

Resistencia de las vías aéreas y LTE₄ urinario en niños con displasia broncopulmonar. Informe preliminar

Mario H. Vargas,^{*,**} Nancy Guadalupe Ojeda-Luna,^{*}
María Elena Y. Furuya,^{*} José Luis Arreola-Ramírez,^{**} Guillermo Zúñiga-Vázquez^{*}

^{*} Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias y Departamento de Neumología. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

^{**} Departamento de Investigación en Hiperreactividad Bronquial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México, D.F.

Airway resistance and urinary LTE₄ in children with bronchopulmonary dysplasia. Preliminary report

ABSTRACT

Objective. To assess airway resistance values and urinary leukotriene E₄ (LTE₄) concentrations before and after salbutamol inhalation in children with bronchopulmonary dysplasia (BPD). **Material and Methods.** Children with BPD were cross-sectionally studied to measure airway resistance by the interrupter technique (Rint), before and after inhaling 200 µg salbutamol, and to quantify urinary leukotriene E₄ (LTE₄) by immunoassay. **Results.** Thirty one children with BPD (15 females) aged between 3 months and 9 years were studied. Our results showed that LTE₄ did not correlate with Rint values ($r = 0.12$, $p = 0.52$) even after adjusting by gender, atopy history, steroid use, and gastroesophageal reflux. Likewise, LTE₄ did not correlate with the degree of the airway response to salbutamol ($r = -0.13$, $p = 0.50$). A strong inverse association between age and Rint ($r = -0.58$, $p < 0.001$) was observed. **Conclusion.** We concluded that urinary LTE₄ did not correlate with airway resistance or with the response to a bronchodilator drug in children with BPD, suggesting that leukotrienes are not involved in airway obstruction in this disease.

Key words. Bronchopulmonary dysplasia. Airway resistance. Urinary LTE₄.

RESUMEN

Objetivo. Conocer la resistencia de las vías aéreas y la concentración urinaria de leucotrieno E₄ (LTE₄) antes y después de la inhalación de salbutamol en niños con displasia broncopulmonar (DBP). **Material y métodos.** En un estudio transversal en niños con DBP se midió la resistencia de las vías aéreas por el método de la interrupción (Rint) y se cuantificaron los niveles de LTE₄ urinario por inmunoanálisis antes y después de inhalar 200 µg de salbutamol. **Resultados.** Estudiamos 31 niños con DBP (15 mujeres) con edades entre tres meses y nueve años. Nuestros resultados mostraron que el LTE₄ no correlacionó con los valores de Rint ($r = 0.12$, $p = 0.52$) incluso después de ajustar por género, antecedente de atopia, uso de esteroide y reflujo gastroesofágico. De igual forma, el LTE₄ no correlacionó con el grado de respuesta bronquial al salbutamol ($r = -0.13$, $p = 0.50$). Se encontró una fuerte asociación inversa entre la edad y la Rint ($r = -0.58$, $p < 0.001$). **Conclusión.** En niños con DBP el LTE₄ urinario no correlacionó con la resistencia de las vías aéreas o con la respuesta a un agente broncodilatador, sugiriendo que los leucotrienos no participan en la obstrucción de la vía aérea en esta enfermedad.

Palabras clave. Displasia broncopulmonar. Resistencia de las vías aéreas. Leucotrieno E₄ urinario.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una afección que ocurre principalmente en niños prematuros que recibieron ventilación mecánica y oxígeno suplementario durante el periodo neonatal. Hace algunas

décadas la DBP se caracterizaba por lesión de la vía aérea, inflamación y fibrosis del parénquima pulmonar y cambios vasculares hipertensivos.¹ Debido a los avances en el cuidado neonatal, al uso temprano de surfactante pulmonar y a las mejores maniobras de asistencia mecánica a la ventilación, niños prematu-

ros con edades gestacionales cada vez más tempranas tienen mayor probabilidad de sobrevivir. En estos niños con peso al nacer extremadamente bajo el patrón de lesión pulmonar de la DBP ha cambiado con el tiempo. Así, en los últimos años la enfermedad se caracteriza por un tejido pulmonar más elástico, libre de metaplasia pulmonar y con menor cantidad de alvéolos, siendo estos últimos de mayor tamaño. Estos cambios sugieren que hubo interferencia en la formación de los tabiques interalveolares y, como consecuencia, en el desarrollo de la microvasculatura.² Tanto en la forma antigua de la enfermedad como en la nueva, los cambios estructurales de la DBP frecuentemente producen deterioro de la función pulmonar que persiste durante muchos años. Se ha documentado un aumento de la resistencia de las vías aéreas y del volumen residual desde etapas muy tempranas en niños con DBP.³ En pacientes de mayor edad se ha encontrado disminución de los flujos espiratorios forzados y de la capacidad vital forzada, lo que es sugestivo de obstrucción de las vías aéreas y atrapamiento aéreo.⁴⁻⁶ Por lo anterior, los niños con DBP son más propensos a presentar sibilancias, a ser diagnosticados como asmáticos y a tener hiperreactividad de las vías aéreas, en comparación con niños sin antecedente de DBP.⁷

Los mecanismos causantes de la obstrucción bronquial en la DBP siguen siendo poco comprendidos. Esto contrasta notablemente con otras enfermedades como el asma, en donde la obstrucción bronquial es debida a broncospasmo, que suele constituir la manifestación clínica y funcional de la hiperreactividad traqueobronquial. En estos pacientes se han identificado sustancias capaces de producir broncospasmo y/o hiperreactividad de las vías aéreas, entre las que se encuentran los leucotrienos (LT)₄, LTD₄ y LTE₄, conocidos colectivamente como cisteinil-leucotrienos.^{8,9} Debido a que el LTE₄ es un metabolito relativamente inactivo y estable, su concentración urinaria se ha considerado como indicador de la producción de cisteinil-leucotrienos.¹⁰

La mayoría de los estudios sobre el posible papel de los leucotrienos en la DBP están dirigidos a investigar una posible asociación entre los niveles elevados de LTB₄ y el desarrollo subsecuente de DBP.¹¹⁻¹³ El interés en analizar este leucotrieno parece justificado debido a que esta molécula posee una potente actividad quimiotáctica para los neutrófilos,⁹ y estas células están involucradas en el daño alveolar agudo que da lugar a la DBP.¹⁴ Pocos estudios están encaminados a determinar la participación de cisteinil-leucotrienos en la DBP una vez

que está establecida.¹⁵ Por lo tanto, en el presente estudio investigamos si existe una correlación entre la concentración urinaria de LTE₄, considerada como un indicador de la ruta biosintética de cisteinil-leucotrienos, y la resistencia de las vías aéreas, medida por el método de la interrupción (Rint) o el grado de respuesta a un agente broncodilatador.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente fue un estudio prospectivo y transversal llevado a cabo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS localizado en la ciudad de México, que es un hospital pediátrico dedicado a la atención médica de pacientes menores de 17 años de edad. El estudio fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación en Salud del IMSS. Antes del inicio del estudio, el propósito de la investigación se explicó detalladamente a los responsables legales del niño, quienes aceptaron su participación mediante la firma de una carta de consentimiento informado.

Se incluyeron pacientes de cualquier sexo, mayores de 28 días de edad, que acudían a la Consulta Externa del Departamento de Neumología con diagnóstico de DBP según los criterios establecidos por el consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América.¹⁶ De acuerdo con este consenso, tienen DBP aquellos lactantes prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación que recibieron oxígeno suplementario por más de 28 días, habitualmente bajo ventilación mecánica, y que al ser evaluados a las 36 semanas de edad posmenstrual o a su egreso hospitalario (lo que ocurra primero) persisten con síntomas respiratorios. Si el niño nació a las 32 semanas de gestación o más, entonces la persistencia de síntomas respiratorios se evalúa entre los 29 y 55 días de vida extrauterina o a su egreso hospitalario (lo que ocurra primero). Además, si al momento de la evaluación el lactante sigue requiriendo oxígeno suplementario el consenso calificó a la DBP como moderada (fracción inspirada de oxígeno < 30%) o grave (fracción inspirada de oxígeno ≥ 30%).

Se excluyeron del estudio a los pacientes con condiciones que pudieran afectar la medición de la Rint o del LTE₄ urinario, tales como aquellos con asma, traqueostomía, obstrucción nasal, estenosis o malacia laringotraqueal, sospecha de infección y pacientes que durante los 14 días previos hubieran recibido algún medicamento antileucotrieno o que convivieran con un fumador intramuros.¹⁷

Descripción del estudio

Las evaluaciones de todos los pacientes se efectuaron por las mañanas, entre las 8:00 y las 10:00 AM. Se pidió a los padres o responsables del paciente que el día del estudio el niño llegara con 4 a 6 h de vigilia y ayuno. Los valores basales de saturación periférica de oxígeno (SpO_2) se midieron con un oxímetro de pulso (modelo 2500, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) y con el niño respirando aire ambiental. Después de esto, al paciente se le colocó una bolsa colectora de orina y recibió su alimento acostumbrado (leche, la mayoría de los casos), y se esperó hasta que se durmiera o estuviera calmado y colaborador. Alrededor de una tercera parte de los niños requirieron ligera sedación con midazolam intranasal ($50 \mu\text{g/kg}$). La resistencia de las vías aéreas se midió por la técnica de la interrupción antes y 10 min después de administrar $200 \mu\text{g}$ de salbutamol inhalado. Los pacientes dependientes de oxígeno suplementario se mantuvieron con él durante todo el estudio, suspendiéndolo momentáneamente (por 30-40 s) durante las mediciones de la Rint y la administración de salbutamol. Finalmente, una vez terminada la segunda medición de la Rint se retiró la bolsa colectora de orina y una muestra de orina se guardó en congelación a -20°C hasta su análisis para la determinación de LTE_4 .

Medición de la resistencia de las vías aéreas

Con el paciente en posición supina y respirando tranquilamente (ya fuera dormido o despierto) se midió la resistencia de las vías aéreas con un equipo comercial (MicroLab con MicroRint, MicroMedical LTD, UK) usando una mascarilla que sellaba completamente la nariz y boca del paciente. Esta medición se basa en el principio de que durante una muy breve interrupción (~ 0.1 s), la presión alveolar rápidamente se equilibra con la presión a nivel de la apertura de la vía aérea (Pao), que es medida por el equipo. Este último valor se relaciona con el valor del flujo (\dot{V}), medido por un neumotacógrafo justo antes de la interrupción, con lo cual se obtiene la resistencia de las vías aéreas mediante la fórmula $\text{Rint} = \text{Pao}/\dot{V}$. En el presente estudio el equipo se ajustó para efectuar la oclusión durante la espiración, durante un ciclo respiratorio escogido al azar por el mismo equipo. Se realizaron un mínimo de tres mediciones y su promedio se consideró el valor de la Rint.

Para evaluar el grado de respuesta al salbutamol se administraron dos disparos de $100 \mu\text{g}$ mediante

un espaciador de plástico provisto de una mascarilla (AeroChamber®, Trudell Medical International, Canadá), dejando que el paciente respirara el medicamento durante 10 s. Una vez transcurridos 10 min se realizó la segunda medición de la resistencia de las vías aéreas. El grado de respuesta al broncodilatador se calculó como el porcentaje del valor final de la Rint, comparado en el valor basal.

Determinación del LTE_4 urinario

La medición del LTE_4 urinario se realizó mediante inmunoensayo competitivo comercial (Cayman Chem. Co., Ann Arbor, MI, USA). Las placas se leyeron a 412 nm usando un espectrofotómetro (Multiskan MS, Labsystems Oy, Helsinki, Finlandia), y la concentración final de LTE_4 en la muestra de orina se calculó extrapolando la densidad óptica en una curva control hecha con concentraciones conocidas de LTE_4 . Para evitar diferencias debidas a la variación del volumen orinado, los niveles de LTE_4 se ajustaron por la concentración de creatinina urinaria medida por métodos automatizados.

Análisis estadístico

Debido a que la mayoría de las variables de intervalo no tuvieron una distribución normal, las diferencias se evaluaron mediante prueba U de Mann-Whitney o prueba de Wilcoxon. En el caso de variables categóricas se empleó la prueba exacta de Fisher o la de Ji cuadrada para tendencias. La asociación entre el LTE_4 urinario y la resistencia de las vías aéreas o la respuesta al salbutamol se evaluó a través del coeficiente de correlación de Spearman y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Finalmente, se utilizó regresión lineal múltiple para evaluar simultáneamente la influencia de diversas variables. La significancia estadística se fijó en $p < 0.05$ bimarginal.

RESULTADOS

La población estudiada estuvo integrada por 31 pacientes, de los cuales 15 (48.4%) eran mujeres y 16 (51.6%) hombres, con una mediana de edad de 11 meses (extremos, tres meses a nueve años), todos con antecedente de prematuridad. Hubo antecedentes familiares (padre, madre o hermanos) de atopía en 29% de los pacientes, particularmente de rinitis alérgica. La prevalencia de reflujo gastroesofágico fue de 63%, datos clínicos o de imagen de broncoaspiración estuvieron presentes en 48%, y antecedentes personales de cardiopatía (persistencia del conducto arte-

rioso, excepto un paciente con defecto del tabique interauricular) fueron positivos en 32%. De los 18 pacientes en quienes se hizo ecocardiografía, 61% tenían elevada la presión arterial pulmonar. Los valores basales de SpO₂ variaron ampliamente entre 75 y 97%. Asumiendo que la SpO₂ basal pudiera estar relacionada con el grado de deterioro funcional pulmonar, los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con si tenían una SpO₂ basal baja (< 92%) o alta (≥ 92%). Las principales características de la población no mostraron diferencias entre estos dos grupos (Cuadro 1).

Durante las mediciones de la Rint prácticamente todos los niños estaban en una etapa de somnolencia o de sueño muy ligero, sin que se apreciara diferencias al respecto entre la primera y la segunda medi-

ción, es decir, antes y después de salbutamol. Los resultados de la Rint se muestran en el cuadro 2. Los valores basales de la Rint variaron entre 1.52 y 6.47 KPa/L·s⁻¹. Las respuestas al salbutamol fueron muy variables, ya que este medicamento produjo una disminución de la Rint en 52% de los pacientes y un aumento en el 48% restante. Si sólo consideramos como respuesta significativa al salbutamol aquellos cambios que fueron más extremos de ± 20%, entonces siete (22.6%) de los pacientes tuvieron broncodilatación (disminución de la Rint) y seis (19.4%) tuvieron broncoconstricción (aumento de la Rint). Los cambios observados con el valor de la Rint después de la administración del salbutamol no tuvieron diferencias estadísticamente significativas al compararse con los valores basales, ya sea de los

Cuadro 1. Características principales de la población en estudio.

Característica	Pacientes con SpO ₂ < 92% (n = 16)	Pacientes con SpO ₂ ≥ 92% (n = 15)	p*
Edad (meses)	12.5 (3 - 108)	9.0 (7 - 48)	0.29
Edad gestacional (semanas)	31.5 (27 - 36)	30.0 (26 - 36)	0.29
Peso al nacer (kg)	1.4 (0.7 - 2.5)	1.2 (0.7 - 3.2)	0.24
Prematurez extrema, <1.5 kg (sí/no)	9/7	12/3	0.25
Peso actual (kg)	7.0 (3.8 - 13.5)	6.3 (3.9 - 12.3)	0.61
Antecedentes familiares (sí/no)			
Rinitis alérgica	4/12	2/13	0.65
Asma	2/14	2/13	1.00
Eczema	1/15	0/15	1.00
Comorbilidades			
RGE (sí/no) [‡]	4/10	6/7	0.44
Broncoaspiración (sí/no) [‡]	4/7	7/3	0.20
Cardiopatía congénita (sí/no) [‡]	7/7	2/12	0.10
HAP (n, pacientes) [‡]			
No (< 25 mmHg)	5	2	0.12 [†]
Leve (25-34 mmHg)	5	1	
Moderada (35-44 mmHg)	1	1	
Grave (> 44 mmHg)	2	1	

Los valores representan mediana (extremos) o frecuencias. * Prueba U de Mann-Whitney o prueba exacta de Fisher. † Prueba Ji-cuadrada para tendencias. ‡ Las cifras solo incluyen pacientes en quienes se realizaron evaluaciones clínicas o de laboratorio para corroborar el diagnóstico. REG: Reflujo gastroesofágico. HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Cuadro 2. Resistencia de las vías aéreas y respuesta al broncodilatador.

Medición	Pacientes con SpO ₂ < 92% (n = 16)	Pacientes con SpO ₂ ≥ 92% (n = 15)	p*
Rint basal (KPa/L·s ⁻¹)	3.43 (1.90 - 5.53)	3.47 (1.52 - 6.47)	0.71
Rint posbroncodilatador (KPa/L·s ⁻¹)	3.11 (1.53 - 4.10)	3.86 (1.30 - 5.40)	0.32
Respuesta al broncodilatador (% change)	-13.2 (-36.5 a 23.9)	2.0 (-49.6 a 55.6)	0.054

Los valores representan mediana (extremos). *: Prueba U de Mann-Whitney.

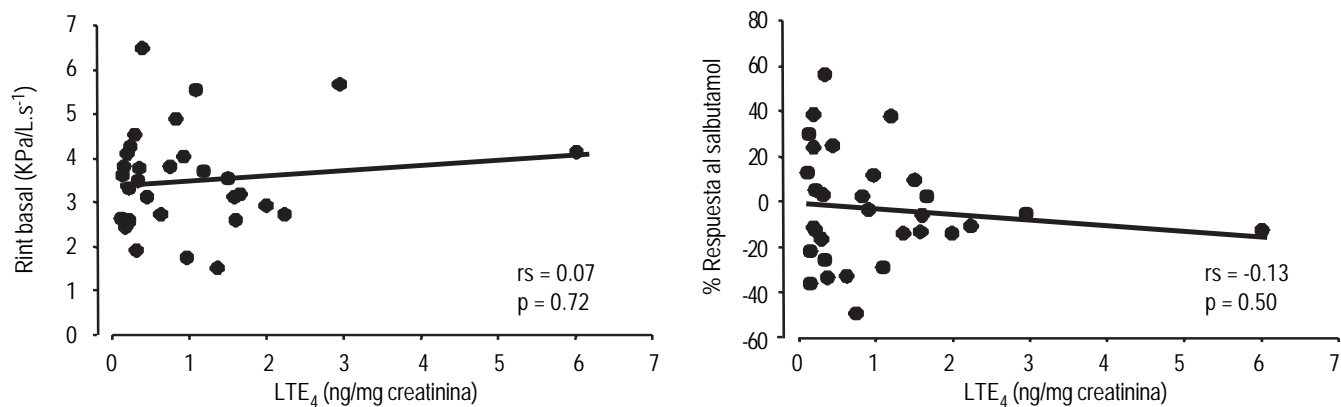


Figura 1. Asociación entre los niveles urinarios de leucotrieno E_4 (LTE_4) y resistencia de las vías aéreas (R_{int}) y grado de respuesta al broncodilatador en pacientes con displasia broncopulmonar establecida. El coeficiente de correlación de Spearman (r_s) y su significancia estadística se muestran en cada panel.

hombres ($p = 0.28$) o las mujeres ($p = 0.69$). Lo mismo ocurrió en las respuestas al salbutamol al dividir los pacientes de acuerdo con si tenían o no reflujo gastroesofágico, broncoaspiración o antecedentes de atopia.

Considerando a todos los niños estudiados, el LTE_4 urinario tuvo una mediana global de 637.3 pg/mg creatinina (extremos, 113-6,026). Al comparar a los pacientes de acuerdo con la SpO_2 basal (baja vs. alta), no se encontraron diferencias con respecto al LTE_4 urinario [340 pg/mg creatinina (113-6,026), $n = 16$, vs. 834 pg/mg creatinina (147-2,963), $n = 15$, respectivamente, $p = 0.40$]. De igual forma, no hubo diferencias en los niveles urinarios de LTE_4 entre los pacientes que estaban recibiendo corticosteroides inhalados [356 pg/mg creatinina (113-1,997), $n = 13$] en comparación con aquellos que no los recibían [799 pg/mg creatinina (171-6,026), $n = 18$, $p = 0.44$]. Por contraste, los niveles de LTE_4 en los hombres [1,037 pg/mg creatinina (214-6,026)] fueron mayores que en las mujeres [341 pg/mg creatinina (113-1,997), $p = 0.03$].

Nuestro objetivo principal fue evaluar si las concentraciones urinarias de LTE_4 correlacionaban con la R_{int} o con la respuesta al salbutamol. Como puede observarse en la figura 1, no encontramos dicha asociación. Los coeficientes de correlación fueron $r_s = 0.07$ (IC95%, -0.30 a 0.42) y $r_s = -0.13$ (IC95%, -0.47 a 0.25), respectivamente, ambos carentes de significancia estadística. Esta falta de correlación entre LTE_4 y R_{int} persistió incluso cuando la población se agrupó de acuerdo a otras variables como sexo, antecedente de atopia, uso de corticosteroides y presencia de reflujo gastroesofágico (datos no mostrados). Esta falta de asociación también se demostró por regresión lineal múltiple, ya que la única

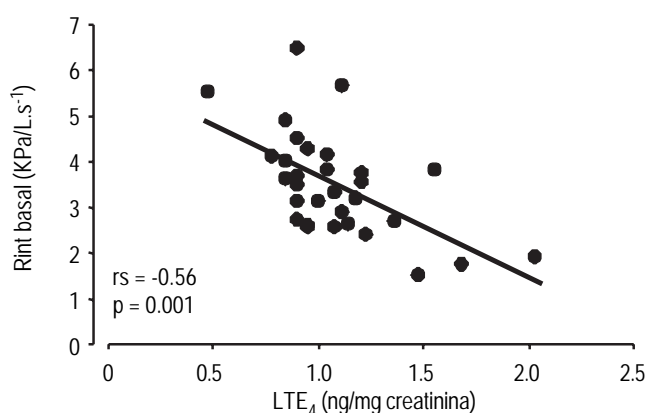


Figura 2. Asociación entre la edad y la resistencia de las vías aéreas (R_{int}) en pacientes con displasia broncopulmonar.

variable que entró a formar parte del modelo final de regresión fue la edad, descartando la influencia del sexo, el antecedente de atopia, el uso de esteroides, el reflujo gastroesofágico y los niveles urinarios de LTE_4 . En concordancia con este último análisis, encontramos que el valor basal de la R_{int} tenía una buena correlación inversa con la edad, que fue más aparente cuando esta última variable se evaluó como logaritmo. Así, el valor de la R_{int} disminuyó conforme aumentaba la edad, con un coeficiente de correlación de $r_s = -0.56$ (IC95%, -0.77 a -0.24, $p = 0.001$, Figura 2).

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios que han explorado el papel de los cisteinil-leucotrienos en la DBP se han dirigido a evaluar su posible papel causal en el desarrollo temprano de la enfermedad. Por ejemplo, Davidson, *et al.*¹⁸ encontraron que al día 30 de edad la

concentración urinaria de LTE_4 fue mayor en 26 pacientes con DBP en comparación con ocho pacientes controles. Sheikh, *et al.*¹⁹ estudiaron 37 neonatos pretérmino con mediciones repetidas de LTE_4 urinario a los 2, 7 y 28 días de edad. Estos autores observaron que al segundo día de vida los niveles de LTE_4 tenían una correlación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer, pero no encontraron incremento del LTE_4 en neonatos que habían desarrollado DBP.

Desde la caracterización de los cisteinil-leucotrienos hace más de 20 años su participación como mediadores claves en el asma se ha corroborado ampliamente, y en la actualidad los llamados modificadores de leucotrienos (antagonistas de los receptores CysLT1 o inhibidores de la 5-lipoxigenasa) tienen un papel bien definido en el manejo del asma.²⁰ Diversos estudios han demostrado que los cisteinil-leucotrienos son los responsables de muchos de los cambios que ocurren durante la obstrucción de las vías aéreas producida por desencadenantes como alérgenos, ejercicio, inhalación de aire frío y seco.^{9,20} Contrastando con esto, su posible papel en la obstrucción de las vías aéreas de pacientes con DBP establecida ha sido poco estudiado. Hasta donde sabemos, el único trabajo en el que se midió la concentración de LTE_4 en etapas tardías de la DBP fue el estudio conducido por Cook, *et al.*¹⁵ Estos autores encontraron que el LTE_4 urinario se elevaba notablemente a los siete meses de edad en nueve niños con DBP, en comparación con niños prematuros de la misma edad que no desarrollaron DBP. Coincidiendo con nuestros resultados, estos autores no encontraron asociación entre el LTE_4 urinario y la resistencia de las vías aéreas medida a través de pletismografía corporal, ni con el volumen de gas intratorácico o la capacidad funcional residual, aunque todas estas pruebas funcionales eran anormales.

Diversos estudios han detectado una disminución de la función pulmonar sugestiva de obstrucción bronquial en pacientes escolares y adolescentes con DBP, en comparación con sujetos control de la misma edad que también fueron pretérmino, pero que no desarrollaron DBP.²¹⁻²⁴ En estos grupos etarios las técnicas usuales para determinar la función pulmonar son la espirometría y la pletismografía. Hay menos experiencia con el uso de la Rint en pacientes con DBP, quizá debido a que fue sólo hasta hace algunas décadas que los avances tecnológicos propiciaron su uso cada vez más frecuente. Sin embargo, la información acerca de cuáles son los valores de la Rint en lactantes con DBP aún es deficiente y no se cuenta con valores de predichos en este grupo de edad estandarizados y aceptados universalmente.

En el presente estudio encontramos que los valores de la Rint en niños con DBP variaron ampliamente, desde 1.52 hasta 6.47 $\text{KPa/L}\cdot\text{s}^{-1}$, pero mucha de esta variación podría ser explicada por la relación inversa entre la edad y la resistencia de las vías aéreas (a mayor edad del paciente con DBP, menor valor de la Rint). Esta disminución progresiva de la resistencia de las vías aéreas ya se ha descrito en niños sanos de edad escolar,²⁵⁻³⁰ así como en recién nacidos y lactantes.³¹ Por lo tanto, no queda claro si la caída gradual de la resistencia de las vías aéreas en los pacientes con DBP estuvo relacionada con el ensanchamiento progresivo del calibre de las vías aéreas que se espera ocurra con el crecimiento, o con una mejoría real de la obstrucción de las vías aéreas.

Durante las etapas tempranas de la DBP se ha demostrado la producción de broncodilatación aguda después de administrar salbutamol en neonatos y lactantes, ya sea bajo ventilación mecánica o no.³² Este efecto benéfico del salbutamol, junto con las similitudes entre el asma y la DBP con respecto a la obstrucción de la vía aérea y las sibilancias, ha motivado el uso de broncodilatadores de acción corta en el manejo habitual de los pacientes con DBP.^{32,33} Sin embargo, las respuestas del salbutamol en etapas tardías de la DBP han sido menos estudiadas y con resultados no consistentes.^{34,35} En el presente estudio encontramos que 22.6% de los pacientes tenían una broncodilatación significativa después del salbutamol, mientras que un porcentaje algo similar (19.4%) experimentaron una respuesta paradójica de broncoconstricción a este agente. Se sabe que las respuestas paradójicas al salbutamol ocurren ocasionalmente en pacientes con asma, y que el uso regular de salbutamol está asociado a tolerancia de su efecto broncodilatador, con aumento de la hiperreactividad de las vías aéreas, o con disminución de la protección frente a exposiciones a los alérgenos.³⁴⁻³⁷ En 1981, Smyth, *et al.*⁵ encontraron que tres (37.5%) de ocho niños con antecedente de DBP, estudiados a los ~ 8 años de edad, tenían una disminución del FEV_1 después de salbutamol aerosolizado. En 1998, De Boeck, *et al.*³⁸ midieron la función pulmonar en 22 niños de un año de edad con DBP. De los 18 niños en quienes se pudieron hacer mediciones antes y después de la administración de salbutamol, nueve (50%) mostraron aumento de la resistencia pulmonar. En 2001, Robin, *et al.*³⁹ realizaron pruebas de broncodilatación a 17 lactantes con DBP empleando la técnica de la compresión toracoabdominal rápida a volúmenes altos. Los autores encontraron que solamente seis (35%) niños tuvieron broncodilatación significativa, mientras que los restantes mos-

traron un cambio promedio de FEF_{75} de 7.7 ± 11.8 (promedio \pm desviación estándar), lo que implica que al menos algunos pacientes tuvieron una respuesta broncoobstructiva al salbutamol. Se ha detectado disminución de la función pulmonar en niños prematuros, especialmente en aquéllos que sufrieron retraso intrauterino del crecimiento,⁴⁰ y se han descrito respuestas paradójicas al salbutamol en esta población.⁴¹ Más aún, parece que las respuestas broncodilatadoras al salbutamol se observan principalmente en los lactantes pretérmino que tienen síntomas respiratorios crónicos, pero no en los asintomáticos.^{42,43} Por lo tanto, nuestro estudio apoya el concepto de que el salbutamol no debe ser usado rutinariamente en pacientes con DBP, sino que solo debe administrarse a aquellos en quienes se demuestre que este medicamento produce una respuesta clínica o funcional favorable.

Consideramos que el presente estudio, a pesar del número relativamente bajo de pacientes, aporta información relevante debido a la escasa información que hasta el momento existe sobre el papel de los leucotrienos en la DBP ya establecida.

En conclusión, los resultados de este estudio preliminar sugieren que no hay asociación entre los niveles urinarios de LTE_4 y la resistencia de las vías aéreas (Rint) o el grado de respuesta a un agente broncodilatador, lo que podría sugerir que los mecanismos de obstrucción de las vías aéreas en esta enfermedad son diferentes de los que ocurren en el asma y que no involucran a la vía de los leucotrienos.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue apoyado parcialmente con un financiamiento de Merck Sharp & Dohme.

REFERENCIAS

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-68.
- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946-55.
- Kraemer R. Whole body plethysmography in the clinical assessment of infants with bronchopulmonary diseases. *Respiration* 1993; 60: 1-8.
- Gross SJ, Anbar RD, Mettelman BB. Follow-up at 15 years of preterm infants from a controlled trial of moderately early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics* 2005; 115: 681-7.
- Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ, Reilly BJ, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1981; 68: 336-40.

- Bader D, Ramos A, Lew CD, Platzker ACG, Stabile MW, Keens TG. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 110: 693-9.
- Greenough A. Late respiratory outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev* 2007; 83: 785-8.
- Wood-Baker R, Town GI, Benning B, Holgate ST. The reproducibility and effect on non-specific airway responsiveness of inhaled prostaglandin D_2 and leukotriene D_4 in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 119-23.
- Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1841-54.
- Kumlin M. Measurement of leukotrienes in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S102-S106.
- Groneck P, Gotze-Speer B, Opperman M, Effert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of BPD: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 93: 712-8.
- Mirro R, Armstead W, Leffler C. Increased airway leukotriene levels in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1990; 144: 160-1.
- Motoyama E, Chaney H, Dworltz A. Early appearance of neutrophil chemotaxis leukotriene B_4 (LTB_4) and airway reactivity in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(Suppl.): A207.
- Kohelet D. Variations in neutrophil count in preterm infants with respiratory distress syndrome who subsequently developed chronic lung disease. *Am J Perinatol* 2000; 17: 59-62.
- Cook AJ, Yuksel B, Sampson AP, Greenough A, Price JF. Cysteinyl leukotriene involvement in chronic lung disease in premature infants. *Eur Respir J* 1996; 9: 1907-12.
- Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
- Fauler J, Frolich JC. Cigarette smoking stimulates cysteinyl leukotriene production in man. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 43-7.
- Davidson D, Drafta D, Wilkens B. Elevated urinary leukotriene E_4 in chronic lung disease of extreme prematurity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 841-5.
- Sheikh S, Null D, Gentile D, Bimle C, Skoner D, McCoy K, et al. Urinary leukotriene E_4 excretion during the first month of life and subsequent bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Chest* 2001; 119: 1749-54.
- Dahlén SE. Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy? *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 40-56.
- Filippone M, Sartor M, Zaccello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003; 361: 753-4.
- Korhonen P, Laitinen J, Hyödynmaa E, Tammela O. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta Paediatr* 2004; 93: 316-21.
- Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006; 118: 108-13.
- Doyle LW, Ford GW, Olinsky A, Knoches AM, Callanan C. Bronchopulmonary dysplasia and very low birthweight: lung function at 11 years of age. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 339-43.
- Merkus PJFM, Mijnsbergen JY, Hop WCJ, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1350-5.
- McKenzie SA, Chan E, Dundas I, Bridge PD, Pao CS, Mylonopoulou M, Healy MJR. Airway resistance measured by the inte-

- rrupter technique: normative data for 2-10 years old of three ethnicities. *Arch Dis Child* 2002; 87: 248-51.
27. Beydon N, Amsallem F, Ballet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilatador interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 156: 1388-94.
 28. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J* 2002; 20: 907-11.
 29. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, Novembre E, Veneruso G, Frongia G, et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001; 56: 691-5.
 30. Arets M, Brackel L, Van Der Ent K. Applicability of interrupter resistance measurements using the MicroRint® in the daily practice. *Respir Med* 2003; 97: 366-74.
 31. Lanteri CJ, Sly PD. Changes in respiratory mechanics with age. *J Appl Physiol* 1993; 74: 369-78.
 32. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 356-96.
 33. Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 209-18.
 34. Pelkonen A, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1178-84.
 35. Wraight JM, Hancox RJ, Herbison GP, Cowan JO, Flannery EM, Taylor DR. Bronchodilator tolerance: the impact of increasing bronchoconstriction. *Eur Respir J* 2003; 21: 810-5.
 36. Kerckmar C. Asthma, Chernick V, Boat T. In: Disorders of the respiratory tract in children. (eds.). Philadelphia: Saunders; 1998, p. 688-730.
 37. Girodet PO, Berger P, Martínez B, Marthan R, Advenier C, Molimard M. Paradoxical effect of salbutamol in an *in vitro* model of bronchoprotection. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:179-86.
 38. De Boeck K, Smith J, Van Lierde S, Devlieger H. Response to bronchodilators in clinically stable 1-year-old patients with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 75-9.
 39. Robin B, Kim YJ, Huth J, Klocksieben J, Torres M, Tepper RS, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 236-42.
 40. Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J* 2004; 24: 731-3.
 41. Yuksel B, Greenough A. Variable response to bronchodilator therapy in young children born prematurely. *Respir Med* 1993; 87: 359-64.
 42. Yuksel B, Greenough A. Effect of nebulized salbutamol in preterm infants during the first year of life. *Eur Respir J* 1991; 4: 1088-92.
 43. Yuksel B, Greenough A. Relationship of symptoms to lung function abnormalities in preterm infants at follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 202-6.
- Reimpresos:*
- Dr. Mario H. Vargas**
 Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría,
 Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
 Av. Cuauhtémoc 330,
 Col. Doctores
 06725, México, D.F.
 Tel.: (+55) 5627-6900, ext.: 22288.
 Correo electrónico: mhvargasb@yahoo.com.mx
- Recibido el 15 de julio de 2009.*
Aceptado el 6 de octubre de 2009.