



PEDIATRICS 2016;138(3):e20161309

**Infecciones por rinovirus en los 2 primeros años de vida**

Rhinovirus infections in the first 2 years of life

Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karppinen S, Teros-Jaakkola T, Rulli M, Mertsola J, Waris M, Peltola V.

**Resumen**

**Introducción y Objetivo:** Los rinovirus causan frecuentemente infección respiratoria en niños pequeños. El objetivo fue establecer la carga de infecciones respiratorias agudas causadas por rinovirus durante los primeros 2 años de vida.

**Métodos:** En este estudio de cohorte prospectivo desde el nacimiento seguimos por infecciones respiratorias agudas a 923 niños desde el nacimiento hasta los 2 años de edad. Los datos de las infecciones respiratorias fueron recogidos de diarios sobre síntomas, visitas a consultorios y registros electrónicos. Los virus respiratorios fueron detectados por reacción en cadena de polimerasa reversa y evaluación de antígenos durante infecciones respiratorias y a los 2, 13 y 24 meses. Las tasas de infecciones por rinovirus y morbilidad asociada fueron determinadas.

**Resultados:** Documentamos 8847 episodios de infección respiratoria aguda, con una tasa anual de 5,9 por niño (IC95% 5,7-6,1). Los rinovirus fueron detectados en 59% de las infecciones respiratorias agudas analizadas para presencia de virus. El rinovirus se asoció con 50% de los episodios de otitis media aguda, 41% de las enfermedades sibilantes, 49% de los que requirieron tratamiento antibiótico y 48% de las consultas ambulatorias por infección respiratoria aguda. La tasa media anual estimada de infección por rinovirus fue 3,5 por niño (IC95% 3,3-3,5), 47 por 100 niños (IC95% 42-52) para otitis media aguda asociada a rinovirus, y 61 por 100 niños (IC95% 55-68) para tratamiento antibiótico asociado a rinovirus. La prevalencia de rinovirus a los 2, 13 o 24 meses de edad fue 14 a 24 %, y el 9% de los niños asintomáticos fueron positivos para rinovirus.

**Conclusión:** Las infecciones por rinovirus imponen una gran carga de enfermedad respiratoria aguda y uso de antibióticos en niños pequeños.

**Comentario**

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las causas más frecuentes de morbilidad en niños pequeños, y generan un gran problema asistencial recurrente todos los años. Esto se relaciona con la estacionalidad de las mismas, que es responsable de la saturación de los servicios de salud en los periodos de alta incidencia. Por otro lado, produce una carga de ansiedad en los progenitores, ya que su hijo "está siempre enfermo", la que habitualmente se transmite a los especialistas y suele ser responsable de la precoz instauración de medicación preventiva (corticoides inhalados, anti-leucotrienos, etc.), muchas veces sin suficiente fundamento que lo avale.

El presente estudio de Toivonen y col.<sup>1</sup> evalúa una cohorte que recluta niños desde el nacimiento y realiza un seguimiento hasta dos años de edad. Pone en evidencia varias características de las IRA que explican en parte lo anteriormente expresado. En primer lugar su frecuencia, con una media anual de casi 6 episodios por niño. Si tenemos en cuenta que cada episodio tiene una duración media de 9 días, estamos en presencia de más de 50 días de enfermedad anuales por niño.

En segundo lugar, coincidiendo con nuestros trabajos en Argentina,<sup>2</sup> encuentran que el rinovirus (RVH) es el agente más frecuentemente detectado en todas las IRA incluyendo otitis media y sibilancias, especialmente en niños entre 6 y 24 meses de edad. Además presenta una gran demanda de consultas a sala de emergencias y hasta hospitalizaciones, que asociados al alto número de tratamientos antibióticos recibidos generan un costo elevado de la enfermedad, dato que también coincide con lo que hemos observado en nuestro país<sup>3</sup>.

Por último dos breves observaciones. Este trabajo brinda datos esclarecedores acerca de la detección viral en niños asintomáticos, atribuido a la sensibilidad del método (RT-PCR cuantitativa), que es significativamente inferior en niños asintomáticos comparados con sintomáticos y destierra el concepto del hallazgo en niños sanos. También rescato como dato interesante de la Tabla 1 la curva de vacunación anti influenza, que disminuye a medida que se aleja de la pandemia de Influenza A H1N1 del 2009/2010, similar a la observada en Argentina.<sup>4</sup>

Dr. Santiago M. Vidaurreta  
Médico Neumólogo Pediatra  
Jefe de Departamento de Pediatría.  
Hospital Universitario CEMIC.

Director de la Carrera de Especialista Universitario de  
Pediatría. Instituto Universitario CEMIC.

- 1 Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karppinen S, Teros-Jaakkola T, et al. Rhinovirus infections in the first 2 years of life. *Pediatrics* 2016;138(3):e20161309.
- 2 Vidaurreta SM, Marcone DN, Ellis A, Ekstrom J, et al. Infección respiratoria aguda viral en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(4):296-304.
- 3 Marcone DN, Durand LO, Azziz-Baumgartner E, Vidaurreta S, et al. Incidence of viral respiratory infections in a prospective cohort of outpatient and hospitalized children aged  $\leq 5$  years and its associated cost in Buenos Aires, Argentina. *BMC Infect Dis* 2015;15:447.
- 4 Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Vacunación antigripal. Lineamientos técnicos/Manual del vacunador. Buenos Aires: Ministerio de Salud: 2015. [Consulta: 3 de octubre de 2016]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000621cnt-lineamientos\\_tecnicos\\_gripe\\_2015.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000621cnt-lineamientos_tecnicos_gripe_2015.pdf)

---

ARCH DIS CHILD 2016 AUG;101(8):694-700

### ¿Impacta el uso de la oximetría de pulso en los resultados en salud? Una revisión sistemática

Does pulse oximeter use impact health outcomes? A systematic review

Enoch AJ, English M, Shepperd S.

#### Resumen

**Objetivo:** ¿Tienen los recién nacidos, niños y adolescentes hasta 19 años menores tasas de mortalidad, menor morbilidad y estadías hospitalarias más cortas en las instituciones donde se utiliza la oximetría de pulso para el diagnóstico y tratamiento (excluyendo cuidado quirúrgico) en comparación con los centros de salud donde no se usa la oximetría de pulso?

**Diseño:** Los estudios fueron obtenidos de una revisión sistemática de la literatura llevada a cabo en las bases de datos de DARE, Cochrane, Medion, PubMed, Web of Science, Embase, Global Health, CINAHL, WHO Global Health Library, sitios de internet de organizaciones internacionales de salud y ONGs, y en las referencias de los estudios.

**Pacientes:** Niños de 0 a 19 años consultando por primera vez a hospitales, salas de emergencias o centros de atención primaria.

**Intervenciones:** De los estudios incluidos se compararon las medidas de resultado entre aquellos sitios donde la oximetría de pulso era

usada para diagnóstico y/o manejo, con aquellos sitios donde no se usaba.

**Medidas de resultado principales:** Mortalidad, morbilidad, duración de la hospitalización, y cambios en el tratamiento y en el manejo.

**Resultados:** La evidencia es de baja calidad y las definiciones de hipoxemia variaron entre los diferentes estudios, pero la evidencia sugiere que el empleo de oximetría de pulso en niños puede reducir las tasas de mortalidad (cuando se combina con una mejor administración de oxígeno) y la duración de la internación en emergencias, aumentar la admisión de niños con hipoxemia previamente no identificada y cambiar la decisión de los médicos sobre la gravedad de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento. El uso del oxímetro de pulso generalmente incrementa la utilización de recursos.

**Conclusiones:** Debido a que organizaciones internacionales están invirtiendo en programas para incrementar el uso de oximetría de pulso en sitios de bajos recursos, se requiere más investigación referida al óptimo uso de la oximetría de pulso (por ejemplo umbrales apropiados de saturación de oxígeno), y cómo la oximetría de pulso afecta las tasas de admisión y traslado, la duración de la internación, la utilización de recursos y los resultados en salud.

#### Comentario

*La hipoxemia es una de las principales causas de muerte en los niños en el mundo. En un niño con neumonía, la hipoxemia aumenta en 5 veces el riesgo de muerte.<sup>1</sup>*

*La saturación de oxígeno es un indicador particularmente sensible de gravedad de la enfermedad en condiciones asociadas con la alteración ventilación/perfusión (V/Q) tales como la crisis asmática, bronquiolitis, neumonía, displasia broncopulmonar (DBP). Su utilidad en la práctica pediátrica se asocia a: enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, reanimación neonatal, pesquisa neonatal de cardiopatías congénitas, cuidados neonatales y prevención de hiperoxia.<sup>2</sup> Sin embargo, la evidencia científica para el uso de la oximetría de pulso, solo se basa en serie de casos y estudios observacionales.*

*Existe alguna evidencia que sugiere que su uso identifica un 20-30% más de niños con hipoxemia comparado al uso de signos clínicos solamente, pero no está claro si el uso de la oximetría de pulso per se disminuye la mortalidad asociada a hipoxemia. En contraposición diferentes investigaciones sugieren que el uso de la pulsoximetría produce un incremento tal*

vez innecesario de los gastos en salud.<sup>3</sup>

En el presente estudio, Enoch y colaboradores se proponen evaluar mediante una revisión sistemática el impacto del oxímetro de pulso en la salud.

De 7992 artículos solo 5 pudieron ser incluidos. A pesar de que la evidencia encontrada es de baja calidad, se sugiere que el uso de la oximetría de pulso en los niños podría reducir las tasas de mortalidad pero al combinarse con la administración de oxígeno. A su vez también se observa que su uso prolonga la estancia en las salas de urgencia, aumenta la admisión de los niños con hipoxemia no reconocida previamente y cambia las decisiones de los médicos sobre la gravedad de la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento. Todos estos aspectos elevan la utilización de recursos y por lo tanto, también los costos.

Como concluyen los autores es necesaria mayor investigación sobre la utilización de los oxímetros de pulso. Sin duda la detección temprana de hipoxemia con el uso concomitante de oxígeno es esencial en el tratamiento de estos niños. Pero establecer los límites seguros de la saturación de oxígeno seguramente contribuirá a su uso más adecuado.

Dra. Hilda Giugno  
Servicio de Neumonología  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

1. World Health Organization. Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Geneva: WHO; 2016. [Consulta: 19 de octubre de 2016]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204584/1/9789241549554\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204584/1/9789241549554_eng.pdf)
2. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics* 2011;128(4):740-52.
3. Schuh S, Freedman S, Coates A, Allen U, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(7):712-8.

---

N ENGL J MED 2016;375:411-21

### Inmunidad innata y riesgo de asma en niños de granjas Amish y Hutterites

Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children

Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, Julie G. Ledford JG, Marques dos Santos M, Anderson RL et al.

#### Resumen

Los Amish y los Hutterites son pueblos agricultores de EE. UU. cuyos estilos de vida

son muy similares en muchos aspectos pero cuyas prácticas agrícolas, en particular, son diferentes; los primeros siguen las prácticas agrícolas tradicionales mientras que los últimos usan prácticas agrícolas industrializadas. Estas comunidades muestran también disparidades notables en la prevalencia de asma y se sabe poco sobre las respuestas inmunes que yacen bajo estas disparidades.

**Métodos:** Se estudiaron las exposiciones ambientales, los antecedentes genéticos y los perfiles inmunológicos de 60 niños Amish y Hutterites; se midieron los niveles de alérgenos y endotoxinas y se evaluó la composición del microbioma de muestras de polvo de las casas. Se tomaron muestras de sangre total para medir IgE sérica, respuesta de citoquinas y expresión de genes; los fenotipos de los leucocitos de sangre periférica fueron estudiados por citometría de flujo. En un modelo murino de asma alérgica experimental se evaluaron los efectos de los extractos de polvo obtenidos de las casas de los Amish y de los Hutterites sobre las respuestas inmunes y de la vía aérea.

**Resultados:** A pesar de los antecedentes genéticos y del estilo de vida similares de los niños Amish y Hutterites, la prevalencia de asma y sensibilización alérgica fue 4 a 6 veces más baja en los Amish, mientras que la mediana de los niveles de endotoxina en el polvo de las casas Amish fue 6,8 veces más alto. También se observaron diferencias en la composición microbiológica de las muestras de polvo de las casas Amish y Hutterites. Se encontraron profundas diferencias en las proporciones, fenotipos y funciones de las células inmunes innatas entre ambos grupos de niños. En el modelo murino de asma alérgica experimental, la instilación intranasal de extractos de polvo de las casas Amish pero no los de las casas Hutterites, inhibieron significativamente la hiperreactividad de las vías aéreas y la eosinofilia. Estos efectos protectores se abolieron en los ratones con deficiencia en MyD88 y Trif, moléculas críticas en la programación inmune innata.

**Conclusiones:** Los resultados de nuestros estudios en humanos y ratones indican que el medio ambiente Amish provee protección contra el asma mediante la programación de la respuesta inmune innata. (Financiado por los Institutos Nacionales de Salud y otros.)

## Comentario

La expresión fenotípica de las enfermedades alérgicas como el asma es el resultado de la interacción de genes e influencias medioambientales.<sup>1</sup> En los últimos años ha aumentado dramáticamente la prevalencia de las alergias reafirmando el rol de los factores ambientales en su génesis.<sup>2</sup> El impacto de la exposición ambiental en el desarrollo del asma ha sido estudiado en los '90 en Europa Central demostrándose un efecto protector significativo en niños provenientes de zonas rurales en contacto con antígenos microbianos, sentando las bases de la "hipótesis de la higiene".<sup>3</sup>

La fisiopatogenia de las enfermedades alérgicas es mediada por linfocitos Th2 con un perfil de IL-4 e IL-5, sensibilización IgE alérgeno específica y eosinofilia hemática y tisular. Nuevas evidencias indican que factores relacionados a la inmunidad innata pueden modificar la expresión de esa respuesta alérgica.<sup>4</sup>

El estudio de Stein y col., demostró diferencias en la prevalencia de asma entre niños en edad escolar de comunidades de granjas aisladas de Amish y Hutterites (que viven en EE. UU. pero de origen inmigratorio europeo) con ancestros genéticos y estilos de vida similares. Los Amish, quienes practican la granja "tradicional" con mayor exposición a microbios (endotoxinas bacterianas) contenidos en las muestras de polvo recolectadas en sus casas, tuvieron menor prevalencia de asma y de sensibilización alérgica que los Hutterites quienes practican una actividad de granja "industrializada". El análisis minucioso de los perfiles cuantitativos de genes, citoquinas y de células inmunes en sangre periférica de estas dos poblaciones reveló diferencias en la respuesta de la inmunidad innata a lipopolisacáridos bacterianos, sugiriendo que la susceptibilidad para el asma puede disminuirse cuando la estimulación de dicha inmunidad está sobre-regulada, tal como ocurrió con la población Amish.

En la misma investigación, los autores demostraron, en un modelo experimental de asma alérgica en ratones, que la instilación intranasal de extractos de polvo de casas de granjas Amish suprimió la inducción de la inflamación endobronquial, lo que no ocurrió ante el desafío con muestras de polvo de hogares Hutterites.

Estas observaciones podrían tener connotaciones terapéuticas dado que la estimulación prenatal y en los primeros años de la vida con ciertas cepas bacterianas podría inducir cambios en la inmunidad innata que promuevan la tolerancia a alérgenos y contribuyan a la prevención de las enfermedades alérgicas.<sup>5</sup>

Dr. Ricardo J. Saranz  
Servicio de Alergia e Inmunología,  
Clínica Universitaria Reina Fabiola  
Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina,  
Universidad Católica de Córdoba  
Córdoba, Argentina.

1. Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013;68(3):355-64.
2. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(1):3-13.
3. VonMutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, et al. Exposure to endotoxin and other bacterial components might protect against development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30(9):1230-4.
4. Noval Rivas M, Chatila TA. Regulatory T cells in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(3):639-52.
5. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009;206(13):2869-77.

---

N ENGL J MED 375;7 AUGUST 18, 2016

### Paracetamol versus Ibuprofeno en niños menores de cinco años con asma persistente moderada

Acetaminophen versus Ibuprofen in young children with mild persistent asthma

Sheehan WT, Mauger DT, Paul IM, et al.

#### Resumen

**Introducción:** Algunos estudios observacionales sugieren que en niños con asma bronquial, el uso de Paracetamol se asocia con pérdida de control de la enfermedad. Estas observaciones han generado controversia y preocupación en padres y en la comunidad médica. Algunos pediatras recomiendan incluso evitar el uso de Paracetamol en niños con asma bronquial hasta que no se realicen estudios que confirmen la seguridad de dicho fármaco.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico, prospectivo, de grupos paralelos, en el cual 300 niños de 12 a 59 meses de edad con asma persistente leve, fueron randomizados a recibir Paracetamol (15 mg/kg, hasta cuatro dosis diarias) o Ibuprofeno (9.4 mg/kg, hasta cuatro dosis diarias), en la modalidad según necesidad. Los pacientes fueron evaluados durante 48 semanas,

y la variable principal de estudio fue el número de exacerbaciones de asma por participante que requirieron el uso de corticoides sistémicos para su control. Como variables secundarias se evaluaron el porcentaje de días libres de asma, el uso de salbutamol como medicación de rescate y el número de visitas no programadas relacionadas con la enfermedad asmática.

**Resultados:** No se hallaron diferencias significativas en el número de exacerbaciones de asma entre los dos grupos estudiados, con una media de 0.81 (IC 0.65-1.02) y 0.87 (IC 0.69-1.10) exacerbaciones por paciente en el grupo de Paracetamol y de Ibuprofeno respectivamente ( $p=0.67$ ). Tampoco se hallaron diferencias significativas con respecto al porcentaje de días de control del asma (85,8% y 86,8%;  $P=0.50$ ), uso de salbutamol de rescate (2.8 y 3.0 inhalaciones por semana;  $P=0.69$ ), y número de consultas por asma no programadas (0.75 y 0.76 visitas por participante;  $P=0.94$ ).

**Conclusión:** En niños con asma persistente leve evaluados durante 1 año, el uso según necesidad de Paracetamol comparado con Ibuprofeno no se asoció con un mayor número de exacerbaciones de asma ni con el deterioro de otros parámetros de control de la enfermedad.

## Comentario

### Qué se sabe del tema

El asma bronquial probablemente no constituya una única enfermedad, sino un síndrome constituido por diversos fenotipos de evolución y pronóstico diferentes. La exposición a variados factores ambientales, como la creciente polución del aire, ciertos aero-alergenos, cambios en los hábitos de la dieta, e incluso la utilización de fármacos como algunos antibióticos y de antipiréticos como el Paracetamol, podrían asociarse al desarrollo y expresión de dichos fenotipos.<sup>1</sup> La desigual exposición a los diversos factores mencionados, aún en poblaciones con un linaje genético similar, puede dar como resultado una prevalencia de asma significativamente diferente. Como ejemplos basta citar las poblaciones de Alemania del Este y del Oeste separadas por el muro de Berlín, y las comunidades Huteritas y Amish.<sup>2</sup>

El Paracetamol, por sus probados efectos analgésicos y antipiréticos y su bajo costo, es una de las medicaciones más frecuentemente utilizadas en lactantes y niños.

Algunos estudios observacionales han sugerido que la utilización frecuente de Paracetamol en la infancia sería un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma, y podría también favorecer las

exacerbaciones agudas y asociarse con un menor control de los síntomas de la enfermedad.<sup>3,4</sup>

### Qué aporta el trabajo que se comenta

El estudio de Sheehan et al. se plantea una pregunta que, en el mundo real, se hacen los padres y los pediatras cada vez que sus hijos o pacientes con asma bronquial presentan fiebre o necesitan aliviar el dolor: ¿es el Paracetamol una medicación segura?

Los autores concluyen que en niños con asma persistente leve evaluados durante 1 año, el uso de Paracetamol es seguro y no se asocia con un mayor número de exacerbaciones ni con cambios en otros parámetros que evalúan el control de la enfermedad comparado con el Ibuprofeno,

La principal fortaleza de este trabajo es su diseño prospectivo y haber sido realizado en un ámbito que refleja lo más fielmente posible la práctica cotidiana. Su principal debilidad metodológica es que dado que tanto el grupo de pacientes que recibieron Paracetamol como Ibuprofeno presentaron reagudizaciones, la ausencia de un grupo placebo, omisión justificable por razones éticas, no excluye la posibilidad de que ambos fármacos puedan asociarse con un incremento de las crisis de asma. Sin embargo, esta situación parece poco probable de ocurrir en la práctica debido a que ambos fármacos presentan un mecanismo de acción diferente.

Si bien el trabajo de Sheehan et al. no responde la pregunta de si la exposición a Paracetamol durante la etapa prenatal<sup>5</sup> y el primer año de vida induce el desarrollo de asma, aporta datos concretos sobre su seguridad. Contribuye así con las primeras luces en un tema que aún permanece en penumbras.

Dr. Alberto Maffey

Medico Neumólogo. Centro Respiratorio  
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

1. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):171-8.
2. Stein M, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016;375(5):411-21.
3. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics* 2011;128(6):1181-5.
4. Wickens K, Beasley R, Town I, Epton M, et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2011;41(3):399-406.
5. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. *Thorax* 2010;65(2):118-23.

N ENGL J MED 2016 SEP 22;375(12):1142-51

## Tratamiento con alto flujo nasal para el soporte respiratorio inicial en niños prematuros

Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants

Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, Pritchard MA, Cartwright DW, Collins CL, Malhotra A, Davis PG1; HIPSTER Trial Investigators.

### Resumen

**Introducción:** El tratamiento con alto flujo nasal tiene eficacia similar a la de la presión positiva continua nasal en las vías aéreas (CPAP) cuando se usa como soporte luego de la extubación en los recién nacidos. No se ha comprobado la eficacia del tratamiento de alto flujo como recurso inicial en el soporte respiratorio de los prematuros con dificultad respiratoria.

**Métodos:** Estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad. Se asignaron 564 prematuros (edad gestacional  $\geq 28$  semanas 0 días) con dificultad respiratoria precoz que no habían recibido surfactante, a ser tratados con alto flujo nasal o CPAP nasal. La variable principal de resultado fue el fallo del tratamiento dentro de las 72 horas de la asignación aleatoria. La no inferioridad se determinó calculando la diferencia absoluta en el riesgo de la variable principal: el margen elegido de no inferioridad fue de 10%. Los niños en que fallaba el tratamiento con alto flujo podían recibir rescate con CPAP; los niños en que fallaba el CPAP eran intubados y ventilados mecánicamente.

**Resultados:** El reclutamiento terminó antes de tiempo por la recomendación del comité independiente de monitoreo de datos y seguridad dado que había una diferencia significativa en la variable principal de resultado entre ambos grupos de tratamiento. El fallo del tratamiento ocurrió en 71/278 (25,5%) niños en el grupo de alto flujo y en 38/286 (13,3%) niños del grupo CPAP (diferencia de riesgo 12,3 puntos del porcentaje; IC 95% 5,8 a 18,7;  $P < 0,001$ ). La frecuencia de intubación dentro de las 72 horas no fue diferente entre el grupo de alto flujo y el grupo CPAP (15,5% y 11,5%, respectivamente; diferencia de riesgo 3,9 puntos del porcentaje; IC 95%, -1,7 a 9,6;  $P = 0,17$ ) como tampoco en la frecuencia de eventos adversos.

**Conclusiones:** Cuando se usa como primer tratamiento de soporte en los prematuros con dificultad respiratoria, el alto flujo tuvo en forma significativa, un mayor índice de fracaso en el tratamiento comparado con el CPAP. (Financiado por el *National Health and Medical Research Council* y otros; número de registro en el *Australian New Zealand Clinical Trials Registry* ACTRN12613000303741.)

### Comentario

El uso de cánulas nasales de alto flujo (CNAF) en recién nacidos ha aumentado en los últimos años, debido a la percepción de beneficios (en especial, mayor confort para los pacientes), además de publicaciones que muestran su seguridad. Es sabido que las CNAF pueden generar una presión de distensión pulmonar similar al CPAP, pero existe preocupación acerca de los niveles impredecibles de presiones generados con este método. Hasta el momento sabíamos que su uso era factible, con potenciales beneficios y aparentemente seguro. Si bien la evidencia es aún escasa, se ha encontrado similar eficacia, con menor riesgo de trauma nasal y neumotórax en relación al CPAP, en prematuros  $> 27$  semanas, luego de la extubación.

El estudio de Roberts et al. compara el uso de CNAF con CPAP nasal clásico en prematuros  $> 27$  semanas, como soporte primario, es decir como tratamiento inicial después del nacimiento, antes de recurrir a la intubación y al uso de surfactante. El desenlace primario fue el fallo de tratamiento en las primeras 72 horas, consistente en uno de los siguientes parámetros:  $FiO_2 \geq 0,4$ ,  $pH \leq 7,20$  con  $pCO_2 \geq 60$  mmHg o apneas frecuentes o graves.

Planeado como estudio de no inferioridad (con un margen de 10%), el estudio debió suspenderse antes de tiempo, por una mayor tasa de fallo en el grupo de CNAF. Se puede especular que el CPAP nasal provee presiones de manera más consistente que la CNAF, con mayor eficiencia en pulmones con déficit de surfactante. De cualquier manera, los pacientes que recibieron soporte inicial con CNAF no requirieron mayor intubación endotraqueal ya que podían ser rescatados con CPAP antes de ser intubados. También se observó una menor tasa de neumotórax y menor trauma nasal en los pacientes tratados con CNAF.

Como conclusión, no es recomendable utilizar CNAF como soporte inicial, de manera rutinaria en pacientes recién nacidos a los que se les puede brindar soporte con CPAP. Sin embargo, se puede considerar su uso en pacientes en quienes no es posible usar CPAP, ya sea por presentar lesiones del tabique, malformaciones de la vía aérea superior (por ejemplo

en pacientes con fisura labiopalatina), o en pacientes que requieren soporte con CPAP por un período prolongado y se juzgue que estarán con mayor confort con CNAF.

Dr. Agustín Bernatzky  
Dr. Gonzalo Mariani  
Servicio de Neonatología  
Hospital Italiano de Buenos Aires

- Manley BJ, Owen LS. High-flow nasal cannula: Mechanisms, evidence and recommendations. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(3):139-45.
- Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics* 2013;131(5):e1482-90.
- Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2013;369(15):1425-33.
- Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD006405.
- Bernatzky A, Canepari A. Uso de cánulas nasales en recién nacidos. PRONEO 2016, Ciclo 17, Módulo 1.

---

N ENGL J MED 2016;375:840-9

### Seguridad del salmeterol mas propionato de fluticasona en niños con asma

Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma

Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, et al.; VESTRI Investigators.

#### Resumen

**Introducción:** Los betaagonistas de acción prolongada (LABAs) han demostrado que incrementan el riesgo de muerte relacionada con asma en adultos y el riesgo de hospitalización relacionada con asma en niños. No se conoce si el uso concomitante de glucocorticoides inhalados y LABAs reduce esos riesgos. Este estudio evalúa proyectivamente en niños, la seguridad del LABA salmeterol, administrado junto con propionato de fluticasona en una combinación de dosis fijas.

**Métodos:** Se asignaron aleatoriamente, en una relación 1:1, a niños de 4 a 11 años que requerían medicaciones diarias para el asma y tenían historia de exacerbaciones de asma en el año previo, a recibir propionato de fluticasona y salmeterol o propionato de fluticasona solo, durante 26 semanas. La medida de resultado

primaria fue el primer evento serio relacionado con asma (muerte, intubación endotraqueal u hospitalización) evaluado en un análisis de "tiempo al evento". El diseño estadístico especificaba que la no inferioridad se demostraría si el límite superior del intervalo de confianza del 95% del cociente de riesgos de la primera medida de resultado de seguridad fuera menor que 2,675. La principal medida de resultado de eficacia fue la primera exacerbación asmática grave que requiriera tratamiento con glucocorticoides sistémicos, evaluada en un análisis de "tiempo al evento".

**Resultados:** Entre los 6208 pacientes, 27 en el grupo fluticasona-salmeterol y 21 en el grupo fluticasona sola presentaron eventos graves relacionados con asma (todas fueron hospitalizaciones); el cociente de riesgos de fluticasona-salmeterol vs. Fluticasona sola fue 1,28 (IC95% 0,73 a 2,27), lo que demostró la no inferioridad de fluticasona-salmeterol (P= 0,006). Un total de 265 pacientes (8,5%) en el grupo fluticasona-salmeterol y 309 (10,0%) en el grupo fluticasona sola tuvieron una exacerbación asmática grave (cociente de riesgos 0,86; IC95%, 0,73 a 1,01).

**Conclusiones:** En este estudio que involucró niños asmáticos, el salmeterol en combinación de dosis fijas con fluticasona se asoció con un riesgo de eventos graves relacionados con asma similar al de fluticasona sola. (Auspiciado por GlaxoSmithKline; número de ClinicalTrials.gov del estudio VESTRI: NCT01462344).

#### Comentario

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la población pediátrica.<sup>1</sup> Diversas guías internacionales sugieren la utilización escalonada de corticoides inhalados (Cinh) solos o en combinación con beta agonistas de acción prolongada (Long acting Beta agonist - LABA).<sup>2-4</sup> Los LABA han suscitado ciertas controversias respecto a su seguridad.

Dos estudios y un meta-análisis en adultos asmáticos reportaron aumento del riesgo de muerte por asma con el uso del salmeterol.<sup>5-7</sup> Tras los resultados del estudio SMART,<sup>7</sup> la Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU. (Food and Drug Administration - FDA), ordenó a las empresas farmacéuticas a colocar un aviso de atención en fármacos que contengan LABA. En dicho aviso se debe informar que su utilización podría incrementar el riesgo de muerte relacionado con el asma. Asimismo, varios estudios demostraron que dicho aumento de

riesgo no estaba presente cuando al LABA, a dosis fija, se combinaba con un Cinh.<sup>8,9</sup> No obstante, era necesario mayor cantidad de estudios, por lo cual la FDA encomendó a las empresas farmacéuticas que lleven a cabo estudios en población adulta, adolescente y pediátrica.

Recientemente dos estudios multicéntricos, que incluyeron adolescentes (>12 años) y adultos, determinaron que la utilización del LABA (Salmeterol o Formoterol), a dosis fija, combinado con un Cinh (Fluticasona o Budesonida) no se asociaba con mayor riesgo de eventos adversos graves (EAG) relacionados al asma.<sup>10,11</sup>

Sin embargo, ¿Qué ocurre en niños asmáticos donde el riesgo de EAG relacionados al LABA es mayor que en los adultos?<sup>9,12</sup> ¿Dicho riesgo permanecería aumentado si se asocia al LABA un Cinh?

El estudio Vestri, propone responder estos interrogantes con un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de 26 semanas de duración. Participaron 6208 niños entre 4 y 11 años, con diagnóstico de asma persistente aleatorizados para recibir: 1. Propionato de fluticasona, 2. Propionato de fluticasona + Salmeterol (a dosis fija).

No encontraron aumento de riesgo de EAG en aquellos que recibieron Fluticasona + Salmeterol durante el seguimiento. Asimismo, no encontraron aumento de riesgo de exacerbaciones respiratorias severas u otros EAG. Sin embargo, el estudio presenta ciertas limitaciones como la corta duración del seguimiento, la falta de determinación de la sensibilidad alérgica de los pacientes y la exclusión de pacientes asmáticos más graves.

No obstante, este estudio demuestra que la utilización de Fluticasona-Salmeterol, confiere la misma seguridad que la Fluticasona para el manejo del asma persistente en niños entre 4 y 11 años.

Dr. Alejandro Teper y Dr. Daniel Chang  
Centro Respiratorio "Dr. Alberto Álvarez".  
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"

- World Health Organization (WHO). Asthma. Fact sheet N° 307. Geneva: WHO; 2013. [Acceso: 16 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en>
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016. [Acceso: 16 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline 2008, revised January 2012. [Acceso: 16 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2012/>
- National Asthma Council Australia. Australia's National Guidelines for Asthma Management. Melbourne: National Asthma Council Australia; 2016. [Acceso: 16 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.astmahandbook.org.au/>
- Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306(6884):1034-7.
- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144(12):904-12.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(1):15-26.
- Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2008. [Acceso: 16 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>
- Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010;65(1):39-43.
- Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med* 2016;374(19):1822-30.
- Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med* 2016;375(9):850-60.
- McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, et al. Age and risks of FDA-approved long-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics* 2011;128(5):e1147-54.