



11250
8

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Variabilidad circadiana del calibre de las vías aéreas en niños asmáticos: evaluación de una nueva fórmula para su cálculo

TESIS

que para obtener la subespecialidad de
NEUMÓLOGO PEDIATRA

Presenta

Héctor Hernán Ruiz Gutiérrez

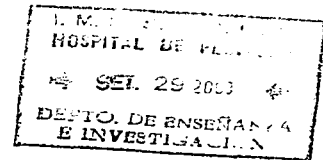
Tutores

Mario Humberto Vargas Becerra

María Elena Yuriko Furuya Meguro

Guillermo Zúñiga Vázquez

México DF, octubre de 2003



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

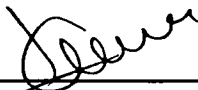
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

**SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO DEL
DR. HÉCTOR HERNÁN RUIZ GUTIÉRREZ**



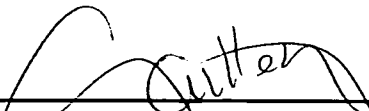
Dr. Agustín Mercado Arellano

Jefe del Servicio de Enseñanza del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI



Dr. Mario Humberto Vargas Becerra

Neumólogo, Investigador Titular "A", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología
Clínica, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI



Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez

Jefe del Departamento de Neumología del Hospital de Pediatría del Centro Médico
Nacional SXXI

SERVIDOR
DIVISION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PAGINACIÓN DISCONTINUA

DEDICATORIA

A mis padres Rafael y Rosa que siempre me han apoyado en las decisiones que he tomado y me han permitido ser una persona libre. A mis hermanos Roció, Adriana, María de los Ángeles, Ricardo, Sandra, Ivonne, Isabel, Rafael, Mayra, Viridiana, Fabiola y Osvaldo, que siempre han estado conmigo en la buenas y en las malas y de los que me siento muy orgulloso de ser su hermano. A mis sobrinos Nancy, Gustavo, Rosita, José Manuel, Jesús, Ricardo, Daniela, Héctor, José Luis, Juan Carlos, María José, Rafael, Jessica, Dariana, Daniel, Alejandro, Gabriela, Marco Uriel, Tania y Estefanía, a los que quiero mucho.

CS I 20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

DIOS, mi primer agradecimiento es para ti, porque me has dado la oportunidad de completar esta empresa que desde hace tiempo había querido realizar. Tú sabes que llegar a este final me exigió mucho esfuerzo y dedicación, pero también sabes tú que ambas cosas las hice con gusto y responsabilidad.

Agradezco también a todas aquellas personas que de una forma u otra forma ayudaron en mi formación. Por su dedicación, su tiempo, su enseñanza y, sobre todo, por su amistad, mi agradecimiento sincero. A mis compañeras de subespecialidad, Dra. Gloria Gema Martínez Carvajal, Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel y Dra. Verónica Moreno Córdova, por haber compartido su alegría inagotable y contagiosa en todo momento y, sobre todo, por su amistad. Al Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez y al Dr. Jorge Luis Ramírez Figueroa, por la oportunidad que me dieron de realizar la subespecialidad de Neumología Pediátrica en este Hospital, y porque siempre estuvieron dispuestos a brindarme sus conocimientos, sin dejar de ser las personas que los caracterizan. Al Dr. David Hugo Ramírez San Juan, quien con su particular forma de enseñar siempre se mostró dispuesto y atento para que aprendiera. Al Dr. Juan Carlos Marín Santana, al Dr. Ricardo Villalpando Canchola y a la Dra. Blanca Estela Martínez Martínez, por su apoyo y enseñanza. A la Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro, quien siempre estuvo atenta de nuestro progreso académico y procuró que de una forma especial aprendiéramos a querer a la Neumología Pediátrica. Especial agradecimiento me merece el Dr. Mario Humberto Vargas Becerra, persona extraordinaria a quien admiro y respeto mucho por su forma de ser y su interés en la investigación, que siempre trató de inculcarnos y que gracias a su disponibilidad e interés este trabajo de tesis se pudo realizar. A la Lic. en Trabajo Social Concepción Espinosa Serafin, Coordinadora en la Clínica de Asma del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, quien con su esfuerzo desinteresado promovió la participación de los niños de esa clínica en este trabajo de investigación. Para estos pequeños y sus padres, mi agradecimiento por su excelente cooperación. Al personal de enfermería del servicio de Neumología por su ayuda tan oportuna. A mi primo Gabino Ruiz López, quien siempre me brindó su apoyo de manera incondicional. Pero, sobre todo, quiero agradecer a los niños de este Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI por dejar que aprendiera de ellos y permitirme ser su amigo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACION.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
HIPOTESIS.....	6
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	7
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	7
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	7
ELEMENTOS DEL ESTUDIO.....	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	8
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	8
VARIABLES.....	8
VARIABLE PREDICTORA.....	8
VARIABLES DE DESENLACE.....	9
CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.....	9
CONSIDERACIONES ETICAS.....	9
ANALISIS DE DATOS.....	10
RESULTADOS.....	10
VARIABILIDAD CIRCADIANA DE LA POBLACIÓN.....	10
VARIABILIDAD CIRCADIANA INDIVIDUAL.....	11
COMPARACIÓN DE METODOS.....	13
POSIBLE VARIACION ULTRADIANA DEL PEF.....	15
DISCUSION.....	16
REFERENCIAS.....	19
ANEXO 1 (CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO).....	20
ANEXO 2 (HOJA DE RECOLECCION DE DATOS).....	21

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

VARIABILIDAD CIRCADIANA DEL CALIBRE DE LAS VÍAS AÉREAS EN NIÑOS ASMÁTICOS: EVALUACIÓN DE UNA NUEVA FÓRMULA PARA SU CÁLCULO. Hernán Ruiz Gutiérrez, Mario H. Vargas, Guillermo Zúñiga Vázquez, Ma. Elena Y. Furuya Meguro. UIM en Epidemiología Clínica, División de Especialidades Médicas, y Departamento de Neumología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Introducción: Las vías aéreas suelen tener cambios circadianos en su calibre, alcanzando su máxima dilatación alrededor de las 16:00 h y su estrechez máxima hacia las 4:00 h. Una forma de evaluar el calibre de las vías aéreas es midiendo el flujo espiratorio máximo (PEF). La variabilidad circadiana del PEF es uno más de los parámetros que evalúan el grado de descontrol del asma. Las guías internacionales sugieren que el paciente asmático haga dos flujometrías al día, y que con ellas se calcule la variabilidad del calibre mediante la fórmula: $\text{Variabilidad} = 100 \times (\text{PEF}_{\text{máximo}} - \text{PEF}_{\text{mínimo}}) / ((\text{PEF}_{\text{máximo}} + \text{PEF}_{\text{mínimo}}) / 2)$. Sin embargo las guías han dejado al criterio del paciente la hora en que hagan las flujometrías. Puesto que la variabilidad circadiana sigue un patrón sinusoidal, esto puede dar lugar a subevaluaciones importantes del descontrol. **Objetivo:** Con el presente trabajo se evaluó una nueva fórmula para el cálculo de la variabilidad circadiana del calibre de las vías aéreas, en la que se requirió una medición a las 16:00 h (aprox. la máxima dilatación) y otra más a las 10:00 h o a las 22:00 h (aprox. el eje de la curva). La fórmula es: $\text{Variabilidad} = 200 \times \text{abs}(\text{PEF}_{16:00\text{h}} - \text{PEF}_{10:00\text{h}}) / \text{PEF}_{10:00\text{h}}$. **Métodos:** Se estudiaron niños asmáticos, a quienes se les pidió que durante una semana realizaran flujometrías a diferentes horas del día y de la noche, de forma tal que se recolectaran en ese lapso por lo menos 12 mediciones que fueran representativas de un período de 24 h (cada 2 h). Con estas mediciones se aplicaron las dos fórmulas anteriores, y se calculó la función sinusoidal. Se evaluó con qué tanta precisión la nueva fórmula es capaz de predecir la variabilidad máxima real encontrada con la fórmula tradicional. Para lo anterior se usó el coeficiente de correlación de concordancia (r_c). Por cada paciente se pidió carta de consentimiento informado. **Resultados:** Encontramos que más de la mitad de los niños tenían variabilidad real mayor del 30%, a pesar de estar aparentemente controlados del asma desde el punto de vista clínico. Ninguno de los métodos de cálculo de la variabilidad circadiana del PEF logró predecir la variabilidad real con alto grado de certeza. Los mejores coeficientes de r_c se alcanzaron cuando se aplicó la fórmula habitual al PEF de las 16:00 h y 4:00 h ($r_c = 0.70$) o se calculó directamente de la curva sinusoidal ($r_c = 0.70$). La fórmula propuesta en este estudio obtuvo una $r_c = 0.69$ (usando el PEF de las 16:00h y las 10:00h) y $r_c = 0.68$ (usando el PEF de las 16:00h y las 22:00h). Ejemplos de parejas de mediciones de PEF matutino (entre 8 y 10 am) y vespertino (entre 8 y 10 pm) arrojaron coeficientes mucho más bajos (entre $r_c = 0.19$ y $r_c = 0.39$). **Conclusiones:** Ninguno de los métodos tuvo una alta capacidad para predecir la variabilidad real, por lo que la utilidad de la variabilidad del calibre de las vías aéreas como indicador de gravedad del asma debería reevaluarse.

TESE CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas en la que existe inflamación difusa de la mucosa traqueobronquial con infiltración celular de predominio eosinofílico (1). Este proceso inflamatorio hace que las vías aéreas se vuelvan inestables y que disminuyan su calibre ante estímulos que en sujetos sin asma no ocasionarían cambios. A esta mayor excitabilidad traqueobronquial se le denomina hiperreactividad de las vías aéreas, mientras que a la obstrucción aguda o subaguda de las vías aéreas se le denomina crisis asmática. Las manifestaciones clínicas de la obstrucción bronquial suelen ser disnea, sibilancias, tos, expectoración y/o sensación de opresión torácica (2).

Al igual que muchas estructuras en el cuerpo, las vías aéreas están sujetas a cambios circadianos que hacen que su calibre varíe paulatinamente durante el día y la noche. Así, se sabe que el menor calibre del árbol traqueobronquial se alcanza en la madrugada (alrededor de las 4:00 h), mientras que su mayor diámetro se observa por la tarde (alrededor de las 16:00 h) (3-5). Este ritmo circadiano se presenta en la mayoría de los individuos. Aunque en sujetos sanos dicha variación de calibre es mínima e imperceptible, en los individuos asmáticos la inestabilidad propia de sus vías aéreas inflamadas hace que las variaciones circadianas del calibre sean exageradas, de modo que en la madrugada la disminución del calibre puede provocar síntomas de asma, a lo que se denomina asma nocturna (**Figura 1**). Mientras mayor es el grado de inflamación, mayor es la variación circadiana (6). El tratamiento farmacológico actual del asma se basa en dos objetivos: 1) resolver la crisis asmática mediante broncodilatadores del tipo de los adrenérgicos β_2 de acción rápida (salbutamol, fenoterol, etc.) con o sin combinación con anticolinérgicos (ipratropio), y 2) disminuir la inflamación bronquial con el uso de glucocorticosteroides por vía inhalada y/o bucal, con o sin otros medicamentos que también han mostrado algún efecto antiinflamatorio como las cromonas, los adrenérgicos β_2 de larga acción (salmeterol, formoterol), los antileucotrienos (motelukast, zafirlukast, etc.) o la teofilina de liberación prolongada (7). El tratamiento se complementa con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

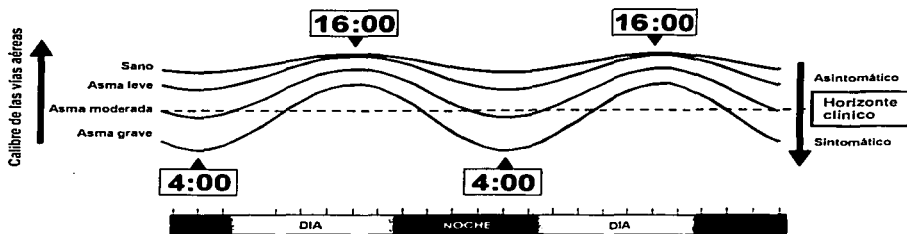


Figura 1. Variación del PEF durante el día y la noche en sujetos sanos pulmonares o asmáticos. Las zonas punteadas representan crisis de asma

educación del paciente y sus familiares, en especial para que se evite la exposición a factores alérgicos conocidos o desencadenantes de crisis. Sin embargo, la decisión del tipo y dosis de fármacos a emplear se basa en una valoración del grado de descontrol de la enfermedad (que a su vez refleja el grado de inflamación de las vías aéreas). Para juzgar la gravedad o descontrol del asma, los médicos disponen de parámetros clínicos y funcionales, siendo la variabilidad circadiana uno de ellos. En la **Tabla 1** se muestra la clasificación del asma de acuerdo a su gravedad (2).

Tabla 1. Clasificación del asma

Categoría	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Actividades	PEF	Variabilidad
Intermitente	<1 vez por semana	<2 veces por mes	Asintomático entre crisis	≥80% del predicho	>20%
Leve	≥1 vez por semana pero no diario	>2 veces por mes	Pueden afectarse	≥80% del predicho	20-30%
Moderada	Diario	>1 vez por semana	Afectadas	>60% y <80% del predicho	>30%
Grave	Continuos	Frecuentes	Limitadas	≤60% del predicho	>30%

El paciente se clasificará de acuerdo al parámetro que esté más afectado

Hay varias formas de medir el calibre de las vías aéreas. El método más simple es utilizar un flujómetro, que es un equipo barato, habitualmente hecho de plástico, y que registra el flujo máximo que se alcanza en una espiración forzada. A esta medición se le conoce como flujo espiratorio máximo (PEF, por el inglés *peak expiratory flow*) y se alcanza en los primeros instantes de la espiración forzada, por lo que su medida refleja principalmente el calibre de las vías aéreas centrales. Debido a que la medición del PEF requiere la plena colaboración del paciente, en niños sólo se puede efectuar en aquellos con ~6 años o más de edad.

En las guías internacionales se sugiere que la medición de la variabilidad circadiana del flujo espiratorio se haga midiendo el PEF por lo menos dos veces al día. Sin embargo, no hay una precisión sobre a qué hora deben hacerse dichas mediciones (Tabla 2).

Tabla 2. Instrucciones que dan las diversas guías internacionales sobre en qué momento del día medir el PEF

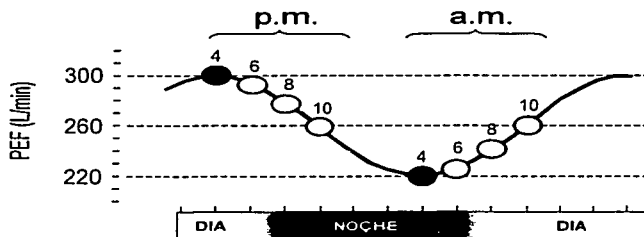
Guía	País	Ref.	Instrucción
GINA	Varios	2	"matutino y vespertino"
NHLBI-NIH	EUA	8	"la primera cosa que haga el paciente al levantarse por la mañana..." y "...temprano por la tarde"
CACG	Canadá	9	"matutino y vespertino"
BTS	UK	10	"matutino y vespertino"

GINA=Global initiative for asthma; NHLBI-NIH=National Health Lung and Blood Institute - National Institutes of Health; CACG=Canadian Asthma Consensus Group; BTS=British Thoracic Society.

Por otro lado, se han propuesta diversas fórmulas para calcular la variabilidad circadiana del PEF. Quizás la más empleada es la que expresa dicha variación como porcentaje del PEF, mediante la fórmula:

$$\% \text{ Variación} = 100 \times \frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{(\text{PEF máximo} + \text{PEF mínimo}) / 2}$$

Sin embargo, debido a que los cambios circadianos del calibre de las vías aéreas siguen un patrón sinusoidal, es evidente que dejar al paciente a que decida a qué hora del día realizará las dos flujometrías introduce una gran variación en la medición (Figura 2).



Horas en que se hacen las flujometrías		Variabilidad (%)
a.m.	p.m.	
4	4	30.8
6	6	24.6
6	8	18.7
6	10	11.6
8	6	19.8
8	8	13.8
8	10	6.7
10	6	13.1
10	8	7.2
10	10	0.0

Variabilidad máxima →

Figura 2. Ejemplos de qué tanto cambiaría el valor de la variabilidad circadiana del PEF, de acuerdo a las horas en que se hicieran las dos flujometrías. Los círculos negros representan la máxima variabilidad o variabilidad real en el paciente.

Como puede observarse en la figura 2, para lograr medir la variabilidad real o máxima se requiere que se realicen las flujometrías alrededor de las 4:00 h y de las 16:00 h. Obviamente el principal problema de tipo práctico sería despertar al paciente en la madrugada para realizar la flujometría. Por lo tanto, el objetivo del

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

presente trabajo fue investigar si sustituyendo esta última medición de la madrugada por otra que se haga a las 10:00 h o a las 22:00 h se podría calcular con mucha precisión la variabilidad real o máxima.

JUSTIFICACION

La forma actual de evaluar la variabilidad del calibre de las vías aéreas es imprecisa en el sentido de que deja a la decisión del paciente escoger a qué hora del día o de la noche hará las dos flujometrias recomendadas, lo que puede generar subevaluaciones de la verdadera magnitud de la variabilidad. Puesto que la variabilidad está directamente relacionada con la hiperreactividad de las vías aéreas, lo anterior podría ocasionar que el médico tratante concluya que un paciente asmático está más controlado de lo que en realidad está, por lo que su tratamiento será subóptimo. Por lo tanto, se requiere que haya un método práctico y más preciso para evaluar la variabilidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Una fórmula basada en dos mediciones del PEF (16:00 h y ya sea 10:00 h ó 22:00 h), podrá predecir la magnitud real de la variabilidad del calibre de las vías aéreas en niños asmáticos?

HIPOTESIS

La variabilidad del calibre de las vías aéreas calculada por la fórmula propuesta es muy similar a la medida directamente a las 16:00 h y 4:00 h.

OBJETIVOS

1. Corroborar que en una población de niños asmáticos existe un ritmo circadiano del calibre de las vías aéreas, manifestado por cambios en el PEF

2. Demostrar que el calibre máximo de las vías aéreas se presenta alrededor de las 16:00 h, y que el menor calibre ocurre alrededor de las 4:00 h
3. Demostrar que la variabilidad del calibre de las vías aéreas calculada por la fórmula propuesta es muy similar a la medida directamente a las 16:00 h y 4:00 h, con un coeficiente de correlación de concordancia >90%.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trató de un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, observacional.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

De la Clínica de Asma del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, del Centro Médico Nacional La Raza, del IMSS, se captaron niños con asma diagnosticada de acuerdo a criterios internacionales. Después se les explicaron los detalles del estudio a los padres o tutores que aceptaron que participaran sus hijos, se les pidió el consentimiento informado (**anexo 1**). Se pidió que el paciente realizara flujometrías a diferentes horas del día y de la noche, hasta que en el lapso de una semana se recabaran 12 mediciones con intervalos de 2 h (para cubrir las 24 h del día). Sobre estos datos se realizaron los cálculos de la variabilidad máxima calculada mediante la fórmula habitual y de la variabilidad según la fórmula propuesta. Se calcularon además, algunos ejemplos de variabilidad seleccionando parejas de horas (una por la mañana y otra por la noche), tal como lo hubieran hecho los pacientes cuando eligen realizar la medición a su criterio. Finalmente, para cada paciente y para el grupo general se determinó cuál era la función sinusoidal que mejor ajustara los puntos (valores de PEF), para lo cual se empleó un programa de computación (CurveExpert v1.38, Daniel Hyams, USA).



MANIOBRA EXPERIMENTAL

Ninguna

ELEMENTOS DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de asma, establecido de acuerdo a los criterios de la *Global Initiative for Asthma* (2).
- Edad entre 6 y <17 años.
- Conformidad por escrito del paciente y/o su tutor legal, manifestando su aceptación para participar en el estudio con conocimiento previo de sus características.

Criterios de exclusión

- Pacientes incapaces de realizar apropiadamente la flujometría.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no hayan realizado por lo menos el 80% de las mediciones del PEF. Estos pacientes se excluirán del análisis estadístico.

VARIABLES

Variable predictora

Variabilidad calculada con la fórmula propuesta en este estudio

Definición conceptual: Es la fórmula que se propone en este estudio, la cual cuantificará la intensidad de la variabilidad circadiana del calibre de las vías aéreas mediante la medición del PEF a las 16:00 h y ya sea a las 10:00 o a las 22:00 h. Su expresión matemática es:



$$\% \text{ Variación} = 200 \times \frac{\text{Abs}(\text{PEF } 16:00 \text{ h} - \text{PEF } 10:00 \text{ h})}{\text{PEF } 10:00 \text{ h}}$$

pudiendo intercambiarse el PEF 10:00 h por el PEF 22:00 h.

Definición operacional: La misma.

Tipo de variable: Continua

Unidad de medición: Porcentaje

Variables de desenlace

Variabilidad real

Definición conceptual: Es la máxima variación del calibre de las vías aéreas observada en un período de 24 h.

Definición operacional: La misma. Su expresión matemática es:

$$\% \text{ Variación} = 100 \times \frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{(\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo})/2}$$

Tipo de variable: Continua

Unidad de medición: Porcentaje

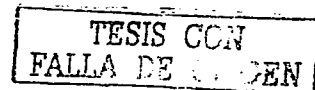
Cédulas de recolección de datos

Anexo 1.- Carta de consentimiento informado

Anexo 2. - Hoja de recolección de datos

Consideraciones éticas

La medición periódica del PEF es una medida habitual del manejo del paciente asmático, además de ser no invasiva, por lo que el estudio no plantea problemas éticos, exceptuando quizás la molestia de despertar al paciente en la madrugada.



Análisis de datos

Aunque se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para conocer el grado de asociación entre la variabilidad máxima real y la variabilidad calculada por otros métodos, este coeficiente no necesariamente traduce la precisión o similitud de una pareja de mediciones. Por lo tanto, se prefirió considerar como indicador de asociación al coeficiente de correlación de concordancia (11), ya que este último evalúa con qué tanta precisión se reproduce una medición hecha por dos métodos. Se hizo además análisis descriptivo de las variables demográficas usando medidas de tendencia central y dispersión paramétricas o no, de acuerdo a su distribución. Los datos en el texto corresponden a promedio \pm error estándar.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 36 niños que reunieron los criterios de inclusión y cuyos padres aceptaron la participación de sus hijos. De esta población, se descartó uno de los pacientes debido a que sólo registró 9 de las 12 mediciones de PEF (75%) requeridas. El resto de los pacientes cumplió con la totalidad de las mediciones.

Así, la población final quedó integrada por 35 pacientes asmáticos, de los cuales 20 (57.1%) eran hombres y 15 (42.9%) eran mujeres. El promedio de la edad fue de 10.7 ± 0.3 años (extremos de 8 a 14 años), mientras que el de la estatura fue de 140.6 ± 2.4 cm (extremos de 115 a 170 cm), y el del peso de 44.4 ± 2.7 kg (extremos 23 a 88.5 Kg). El índice de masa corporal tuvo un valor promedio de 21.8 ± 0.7 Kg/cm² (extremos de 15.0 a 31.2 Kg/cm²). De acuerdo a este índice, el 6% de la población tenía sobrepeso (>26 Kg/cm²) y el 6% presentaba obesidad (>30 Kg/cm²).

Variabilidad circadiana de la población

En la **Figura 3** se muestra la curva resultante de promediar los valores del PEF durante cada uno de los lapsos del período de 24 h. Como se puede observar en

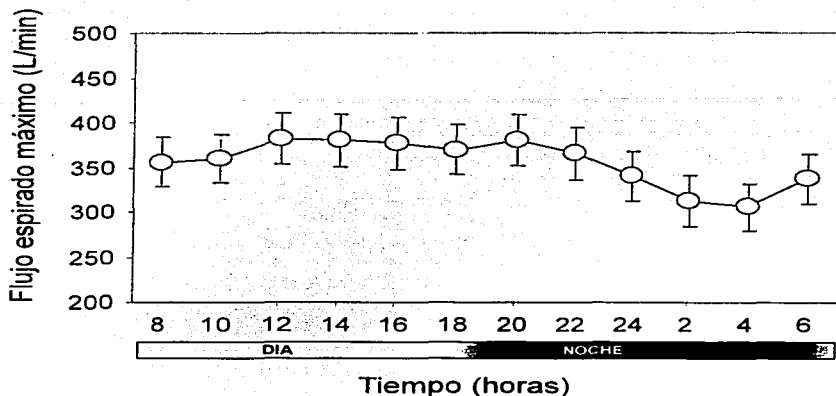


Figura 3. Variación circadiana de los valores de PEF encontrados a diferentes horas en la población general. Los símbolos representan el promedio de 35 pacientes y las líneas el error estándar de la media.

dicha figura, el PEF sufre cambios progresivos durante el día, alcanzando mayores valores durante la tarde y menores durante la madrugada.

Al conjuntar todos los puntos se comprueba que existe esta variación circadiana al obtener una curva sinusoidal, como se muestra en la **Figura 4**. Esta curva tuvo un coeficiente de correlación de 0.38. La fórmula de la función sinusoidal fue $y = 85.49 + 8.13 * \cos(0.28x - 1.11)$, lo que equivale a que la variación completa entre la acrofase (cresta) y la batifase (valle) fue de 16.26 (equivalente a dos veces la amplitud ($b=8.13$)). Al dividir este valor por el mesor (equivalente al eje de la curva, 85.49), encontramos que la variabilidad obtenida del PEF es de 19%.

Variabilidad circadiana individual

La variabilidad circadiana del PEF se calculó para cada uno de los sujetos a través de distintos métodos. En primer lugar, se obtuvo la variación máxima real,

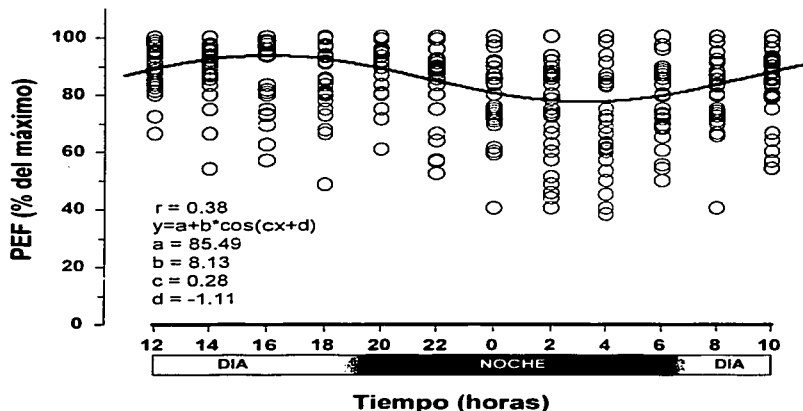


Figura 4. Distribución de los valores del PEF obtenidos en la población estudiada. Se muestra la curva sinusoidal que mejor se adapta a la distribución de los puntos. La fórmula de la función sinusoidal representa: a =mesor, b =amplitud, c =constante equivalente a 2π /periodo (24 h), d =fase. r = coeficiente de correlación.

calculada a través del PEF máximo y el PEF mínimo, cualesquiera que hayan sido las horas en que ocurrieron. En segundo lugar se calculó la variabilidad a través de la función sinusoidal, de forma similar a como se describió en el párrafo anterior para la variabilidad general. Se calculó también mediante la fórmula propuesta en este estudio, tomando el PEF de las 16:00 h y ya sea el de las 10:00 h o el de las 22:00 h. Finalmente, se calculó la variabilidad para algunos ejemplos de mediciones que podrían realizar los pacientes si se les dejara escoger a libre albedrío. Todos estos cálculos se muestran en la **Tabla 3**. Como se puede observar, la variabilidad real tuvo una mediana de 37.3%, muy por arriba de la calculada por otros métodos. La variabilidad obtenida con las fórmulas propuestas fue parecida a la obtenida cuando se utilizaron los valores de PEF de las 4:00 h y las 16:00 h. Cabe señalar que la variabilidad calculada para los ejemplos fue mucho menor que la real y aun menor que la obtenida con las fórmulas propuestas.

Tabla 3. Variabilidad circadiana calculada de acuerdo a diversos métodos

Método *	n	Variabilidad circadiana (%)		
		mediana	mínima	máxima
Máximo-mínimo (variabilidad real)	35	37.3	0	88.5
Curva sinusoidal	35	28.1	1	152.5
16:00-4:00	35	17.8	2	75
Fórmulas propuestas				
16:00-10:00h	35	15.9	3	100
16:00-22:00	35	17.4	4	113
Ejemplos				
8:00-22:00	35	8.7	5	41.4
10:00-20:00	35	6.9	6	59.6
10:00-22:00	35	4	7	54.5

* Todos los métodos consisten en aplicar la fórmula $Variabilidad = 100 * (PEF_1 - PEF_2) / ((PEF_1 + PEF_2) / 2)$, donde PEF_1 y PEF_2 son los valores del PEF obtenidos a las horas señaladas en cada fila, respectivamente. En el caso del primer método (variabilidad real), los valores del PEF_1 y PEF_2 son los valores máximo y mínimo obtenidos a cualquier hora del día o la noche. En el caso del segundo método, la variabilidad se calculó a partir de la fórmula sinusoidal que mejor unió a los valores de PEF obtenidos en el período de 24 h.

Comparación de métodos

Con el fin de evaluar cuál de los métodos de medición de la variabilidad puede predecir con mayor precisión a la variabilidad real, se realizó correlación de Pearson y de correlación de concordancia. Este análisis se muestra en las **Figuras 5 y 6**. En estas figuras, mientras más círculos coincidan sobre la línea de identidad mayor es la precisión del método para calcular la variabilidad real. Así, podemos observar que con ninguno de los métodos se pudo alcanzar una precisión alta, ya que una gran cantidad de los pacientes quedaron por debajo de la línea de identidad (es decir, fueron subevaluados por el método). Sin embargo,

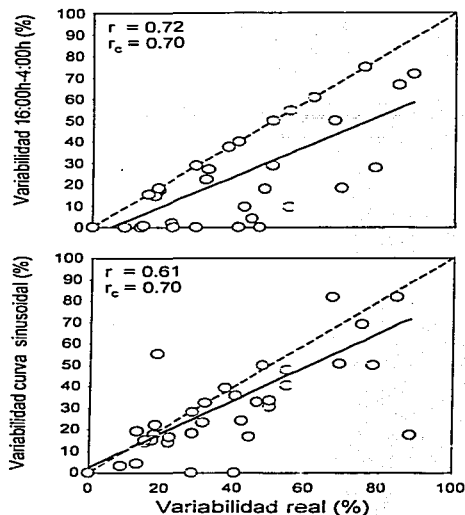


Figura 5. Correlación de la variabilidad real con otros métodos. Cada círculo representa un paciente. La línea continua es la recta de regresión. La línea discontinua corresponde a la línea de identidad. Se muestran los coeficientes de correlación de Pearson (r) y de concordancia (r_c)

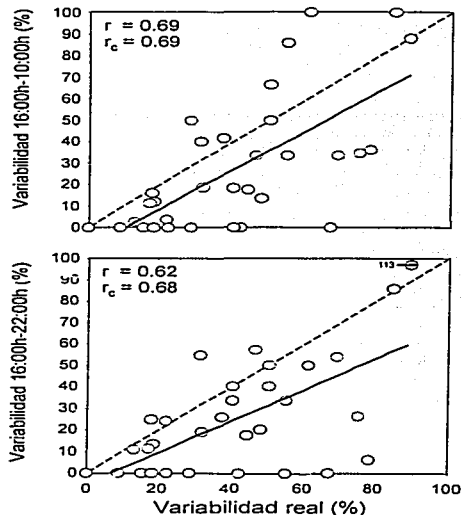


Figura 6. Correlación de la variabilidad real con la variabilidad calculada con la fórmula propuesta, ya sea tomando el PEF a las 16:00 h y 10:00 h (panel superior) o bien a las 16:00 h y 22:00 h (panel inferior). Ver también el pie de la fig. 5.

nótese que las fórmulas propuestas en este estudio tuvieron coeficientes de correlación de concordancia muy similares a los alcanzados por el método que usa los valores de PEF de las 16:00 y 4:00, así como el método de la curva sinusoidal.

En la **Figura 7** se muestran tres ejemplos de horarios que pudieran escoger los pacientes para hacer las dos mediciones de PEF recomendadas. Con estos horarios la capacidad de la fórmula habitual para acertar la variabilidad real fue mucho más baja que la observada para las fórmulas propuestas, según se corrobora con los coeficientes de correlación de concordancia mucho más bajos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

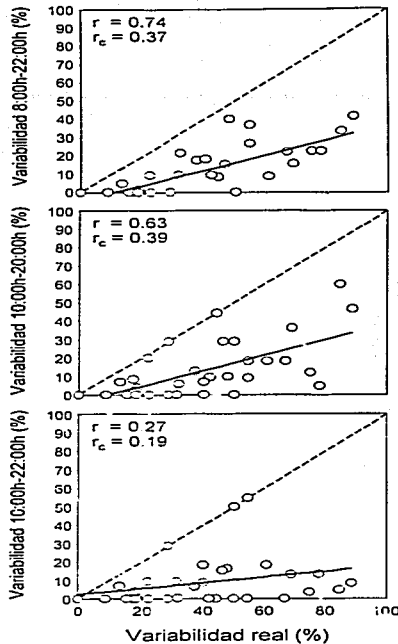


Figura 7. Ejemplos de cómo correlaciona la variabilidad real con la variabilidad calculada partir de dos valores de PEF tomados a diferentes horas. Ver también el pie de la fig. 5.

Possible variación ultradiana del PEF

Al analizar las curvas individuales de cada uno de los pacientes encontramos que, si bien en la gran mayoría de ellos los cambios del PEF ocurrían de forma progresiva, algunos de ellos, sin embargo, mostraban un patrón irregular con grandes variaciones, incluso de una medición a otra. Por lo tanto, decidimos agrupar a los sujetos en tres categorías, 1) aquellos con una curva regular, es decir, con una curva que mantenía la progresión esperada, sin cambios súbitos en el PEF, 2) aquellos con un patrón irregular, es decir, con cambios bruscos en el PEF, y 3) aquellos con un patrón muy irregular. De acuerdo a una inspección

visual de las curvas, 24 pacientes tenían un patrón regular, 6 un patrón irregular, y 5 un patrón muy irregular. Las curvas correspondientes a cada uno de estos grupos se muestran en la **Figura 8**. Una forma de documentar esta irregularidad fue evaluando qué tanto variaba el PEF de una medición a la previa, es decir, evaluando qué tanto podía variar el PEF en un lapso de 2 h. Encontramos que la máxima variación que un punto tenía con respecto a su predecesor era del 33%, y que aquellos sujetos con un patrón visualmente regular tenían un promedio de variación del PEF en 2 h de entre 0 y 13%; los que tenían patrón irregular tenían variación de entre 13 y 19%, y los que tenían un patrón muy irregular la variación era entre 23 y 33%.

Cabe señalar que la capacidad predictiva de los métodos evaluados no mejoró cuando sólo se incluyeron pacientes con patrón regular (análisis no ilustrado).

DISCUSION

En este trabajo se puso a prueba la hipótesis de que, debido a que las variaciones circadianas del PEF siguen un patrón sinusoidal (3,5), la medición de este parámetro en dos momentos específicos del día, a las 16:00 h (cuando el PEF suele alcanzar su máximo) y ya sea a las 10:00 h o a las 22:00 h (cuando la curva sinusoidal está en puntos intermedios, es decir, sobre su eje horizontal) podría predecir con bastante precisión la variabilidad real. Sin embargo, de acuerdo a nuestros resultados esto no fue así, ya que el coeficiente de correlación de concordancia fue relativamente bajo, de tan solo 0.68 y 0.69, respectivamente. Aunque a primera vista esta relativamente baja concordancia podría señalar que la fórmula propuesta en este trabajo no es apropiada, es importante señalar que la medición de la variabilidad circadiana a través de otros dos métodos que teóricamente deberían ser muy precisos, la medición a las 16:00 h y a las 4:00 h (cuando el PEF y la función pulmonar suelen estar en su máximo y su mínimo, respectivamente), así como la medición a través de la fórmula de la curva sinusoidal, tampoco alcanzaron valores altos de concordancia con la variabilidad

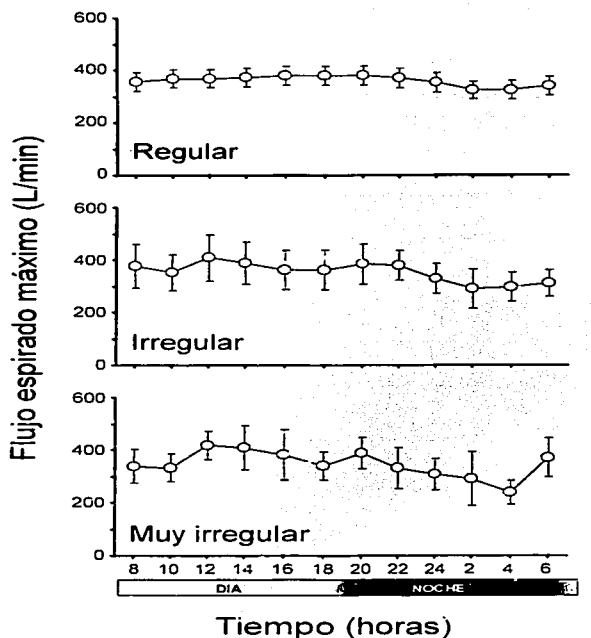


Figura 8. Agrupamiento de la población estudiada de acuerdo al patrón predominante en la variación circadiana del PEF. Los círculos representan el promedio de 24, 6 y 5 pacientes, respectivamente. Las líneas corresponden al error estándar de la media

real. De hecho, los valores obtenidos por estos dos últimos métodos resultaron casi los mismos que se obtuvieron con la fórmula propuesta.

La indicación que tradicionalmente se le ha dado al paciente asmático, y que ha sido apoyada por diversos consensos o guías internacionales, es que realice una flujometría por lo menos dos veces al día, una al despertarse y otra por la noche (2, 8-10). Sin embargo, en estos documentos no se mencionan en qué momento del día o de la noche deben efectuarse dichas flujometrías, dejándosele al criterio del paciente o sus familiares la selección de las horas en que se realizarán. En nuestro estudio pudimos comprobar que los coeficientes de concordancia de tres ejemplos de horarios escogidos arbitrariamente para hacer las dos mediciones de PEF, la primera entre las 8 y 10 de la mañana y la segunda

entre las 8 y 10 de la noche, fueron muy bajos, de entre 0.19 y 0.39, cifras que están por debajo de los 0.68 y 0.69 alcanzadas por las fórmulas propuestas en este estudio.

Llama la atención que 20 de los pacientes mostraron una variabilidad mayor del 30%, lo cual, de acuerdo a los criterios actuales para la clasificación de la gravedad del asma crónica (2,8,10), significa que más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio estarían con asma grave. Esto resulta contradictorio con la clínica, ya que los pacientes que se estudiaron fueron niños que estaban siendo atendidos por más de 2 años en una Clínica de Asma, y que desde el punto de vista clínico estaban aparentemente bajo control de su padecimiento. Desgraciadamente en la hoja de recolección no recabamos datos clínicos como para clasificar a los pacientes de manera apropiada y evaluar si esta clasificación clínica concuerda con la variabilidad que encontramos, por lo que este análisis se hará en el futuro. Sin embargo, de ser cierto que desde el punto de vista clínico estos pacientes estaban bajo control del asma, la utilidad de la variabilidad circadiana del PEF como indicador de descontrol debería someterse a una revisión profunda.

Un aspecto que complica más aún la utilidad de la variabilidad es el hecho de que, al menos en una cierta proporción de la población, posiblemente existe un ritmo ultradiano, manifestado por sucesiones de incrementos y descensos (en periodos relativamente cortos) que ocurren varias veces al día. Es fácil comprender que con sólo dos mediciones al día se corre el riesgo de que las mediciones del PEF no reflejen los cambios globales de su ritmo circadiano.

Nuestros resultados parecen sugerir que la única forma en que se puede evaluar la variabilidad real circadiana del calibre de las vías aéreas es precisamente realizando una secuencia completa de mediciones del PEF durante el día y la noche. Los demás métodos para su medición no logran determinar con certeza suficiente la variabilidad real.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

1. Menzies-Gow A, Robinson DS. Eosinophils, eosinophilic cytokines (interleukin-5), and antieosinophilic therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002 8:33-8.
2. National Institutes of Health/National Heart Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma. Publicación No. 02-3659. Bethesda:NIH. 2002.
3. Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peca expiratory flor rate. *Thorax* 1980; 35:732-8.
4. Reddel H, Jenkins C, Woolcock A. Diurnal variability – time to change asthma guidelines? *Brit Med J* 1999; 319:45-7.
5. Smolensky MH, Barnes PJ, Reinberg A, McGovern JP. Chronobiology and asthma. I. Day-night difference in bronchial patency and dyspnea and circadian rhythm dependencies. *J Asthma* 1986; 23:321-43.
6. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate improvement after bronchodilator, and airway caliber. *Thorax* 1982; 37:423-9.
7. Djukanovic R. Airway inflammation in asthma and its consequences: implications for treatment in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6 Supl):S539-48.
8. National Asthma Education and Prevention Program. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics--2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5 Supl):S141-219.
9. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Canadian asthma consensus report, 1999. *Can Med Assoc J* 1999 (11 Supl):S1-S62.
10. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(suppl 1):1-94.
11. Zar JH. Biostatistical analysis. 4a. ed. Upper Saddle River: Prentice Hall. 1999. p.386.

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D. F. _____ 200__.

Por medio de la presente autorizo que mi hijo(a) _____ participe en el proyecto de investigación titulado: "Variabilidad circadiana del calibre de las vías aéreas en niños asmáticos: evaluación de una nueva fórmula para su cálculo", registrado ante el comité local de investigación con el número _____.

Se me ha explicado que los bronquios de los niños enfermos de asma, como mi hijo(a), están más abiertos por la tarde que por la madrugada y que la medición de esta variación es importante para evaluar el grado de control que se tiene de la enfermedad, y que en este estudio se está proponiendo una nueva fórmula para medir esta variación. Si esta nueva fórmula funciona, se tendrá más precisión al catalogar un paciente y, por lo tanto, dar el tratamiento más apropiado. Entiendo que la participación de mi hijo(a) consistirá en hacer flujometrías (las cuales ya sabe realizar) a diferentes horas del día y de la noche, hasta completar por lo menos 12 mediciones (una cada 2 horas), aunque dispondrá de una semana para completar las mediciones.

El investigador principal se ha comprometido a aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del instituto.

El investigador principal ha dado seguridades de que no se identificará a mi hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio.

Nombre y firma del padre
madre, tutor o representante

Dr. Héctor Hernán Ruiz
Tel 56276900 ext 3139
Celular: 044-55-19146800

Dr. Mario H. Vargas
Tel. 56276900 ext 3419

Testigo

Testigo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE NIÑOS ASMATICOS

Nombre del paciente _____

Edad _____ Sexo _____ Talla _____ Peso _____

Instrucciones:

- Le pedimos por favor que anote en el siguiente cuadro las flujometrías de su niño o niña a las horas indicadas (no más de 10 min antes ó 10 min después de la hora indicada).
- Las mediciones pueden ser en diferentes días de la semana.
- La flujometría debe ser hecha con el niño de pie y bien despierto.
- El niño o la niña deben estar sin crisis asmática y sin catarro o anginas.

	Flujometria	Fecha
8:00 am (mañana)		
10:00 am (mañana)		
12:00 am (MEDIODIA)		
2:00 pm (tarde)		
4:00 pm (tarde)		
6:00 pm (tarde)		
8:00 pm (noche)		
10:00 pm (noche)		
12:00 am (MEDIANOCHE)		
2:00 am (madrugada)		
4:00 am (madrugada)		
6:00 am (madrugada)		