

N ENGL J MED 2013 May 23;368(21):1963-70

Factores de riesgo para bronquiectasias en niños con fibrosis quística

Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis

Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, Murray CP, Stick SM, AREST CF Investigators. Collaborators (8)

Resumen

Introducción: las bronquiectasias se desarrollan tempranamente en la fibrosis quística y pueden detectarse en niños de apenas 10 semanas de edad; son persistentes y progresivas.

Nuestro objetivo fue determinar los factores de riesgo para la aparición de bronquiectasias, según datos del Equipo de Seguimiento Respiratorio Temprano de Fibrosis Quística, en Australia, que es un programa intensivo de seguimiento.

Métodos: examinamos los datos de 127 niños consecutivos con diagnóstico de fibrosis quística luego de la pesquisa neonatal. La tomografía axial computada (TAC) de tórax y el lavado bronquio-alveolar (BAL) se realizaron con el niño en condición estable, a los 3 meses y a la edad de 1-2 y 3 años. Los datos longitudinales se usaron para determinar los factores de riesgo asociados con la detección de bronquiectasias desde los 3 meses hasta los 3 años de edad.

Resultados: la prevalencia puntual de bronquiectasias en cada visita, aumentó de 29,3% a los 3 meses a 61,5% a los 3 años de edad. En el análisis multivariado, los factores de riesgo para bronquiectasias fueron presentación de la enfermedad con íleo meconial (OR: 3,17; IC95% 1,51-6,66; p: 0,002), síntomas respiratorios en el momento de realizar la TAC y el BAL (OR: 2,27; IC95%: 1,24 a 4,14; p: 0,008); actividad de la elastasa de los neutrófilos libres en el líquido del BAL (OR: 3,02; IC95%: 1,70 a 5,35; p <0,001), y atrapamiento aéreo en la fase espiratoria de la TAC (OR: 2,05; IC95%: 1,17 a 3,59; p: 0,01). La actividad de la elastasa de los neutrófilos libres en el BAL a los 3 meses de edad se asoció con bronquiectasias persistentes (presentes en dos o más tomografías secuenciales), con OR= 7 a los 12 meses de edad y OR= 4 a los 3 años de edad.

Conclusiones: La actividad de la elastasa de los neutrófilos en el líquido del BAL en etapas tempranas de la vida, se asoció con bronquiectasias tempranas en niños con fibrosis quística.

(Financiado por el National Health and

Medical Research Council of Australia and Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics).

Comentario

La causa de mayor morbimortalidad en Fibrosis Quística (FQ) está dada por la destrucción progresiva del parénquima pulmonar que resulta en el desarrollo de bronquiectasias e insuficiencia respiratoria. La tomografía axial computada (TAC) puede detectar cambios pulmonares asociados con bronquiectasias en niños con FQ tan pequeños como a las 10 semanas de vida. La verdadera prevalencia de bronquiectasias en niños con FQ es desconocida; sin embargo, estudios realizados por el Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic fibrosis (AREST CF) y el Australian Cystic Fibrosis BAL study group ha demostrado que el 50 al 70% de los pacientes con FQ tenían bronquiectasias entre los 3 a 5 años definidos por TAC. Cuando estas estaban presentes persistían en aproximadamente el 75% de los casos a pesar de la mejor terapia disponible.

En el presente estudio el programa del grupo Australiano incorporó el control muy temprano luego del diagnóstico por pesquisa neonatal que incluyó: control clínico, función pulmonar del lactante, TAC de tórax, BAL y laboratorio, con una media de 3 meses y luego al menos una vez por año hasta los 6 años.

Un estudio previo del mismo grupo demostró que la inflamación neutrofílica caracterizada por la presencia de elastasa de neutrófilos libres y la infección pulmonar, era el factor de mayor riesgo para enfermedad temprana en FQ, incluyendo el desarrollo de bronquiectasias.¹

El objetivo del presente estudio fue determinar si el riesgo de desarrollar bronquiectasias se correlacionaba con la inflamación y la infección determinadas en el BAL a los 3 meses.

Sly y col. demuestran en el presente artículo que la actividad de la elastasa de neutrófilos en líquido de lavado bronquio-alveolar a los tres meses en niños con FQ está asociada al desarrollo de bronquiectasias persistentes, definidas como dilatación de la vía aérea en al menos 2 TAC. Estos hallazgos tienen importantes implicancias para determinar el desarrollo de la enfermedad pulmonar en FQ, objetivos primarios en estudios de investigación y potencialmente para intervenciones terapéuticas.

No está claro si la elastasa de neutrófilos es central en el desarrollo de la enfermedad temprana o solo es un marcador biológico de enfermedad temprana. Este marcador biológico puede proveer futuras terapéuticas en niños pequeños, puede hacer necesario que el diagnóstico temprano por pesquisa neonatal sea universal y puede determinar mayores esfuerzos y tratamiento más agresivos desde el diagnóstico como terapéutica anticipatoria para obtener mejores resultados y mayor supervivencia para los pacientes con FQ.

Dr. Claudio Castaños
Servicio de Neumonología
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

1. Ranganathan SC, Parsons F, Gangell C, et al. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and Young children with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66: 408-13.

ARCH DIS CHILD 2013 Jul 11.
DOI: 10.1136/ARCHDISCHILD-2013-303642.
[Epub ahead of print] [en prensa]

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo para determinar si los esteroides reducen la incidencia y gravedad de la nefropatía en la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)

Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP).

Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, Bayliss K, Pike K, Tizard J. y colaboradores

Resumen

Introducción. El pronóstico a largo plazo de la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) está determinado fundamentalmente por la extensión del compromiso renal. No hay consenso si el tratamiento con prednisolona en el momento del diagnóstico, puede prevenir o atenuar la progresión de la nefropatía en la PSH.

Métodos. niños menores de 18 años de edad con PSH diagnosticada recientemente, fueron asignados en forma aleatoria a recibir prednisolona o placebo por 14 días. Los resultados primarios fueron: a) presencia de proteinuria a los 12 meses (definida como la relación proteínas en orina/creatinina en orina [PU/CU] >20 mg/mmol), y b) necesidad de tratamiento adicional (definido como la presencia de hipertensión que requiere tratamiento o biopsia renal anormal o necesidad de tratamiento de la enfermedad renal) durante los 12 meses en que se desarrolló el estudio.

Resultados. 352 niños fueron aleatorizados. De los pacientes con datos de laboratorio disponibles sobre PU/CU a los 12 meses, 18/123 (15%) de los pacientes con prednisolona y 13/124 (10%) de los pacientes con placebo tuvieron PU/CU >20 mg/mmol. No hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes con >20 mg/mmol a los 12 meses, entre ambos grupos (OR prednisolona/placebo: 1,46; IC95% 0,68-3,14; n: 247) incluso después de ajustar por la proteinuria basal y

las medicaciones que se conoce que afectan la proteinuria (OR ajustado: 1,29, IC95%: 0,58-2,82; n: 247). De manera similar, no hubo diferencia significativa en el momento en que fue necesario un tratamiento adicional entre ambos grupos (relación de riesgos [RR] prednisolona/placebo 0,53; IC95%: 0,18-1,59; n: 323).

Conclusiones. Este es el trabajo más grande sobre el rol de los esteroides en niños con PHS. No encontramos evidencia para sugerir que el tratamiento temprano con prednisolona reduzca la prevalencia de proteinuria 12 meses después del comienzo de la enfermedad en niños con PHS.

Comentario

El compromiso renal en niños con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) se observa en aproximadamente el 50% de los casos. Si bien en la mayoría de los casos es leve y transitorio, la gravedad del mismo es el principal determinante del pronóstico a largo plazo de esta enfermedad, observándose daño renal permanente entre el 2% y el 5,5% de los casos.¹ Esta situación despertó el interés de varios grupos de investigadores quienes intentaron determinar si un curso corto de corticoides orales al momento del diagnóstico en niños sin nefropatía prevenía el desarrollo posterior de la misma. Hasta la fecha, tanto estudios prospectivos como retrospectivos han arrojado resultados contradictorios y, a su vez, deben interpretarse con precaución debido a que la mayoría de ellos presentan defectos metodológicos, ya sea en los criterios de inclusión, en las definiciones operativas de las variables a estudiar, en el número de pacientes incluidos y/o en la ausencia de un grupo control adecuado.² Dudley y cols., realizaron el presente estudio con el mayor número de pacientes y con el mejor diseño posible (ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego) demostrando que la administración precoz de prednisolona durante 14 días no reduce la prevalencia de proteinuria luego de 12 meses de iniciada la enfermedad. La única debilidad que presenta es no haber podido completar el tamaño muestral dado que incluyeron 296 (84%) de los 320 pacientes necesarios. Pese a esto, este estudio de impecable factura provee una sólida evidencia que apoya el manejo habitual de los niños con púrpura de Schönlein-Henoch sin compromiso renal al momento del diagnóstico, es decir, no indicar tratamiento con corticoides para prevenir el desarrollo posterior de nefropatía.

Dr. Alejandro Balestracci
Nefrólogo Pediatra.
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

1. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009;24(10):1901-11.
2. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93(1):1-8.

EUR RADIOL 2013;23:1711-19

Tomografía computarizada corporal total post-mortem comparada con la autopsia en la investigación de muerte inesperada en lactantes y niños

Whole-body postmortem computed tomography compared with autopsy in the investigation of unexpected death in infants and children.

Proisy M, Marchand AJ, Loget P, Bouvet R, Roussey M, et al

Resumen

Objetivos: Investigar la contribución de la tomografía computarizada corporal total post-mortem en casos de muerte inesperada en bebés y niños.

Métodos: Se incluyeron cuarenta y siete casos de muerte inesperada. Se realizó estudio óseo radiográfico, tomografía computarizada corporal total y autopsia. Para la interpretación de los estudios por imágenes se consideraron por separado las modificaciones no específicas post-mortem y los hallazgos anormales relacionados con la presunta causa de muerte. Los resultados se correlacionaron los resultados de la autopsia.

Resultados: Se incluyeron los casos de 31 niños y 16 niñas. De ellos, 44 (93,6%) eran menores de 2 años. La causa de la muerte fue determinada en la autopsia en 18 casos (38,3%): 4 confirmados como abuso infantil, 12 como enfermedades infecciosas, 1 como enfermedades metabólicas y 1 como vólvulo del intestino. Los resultados de la tomografía computarizada corporal total post-mortem coincidían en 15 de los 18 casos. La muerte se consideró inexplicable en 29 casos (61,7%) y se correlacionó con imágenes de tomografía computarizada corporal total post-mortem sin hallazgos anormales en 27 casos. Las principales discrepancias entre la tomografía corporal total y los hallazgos de las autopsias fueron las relacionadas con el análisis pulmonar.

Conclusiones: La tomografía computarizada corporal total post-mortem puede detectar hallazgos relevantes que ayuden a explicar la muerte inesperada y es esencial para la detección de lesiones no accidentales. Se encontró amplia concordancia entre la autopsia y la tomografía computarizada corporal total post-mortem, excepto en algunos casos de neumonía. Esta es una técnica no invasiva aceptable para los familiares

Comentario

El artículo investiga la contribución de la tomografía computada corporal total post-mortem en los casos de muerte súbita o inesperada (SUDI) en la infancia.

En Francia, Inglaterra y Estados Unidos existen guías para investigar la causa de SUDI. En todos los casos se requiere consentimiento informado.

La TAC, permitiría estudiar los órganos in situ, almacenar las imágenes y sería útil cuando por razones emocionales, culturales o religiosas es rechazada la autopsia.

Se reportan 47 casos de SUDI. Realizaron la interpretación de las imágenes postmortem 2 expertos en radiología pediátrica que desconocían los resultados y las circunstancias de la autopsia. Se realizó TAC de todo el cuerpo, columna vertebral, miembros, parrilla costal y cráneo.

40 autopsias fueron clínicas y 7 forenses.

La causa de muerte en 18 casos (38,3%) fue demostrada en la autopsia.

En 4 se confirmó el abuso, en 12 infecciones (11 neumonías, 1 pancarditis), 1 enfermedad metabólica y 1 vólvulo intestinal.

Hubo concordancia entre las imágenes y la autopsia en 27/29.

Las imágenes tuvieron: 2 falsos positivos y 3 falsos negativos (infecciones).

En los estudios por imágenes del cráneo observaron: lesión isquémica (5), hemorragias subdurales bilaterales (3) y fracturas (2).

Identificaron 4 casos de muertes no accidentales.

La causa de muerte en el 66% fue infecciosa y la autopsia fue determinante en ese diagnóstico.

La PMCT fue más específica en detectar abuso.

La autopsia es el método de oro para el diagnóstico de causa de muerte y los estudios de imagen aportarían datos esenciales para identificar abuso infantil.

En nuestro país no existe legislación a diferencia del Uruguay en la investigación de muerte neonatal.

Dra. María T. G. de Dávila
gdedavila@gmail.com

1. Weber MA, Pryce TW, Ashworth MT, Malone M, Sebin NJ. Histological examination in sudden unexpected death in infancy: evidence base for histological sampling. *J Clin Pathol* 2012;65(1):58-63.
2. Weber MA, Sebin NJ. Postmortem investigation of sudden unexpected death in infancy: current issues and autopsy protec. *Diag Histopathol* 2009;15:510-23.

PEDIATR PULMONOL 2013 Jul 8.
DOI: 10.1002/PPUL.22842

La presencia de bronquiolititis o neumonía en la infancia aumenta el riesgo de asma y deteriora la calidad de vida

Increased asthma risk and impaired quality of life after bronchiolitis or pneumonia in infancy

Katri Backman, Eija Piippo-Savolainen, Hertta Ollikainen, et al.

RESUMEN

Antecedentes. Los estudios recientes han revelado que el asma en la edad adulta puede tener su origen en la primera infancia.

Objetivo. Evaluar la prevalencia de asma y la calidad relacionada con la salud respiratoria en adultos, 30 años después de la hospitalización por bronquiolitis o neumonía en la infancia.

Métodos. Los pacientes que fueron hospitalizados en 1981-1982 por bronquiolitis o neumonía antes de los dos años de edad se siguieron en visitas repetidas. En 2010, 48 de los 83 ex pacientes con bronquiolitis (57,8%), 22 de los 44 que padecieron neumonía (50,0%) y 138 controles emparejados participaron en el estudio clínico entre 28 y 31 años de edad. Los participantes completaron un cuestionario estructurado sobre síntomas respiratorios, el *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), y fueron evaluados durante dos semanas con el monitoreo del flujo espiratorio máximo (FEM). El asma se definió acorde al diagnóstico médico de asma, por el auto-reporte basado en la receta del médico para asma, la presencia de síntomas presuntivos de asma y los resultados del monitoreo del FEM en el hogar.

Resultados. Tanto el asma diagnosticada por el médico (31,3% vs 10,9% P ajustado < 0,002) y una propia percepción de asma (35,4% vs. 14,5%, 0,003), así como el uso repetido de broncodilatadores (35,4% frente a 14,5%, 0,002), y el empleo regular de corticoides inhalados (20,8% frente a 8,7% 0,023) fueron más frecuentes en los pacientes que presentaron bronquiolitis que en los controles. Los pacientes que tuvieron neumonía y bronquiolitis presentaron una mayor puntuación total en el SGRQ que los controles. Los puntajes promedio fueron 5,4 (0,0-14,7 IQ 25 -75, P < 0,001) en el grupo bronquiolitis, 4,9 (1,3 a 14,8, 0,012) en el grupo de neumonía en comparación con los controles 1,5 (0,0-6,0).

Conclusión. La hospitalización por bronquiolitis en la infancia se asoció con un mayor riesgo de asma, y un aumento del uso de medicación para el asma en la edad adulta a la edad de 28-31 años. El deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud respiratoria en la edad adulta, medida por el SGRQ está presente después de haber padecido bronquiolitis y neumonía en la infancia.

Comentario

Durante las últimas décadas se comprobó una asociación entre infecciones virales respiratorias en la infancia y asma bronquial a edades más avanzadas.^{1,2} En los primeros estudios diversos investigadores destacaron la importancia de las infecciones producidas por el virus respiratorio sincicial y en forma más reciente se focalizaron en las infecciones por rinovirus. El exacto mecanismo que relaciona a estas infecciones con el asma no ha sido determinado.

Se trata de un estudio prospectivo y controlado cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de asma y la calidad de vida relacionada a la salud respiratoria en adultos 30 años después de haber estado hospitalizados por bronquiolitis o neumonía. Los autores incluyeron pacientes menores de 2 años de edad hospitalizados por bronquiolitis o neumonía y fueron seguidos hasta el 2010 (28 a 31 años de edad). Setenta de los 127 pacientes iniciales (55%), completaron el estudio y fueron comparados con un grupo control. Se los estudió con un cuestionario estructurado y por medio de la medición de flujo pico espiratorio.

Los autores muestran que los pacientes hospitalizados por bronquiolitis presentaron un mayor riesgo de desarrollar asma a la edad de 28-31 años como así también una peor calidad de vida relacionada a la salud respiratoria. Es importante remarcar que la tercera parte de los pacientes que habían sido internados por bronquiolitis presentaron asma a los 30 años.

La mayor fortaleza del estudio radica en el seguimiento a tan largo plazo y sus debilidades en el pequeño número de pacientes con asma bronquial, la alta prevalencia de asma en los controles y la inclusión de niños a los cuales no se les había identificado la etiología de la bronquiolitis.

Nuevos estudios son necesarios para profundizar el conocimiento sobre el mecanismo fisiopatológico sobre la génesis del asma a temprana edad y sobre la predisposición de los pacientes con asma a presentar infecciones virales en la infancia.

Dr. Alejandro Colom

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

1. Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:272-7.
2. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045-52.