

# Bases para el uso de broncodilatadores en lactantes: Actualización

Carlos Rodríguez Martínez, MD\*, Javier Mallol, MD\*\*

## 1. Las sibilancias del lactante y su importancia.

Es difícil describir un sonido, lo cual hace que la definición de sibilancias sea imprecisa. La sibilancia es un sonido musical de alta tonalidad generado por el flujo de aire a través de la vía aérea intratorácica estrechada durante la espiración activa<sup>1</sup>. En la práctica diaria las madres usan distintas expresiones para describir las sibilancias: silbido al pecho, pitido, chillido, etc.

En una situación normal, la respiración de un niño es inaudible sin estetoscopio debido a que la velocidad del flujo de aire en las vías aéreas es muy baja para producir un sonido. Las sibilancias pueden ocurrir cuando la velocidad del aire aumenta como consecuencia del estrechamiento de la vía aérea. En la bronquiolitis por ejemplo, el compromiso ocurre predominantemente en la vía aérea pequeña, lo cual lleva, algunas veces, a la conclusión errónea de que las sibilancias son producidas debidas al paso del aire a través de las vías aéreas pequeñas disminuidas de calibre<sup>2</sup>. Teóricamente, la velocidad del flujo de aire en las vías aéreas pequeñas es muy bajo como para causar sibilancias, aunque tengan su calibre disminuido significativamente. Las sibilancias no son resultado de la obstrucción de la vía aérea pequeña, sino que son generadas en la tráquea y los grandes bronquios, los cuales se estrechan debido a la compresión que ocurre durante la espiración<sup>3</sup>. La explicación fisiológica es que la obstrucción de las vías aéreas pequeñas lleva a una espiración forzada, con presión intrapleurales positiva (en lugar de la usual presión negativa). Esta presión intrapleurales positiva excede la presión dentro del lumen de la tráquea y grandes bronquios, resultando en una compresión de estas vías aéreas durante la espiración, produciendo sibilancias en estas vías aéreas grandes que se estrechan dinámicamente<sup>2</sup>.

Aunque la obstrucción en las vías aéreas pequeñas es la razón usual por la que se producen sibilancias en las vías aéreas grandes, las lesiones obstructivas en la tráquea o los grandes bronquios también pueden causar sibilancias. En este caso, las sibilancias pueden producirse por el aumento en la velocidad del flujo de aire a nivel de la obstrucción<sup>2</sup>.

En el pasado se postuló que en los lactantes menores de 12 meses el músculo liso bronquial y bronquiolar era delgado, poco desarrollado, y que su contracción no contribuía significativamente a la disminución del lumen de la vía aérea<sup>4</sup>. Posteriormente se demostró que aunque el porcentaje de músculo liso de la pared de los bronquiolos es menor en lactantes que en niños mayores y adultos, éste de hecho existe y tiene una contracción efectiva<sup>5</sup>. Además diferentes estudios han demostrado inequívocamente la presencia de receptores b2 funcionales en la vía aérea de lactantes sibilantes<sup>6</sup>.

## 2. Sibilancias recurrentes en lactantes.

Los cuadros obstructivos bronquiales del lactante son la causa más frecuente de consulta, tanto a nivel primario como en los servicios de urgencia y también de hospitalización en los servicios de pediatría, hecho que es más acentuado en los meses más fríos del año<sup>1</sup>. Además de la alta incidencia de estos cuadros agudos, muchos lactantes continúan presentando episodios recurrentes de obstrucción bronquial, lo que junto con originar una gran demanda asistencial representa un importante impacto en el niño y su familia debido a las múltiples consultas médicas y a los diversos tratamientos, procedimientos y exámenes que se realizan usualmente en estos lactantes<sup>1</sup>.

\* *Neumólogo Pediatra Hospital Santa Clara. Residente de Investigación Clínica en Neumología Pediátrica. Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas, Hospital CRS El Pino. Universidad de Santiago de Chile (USACH). Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas, Hospital CRS El Pino Universidad de Santiago de Chile (USACH)*

\*\* *Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas, Hospital CRS El Pino. Universidad de Santiago de Chile (USACH). Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas, Hospital CRS El Pino. Universidad de Santiago de Chile (USACH)*

Existen muchas denominaciones para esta condición que en general se caracteriza por episodios recurrentes de tos, ruidos bronquiales (casi siempre espiratorios), y que van desde las sibilancias hasta aquellos de tono mediano a grave que sugieren secreciones traqueobronquiales y que como característica diferencial no se modifican significativamente con la tos. Estos ruidos son percibidos claramente por la madre (silbido al pecho, ronquido, cansancio) y a menudo se palpan en las regiones anterior y posterior del tórax. Estos lactantes pueden también presentar sibilancias perceptibles sólo a la auscultación pulmonar<sup>7</sup>, disminución del murmullo vesicular durante la espiración e hiperinsuflación pulmonar de grado variable, a veces con ausencia de síntomas de obstrucción bronquial. En nuestra experiencia estos episodios son casi siempre afebriles, ocurren frecuentemente durante el curso de una infección respiratoria viral, o en lactantes expuestos a humos (tabaco) y durante alzas de los niveles de contaminación atmosférica (smog). A veces las madres relatan que los cambios de temperatura o de clima actúan como factores desencadenantes de los episodios obstructivos. Sin embargo, la mayoría de las veces no es posible determinar claramente el factor desencadenante y lo más probable es que sean múltiples e interdependientes, y que todos ellos en menor o mayor grado sean capaces de evocar una respuesta bronco-obstruccionista en estos niños.

Por definición (aunque arbitraria) estos niños con sibilancias recurrentes tienen periodos intercríticos parcial o totalmente asintomáticos, lo cual los diferencia de las sibilancias permanentes, en las que aunque disminuya la intensidad o la severidad de las exacerbaciones obstructivas bronquiales, los periodos intercríticos son claramente sintomáticos con sibilancias y ruidos traqueobronquiales a diario. Estas sibilancias persistentes, aunque pueden raramente ocurrir en lactantes con asma severa, se asocian frecuentemente con daño broncopulmonar ocurrido en el periodo neonatal, o secundario a infecciones respiratorias virales severas (en particular por adenovirus), malformaciones cardiovasculares o traqueobronquiales, fibrosis quística, neumopatía aspirativa y otras enfermedades poco frecuentes. Muchas de las condiciones mencionadas también cursan con compromiso de la función pulmonar (que característicamente no es reversible a los broncodilatadores), hiperreactividad de vía aérea e inflamación.

Existen marcadas diferencias anatómicas entre la vía aérea del lactante y la del adulto que favorecen la elevada incidencia de síntomas y signos obstructivos en los lactantes, siendo las más importantes el hecho de que la vía aérea superior de éstos últimos es más corta y estrecha, con un menor diámetro relativo del árbol bronquial, una caja torácica más distensible, y un mayor índice de glándulas mucosas, lo que causa la hipersecreción bronquial, característica de éste grupo etáreo<sup>1</sup>. Además, los lactantes normalmente exhiben una reactividad bronquial mayor a la metacolina y un tono muscular bronquial basal aumentado por lo cual estarían funcionalmente predispuestos a la obstrucción bronquial<sup>8,9</sup>.

En general, se identifican tres grupos principales de cuadros obstructivos en lactantes. El primero, es la bronquiolitis aguda, definida como el primer episodio de obstrucción bronquial durante una infección viral, generalmente causada por VRS. Este cuadro se caracteriza por afectar el tracto respiratorio bajo, cursar con obstrucción bronquial, y comprometer la vía aérea pequeña. Es común que estos niños evolucionen en los próximos años presentando episodios recurrentes de sibilancias desencadenados por infecciones respiratorias virales o por otros factores. El segundo grupo, corresponde a lo que se ha denominado asma del lactante, y en la cual son importantes los antecedentes personales atópicos como eczema, una historia familiar de asma, rinitis o eczema, y los niveles aumentados de IgE. Sin embargo, muchos de los niños que tienen bronquiolitis tienen además antecedentes personales de atopia y familiares de asma. Por lo tanto, el cuadro clínico es indistinguible, y debido a que su evolución en el tiempo es prácticamente igual, su diferenciación podría resultar inoficiosa en el momento de decidir su tratamiento. La recurrencia, es decir la presencia de tres o más episodios de obstrucción bronquial en un lactante, especialmente si los episodios son lo suficientemente frecuentes y severos como para alterar la calidad de vida de los niños y de sus madres (múltiples consultas, visitas de urgencia, hospitalizaciones, etc.) indica en nuestra opinión la necesidad de un manejo clínico como el del asma en niño mayor incluyendo el uso racional de corticoides inhalados. Se estima que alrededor de un tercio de los lactantes sibilantes seguirá presentando episodios obstructivos después de los 6 años de edad<sup>10</sup>. Como ya se ha mencionado, el tercer grupo corresponde a la obstrucción bronquial se-

cundaria a causas precisas, tales como enfermedad pulmonar crónica del recién nacido, fibrosis quística, cardiopatía congénita, aspiración de cuerpo extraño, neumopatía aspirativa, malformaciones pulmonares, malformación vascular y disquinesia ciliar, entre otras causas<sup>1,7</sup>.

En la evaluación se deben tener en cuenta factores epidemiológicos que agravan o influyen en la evolución del cuadro clínico como lo son la época del año (meses fríos), exposición pasiva al humo de tabaco, contaminación intradomiciliaria, contaminación ambiental, asistencia a guarderías y epidemias virales; además antecedentes personales y familiares tales como edad gestacional, estado nutricional, amamantamiento, atopia y malformaciones congénitas<sup>1,7</sup>.

Los niveles bajos de función pulmonar en los primeros meses de vida preceden y predicen el desarrollo de sibilancias en los primeros tres años de vida<sup>9</sup>. Por lo tanto, en cierto número de lactantes, las sibilancias pueden ser atribuidas a anomalías anatómicas, tales como un menor diámetro de la vía aérea inferior, o alteraciones del parénquima pulmonar, y pueden por lo tanto corregirse con el crecimiento y desarrollo del niño, lo que explica el buen pronóstico a largo plazo en la mayoría de los lactantes sibilantes<sup>11</sup>. También la presencia de la hiperreactividad bronquial post-bronquiolitis es capaz de determinar cuadros bronquiales obstructivos recurrentes en lactantes con función pulmonar normal<sup>12</sup>. Sin embargo, es altamente probable, y así lo sugieren las publicaciones recientes al respecto, un alto porcentaje de los lactantes que cursan con sibilancias recurrentes o persistentes tienen también inflamación de su vía aérea.

Para el tratamiento de las entidades descritas se usan medidas generales y otras específicas de acuerdo a la causa de cada una de ellas. Aunque existe consenso respecto a la eficacia terapéutica de algunas de estas medidas, no ocurre así con otras, especialmente en lo que se refiere al uso de broncodilatadores. Por ejemplo, aunque en Norteamérica es común el uso de broncodilatadores beta 2 adrenérgicos en los lactantes con bronquiolitis aguda, en el Reino Unido se utilizan con menor frecuencia<sup>13</sup>. Existe información reciente de que los pacientes con bronquiolitis aguda se beneficiarían con el uso de epinefrina nebulizada, pero no con broncodilatadores beta 2 adrenérgicos<sup>14</sup>. Esta falta de consenso respecto a la eficacia y utilidad de éste grupo de medicamentos en estas entidades

puede deberse a varios factores. Uno de ellos, es que existen diferencias en la definición de estas patologías, lo que posiblemente conlleva a que los estudios que pretenden demostrar la eficacia de los broncodilatadores en estas entidades, muestren resultados contradictorios, debido al menos en parte, a que se administran a pacientes con patologías diferentes, con mecanismos fisiopatológicos distintos. La larga lista de sinonimias para este cuadro de sibilancias recurrentes en lactantes así lo demuestra (Tabla 1). Sin embargo lo anterior no debe inducir al clínico a vacilar en el momento de elegir un tratamiento para su paciente con obstrucción bronquial, especialmente teniendo en cuenta que el uso racional de broncodilatadores en aerosol constituye una valiosa y potente herramienta terapéutica para estos pacientes.

Bronquitis obstructiva recidivante
Bronquitis sibilante
Bronquitis asmátiforme
Sibilancias recurrentes del lactante
Sibilancias persistentes del lactante
Sibilancias post-virales del lactante
Enfermedad viral sibilante del lactante
Asma post viral del lactante
Asma del lactante
Síndrome bronquial obstructivo recurrente
Bronquiolitis recurrente

**Tabla No 1.** Sinonimias utilizadas en lactantes con episodios recurrentes de sibilancias.

### 3. Broncodilatadores.

De las tres clases de medicamentos broncodilatadores (b-adrenérgicos, anticolinérgicos y metilxantinas), los b-adrenérgicos son quizá los más ampliamente utilizados<sup>15</sup>.

#### a. Medicamentos que actúan en receptores adrenérgicos:

##### *Receptor adrenérgico:*

Los receptores adrenérgicos son clasificados como predominantemente estimulatorios a o predominantemente inhibitorios b. Estos últimos se subclasifican como receptores b1, b2 ó b3. Los receptores b1 se encuentran en corazón y células yuxtglomerulares; los receptores b2 se encuentran en el músculo liso (vascular, bronquial, gastrointestinal y genitourinario), músculo estriado e hígado; los receptores b3 se encuentran en el tejido adiposo. La broncodilatación parece ser una función enteramente de los receptores b2<sup>14</sup>.

Los receptores adrenérgicos consisten en una proteína que atraviesa la membrana celular siete veces, formando tres asas intracelulares y tres extracelulares. El receptor está unido a una proteína de unión estimuladora G. La ocupación del receptor beta adrenérgico cambia la configuración de la proteína G, lo que lleva a la activación de la adenil ciclasa, lo que cataliza la conversión de adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato cíclico (AMPc) (15). El AMPc activa la proteína kinasa A, la cual a su vez fosforila proteínas regulatorias que regulan el control del tono muscular. Sin embargo recientemente ha sido sugerido que parte de la acción relajante de los b2 agonistas pueda ser mediada a través de mecanismos independientes del AMPc, mediante la interacción directa de la subunidad  $\alpha$  de la proteína G con los canales de potasio, los cuales están presentes en la membrana celular de las células musculares lisas de la vía aérea<sup>16</sup>.

Posterior a estimulación prolongada, los receptores b2 pueden no acoplarse con la misma facilidad a la proteína G, o eventualmente internalizarse en la membrana celular, procesos denominados desensibilización y «down-regulation» respectivamente, lo que puede resultar en una disminución de la efectividad de la acción de los b2 agonistas<sup>15</sup>.

Un número de variantes (polimorfismos) del receptor b2 adrenérgico han sido descritos recientemente, los cuales podrían alterar el comportamiento del receptor posterior a la exposición al agonista. Estos polimorfismos del receptor resultan de cambios de las bases, los cuales alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína del receptor. Tres de estos polimorfismos han sido estudiados con detalle y parecen afectar las propiedades funcionales del receptor de tal manera que las vías aéreas de los sujetos con estas diferentes formas del receptor podrían comportarse diferente posterior a la exposición de catecolaminas circulantes o aplicación exógena de b agonistas. El primero de estos polimorfismos es en el aminoácido 16, el cual puede ser arginina (Arg) o glicina (Gly). La forma Gly 16 del receptor al compararla con la forma Arg 16, se ha asociado a un down-regulation de mayor magnitud, a una mayor severidad del asma, a una mayor hiperreactividad bronquial, y a una mayor caída nocturna del PEF. El segundo de estos polimorfismos es en el aminoácido 27, el cual puede ser glutamina (Gln) o glutamato (Glu). La forma Glu 27 del receptor al compararla con la forma Gln

27, se ha asociado a un down-regulation de menor magnitud, y a una reactividad de la vía aérea cuatro veces menor determinada mediante reto con metacolina. El tercero de estos polimorfismos es en el aminoácido 164, el cual puede ser treonina (Thr) o isoleucina (Ile). Aunque este polimorfismo es más raro que los otros dos, es muy interesante debido a que ocurre en el aminoácido 164, el cual está situado en la cuarta asa del receptor, adyacente a la serina de la posición 165, la cual interactúa con el grupo b-carbón hidroxilo de los ligandos adrenérgicos. Debido a esta localización, este polimorfismo altera la afinidad de la unión del agonista con el receptor, habiéndose demostrado que las células que expresan Ile 164 tienen una afinidad cuatro veces menor para los ligandos que tienen este grupo hidroxilo. Esta disminución de la afinidad se traduce en una menor activación de la adenilciclasa, y por lo tanto en una menor acción del agonista. Sin embargo hay que tener en cuenta que los efectos de estos polimorfismos generalmente han sido estudiados en líneas celulares homocigotas, por lo que su significancia en individuos heterocigotos no está clara. Debido a que muchos individuos son heterocigotos, grandes poblaciones tendrán que ser estudiadas para determinar la posible contribución de estos polimorfismos al fenotipo del asma<sup>16</sup>.

#### *Medicamentos adrenérgicos:*

Los medicamentos adrenérgicos pueden clasificarse de acuerdo al tipo de receptor que estimulan. En primer lugar están los medicamentos que estimulan principalmente los receptores a y los b de manera no selectiva, como la adrenalina y la efedrina; en segundo lugar los medicamentos que estimulan de manera no selectiva a los receptores b, como la isoprenalina, y por último aquellos medicamentos que estimulan predominantemente a los receptores b2, como el salbutamol (albuterol), terbutalina, orciprenalina (metaproterenol), fenoterol y los relativamente recién introducidos b2 de acción larga, salmeterol y formoterol<sup>12</sup>.

La adrenalina se encuentra disponible como adrenalina levógira (l-isómero de la adrenalina) conocida simplemente como adrenalina, y como adrenalina racémica (que contiene igual cantidad del l-isómero y d-isómero); sin embargo la principal actividad farmacológica está dada por el l-isómero, el cual es 15 veces más potente que el d-isómero, el cual tiene mínima actividad<sup>17</sup>. Adicionalmente la l-adrenalina puede tener

menos efectos secundarios, es más económica, y generalmente esta fácilmente disponible, por lo que en la actualidad se prefiere para el tratamiento de ciertas enfermedades de la vía aérea como la laringitis, en lugar de la adrenalina racémica<sup>7,18</sup>.

Se ha postulado que el edema de la mucosa en los bronquiolos puede ser una causa importante de obstrucción de la vía aérea en la bronquiolitis<sup>18,19</sup>, y un factor causal mas importante que la broncoconstricción en la sintomatología de los lactantes sibilantes recurrentes<sup>19</sup>, por lo que los agonistas que estimulan los receptores a y los b serían más útiles que los agonistas b2 selectivos para el tratamiento de estas entidades. El mecanismo por el que disminuyen el edema de la mucosa es causando constricción de las arterias precapilares, disminuyendo así la fuga microcapilar<sup>19</sup>. La dosis mas recomendada es 0.5 mg/Kg, máximo 3mg, por nebulización, aunque también se ha recomendado que esta sea de 1mg por nebulización, independiente del peso del paciente<sup>18</sup>. (Tabla 2).

Medicamento	Dosis
Salbutamol (Albuterol)	0.01 - 0.03 mg/kg
Terbutalina	0.03 mg/kg
Fenoterol	0.01 - 0.03 mg/kg
Adrenalina	0.05 mg/kg, máximo 3mg
Bromuro de ipratropio	0.025 - 0.05 mg/dosis

**Tabla No 2.** Dosis recomendadas de broncodilatadores para nebulización.

Hay que tener en cuenta que algunas preparaciones de adrenalina tienen metabisulfito de sodio, el cual es un potente broncoconstrictor en adultos debido a propiedades intrínsecas o a su conversión a dióxido de sulfuro<sup>20</sup>. De la misma manera que lo descrito para los demás b agonistas, el pH ácido de la adrenalina puede tener propiedades broncoconstrictoras<sup>19</sup>.

Entre los medicamentos que actúan preferentemente en los receptores b2, el más estudiado y usado es el salbutamol (albuterol), aunque también hay trabajos publicados con el uso de fenoterol<sup>21,22</sup> y terbutalina<sup>23</sup>. Sin embargo se considera que de los broncodilatadores de acción intermedia disponibles en Norteamérica, no hay una razón importante para escoger entre uno de ellos<sup>15</sup>. De los varios efectos adversos que se le han atribuido a este tipo de medicamentos, analizaremos la taquicardia sinusal y la disminución de la tensión arterial de

oxígeno. El incremento de la frecuencia cardíaca, aunque puede ser secundario a la estimulación directa de los receptores b1, y por lo tanto ser menos común con el uso de los agonistas selectivos de los receptores b2 que con los agonistas b no selectivos, puede también deberse a estímulo directo de los receptores b2, lo que resultará en vasodilatación y taquicardia refleja<sup>24</sup>. Adicionalmente, algunos de los receptores b adrenérgicos en las aurículas y ventrículos son de tipo b2, por lo que el uso de agonistas b2 selectivos pueden causar estímulo directo del corazón<sup>15</sup>. En pacientes con una obstrucción bronquial aguda y severa, los agonistas b2 adrenérgicos pueden causar una disminución transitoria de la tensión arterial de oxígeno, a menudo más de 5mmHg<sup>25</sup>. El mecanismo de esta disminución es probablemente la relajación de la vasculatura pulmonar en áreas que presentan vasoconstricción compensatoria debido a la ventilación disminuida, combinada con el aumento de flujo pulmonar que ocurre debido al aumento del gasto cardiaco. Este efecto generalmente no es un problema serio si se monitoriza la saturación de oxígeno o si se administra oxígeno suplementario<sup>15</sup>.

Otro efecto adverso descrito para los b agonistas es la broncoconstricción paradójica, la cual parece ser debida al menos en parte al efecto irritante del propelente cuando se administran mediante inhalador de dosis medida (IDM), y a la acidez y la no iso-osmolaridad de la solución administrada, factores que se han asociado a broncoconstricción en niños asmáticos<sup>26</sup>. La iso-osmolaridad de la solución utilizada como solvente puede perderse a medida que transcurre la nebulización debido a evaporación<sup>27</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en ocasiones el llamado efecto paradójico posterior a la aplicación de un broncodilatador, puede ser explicado por la variabilidad inherente de las mediciones realizadas en lactantes con obstrucción de la vía aérea<sup>28</sup>.

Los broncodilatadores b2 adrenérgicos pueden ser administrados por vía oral, por inhalación, o por vía subcutánea o intravenosa. La forma de administración inhalada es la que casi siempre se prefiere debido a que los efectos secundarios son menores para un grado dado de broncodilatación<sup>15</sup>. Sin embargo, se ha planteado la posibilidad de que debido a las pequeñas dimensiones de la vía aérea de los lactantes, los medicamentos aerosolizados se depositen preferentemente en las vías aéreas mayores, y que la dilatación de las unidades respi-

ratorias terminales, con disminución de sus constantes de tiempo, sea un efecto sistémico del medicamento<sup>29</sup>. En nuestra opinión, las preparaciones orales no juegan en la actualidad ningún rol en el tratamiento de lactantes con obstrucción bronquial, particularmente por la alta frecuencia de efectos colaterales (temblor, hiperactividad, irritabilidad) que inducen.

Recientemente se ha informado de diferencias en el número total de dosis y en la masa liberada por cada accionamiento de la válvula en IDM de distintas marcas, por lo que es posible que existan diferencias en la distribución del tamaño de las partículas y dosis liberada de los b2 agonistas genéricos disponibles en IDM<sup>30</sup>. Sin embargo, algunos salbutamoles genéricos son tan eficaces como el original para prevenir el broncoespasmo inducido por metacolina en niños asmáticos y sus aerosoles son muy similares en calidad<sup>31</sup>.

Las dosis recomendadas de este tipo de broncodilatadores se presentan en la tabla 2.

#### **b. Medicamentos anticolinérgicos.**

Las vías aéreas están bajo un gran control del sistema nervioso autónomo. La actividad colinérgica es ejercida principalmente en las vías aéreas centrales, debido a que los ganglios peribronquiales y los receptores muscarínicos se concentran principalmente en estas áreas<sup>32</sup>. El sistema colinérgico está formado principalmente por ramas del nervio vago, con fibras eferentes preganglionares que terminan en los ganglios peribronquiales, y fibras postganglionares que inervan variadas estructuras tales como músculo liso, glándulas mucosas, células epiteliales y vasculatura pulmonar y bronquial. Las terminales postganglionares, al liberar acetilcolina, producen contracción del músculo liso, liberación de moco de las glándulas submucosas, y aumento de la actividad ciliar<sup>32</sup>.

La atropina, el ejemplo típico de los alcaloides anticolinérgicos, es altamente selectivo para los receptores muscarínicos, y aunque tiene un efecto broncodilatador, su uso para tal fin está limitado debido a la gran cantidad de efectos secundarios. Por lo anterior, se desarrollaron los compuestos cuaternarios, los cuales tienen la propiedad de presentar muy poca absorción, manteniendo sus efectos anticolinérgicos locales, logrando de esta manera buena acción clínica y farmacológica, sin los efectos secundarios que se presentan posterior a la administración de atropina<sup>32</sup>. El bromuro de

ipratropio ha sido el compuesto más estudiado de estos compuestos cuaternarios, pero el bromuro de oxitropio, la atropina methonitrato, y el glicopirrolato también pertenecen a éste grupo de medicamentos<sup>32</sup>.

En general se considera que el bromuro de ipratropio tiene un efecto aditivo al del b2 agonista en los ataques agudos de asma<sup>33</sup>. Distintos estudios han reportado que este medicamento sería más efectivo en la tos post-viral, en la tos como variante de asma<sup>11</sup>, en lactantes asmáticos menores de 2 años<sup>34</sup> y en lactantes con enfermedad pulmonar crónica<sup>35</sup>. Igualmente se ha sugerido que la magnitud de su respuesta es determinada por la función pulmonar o síntomas basales de los lactantes, siendo mayor entre más baja esté esta función basal, y menor e incluso paradójica en lactantes asintomáticos<sup>27</sup>.

Las dosis recomendadas de este tipo de broncodilatadores se presentan en la tabla 2.

#### **4. Aerosolterapia.**

La cooperación limitada, los flujos inspiratorios bajos, y los volúmenes corrientes bajos hacen que la terapia en aerosol sea difícil en lactantes<sup>36</sup>. Los nebulizadores y los IDM con espaciador son usados en lactantes para la entrega de aerosoles al sistema respiratorio.

Es importante tener en cuenta varios factores que van a influir en el depósito de un aerosol al ser aplicado en la vía aérea, y por lo tanto influirán de manera considerable en el efecto farmacológico logrado. De estos factores, el tamaño de las partículas es uno de los factores más importantes, debido a que según sea su tamaño, las partículas del aerosol se depositarán en los distintos segmentos de la vía aérea, de acuerdo con los principios físicos que regulan el depósito de tales partículas en el aparato respiratorio, y que son principalmente la impactación inercial para las partículas mayores de 1 mm de diámetro, y la sedimentación gravitacional para las partículas menores de este tamaño<sup>37</sup>. El concepto de diámetro de masa medio (DMM), se refiere al diámetro que divide la masa de un aerosol de manera que la mitad de esa masa esta contenida en partículas mayores que ese diámetro y la otra mitad esta contenida en partículas menores. En general, los aerosoles empleados en pediatría deben tener un DMM menor de 3.5mm, con un alto porcentaje de su masa contenida en partículas menores de 3mm. Debido a la impactación inercial,



el 90% de las partículas con DMM entre 7 y 10m quedarán retenidas en la vía aérea alta y no ingresarán al tracto respiratorio inferior. En adultos las partículas menores de 5m ingresarán a los pulmones; sin embargo es muy probable que el límite de partículas respirables en niños, y especialmente en lactantes, sea considerablemente menor. El otro principio físico mencionado, la sedimentación gravitacional, es el mecanismo por el cual se produce el depósito de partículas menores de un micrón, y de aquellas que escaparon de la impactación inercial; ocurre en la vía aérea pequeña, y es favorecido por el flujo laminar que ocurre a este nivel<sup>38</sup>. Otros mecanismos que podrían influir en el depósito de partículas más pequeñas son el movimiento browniano y las fuerzas de eléctricas de Van der Waals<sup>39</sup>.

La técnica de inhalación, junto con el tamaño de las partículas y la cantidad del aerosol administrado, es otro de los factores mencionados anteriormente que influye en el efecto farmacológico alcanzado por el aerosol. Si el aerosol es generado por un IDM, en los adultos, al igual que en preescolares y escolares, el modo óptimo de realizar la inhalación consisten en inhalar lentamente desde capacidad residual funcional hasta la capacidad vital y contener la respiración por un período de 10 segundos, para luego espirar lentamente. La inhalación debe ser lenta, o de lo contrario se producirán flujos altos y turbulentos que favorecerán la impactación inercial de las partículas en un nivel más proximal<sup>39</sup>. En los lactantes, el empleo de estos aerosoles en IDM con espaciador implica cierto grado de dificultad, y la forma en que se debe realizar la aplicación del aerosol varía de acuerdo a si se emplea un espaciador con o sin válvulas. Si se usa un espaciador con válvula de cierre espiratorio se recomienda disparar el IDM y esperar 20 a 30 segundos con el espaciador adosado a la cara del paciente. Si se usa un espaciador sin válvula la técnica consiste en aplicar este con suavidad a la cara del lactante de tal manera que incluya la nariz y la boca si no está llorando, o solamente cubriendo la boca si está llorando, y accionar el IDM inmediatamente al terminar la espiración, de tal manera que la próxima inspiración contenga el aerosol empleado. Luego se esperará el tiempo necesario para repetir la maniobra anterior; de esta manera el IDM se gatilla solamente previamente a la inspiración. Casi siempre el lactante llora en el momento de aplicar el espaciador; en tal caso, el final de la espiración precederá a una inspiración

profunda, lo cual podría favorecer la cantidad del aerosol inhalado y el depósito más distal de las partículas del aerosol en el aparato respiratorio al aumentar el volumen inspirado. Debido a la alta capacidad de dispersión de estos aerosoles no se debe dejar el espaciador adosado a la cara del lactante para que este respire varias veces, como se hace con los espaciadores con válvula, puesto que bastará una sola espiración dentro de este espaciador abierto para que el aerosol se impacte en sus paredes y se escape fuera del sistema<sup>41</sup>.

La aplicación de aerosoles mediante IDM tiene la ventaja de consumir poco tiempo para su administración (generalmente menos de 2 minutos), motivo por el cual generalmente son mejor aceptadas por la madre y por el mismo paciente, al compararla con la nebulización<sup>36</sup>.

Los nebulizadores son muy populares a pesar de algunas desventajas tales como su costo, su tamaño, el tiempo que consume su uso (generalmente 5 a 15 minutos), y que requieren una fuente de electricidad<sup>36</sup>. Además pueden favorecer las infecciones nosocomiales si no se limpian y esterilizan regularmente<sup>24</sup>. Sin embargo tienen la ventaja de que permiten el uso de oxígeno para generar el aerosol, lo cual puede ser útil en pacientes severamente enfermos<sup>36</sup>. Con el jet nebulizador el aerosol se genera al hacer pasar un flujo de aire a alta velocidad sobre un tubo inmerso en la solución a nebulizar, lo cual produce un ascenso del líquido a través del tubo y al llegar a su extremo superior es conminutado en pequeñas partículas de diferentes tamaños y formas<sup>7</sup>. Si el aerosol es generado por este dispositivo hay que tener en cuenta varias condiciones. Debido a que el tamaño de las partículas de un aerosol es inversamente proporcional al flujo gaseoso con el cual se opera el nebulizador, a que el volumen de llenado, es decir la cantidad de líquido que se pondrá inicialmente en el reservorio del nebulizador, es directamente proporcional a la cantidad de solución nebulizante que será liberada como aerosol, a que la eficiencia del nebulizador para liberar mayores porcentajes de la solución nebulizante por unidad de tiempo aumenta con volúmenes mayores, y a que la tonicidad del aerosol generado dependerá de la tonicidad del solvente, se ha determinado que el modo más adecuado de operar un jet nebulizador es usando un volumen mínimo de llenado de 4 ml, con solución salina isotónica como solvente, empleando un flujo de gas (aire u oxígeno), empleando flujómetros

compensados para presión retrograda, a través del nebulizador cargado de 8 l/min, durante 5 a 7 minutos, y preocupándose durante la nebulización de golpear suavemente las paredes del reservorio para desprender las gotas de agua adheridas y reincorporarlas a la solución que está siendo nebulizada<sup>40, 42</sup>. No todos los nebulizadores son iguales ni funcionan igual, aún más, distintos tipos y condiciones de uso pueden resultar en calidades y cantidades de aerosol altamente variables lo cual puede afectar fuertemente el tamaño del aerosol y el efecto farmacológico esperado<sup>38</sup>. Por ello es altamente aconsejable que previo a su uso en clínica o investigación para administración de medicamentos, los jet nebulizadores sean calibrados en términos de determinar su variabilidad y su débito en mg/min para cada tiempo de nebulización seleccionado, mediante gravimetría<sup>43</sup>. Si se trata de un niño mayor que emplee boquilla, deberá mantener una respiración bucal tranquila, con varias inhalaciones lentas y profundas durante el tiempo de la nebulización. Además debe evitarse el bloqueo parcial con la lengua y la expulsión de la saliva a través de la boquilla hacia afuera, debido a que si se mezcla con la solución nebulizante, aumenta la viscosidad de ésta, y disminuye drásticamente la eficiencia del nebulizador para producir aerosol. Si se trata de un lactante, o si se administra con mascarilla facial, no debe haber separación entre ésta y la cara del niño<sup>44</sup>.

Hay que tener en cuenta que la cooperación del niño para generar flujos inspiratorios lentos, sin producir ruido laríngeo, volúmenes adecuados, retención al final de la inspiración, o cualquier otra de las maniobras para optimizar la penetración y depósito de los aerosoles en el pulmón, pueden resultar difíciles, o como en el caso de los lactantes, imposibles de obtener, lo que indudablemente puede influir en el efecto farmacológico alcanzado por el aerosol<sup>23</sup>.

Creemos que el uso de nebulizadores para el manejo de la obstrucción bronquial debe ser limitado solamente a situaciones especiales como por ejemplo la administración continua de broncodilatador en aerosol; cuando se desea administrar otros fármacos como epinefrina o furosemida; para aumentar el depósito de medicamento en vía aérea pequeña empleando oxígeno o helio como gas a través del nebulizador, o bien cuando se administran dosis altas de broncodilatadores<sup>36</sup>.

Un factor adicional que debe tenerse en cuenta al momento de administrar un broncodilatador, ya sea mediante IDM o nebulización, es la dosis administrada. Basados en nuestros trabajos de depósito pulmonar de aerosoles generados por jet nebulizadores en lactantes que indican que la mitad de la dosis puesta en el nebulizador queda retenida en el dispositivo<sup>45</sup>, nosotros hemos simplificado las dosis de salbutamol de acuerdo a la edad del paciente, en niños desde recién nacidos a 6 meses empleamos 0.3-0.5 ml (de solución de salbutamol, 1 ml = 5mg) en 3.5 ml de solución fisiológica a 8l/min durante 5 minutos. En niños de 6 meses a un año empleamos dosis de 0.5 a 1 mL y en niños de 1 año o más empleamos 1 ml por nebulización. Este esquema es obviamente variable y depende de la severidad de la crisis y de las necesidades del paciente. Otros autores sugieren emplear el salbutamol nebulizado en dosis de 150 mcg/kg en exacerbaciones agudas de asma.

El inhalador de dosis medida IDM con espaciadores abiertos es de primera elección como dispositivo para administrar broncodilatadores en lactantes y así ha sido demostrado por nosotros hace más de una década<sup>23</sup>. Las dosis propuestas para su administración mediante IDM varían ampliamente. Aunque la dosis estándar actual en muchos sitios es 2 puffs, varios protocolos recomiendan ahora para niños con sibilancias severas dosis hasta de 8 puffs, 10 puffs, y aún de 20 puffs<sup>46</sup>. Mucho mayores dosis que los 2 puffs recomendados en la actualidad parecen ser útiles para las exacerbaciones severas de asma que requieren hospitalización, recomendándose dosis de acuerdo al peso del paciente, más que dosis fijas, logrando de esta manera que las dosis sean más comparables a las administradas mediante nebulización. Para tal efecto se han recomendado dosis de 50 mcg/Kg (1 puff por cada 2 Kg de peso de albuterol) y de 100 mcg/Kg (1 puff por cada Kg de peso), sin evidencia de efectos adversos atribuidos a las mayores dosis administradas<sup>47</sup>.

Al inhalar desde un IDM directamente y sin espaciador, en forma controlada, en adultos bien entrenados, no más del 7% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. Con espaciador, la dosis depositada en pulmones puede aumentar a un 18%<sup>48</sup>. Esta cantidad depositada en los pulmones puede ser mucho menor si se trata de un lactante, habiéndose reportado porcentajes tan bajos como 1.97%<sup>49</sup>. Las anteriores anotaciones sugieren fuer-



temente que los IDM deben ser empleados siempre con espaciador, cualquiera sea la edad del paciente, puesto que se optimiza el depósito del aerosol en el pulmón, se obtiene un mejor efecto farmacológico, y una mejor relación costo-beneficio. Además con el espaciador se evita la necesidad de coordinación «mano-pulmón», se disminuye el depósito del aerosol en la boca y faringe debido a la impactación inercial de las partículas liberadas del IDM a alta velocidad, debido a que el aumento del tiempo transcurrido y el espacio existente entre el IDM y la boca del paciente, permitirán la evaporación del propelente reduciendo el tamaño y la velocidad de las partículas, y un alto porcentaje de las partículas de mayor tamaño se depositarán en las paredes del espaciador, reduciendo de esta manera la distribución del tamaño de las partículas del aerosol no depositado en el interior del espaciador y que serán inspiradas. Pero tal vez el mejor fundamento para el uso de un espaciador unido al IDM, es que permite el empleo de estos últimos en preescolares y lactantes. Los espaciadores empleados en niños, y especialmente aquellos que se emplearán en lactantes, deberán cumplir con los siguientes requisitos ideales mínimos: Poseer una mascarilla o adaptador fácil suave y que facilite la respiración del aerosol por la boca, su volumen debe estar de acuerdo con los volúmenes de aire movilizados por cada paciente en particular, lo que a su vez dependerá de la edad, del estado de alerta y del hecho que el paciente esté o no llorando (no menos de 400 ml en menores de 3 años, y entre 500 y 750 ml en los mayores de esta edad), livianos, con un grado razonable de transparencia, fácilmente lavables o desechables, tener un largo suficiente para permitir la adecuada desaceleración de las partículas, no menor de 15 cm; en lo posible contar con válvulas de baja resistencia y alta oclusividad que separen efectivamente la inspiración de la espiración<sup>48</sup>. Idealmente deben estar hechos de un material que no sea afectado por la corriente estática, y debe tener un diámetro suficiente para disminuir al máximo la impactación de las partículas en su superficie interna. El efecto de la corriente estática, que afecta a todos los espaciadores de material plástico, va disminuyendo en importancia con el tiempo de uso del espaciador. El lavado semanal con agua potable y detergente, así como la adherencia de materiales derivados del uso diario en la superficie externa del espaciador, disminuyen el efecto de la estática a un nivel mínimo<sup>41</sup>. Los espaciadores me-

tálicos prácticamente no son afectados por la corriente estática<sup>50</sup>.

En conclusión, pese a la dificultad aparente que tiene emplear estos IDM con espaciador en lactantes, éste parece ser el sistema más ventajoso para la administración de aerosoles terapéuticos en la práctica clínica diaria.

Es necesario considerar aquí que los resultados negativos de broncodilatadores en lactantes informados en varios estudios, en los cuales se han administrado aerosoles a lactantes sedados y en posición supina, o usando bajos volúmenes de llenado de solución nebulizante, solventes inadecuados, flujos aéreos muy bajos o muy altos, tubos de extensión entre la máscara facial y el nebulizador, o nebulizadores ineficientes, hayan estado determinados, al menos en gran parte, por el inadecuado manejo de los nebulizadores o por la inadecuada administración de los aerosoles en IDM, mas que una falta de efecto del medicamento empleado.

## 5. Métodos para determinar la eficacia de los broncodilatadores en lactantes:

El grado de obstrucción de la vía aérea, al igual que la respuesta de la vía aérea puede ser cuantificada en lactantes y niños preescolares mediante puntajes clínicos y mediante distintas mediciones fisiológicas.

**a. Puntajes o scores clínicos:** En la práctica diaria, los médicos tratantes de los pacientes usan signos clínicos para determinar la severidad de la obstrucción de la vía aérea, y de esta manera decidir las estrategias terapéuticas. Los investigadores frecuentemente usan signos clínicos para evaluar la eficacia de tratamientos en ensayos clínicos. Sin embargo se ha descrito que la validez de los signos clínicos para valorar la obstrucción de la vía aérea es limitada<sup>51</sup>. Moderadas correlaciones con medidas de función pulmonar han sido descritas para varios signos clínicos, tales como la frecuencia respiratoria<sup>52</sup>, las sibilancias<sup>53</sup>, el uso de músculos accesorios<sup>54</sup>, y el pulso paradójico<sup>55</sup>. Un único signo clínico no es muy indicativo de la severidad del asma, pero una combinación de signos pueden proveer una información más válida, teniendo en cuenta la compleja relación entre las características clínicas y fisiopatológicas de la obstrucción de la vía aérea<sup>56</sup>.

Una gran variedad de puntajes clínicos para la obstrucción aguda de la vía aérea han sido descri-

tos en la literatura. Los dos puntajes más utilizados han sido el Score Clínico de Asma (SCA)<sup>57</sup> y el Índice Pulmonar (IP)<sup>58</sup>.

Los puntajes han sido utilizados para varios propósitos, tales como determinar la severidad de la obstrucción de la vía aérea, para predecir el resultado de una crisis o para evaluar la eficacia del tratamiento. Para este último propósito han sido utilizados principalmente ocho puntajes en ensayos clínicos<sup>56</sup>. El SCA y el IP han sido modificados con el objeto de hacerlos más aplicables a niños pequeños. Una mayor frecuencia respiratoria en lactantes complica la determinación del ítem «relación inspiración:expiración», el cual fue incluido originalmente en el IP, por lo que Tal y cols<sup>59</sup> reemplazaron este ítem por el de «cianosis», lo que permitió el uso del IP en lactantes. El ítem «tensión de oxígeno», el cual fue incluido originalmente en el SCA, fue reemplazado posteriormente por el de «cianosis» por varios autores, con el propósito de evitar la punción arterial. Hay que tener en cuenta que el ítem «pulso paradójico» es difícil de determinar en lactantes, debido a la mayor frecuencia respiratoria que manejan estos pacientes.

Aunque en algunos estudios algunos ítems, tales como la saturación de oxígeno, el uso de músculos accesorios y las sibilancias han mostrado correlacionarse con la severidad de la enfermedad en lactantes con bronquiolitis<sup>60</sup>, en otros estudios la aparente mejoría en los puntajes clínicos no se acompañaron de cambios en la pulso-oximetría, los valores de gases arteriales o la frecuencia respiratoria<sup>59</sup>.

Al hacer la determinación de los puntajes clínicos hay que tener en cuenta que varios signos clínicos como la cianosis, las retracciones, la disnea y las sibilancias son subjetivos, por lo que debería determinarse el acuerdo entre observadores acerca del puntaje de los puntajes. Sin embargo, en general, a este acuerdo entre observadores se le ha prestado poca atención en la aplicación de los diferentes puntajes clínicos<sup>56</sup>. Otro factor que debe tenerse en cuenta al hacer la determinación de los puntajes clínicos en niños, es que la frecuencia respiratoria y la cardíaca pueden ser influenciadas por el llanto y el grado de actividad del paciente. En condiciones ideales estos ítems deberían ser medidos cuando el niño está en completo reposo, lo que desafortunadamente casi nunca ocurre en un niño con una crisis aguda de obstrucción bronquial<sup>56</sup>. La determinación del pulso paradójico con

un esfigmomanómetro puede ser difícil en niños, pero un valor que exceda los 15 mmHg debe ser considerado como indicador de una obstrucción de severidad considerable<sup>56</sup>. En pacientes acultos, la presencia de pulso paradójico mayor de 15 mmHg puede ser detectado por medio de la palpación del pulso radial, el cual es un método menos complicado<sup>61</sup>. Parkin P. y cols<sup>62</sup>, teniendo en cuenta los déficit metodológicos detectados en la mayoría de estos puntajes, desarrollaron un puntaje clínico de asma para ser usados en niños hospitalizados menores de 5 años, que incluye los ítems frecuencia respiratoria, sibilancias, retracciones, disnea observada y relación inspiración/expiración. Este puntaje mostró tener adecuada validez, confiabilidad, poder discriminatorio, y sensibilidad, teniendo además la ventaja de ser fácilmente aplicable a este grupo de edad.

Una limitación del uso de puntajes clínicos es que la escala de medición de sus datos es ordinal, por lo que no es posible usar las diferencias en sus medias para evidenciar la eficacia terapéutica de una intervención. Usando análisis de supervivencia se evita este problema estadístico; sin embargo, este análisis es estadísticamente complicado y se requieren grandes muestras de pacientes para obtener un adecuado poder del estudio<sup>60</sup>.

Los puntajes clínicos tienen dos ventajas respecto a las mediciones fisiológicas cuando se usan para intentar demostrar la eficacia de los broncodilatadores en lactantes: la primera es que cuando se utilizan los puntajes, éstos generalmente se evalúan después de un ciclo completo de tratamiento, mientras que cuando se usan las mediciones fisiológicas, éstas se determinan antes y después de una aplicación única de broncodilatador, y si el edema de la mucosa y la secreción mucosa contribuyen significativamente a la obstrucción de la vía aérea en lactantes, es posible que se requiera más de una dosis de broncodilatador para aumentar el calibre de la vía aérea. La segunda ventaja de los puntajes clínicos, es que, diferente a las mediciones fisiológicas, cuando se utilizan, no es necesario sedar a los pacientes, y aunque se ha establecido que el hidrato de cloral no altera la mecánica respiratoria en lactantes sanos, no existen datos acerca de este efecto en lactantes con patología respiratoria<sup>63</sup>. Adicionalmente el hidrato de cloral, medicamento que generalmente se utiliza para sedar a los lactantes para estas mediciones fisiológicas, se ha asociado a disminución de la saturación de oxí-

geno y disminución de un puntaje clínico en lactantes que se recuperan de bronquiolitis viral aguda<sup>64</sup>.

**b. Mediciones fisiológicas:** Las mediciones fisiológicas en este grupo de edad son útiles para determinar el grado de obstrucción bronquial, la respuesta a test de reto bronquiales y la respuesta a intervenciones terapéuticas<sup>65</sup>. Las técnicas más frecuentemente utilizadas para hacer estas mediciones son las maniobras de espiración forzada, la pletismografía corporal total, la técnica de oscilación forzada y técnicas que utilizan oclusión de la apertura de la vía aérea.

*1. Maniobras de espiración forzada:* En adultos y niños escolares, las curvas flujo-volumen de espiración forzada desde capacidad pulmonar total han sido utilizadas por muchos años para determinar la función de la vía aérea<sup>66</sup>. Debido a que los lactantes y los niños menores son incapaces de realizar esta maniobra voluntariamente, la técnica de compresión torácica rápida (RTC) se desarrolló hace ya más de 20 años, permitiendo obtener curvas espiratorias parciales flujo-volumen<sup>67</sup>. En esta técnica, un chaleco inflable se coloca alrededor del tórax y abdomen superior y se presuriza rápidamente al final de la inspiración, llevando a una espiración forzada súbita. La medición del flujo mediante un neumotacógrafo adosado a una máscara facial e integrado a volumen, proporciona una curva espiratoria parcial flujo-volumen. A pesar de que esta técnica ha suministrado importante información acerca del crecimiento y desarrollo pulmonar, y acerca de la función de la vía aérea en pacientes sanos y enfermos, varias desventajas han sido evidentes a través del tiempo. Entre éstas está el hecho de que la función de la vía aérea es determinada solamente en el rango de volumen corriente, por lo que puede perderse información importante. Cuando se usa esta técnica, la función de la vía aérea se reporta como flujo espiratorio máximo al final de una espiración corriente ( $V'_{max}FRC$ ). Este parámetro se ha encontrado que tiene una alta variabilidad, la cual puede ser atribuida al menos a tres causas: Primero, el nivel de final de espiración, el cual es equivalente a la capacidad residual funcional, es dinámicamente mantenido en lactantes, por lo que puede no ser útil para ser tomado como punto de referencia cuando se calcula el  $V'_{max}FRC$ . Segundo, se ha debatido si con esta técnica puede lograrse limitación de flujo en lactantes sanos. Y tercero, un punto de flujo único de la curva

espiratoria forzada flujo-volumen, tendría inherentemente mayor variabilidad que los parámetros volumen-tiempo, los cuales han probado ser más útiles en pacientes mayores, debido a que el volumen se integra a partir del flujo<sup>68</sup>. Mediante esta técnica puede intentarse demostrarse una respuesta broncodilatadora en lactantes con obstrucción bronquial posterior a la administración de un broncodilatador, pero el volumen pulmonar (CRF), y por tanto el nivel de final de espiración, con el que se relaciona el  $V'_{max}FRC$ , puede cambiar como consecuencia de la aplicación del broncodilatador<sup>68</sup>. Por lo tanto, una respuesta positiva puede ser enmascarada por el cambio simultáneo de volumen que ocurre, por lo que no parecería ser el método más adecuado para intentar determinar esta respuesta<sup>67</sup>. Además, posterior a la administración de salbutamol, se atribuyen los resultados paradójicos obtenidos con esta técnica en algunos estudios, al aumento de la distensibilidad de la vía aérea que resulta de la disminución del tono del músculo liso, lo que tiende a disminuir las tasas de flujo máximo a volúmenes pulmonares pequeños<sup>69</sup>. LeSoeuf y cols han demostrado el llamado fenómeno de dependencia de esfuerzo negativa, que consiste en que si la presión de la chaqueta es mayor que la requerida para producir el flujo máximo a CRF, la forma del asa espiratoria de la curva flujo-volumen puede alterarse, y resultar en un  $V'_{max}FRC$  más bajo<sup>70</sup>.

Durante los años pasados, se han desarrollado nuevas técnicas para determinar la función de la vía aérea en lactantes, una de las cuales es la técnica de compresión toraco-abdominal rápida con volumen aumentado (RVRTC), mediante la cual el pulmón del lactante es inflado a una presión determinada usando una fuente externa de gas, antes de que se inicie la espiración<sup>71</sup>. Insuflando el pulmón del lactante varias veces a un volumen por encima de la capacidad residual funcional, puede inducirse una corta apnea por dos mecanismos. Primero, la hiperventilación puede causar una disminución de la  $PCO_2$  con una apnea posterior, y segundo, puede desencadenarse el reflejo de inhalación de Hering-Breuer, lo que ocasiona una relajación de los músculos respiratorios. Esta apnea hace menos probable que la actividad muscular respiratoria durante la maniobra de espiración forzada interfiera con la medición<sup>71</sup>. Una importante ventaja de esta técnica es que el volumen pulmonar a partir del cual ocurre la espiración forzada puede ser estandarizado a una presión determinada, per-

mitiendo hacer comparaciones entre mediciones y entre pacientes. Las presiones de inflación estandarizadas pueden no producir el mismo porcentaje de capacidad pulmonar total (CPT) en todos los lactantes debido a que el grado de insuflación va a estar influenciado por los cambios en la distensibilidad del sistema respiratorio que ocurren por enfermedad o crecimiento. A pesar de que no se puede asumir que una presión de inflación dada logre un determinado porcentaje de la CPT, las curvas obtenidas de esta manera se asemejan mucho a las curvas flujo volumen a partir de CPT que realizan los adultos y niños mayores. Con esta técnica pueden obtenerse mediciones de los flujos espiratorios forzados y volúmenes similares a los obtenidos en pacientes mayores que pueden colaborar. Debido a que la espiración forzada puede finalizar en menos de un segundo en muchos lactantes, el  $VEF_{0.5}$ ,  $VEF_{0.75}$ , y el  $FEF_{25-75}$  pueden ser medidas más útiles que el  $VEF_1$ . Una ventaja adicional de esta técnica es que varios estudios reportan una variabilidad para los parámetros de volumen respecto al tiempo (VEFt) que es significativamente menor que la reportada para el  $V'_{max}FRC^{68}$ . Adicionalmente, con esta técnica se ha demostrado claramente que se logra limitación de flujo aún en lactantes sanos<sup>72</sup>. Estos factores pueden explicar porqué la RVRTC ha mostrado ser mejor para diferenciar entre los lactantes sanos y enfermos. Para su realización, al igual que para la RTC, se requiere sedación en la mayoría de pacientes estudiados, lo que hace que estas mediciones sean más invasivas que las de función pulmonar de rutina que se realiza en niños mayores y adultos. Además, cuando se realiza la RVRTC, se requieren al menos dos investigadores entrenados para lograr una adecuada seguridad del paciente y una recolección de datos satisfactoria. Adicionalmente, aunque se ha logrado estandarizar la técnica RTC, no se ha logrado lo mismo ni para el equipo ni para los procedimientos de medición de la RVRTC, variando considerablemente los dos cuando se comparan los distintos laboratorios<sup>68</sup>. Específicamente no se ha aclarado que presión de inflación es más útil cuando se aplica la técnica, el número de inflaciones deben realizarse antes de realizar la espiración forzada para lograr una adecuada relajación y una espiración completa hasta volumen residual, el tiempo durante el cual deben mantenerse las inflaciones antes de activar el chaleco para iniciar la espiración forzada, como las inflaciones precedentes van a influenciar la me-

cánica de la pared torácica y el tono de la vía aérea, cual parámetro de volumen-tiempo debe ser calculado, teniendo en cuenta que los lactantes sanos pueden finalizar la espiración antes del primer segundo, y cómo debe tenerse en cuenta el crecimiento y desarrollo en los resultados. Finalmente, a menos que la variabilidad intrasujeto sea determinada durante la evaluación de la respuesta broncodilatadora o luego de un test de broncoprovocación, los resultados obtenidos presentarán dificultades para su interpretación, hasta que haya disponibilidad de valores de referencia que puedan ser aplicados a varios rangos de edad y a distintos laboratorios<sup>68</sup>.

**2. Pletismografía corporal total:** La pletismografía corporal total es una técnica muy útil que permite medir simultáneamente el volumen pulmonar y la resistencia de la vía aérea<sup>73</sup>. Al poco tiempo de ser descrita se adaptó para lactantes. En la práctica el lactante se coloca dentro de una caja cerrada y sólida (el pletismógrafo) y respira a través de un neumotacógrafo, el cual registra flujo, y por integración, volumen. Cuando la abertura de la vía aérea es ocluida brevemente para mantener el pulmón a un volumen constante, el lactante hace esfuerzos respiratorios que comprimen y expanden el volumen de gas torácico. Relacionando los cambios resultantes en la presión alveolar con los cambios en el volumen alveolar, el volumen del gas torácico al momento de la oclusión puede ser calculado. Si la temperatura y la humedad del gas inspirado pueden ser mantenidos en condiciones BTPS, los cambios en la presión del pletismógrafo durante la respiración espontánea serán inversamente proporcionales a los cambios en la presión alveolar. De esta manera, relacionando los cambios en la presión alveolar con los cambios simultáneos en el flujo en la abertura de la vía aérea, la resistencia de la vía aérea puede ser calculada<sup>73</sup>.

La mecánica respiratoria pasiva y la mecánica pulmonar dinámica describen la resistencia total del sistema respiratorio (pared torácica, parénquima pulmonar y vía aérea) y la resistencia pulmonar (parénquima pulmonar y vía aérea) respectivamente. En contraste, la pletismografía corporal total, al medir los cambios en la presión alveolar, determina la resistencia de la vía aérea aislada ( $R_{aw}$ )<sup>73</sup>. Una de las ventajas de la técnica pletismográfica es que la resistencia puede ser medida a través del ciclo respiratorio y puede obtenerse información de la forma de las curvas presión-flujo<sup>74</sup>. Además como

las mediciones son realizadas durante la respiración corriente, la valoración de alguna anomalía de la función pulmonar se realiza bajo condiciones dinámicas, lo que puede proporcionar información diferente que la RVRTC, o bajo condiciones pasivas<sup>73</sup>.

Adicionalmente al medir la resistencia específica de la vía aérea (sRaw) los valores medios predichos no cambian entre la niñez temprana y la adultez<sup>75</sup>, y la medición no es afectada por posibles errores en la determinación de los cambios de presión de boca durante la obstrucción de la vía aérea<sup>76</sup>.

La principal limitación de la medición de la resistencia con este método es que debido a que la vía aérea extratorácica es el mayor componente de la resistencia total de la vía aérea, pequeños cambios en la resistencia de la vía aérea inferior pueden ser no ser detectados, o incrementos en la resistencia total de la vía aérea, pueden ser falsamente atribuidos a obstrucción de la vía aérea inferior<sup>65</sup>. Además el valor obtenido depende de la frecuencia a la que fue medido<sup>77</sup>. Las medidas a altas frecuencias, son más probable que reflejen vías aéreas centrales, mientras que las medidas a bajas frecuencias es más probable que representen la periferia del pulmón<sup>73</sup>.

**3. Técnica de oscilación forzada:** La técnica de oscilación forzada permite determinar la impedancia del sistema respiratorio mediante la aplicación de variaciones de presión sinusoidales al sistema respiratorio y midiendo el flujo resultante. La relación entre la presión aplicada y el flujo resultante se llama impedancia (Z), y se expresa como un radio de amplitud llamado módulo y un cambio de fase de las dos señales. Cuando se mide la impedancia de la entrada del sistema respiratorio, la presión aplicada y el flujo resultante son medidos en el mismo punto del sistema respiratorio, generalmente la boca. Alternativamente, la impedancia de transferencia consiste en medir la presión y flujo en dos puntos diferentes del sistema respiratorio. La presión usualmente se aplica a la superficie corporal y el flujo se mide en la abertura de la vía aérea<sup>73</sup>.

La técnica de oscilación forzada permite el cálculo de los mismos parámetros que cualquier otra técnica, basándose en la suposición de que el sistema respiratorio puede representarse por un modelo lineal. Así, los modelos usados comúnmente para interpretar los datos de impedancia produci-

dos por las oscilaciones forzadas son una serie de resistencia, inercia y distensibilidad<sup>78</sup>. Debido a que las oscilaciones son impuestas al paciente respirando espontáneamente, la técnica de oscilación forzada es no invasiva y no requiere cooperación activa; por lo tanto es un método adecuado para determinar la función pulmonar en lactantes<sup>73</sup>.

## 6. Estudios clínicos.

En la literatura se encuentran varios estudios que pretenden determinar el efecto de agonistas b2, de los agonistas a y b y de los medicamentos anticolinérgicos en los lactantes con síndrome broncoobstructivo.

### a. Medicamentos que estimulan preferentemente a los receptores b2.

Los estudios que analizan la respuesta de lactantes con síndrome broncoobstructivo posterior a la administración de medicamentos b2 selectivos, han sido realizados la mayoría con salbutamol, aunque también con fenoterol y terbutalina. Los resultados de estos estudios han sido contradictorios; mientras algunos han mostrado un efecto positivo, otros no han mostrado tal efecto, e incluso otros han mostrado una respuesta paradójica posterior a su administración. Los estudios que han mostrado respuesta positiva al salbutamol han sido realizados en lactantes con bronquiolitis<sup>66</sup>, con síndrome broncoobstructivo independiente de su etiología<sup>79, 80, 24</sup>, con displasia broncopulmonar<sup>35</sup>, asma del lactante<sup>81</sup>, con fibrosis quística<sup>82</sup>, y con síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA)<sup>82</sup>. Los estudios que han mostrado respuesta positiva al fenoterol han sido realizados en lactantes con síndrome broncoobstructivo agudo independiente de su etiología<sup>22, 23</sup>, y los que han mostrado respuesta positiva a la terbutalina, han sido realizados en lactantes con enfermedad pulmonar crónica del recién nacido<sup>24</sup>. Para mostrar estos efectos positivos, estos estudios han utilizado puntajes clínicos<sup>22-24, 81</sup>, la técnica RVRTC<sup>66</sup>, la pletismografía corporal total<sup>35, 80, 82</sup> y la técnica de oscilación forzada<sup>79</sup>.

Los estudios que no han mostrado respuesta positiva con este tipo de broncodilatadores han sido realizados con salbutamol en pacientes con bronquiolitis<sup>60, 63, 68, 83</sup> con asma del lactante<sup>84</sup>, y con síndrome broncoobstructivo independiente de su etiología<sup>85</sup>. Estos estudios que no han mostrado mejoría significativa posterior a la administración de salbutamol han utilizado puntajes clínicos<sup>60, 85</sup>,

la determinación del  $V'$ maxFRC mediante la técnica RTC<sup>63, 68, 84</sup>, la técnica de la oclusión respiratoria simple<sup>84</sup>, pulsooximetría<sup>60</sup>, y tiempo de hospitalización<sup>60</sup>.

Los estudios que han reportado una respuesta paradójica posterior a la administración de este tipo de broncodilatadores, han sido realizados en lactantes con síndrome broncoobstructivo independiente de la causa<sup>28, 86</sup>, y han utilizado la técnica RTC<sup>86</sup> y la pletismografía corporal total<sup>28</sup> para determinar esta respuesta.

El grupo Cochrane de revisión de infecciones respiratorias agudas, al evaluar los estudios publicados acerca de la eficacia de los broncodilatadores en lactantes con bronquiolitis, concluyeron que los broncodilatadores producen una mejoría modesta y corta en puntajes clínicos, pero que debe evaluarse el beneficio real de administrarlos, dado este beneficio tan poco consistente y su costo<sup>13</sup>.

#### **b. Medicamentos que estimulan a los receptores a y b.**

La gran mayoría de estudios que analizan la respuesta de lactantes con síndrome broncoobstructivo posterior a la administración de medicamentos que estimulan a los receptores a y b han sido realizados con adrenalina. Algunos de estudios han sido realizados determinando de manera aislada la respuesta a adrenalina<sup>87, 88</sup> mientras otros han comparado la respuesta de este medicamento con el salbutamol<sup>18, 89-91</sup> evidenciándose una respuesta positiva, y superior a la del salbutamol cuando se comparan los dos tipos de medicamentos. Los métodos que se han utilizado para determinar la respuesta a este medicamento son puntajes clínicos<sup>18, 89</sup>, la técnica RTC<sup>88</sup>, y la pletismografía corporal total<sup>88, 89</sup>. Los pacientes estudiados han sido lactantes con bronquiolitis<sup>18, 89</sup> y con síndrome broncoobstructivo independiente de su causa<sup>88</sup>. Se ha sugerido que el efecto de la adrenalina en pacientes con bronquiolitis es más benéfico en las fases tempranas de la enfermedad<sup>90, 91</sup>. En este grupo de pacientes, la administración de adrenalina no sólo ha mostrado una mejoría más importante respecto a la del salbutamol, sino también una respuesta más temprana, y una menor incidencia de atelectasias<sup>18</sup>. Sin embargo, un estudio no evidenció disminución de la resistencia respiratoria en lactantes con bronquiolitis a los que se les administró adrenalina racémica<sup>92</sup>.

#### **c. Medicamentos anticolinérgicos.**

Los mayoría de estudios que analizan la respuesta a medicamentos anticolinérgicos han sido realizados con bromuro de ipratropio en lactantes con asma del lactante<sup>93</sup>, con síndrome broncoobstructivo recurrente secundario a enfermedad pulmonar crónica del recién nacido<sup>27</sup> y con síndrome broncoobstructivo agudo independiente de la causa<sup>23</sup>. Estos estudios han utilizado puntajes clínicos<sup>23, 93</sup>, y pletismografía corporal total<sup>27</sup>, y han mostrado efectos benéficos del medicamento<sup>23, 27, 93</sup>, aunque uno de ellos mostró un aumento paradójico de la Raw en un subgrupo de pacientes asintomáticos en el momento de la realización de la medición<sup>27</sup>.

Al evaluar en conjunto varios de los estudios publicados acerca de la eficacia de los medicamentos anticolinérgicos en pacientes menores de dos años con síndrome broncoobstructivo recurrente, se ha encontrado que el uso del bromuro de ipratropio adicionado al salbutamol fue mejor que el salbutamol sólo y que el placebo, determinado por necesidad de tratamiento adicional y puntaje clínico a las 24 horas respectivamente. Sin embargo concluyeron que no hay evidencia suficiente para el uso de anticolinérgicos en este grupo de edad<sup>94</sup>.

La gran mayoría de estudios clínicos mencionados tienen problemas metodológicos que no permiten realizar una comparación adecuada entre estos. Específicamente, hay ciertos factores que pueden determinar la eficacia de los broncodilatadores, y que deben tenerse en cuenta al momento de hacer la selección de los pacientes o al momento de analizar los datos, para hacer un análisis estratificado de los mismos. Estos factores son: radiografía de tórax al ingreso, determinación del uso previo de broncodilatadores, etiología de la infección viral que causa el episodio broncoobstructivo, determinación de la duración de la enfermedad previa al estudio, evaluación completa de las características basales de los pacientes, proporción de pacientes menores de 6 meses y la determinación de la severidad de la enfermedad<sup>83</sup>. De la misma manera, debe tenerse en cuenta si en el momento de la evaluación los lactantes se encuentran cursando una crisis broncoobstructiva o un período de intercrisis, y si se trata de un paciente ambulatorio u hospitalizado, ya que pueden corresponder a dos subgrupos diferentes de pacientes, con respuesta diferente a los broncodilatadores<sup>83</sup>.



**En conclusión**, a pesar de la alta prevalencia y morbilidad del síndrome broncoobstructivo en lactantes y del extenso uso de broncodilatadores beta 2 adrenérgicos en estos pacientes, no existe consenso en la literatura acerca de la eficacia de este grupo de medicamentos para su manejo y los resultados de los estudios son contradictorios. Esto debe ser interpretado con cautela por el clínico quien debe considerar que existen variables que podrían ser responsables de los resultados contradictorios de éstos estudios como son: el tipo de patología que estudian, pues como mencionamos pueden referirse a patologías distintas, con mecanismos fisiopatológicos diferentes; los polimorfismos del receptor b2 adrenérgico; el tiempo de exposición previa del receptor al broncodilatador; el tipo y dosis de broncodilatador administrado; la forma en que se administra, las características de la solución broncodilatadora administrada, tales como su PH y osmolaridad, la presencia de sustancias o compuestos junto con el broncodilatador, tales como el metabisulfito o propelentes clorofluorocarbonados; ciertas condiciones cuando se administran los broncodilatadores por medio de un nebulizador, tales como el volumen de llenado, el solvente utilizado, el flujo de gas que se pasa a través del nebulizador cargado, el tiempo que dura la nebulización, el débito en mg/min del nebulizador, y si se utilizaron o no tubos de extensión entre el máscara facial y el nebulizador; las características del espaciador utilizado si se administran los broncodilatadores con IDM, tales como su material, largo, diámetro, tamaño y presencia o no de válvulas que eviten que el aire espirado entre a la cámara que contiene el aerosol; ciertas condiciones de lactante que pueden influir en el volumen de aire que moviliza con cada ciclo respiratorio, tales como la edad, el estado de alerta y la presencia o no de llanto en el momento de administrar el broncodilatador; el método utilizado para determinar la eficacia terapéutica del broncodilatador, tales como los puntajes clínicos, o las mediciones fisiológicas, tales como las maniobras de espiración forzada, la pletismografía corporal total y la técnica de oscilación forzada; y por último la marca del IDM utilizado para administrar b2 agonistas.

La evidencia conclusiva de la eficacia de los broncodilatadores en el manejo de los lactantes con síndrome broncoobstructivo requerirá la realización de un ensayo clínico randomizado placebo-controlado multicéntrico que no tenga los proble-

mas metodológicos mencionados, y que controle el mayor número posible de las variables analizadas anteriormente. Mientras tanto, el uso de broncodilatadores en lactantes debe individualizarse, valorando la respuesta clínica en cada caso, y continuar su uso sólo en los pacientes que muestren un efecto benéfico. El método de administración más adecuado parece ser el inhalador de dosis medida con espaciador, a las dosis, y con las condiciones que se mencionaron anteriormente. Si se trata de una bronquiolitis aguda, parece razonable utilizar la adrenalina nebulizada a las dosis mencionadas como medicamento de primera línea. El uso de broncodilatadores en lactantes con SBO es una importante herramienta terapéutica que debe ser empleada en forma racional y planificada de acuerdo a las necesidades de cada paciente sin olvidar aspectos fundamentales como la educación a la madre en la técnica correcta de inhalación, en la percepción de la severidad de los síntomas y signos de obstrucción bronquial y en la importancia de una buena adherencia al tratamiento indicado a su hijo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meneghello J, Fanta E, París E. *Pediatría*. Quinta edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1997.
2. World Health Organization. *Bronchodilators and other medications for the treatment of wheeze-associated illness in young children. Programme for the Control of Acute Respiratory Infections*. Geneva, 1993.
3. Forgacs P. *Applied Cardiopulmonary physiology. The Functional Basis of Pulmonary Sounds*. *Chest* 1978; 73: 399-405.
4. Phelan P, Williams H. *Sympathomimetic drugs in acute viral bronchiolitis. Their effect on pulmonary resistance*. *Pediatrics* 1969; 44, 493.
5. Radford M. *Effect of salbutamol in infants with wheezy bronchitis*. *Arc. Dis.Child.* 1975;50:535-538.
6. Prendville A, Green S, Silverman M. *Airway responsiveness in wheezy infants: Evidence for functional b-adrenergic receptors*. *Thorax*. 1987; 42:100-104.
7. Reyes M, Aristizábal G, Leal F. *Neumología Pediátrica. Infección, Alergia y Enfermedad Respiratoria en el Niño*. Bogotá, Editorial Panamericana, 1998.
8. Tepper RS. *Airway reactivity in infants: a positive response to methacholine and metaproterenol*. *J Appl Physiol* 1987;62:1155-9 .
9. Goldstein AB, Castile RG, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL, McCoy KS, Tepper RS. *Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug 1;164(3):447-54
10. Martínez F, Wright A, Taussing L, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. *N Engl J Med* 1995; 332: 133.
11. Martínez F, Morgan W, Wright A, et al. *Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses*

- during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 312-316.
12. Tepper R, Rosenberg D, Eigen H. Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 6-10.
  13. Kellner J, Ohlsson A, Gadomski A. Bronchodilators for bronchiolitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2001. Oxford: Update Software
  14. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, et al. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. México, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1996.
  15. Nelson H. b-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995; 333:499-506.
  16. Hall I. b2 adrenoceptor polymorphisms: are they clinically important?. *Thorax* 1996; 51: 351-353.
  17. Bertrand P, Aranibal H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 284-288.
  18. Henderson A, Arnott J, Young S, et al. The effect of inhaled adrenaline on lung function of recurrently wheezy infants less than 18 months old. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 9-15.
  19. Barr F, Patel N, Newth C. The pharmacologic mechanism by which inhaled epinephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus- associated bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; 136: 699-700.
  20. Fine J, Gordon T, Sheppard D. The roles of PH and ionic species in sulfure dioxide and sulfite-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1122-1126.
  21. Mallol J, Barrueto L, Girardi G, et al. Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy. *Pediatr Pulmonol* 1987;3: 298-303.
  22. Mallol J, Barrueto L, Girardi G, et al. Bronchodilator effect of fenoterol and ipratropium bromide in infants with acute wheezing: Use of MDI with a spacer device. *Pediatr Pulmonol* 1987;3: 352-356.
  23. Yuksel B, Greenough A, Maconochie I. Effective bronchodilator treatment by a simple spacer device for wheezy premature infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 782-785.
  24. Teule G, Majid P. Haemodynamic effects of terbutaline in chronic obstructive airway disease. *Thorax* 1984; 35: 536-542.
  25. Harris L. Comparison of the effect on blood gases, ventilation, and perfusion of isoproterenol-phenylephrine and salbutamol aerosols in chronic bronchitis with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49: 63-71.
  26. Yuksel B, Greenough A, Green S. Paradoxical response to nebulized ipratropium bromide in pre-term infants asymptomatic at follow-up. *Respir Med* 1991;85:189-194.
  27. O'Callaghan C, Milner A, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986; 2: 1424-1425.
  28. Mallol J. Letter. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 62.
  29. De Troyer A, Yernault J, Rodenstein D. Influence of beta-2 agonist aerosol on pressure-volume characteristics of the lungs. *Am Rev Respir Dis* 118: 987-995.
  30. Mallol J, Aguirre V, Simmonds S, et al. Características diferenciales de inhaladores de dosis medida. Número total de inhalaciones y masa liberada. *Rev Chil Enf Resp* 1995; 11: 79-85.
  31. Mallol J, Aguirre V, Rhen R, Rodriguez J, Dolovich M. Therapeutic equivalence of 3 metered-dose inhalers containing salbutamol in protecting against methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2001;32: 447-452.
  32. Barnes P, Grunsten M, Leff A, Woolcock A. *Asthma*. Filadelfia, Editorial Lippincott-Raven, 1997.
  33. Storr J, Lenney W. Nebulized ipratropium and salbutamol in asthma. *Arc Dis Child* 1986; 61:602-603.
  34. Henry R, Hiller E, Milner A, et al. Nebulised ipratropium bromide and sodium cromoglycate in the first two year of life. *Arch Dis Child* 1984; 59: 54-57.
  35. Yuksel B, Greenough A. Airways resistance and lung volume before and after bronchodilator therapy in symptomatic preterm infants. *RespMed* 1994: 88: 281-286.
  36. Wildhaber J, Devadason S, Hayden M, et al. Aerosol Delivery to wheezy infants: A comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol*1997; 23: 212-216.
  37. Brain J, Valverg P. Deposition of the aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*1979; 120: 1325-1373.
  38. Mallol J. Particle size distribution for jet nebulizers commonly employed in the pediatric clinical setting. *J Aerosol Med* 1993; 6: 213-219.