estudio, de características similares, encuentran una relación positiva y significativa entre el riego de asma y la contaminación doméstica por compuestos orgánicos volátiles derivados del benceno, tolueno y xileno<sup>18</sup>.

El tabaquismo pasivo, en particular el tabaquismo materno, en un medio ambiente mal ventilado, está asociado a un aumento del riego relativo de desarrollo de asma<sup>19</sup>. Los resultados son similares en el adulto sometido a tabaquismo pasivo en su domicilio y en su ambiente de trabajo. Hay un aumento del número de exacerbaciones, de la necesidad de consultas de urgencia y del uso de broncodilatadores y corticoterapia e incremento del absentismo laboral<sup>20</sup>. Por el contrario, en un estudio llevado a cabo sobre 35000 niños taiwaneses, mediante el interrogatorio de los padres, Lee et al<sup>21</sup> encuentran que la exposición al humo del tabaco en el domicilio tiene un efecto protector y lo mismo sucede con derivados de compuestos orgánicos volátiles, lo que sugiere que, por alguna razón, estos niños no se ven expuestos al humo como los occidentales.

*6.2. Contaminación atmosférica:* Se conoce el papel de estos contaminantes en el desencadenamiento de las crisis de asma de los pacientes asmáticos, sin embargo no está establecido su papel como predisponentes del asma.

Las partículas diesel son una mezcla de CO, SO<sub>2</sub> y NO así como de partículas hidrocarbonadas de pequeño peso molecular y escaso tamaño (0,2 μm), sobre las que se absorben diversos compuestos orgánicos de peso molecular elevado como los hidrocarburos aromáticos. Algunos estudios experimentales han mostrado un papel facilitador de la sensibilización alérgica para el NO<sub>2</sub> y las partículas diesel.

**7. Otros factores:** Los AINES, colorantes y conservantes alimentarios, la presencia de reflujo gastroesofágico (RGE), factores hormonales y psicológicos, las vacunaciones y el abuso de antibióticos están también en cuestión. Algunos son conocidos de antiguo como factores precipitantes de crisis de asma o agravantes de esta patología (AINES, RGE, estrés, etc.). Los sulfitos, agentes antioxidantes usados en alimentación, son asmógenos<sup>22</sup>. La vacunación por BCG no influye en el riesgo de asma, salvo en los niños afectados de rinitis alérgica, en los que está asociada a una disminución del riesgo de asma<sup>23</sup>.

**Bibliografía:** 1. Demoly P, Godard P, Bousquet J. Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthma. (An Overview of asthma epidemiology). Rev Franc Allergy Immunol Clin 2005; 45:

464-75. 2. Wickman M, Poner A, Boquete M, Carlsen KH, Dahl R, de Blas F et al. Risk and protective factors in the environment. New Paradigms in Atopy Prevention? IOA Workshop Febr.2003; pp32-43. 3. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmam R, von Mutius E et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. Lancet 2000; 356: 1392-7. 4. Yuan W, Fonager A, Olsen J, Sorensen HT. Prenatal factors and use of anti-asthma medications in early childhood: a population-based danish birth cohort study. Eur J Epidemiol 2003; 18: 763-63. 5. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, South A et al. Variation in childhood asthma among former preterm infant. J Pediatr 2004; 144: 321-26. 6. Calvani M, Allessandri C, Miceli-Sopo S, Panetta V, Tripodi S, Torre A et al. Infections and uterus-related complication during pregnancy and development of atopic and non-atopic asthma in children. Allergy 2004; 59: 99-106. 7. Oddy WH, Halonen M, Martínez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M et al. TGF- $\beta$ , in human milk is associated with wheezing in infancy. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 723-28. 8. Kabesch M, Hoeffler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Glutathione-S-Transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. Thorax 2004; 59: 569-73. 9. Copenhagen CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 175-80. 10. Dimova-Yaneva D, Rusel D, Main M, Broker Rj, Helms PJ. Eosinophil activation and cysteinil leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Clin Exp Allergy 2004; 34: 555-8. 11. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies alter respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. Pediatrics 1995; 95: 500-5. 12. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. Br Med J 1994; 308: 1259-60. 13. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CL, Martínez FD, Wright AL. Exposure to siblings and day care during infancy and the subsequent development of asthma and frequent wheeze. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: A704. 14. Van Serien RT, Engel R, Holst O Bufe A, Eder W, Waser M et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 860-7. 15. Chai SK, Naga NN, Checkoway H, Takaro TK, Redding GJ, Keifer MC et al. Comparison of local risk factors for children's atopic symptoms in Hanoi, Vietnam. Allergy 2004; 59: 637-44. 16. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman J, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice and vegetable intake. Am J Epidemiol 2003; 158: 576-84. 17. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, Momas I, Sahraoui F, Just J et al. Traffic related air pollution and incidence of childhood asthma: results of the Vesta case-control study. J Epidemiol Community Health 2004; 58: 18-23. 18. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips bM, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. Thorax 2004; 59: 746-51. 19. Martínez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. Pediatrics 1992; 89: 21-26. 20. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. Chest 1994; 106: 746-49. 21. Lee YL, Lin YC, Sigue TR, Hwang BF, Guo YL. Indoor and outdoor environmental exposures, parental atopy and physician-diagnosed asthma in Taiwanese schoolchildren.

Pediatrics 2003; 112: 389-93. **22.** Stevenson DD, Simon RA. Sulfites and asthma. JACI 1984; 74: 469-72. **23.** Da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LDA, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. Allergy 2004; 59: 857-62.

### 3ª MESA REDONDA: Infecciones Pulmonares

#### ¿NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS?

J. F. Medina Gallardo

*Médico Adjunto de la Unidad Médico Quirúrgica de Aparato Respiratorio del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Ambulatorio Dr. Fleming.*

**Introducción:** La historia de la tuberculosis (TB) es la del fracaso científico, médico y político. Aunque los tratamientos cortos actuales para la TB son baratos y efectivos esta enfermedad infecciosa sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo<sup>1</sup>. De hecho, su erradicación está lejos de ser una realidad a pesar de los progresos en la medicina. Es más, problemas como el VIH, la inmigración, la aparición de las multiresistencias (MDR-TB) e incluso recientemente de la resistencia extrema (XDR-TB) proyectan un horizonte de erradicación aún más lejano.

La investigación de nuevos fármacos tampoco ha sido un factor que haya modificado su abordaje terapéutico ya que los regímenes recomendados actualmente son los mismos que aparecían en las guías de hace más de 10 años<sup>2</sup>.

**Objetivos de la OMS. El sueño de erradicar la enfermedad en el año 2050.** Al ser la TB una enfermedad de distribución mundial y que afecta especialmente al tercer mundo, de donde provienen la mayoría de los inmigrantes, su control será también fundamental para los países más desarrollados. La meta de la OMS es reducir a la mitad los casos de TB en el año 2015 respecto a los de 1990 y su erradicación (< 1 caso por millón) en el 2050<sup>3</sup>.

Para ello la pieza fundamental para la OMS (STOP-TB) es la terapia supervisada (DOTs) que ya se aplica desde 1995 y cuyo objetivo es extenderla a todos los países con alta prevalencia de la enfermedad. Los otros cinco objetivos añadidos son el manejo y control del binomio VIH-TB y MDR-TB, el fortalecimiento de los sistemas de salud en los países más afectados, involucrar a los proveedores de los medicamentos, apoyar a las comunidades afectadas y promover la investigación.

La terapia supervisada ha demostrado en diferentes países tener un impacto importante. Así, donde está implantada se supera el 85% de curaciones frente a tasas menores al 50% en no-DOTs, aunque en otras revisiones no se encuentran tales diferencias<sup>4,5</sup>. En nuestro medio (Andalucía y Extremadura) las terapias supervisadas no están implantadas de forma amplia sino más bien solo en grupos reducidos.

**Nuevos regímenes de tratamiento:** Un objetivo fundamental siempre ha sido acortar y simplificar el tratamiento de la TB. Los consensos actuales dan un mínimo de 4 meses de tratamiento (para situaciones muy concretas de baciloscopias negativas), ofertándose también regímenes intermitentes<sup>6</sup>.

En esta última dirección se han investigado diversos fármacos como los que pertenecen al grupo de las **RIFAMICINAS**, de entre las que podemos destacar la **RIFAPENTINA**, que gra-

cias a una vida media larga (6 veces la de la rifampicina) permite su uso 1-2 veces por semana<sup>7</sup>. También el **RIFALAZIL** tiene una vida media de 60 horas y ha demostrado in vitro y en modelos animales máxima actividad. La **RIFABUTINA** tendría especial ubicación en los pacientes VIH, incluyendo el tratamiento de las micobacterias no tuberculosas, por las menores interacciones con los antirretrovirales<sup>8</sup>.

Las **QUINOLONAS** merecen una mención especial, ya que varias moléculas están en ensayos actualmente. Gatifloxacino, moxifloxacino y sparfloxacino, por este orden, poseen gran actividad bactericida. Así, en modelo de ratón se ha encontrado mayor actividad bactericida, sustituyendo los 2 primeros meses isoniacida por moxifloxacino<sup>9,10</sup>. Actualmente se investiga su inclusión para realizar regímenes más cortos (3-4 meses), aunque sus resultados no los tendremos hasta el 2010. Su elevado precio es otra desventaja para su uso extendido, que sin embargo ya es usual en el manejo de MDR-TB.

Otros antibióticos que se han ensayado con menos éxito son la **CLARITROMICINA**, los **BETALACTÁMICOS** y los **KETÓLIDOS**.

**La incorporación de nuevos fármacos:** El ensayo de nuevos antibióticos en la TB nos ha proporcionado datos interesantes. Así, el **LINEZOLID**, una oxazolidinona, tiene una buena actividad frente al micobacterium tuberculosis (MT), incluso el PNU 100 480 (otro fármaco del mismo grupo) presenta efectos similares a la rifampicina e isoniacida<sup>11</sup>. Sin embargo su elevadísimo coste y los importantes efectos secundarios (básicamente hematológicos) desaconsejan su uso sistemático<sup>12</sup>.

Los **Nitroimidazopiranos** son otra familia en la que se ha investigado con el **PA824** en modelo de ratón, mostrando gran especificidad y eficacia similar a la isoniacida. Actualmente su investigación está en fase I. Su espectro de acción incluiría a las cepas MRT y a la fase de latencia<sup>13</sup>.

**Diarylquinolines (R207910)** también ha demostrado eficacia bactericida, superior a rifampicina e isoniacida en modelos murinos<sup>14</sup>.

**Pyrrrole (LL3858)** es capaz de esterilizar los tejidos en ratones antes que el tratamiento estándar<sup>15</sup>.

**Diamine SQ109**, aunque es una diamina como el etambutol, tiene una acción intracelular importante, capaz de inhibir el 99% de los bacilos en el interior de los macrófagos, aumentando además el espectro sobre cepas resistentes. En estudios recientes se ha encontrado además una acción sinérgica con la isoniacida y la rifampicina<sup>16</sup>.

**Dihydroimidazo-oxazoles.** Tienen muy buena actividad in vitro y en modelos animales y poseen más actividad que el resto de las drogas antituberculosas. El **OPC-67683** es el que actualmente está en investigación y se ha comprobado que no tiene resistencias cruzadas con otros antibióticos<sup>17</sup>.

En general, ninguno de los fármacos anteriores podrá utilizarse antes del 2010, ya que aún están en las fases iniciales de la investigación.

**Otras vías de abordaje terapéutico: INTERFERON GAMMA (IFÁ)** vía inhalada está siendo ensayado como activador de los macrófagos<sup>18</sup> y utilizado en la tuberculosis multiresistente con buenos resultados. Del mismo modo otra citocina implicada en la respuesta de los linfocitos T, la **INTERLEUKINA-2**, se ha ensayado por vía subcutánea, si bien los resultados no han sido favorables<sup>19</sup>.

Otra vía de actuación es a través de la inhibición del TNF $\alpha$ , que presenta la ventaja de actuar tanto frente al VIH como a la TB. En este sentido se ha ensayado con la thalidomida<sup>20</sup> que ha demostrado efectividad en la ganancia en el peso de los pacientes tratados (tanto VIH positivos como negativos) y la pentoxifilina, que ha conseguido disminuir la carga viral de VIH en