

Comentario sobre:

## **Autonomic dysfunction with early respiratory syncytial virus-related infection.**

Stock C, Teyssier G, Pichot V, Goffaux P, Barthelemy JC, Patural H.

Auton Neurosci 2010;156(1-2):90-5.

## **Abnormal ventilatory responses in adults born prematurely.**

Bates ML, Farrell ET, Eldridge MW.

N Engl J Med 2014; 370(6):584-5.

*The mind that opens to a new idea,  
never returns to its original size*  
Albert Einstein

### ¿Por qué elegí estos dos artículos?

Hay lecturas que marcan en el médico un antes y un después. El lector comprenderá a lo que me refiero. Artículos que abren nuestras mentes hacia caminos nuevos y que nos hacen rediseñar nuestro pensamiento clínico. Hoy les voy a mostrar dos estudios que lograron eso conmigo.

La patología pediátrica respiratoria ha invertido mucho tiempo en tratar de entender cuáles son los mecanismos involucrados en la génesis de la enfermedad respiratoria. Dicho estudio ha estado centrado en los cambios que se producen en el tracto respiratorio inferior, quedando en segundo o tercer plano las otras partes que integran al sistema respiratorio y que lo transforman en eso, un sistema. Sabemos bastante acerca de cómo los patógenos colonizan afectan las mucosas respiratorias o cómo alteran la mecánica respiratoria cuando el sistema entra en fallo. Pero hay áreas en las cuales conocemos muy poco. Un ejemplo es la interacción del sistema nervioso con los aparatos cardiorrespiratorios. ¿Por qué siempre nos olvidamos de los mecanismos que regulan el control de la respiración?

Los artículos seleccionados descubren una novedosa arista que permitirá un mejor entendimiento de la patología respiratoria y muestran que la enfermedad respiratoria del niño abarca mucho más que al pulmón y sus vías aéreas. Cuando un niño tiene una enfermedad respiratoria el pulmón puede ser el principal órgano afectado, o quizás lo sea en forma secundaria. Para poner un ejemplo veamos el caso de las virosis respiratorias, los respivirus. Estas infecciones ocasionan mucho más alteraciones respiratorias que las relacionadas en forma directa con el sector bronquiolo-alveolar. Quizás en la práctica clínica cotidiana pasen desapercibidas y la semiología nos engañe, mostrándonos una manifestación que nos oriente a buscar la causa por un lado cuando en realidad está en otro. Por ejemplo, un niño pequeño infectado con virus respiratorio sincicial (VRS) en sus vías respiratorias puede tener manifestaciones clínicas neurológicas severas (apneas, bradicardias, cambios del tono) que nos hagan pensar en infección invasiva neurológica central y quizás el responsable de las mismas esté por otro lado. Espero que entiendan a lo que me refiero luego de leer estas revistas.

Hoy traigo dos artículos que nos muestran con evidencias que las alteraciones del control de la respiración pueden ser severas y tener tanta trascendencia clínica como las alteraciones anatómicas y funcionales del sector respiratorio bajo: disautonomías en infección por VRS y alteración

de las respuestas ventilatorias de adultos que nacieron prematuros.

Stock C, Teyssier G, Pichot V, Goffaux P, Barthelemy JC, Patural H. Autonomic dysfunction with early respiratory syncytial virus-related infection. *Auton Neurosci*. 2010 Aug 25; 156(1-2):90-5. doi: 10.1016/j.autneu.2010.03.012. Epub 2010 Apr 18. PubMed PMID: 20399711.

Este trabajo es justificado por los autores sobre el alto impacto que tiene la infección por VRS en los primeros años de vida -en particular sobre ciertos grupos de riesgo, como ser prematuros, menores de dos meses- y en los pocos estudios fisiopatológicos que han estudiado complicaciones como ser: convulsiones, apneas, alteraciones del estado de conciencia y/o ALTE (en inglés: eventos en apariencia amenazantes para la vida). A pesar de que es conocida la asociación VRS-apneas- ALTE, los mecanismos subyacentes permanecen poco claros. El marco teórico analiza estudios que reportaron distintos fenómenos durante infecciones virales que pueden explicar estas asociaciones: episodios de hipoxemia centrales, colapso de vías aéreas, respuestas reflejas en quimiorreceptores periféricos. A partir del conocimiento de que los núcleos encefálicos que comandan la respiración y el sistema cardiovascular están en sitios anatómicos cercanos, surge la hipótesis de que el VRS afecta estos centros de comando, muchas veces en conjunto. ¿En lactantes menores de 3 meses infectados con VRS se afecta el control autonómico cardiorrespiratorio?

La población estudiada fueron 16 niños menores a 3 meses (algunos con antecedentes de prematuridad) admitidos al hospital en etapa de epidemia respiratoria con infección a VRS comprobada. Los niños ingresaron a unidad de cuidados intensivos (UCI) por apneas y/o ALTE, para monitorización y/o soporte respiratorio. Como grupo control se seleccionaron niños (8) de misma edad sin infección respiratoria. Se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad estructural encefálica, enfermedades cardíacas, antecedentes de reanimación neonatal prolongada y aquellos que recibieron anestesia los días previos o habían recibido medicaciones con efectos cardiovasculares. A estos niños se les monitorizó en forma no invasiva con electrocardiografía, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso y presión arterial. Las mediciones se auxiliaron de la observación clínica de episodios de ceses respiratorios. Para evitar sesgos la lectura se realizó durante períodos de sueño tranquilo y posterior a la alimentación, eutermia, en decúbito supino, sin procedi-

mientos dolorosos ni estresantes previos. La evaluación del sistema nervioso autónomo se hizo utilizando como herramienta la variabilidad de frecuencia cardíaca a través de análisis del *power spectral density* (PSD), un método no invasivo que permite analizar durante cortos períodos de tiempo respuestas simpáticas y parasimpáticas en lactantes menores y neonatos. Refleja el balance presente entre las dos ramas del sistema nervioso autónomo (actividad regulatoria simpática-vagal) en un tiempo dado. También se analizó la sensibilidad barorreflexa entre cambios de frecuencia cardíaca y presión arterial.

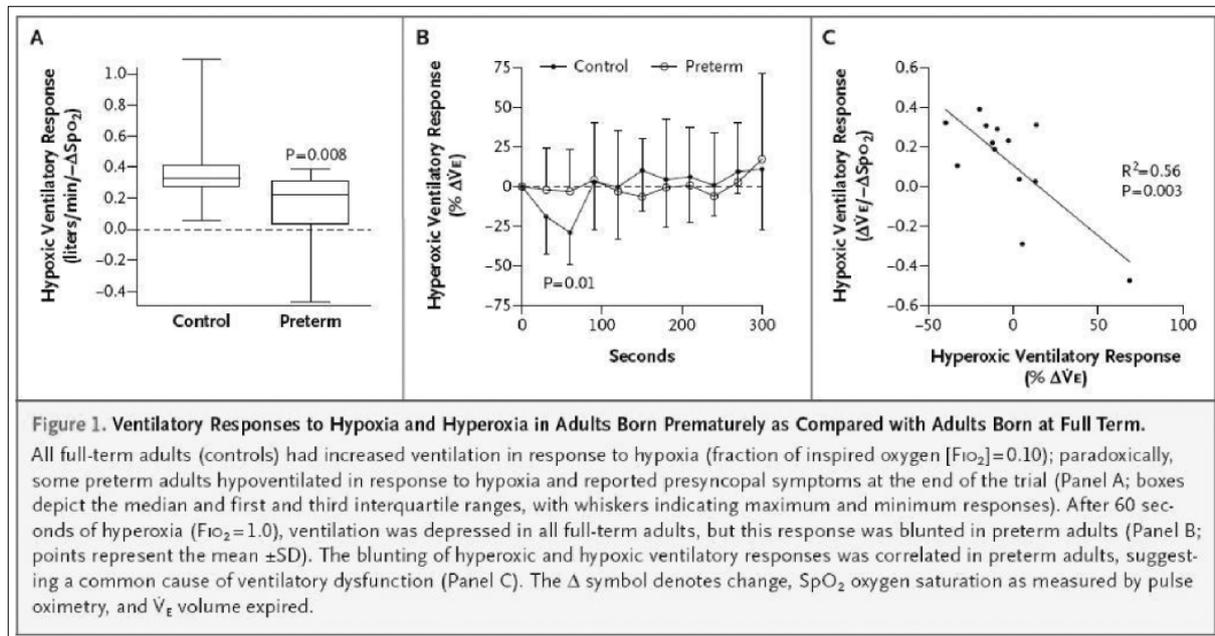
Ambos grupos resultaron demográfica y antropométricamente comparables a los efectos de lo que se quería estudiar, siendo la media de edad gestacional al nacer de 37 semanas y al ingreso a UCIP de un mes de vida posnatal. Dentro del grupo con VRS, 6 requirieron soporte respiratorio, siendo 4/8 invasivo.

Lo más interesante de este trabajo -más allá de las observaciones metodológicas que se puedan hacer- es que es *el primer trabajo que describe y objetiva disfunción central autonómica relacionada con la infección por VRS*. El grupo infectado tuvo estadísticamente mayor disregulación simpático-vagal, objetivada por alteraciones notorias de la frecuencia cardíaca y las diferentes vías reflejas que la comandan como ser las simpático-vagales y las vinculadas a los barorreceptores periféricos. Estos hallazgos permiten a los autores realizar distintas interpretaciones y abrir el camino para investigaciones ulteriores. Por ejemplo, plantean que el VRS generaría una cascada inflamatoria que afecta un sistema nervioso inmaduro de diferentes formas. Se podrían explicar los signos clínicos de alteraciones autonómicas que vemos en la práctica cotidiana como ser: episodios de hipoxemia y apneas, anorexia e hipomotilidad gástrica, taquicardias, bradicardias, náuseas y vómitos, distermias, etcétera. Apoyados por observaciones de otros autores en infecciones por otros respivirus (por ejemplo el *Influenzae*), la infección libera citoquinas que actuarían a distintos niveles nerviosos: en el hipotálamo, en áreas encefálicas de control respiratorio, en el propio nervio vago, en células gliales y hasta en las propias neuronas.

¿Cuántas preguntas nos dejan los autores, no? Por suerte.

Bates ML, Farrell ET, Eldridge MW. Abnormal ventilatory responses in adults born prematurely. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6; 370(6): 584-5. doi: 10.1056/NEJMc1311092. PubMed PMID: 24499235.

En esta carta dirigida a los editores de la *New England Journal of Medicine*, Bates y colaboradores me enseñaron algo más acerca de las alteraciones del



control central del sistema cardiorrespiratorio y también hasta qué punto las terapias neonatales pueden afectar a un niño que nació antes de tiempo.

Aunque ya es conocido que el prematuro expuesto a hiperoxia tiene más riesgo de displasia broncopulmonar y retinopatía, el oxígeno innecesario también afecta el control central de la respiración frente a cambios de la oxemia. Lo que no quedaba muy en claro era si estas respuestas anormales se mantenían en el tiempo. Los investigadores intentaron probar eso y estudiaron –en el marco de un proyecto llamado “Newborn Lung Project” que sigue a una cohorte de adultos de 21 años que fueron prematuros menores de 32 semanas y menores de 1500 g- el grupo de “prematuros adultos” y como grupo control se seleccionaron adultos que nacieron de término. Ambos grupos fueron pareados de tal forma que la función pulmonar y capacidad al ejercicio fueran similares. Eran todos en apariencia sanos. Entonces fueron sometidos a diferentes pruebas que evaluaron su respuesta a los cambios de la oxigenación aportada.

Los hallazgos que se muestran en la figura original adjunta son sorprendentes.

Cuando a los controles se los sometió a hipoxia con fracciones inspiradas de oxígeno infraatmosféricos, la respuesta observada fue el aumento de la ventilación minuto. Lo inverso ocurrió frente a valores de hiperoxigenación (fracciones de oxígeno de 100%), o sea que se objetivó hipoventilación. Pero cuando se realizaron las pruebas a los adultos prematuros, la respuesta fue, al decir de los autores, “paradójica”: frente a la hipoxia hipoventilaban (llegando algunos a tener

síntomas presíncopales) y frente a la hiperoxia tuvieron una disminución en la respuesta esperada (hipoventilación) comparado a los del grupo control.

Los autores presentan conclusiones impactantes. Basados en observaciones de roedores sometidos a hiperoxia perinatal que han objetivado alteración del desarrollo de quimiorreceptores carotídeos, sugieren que sus hallazgos en estos prematuros adultos podrían deberse a una disfunción de los mismos. *O sea que estos adultos, en apariencia sanos, tienen alterados los mecanismos reguladores de la respiración normal, siendo una posibilidad que esto sea secundario a una disrupción en el desarrollo de los quimiorreceptores en una etapa de la vida de tanta vulnerabilidad.* Estas respuestas ventilatorias anormales podrían manifestarse durante el sueño, frente a situaciones extremas como ser la respiración en altura o frente a procedimientos anestésicos. Muchas patologías podrían tener su origen en esta disregulación.

¿Más preguntas? Seguimos bien entonces.

### Reflexiones finales

Los artículos analizados muestran la importancia de ahondar en aspectos no tan estudiados en patología respiratoria. Se describen alteraciones severas del control respiratorio no tan conocidas a pesar de estar presentes en nuestra práctica clínica cotidiana. ¿Cuántas veces los pediatras hemos visto las alteraciones descritas con VRS en niños pequeños sin tener herramientas para comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes? ¿Cuántos prematuros están

sobreviviendo la vida pediátrica y llegan a la adultez con alteraciones -secundarias a la propia prematuridad y su tratamiento- que se manifiestan a bajo ruido pero que pueden tener impacto por el resto de sus vidas?

Invito al lector curioso, que tras este breve análisis, se preste a la lectura de estos trabajos que brindan luz a un área poco explorada en pediatría. Son trabajos originales, removedores y propulsores a seguir inves-

tigando en el entendimiento de las enfermedades de nuestros niños. No espere el lector muchas respuestas ya que incluso los autores quedaron como yo, con más preguntas que respuestas. Como debe ser en la investigación y como dijo el mismo Alberto que evoqué en el comienzo de estas líneas: “Lo importante es no dejar de preguntar...”

*Dr. Sebastián González*  
Pediatra – Asistente de la UCIN-CHPR.  
Facultad de Medicina – UDELAR  
Comité Editorial de Archivos de Pediatría del Uruguay