



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

**“ASOCIACION ENTRE LA FASE 3 DE LA CURVA DE UPG Y LA  
MEDICION DE OXIDO NITRICO EXHALADO EN LOS NINOS CON  
ASMA”**

**T É S I S D E P O S G R A D O**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA PÉDIATRICA

P R E S E N T A:

**DR JOSÉ LUIS NAVA HERNANDEZ**

TUTOR: DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS

CO-TUTORES: DR. ROBERTO MEJIA ALFARO

DRA. LAURA GRACIELA GOCHICOA RANGEL

DR. LUIS TORRE BOUSCOLET

MÉXICO, D.F.

2012



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.

---

**DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

---

**DR ALEJANDRO ALEJANDRE GARCIA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN NEUMOLOGÍA PEDIATRICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

---

**DRA MARIA DEL CARMEN CANO SALAS**

ASESOR DE TESIS

MEDICO ASCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

---

**DR. ROBERTO MEJIA ALFARO**

COTUTOR

MEDICO ADSCRITO AL LABORATORIO DE FISILOGIA PULMONAR

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

## RESUMEN

**Introducción:** La pletismografía ultrasónica (UPG, por sus siglas en inglés) es una tecnología recientemente desarrollada; capaz de medir la masa molar (MM) del dióxido de carbono en aire exhalado a través de un sensor ultrasónico

**Objetivos:** 1. Explorar la asociación entre la pendiente de la fase 3 de la UPG en relación a otros marcadores de control de asma como el FeNO, cuestionario y espirometría en diferentes grados de control de esta enfermedad. 2. Evaluar la respuesta al broncodilatador en la curva de UPG y en FEV1 en números absolutos y porcentajes, tanto para el grupo de asmáticos en diferentes grados de control así como en controles sanos.

**Material y Métodos:** 1. Se registraron los datos generales, peso y talla además de cuestionario de Control de Asma (ACT) modificado para niños. De acuerdo con este cuestionario los pacientes se clasificaron en tres grupos: A) En control, B) Parcial control y C) Mal control. Así mismo, se realizó un cuestionario que incluye el tratamiento que recibían los pacientes actualmente, el antecedente de toma reciente de esteroides sistémicos, antibióticos, apego al tratamiento, presencia de atopia, alergia e historia de exacerbaciones (cuestionario ISAAC). 2. Se les realizó medición de óxido nítrico exhalado utilizando un equipo NIOX MINO con una técnica de espiración con un flujo aproximado de 30- 50 ml/sec por 6 segundos según las recomendaciones del fabricante de donde el aparato toma una muestra la cual es analizada mediante un sensor electroquímico precalibrado. Esta medición se realizó únicamente en condiciones basales y previo a realizar maniobra de espiración forzada. 3. Enseguida todos los participantes realizaron espirometría pre y post broncodilatador de acuerdo a las recomendaciones ATS/ERS 2005 (36). 4. Se realizó la medición de CO<sub>2</sub> exhalado mediante UPG en respiraciones a volumen corriente durante 2 minutos en el sensor de flujo ultrasónico pre y postbroncodilatador con equipo Easy One Pro.

**Resultados:** Se incluyeron 68 niños entre 6 y 14 años de edad. Masculinos y femeninos, 19 sanos y 49 pacientes con diagnóstico de asma de la consulta externa de neumología pediátrica del INER, de los cuales 28 eran del género masculino y 21 femenino. Se hicieron grupos según el control de asma por cuestionario ACT de los cuales 28 resultaron controlados, 13 parcialmente controlados y 8 no controlados.

No se observó una buena concordancia al correlacionar la pendiente de S3 con FENO y con FEV1 en pacientes asmáticos.

Al comparar el óxido nítrico exhalado en pacientes sanos con los asmáticos se observó una diferencia significativa. ( $p=0.03$ ). La misma prueba se realizó con el FEV1 en la maniobra pre-broncodilatador tanto del grupo de sanos como el de asmáticos resultando en una diferencia significativa ( $p=0.0001$ ).

Los resultados de las pruebas de pletismografía ultrasónica se encontraron una media de S3 de  $8.68\pm 5.78$  y el promedio de la S3 media fue de  $3.90\pm 1.02$ ; la S3 postbroncodilatador se reporta con un promedio de  $6.98\pm 6.46$  y el promedio de la S3 media fue de  $3.53\pm 1.18$ . Al realizar el análisis y la comparación entre la pendiente de S3 de el grupo de enfermos y sanos se

encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.00001$ ). Al realizar el análisis de la pendiente de S3 en el grupo de asmáticos pre-broncodilatador y compararla con la post-broncodilatador se observa un resultado estadísticamente significativo en cuanto a su diferencia. (0.04). Se realizó la comparación de IMM entre pacientes control y asmáticos resultando en una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ), así como la respuesta al broncodilatador en el grupo de asmáticos. ( $p=0.04$ ).

Se aplicó el análisis Kruskal-Wallis a la pendiente de S3 por grupo de control de asma, siendo mayor en el grupo de pacientes con asma no controlada que en los parcialmente controlados ( $p= 0.02$ ). De igual manera el análisis se realizó para comparar IMM sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de control de asma. El óxido nítrico exhalado resultó mayor entre los pacientes con asma no controlado, resultando con diferencias estadísticamente importantes con respecto al resto del grupo de control de asma ( $p=0.5$ ). El FEV1 no tuvo diferencias significativas entre los grupos de control de asma.

**Conclusiones:** Los niveles de NO exhalado son mayores en los pacientes con asma que en los controles sanos. Y los valores más altos se observan en aquellos pacientes con un control parcial o pobre de acuerdo con el cuestionario ACT. Encontramos diferencias significativas en los valores de la pendiente de la fase S3 de la curva de UPG al comparar a los enfermos con los controles sanos. Asimismo, se observa una tendencia de estos valores a incrementar según la categoría de ACT. Existe disminución significativa de la pendiente con la aplicación de broncodilatador.

Además, el Índice de Masa Molar (IMM), que se ha propuesto como indicador de obstrucción, es significativamente mayor en los pacientes con asma comparado con los controles sanos y cambia en forma significativa después de la aplicación de broncodilatador.

En este estudio, no encontramos correlación significativa entre los valores de la pendiente de S3 y los valores de NO exhalado. Tampoco entre S3 y FEV1.

La UPG muestra cambios significativos en sujetos con asma comparados con los sanos, sin embargo no existe correlación con los parámetros de espirometría que se han utilizado de manera tradicional para el seguimiento y ajuste de tratamiento de control en los pacientes con asma; por lo que se sugiere que puede ser parte de los estudios que ayuden a tener un mejor seguimiento y un tratamiento enfocado en una evaluación más integral desde el punto de vista funcional respiratorio.

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por concederme la fuerza y voluntad de continuar con mis metas académicas.

A mis padres y mi familia por su apoyo en todo momento, en especial a mi madre por ser un pilar de ejemplo en mi vida.

A Dina Idalia por aventurarse en este sueño conmigo dándome solo comprensión y apoyo en todo momento.

A mi primogénito por ser combustible en mi vida desde hace 12 años.

A ti pequeña(o) torbellino por inyectarle nuevas ilusiones e impulsos a mi vida.

A mis maestros y adscritos por transmitir sus enseñanzas y experiencia, en especial a la Dra. Carmen Cano, Dra. Laura Gochicoa, Dr. Roberto Mejía, Dra. Claudia Garrido y Dra. Salcedo por su gran docencia.

A mis compañeros y amigos residentes por hacer de este tiempo una experiencia más agradable entre risas y trabajo.

Al laboratorio de Fisiología Pulmonar del INER, equipo médico y técnico por su apoyo en este proyecto.

Al personal de la unidad de Neumología Pediátrica Fernando Katz del INER por su disposición y entrega al cuidado de los pacientes.

Finalmente a los pacientitos porque con una sonrisa hacen valer el esfuerzo de todo trabajo y desvelo.

# INDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| INTRODUCCION.....               | 7  |
| JUSTIFICACION.....              | 27 |
| HIPOTESIS.....                  | 28 |
| OBJETIVOS.....                  | 29 |
| MATERIAL Y METODOS.....         | 30 |
| ANALISIS ESTADISTICO.....       | 33 |
| RESULTADOS.....                 | 34 |
| CONCLUSIONES.....               | 41 |
| DISCUSION.....                  | 42 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 44 |
| ANEXOS.....                     | 47 |

## **INTRODUCCION**

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes y se define como un trastorno inflamatorio crónico de la vía aérea en la cual participan diversas células y elementos celulares. La inflamación crónica está asociada a un aumento en la reactividad de la vía aérea que conduce a los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica, y tos, particularmente en la noche o temprano en la mañana. Estos episodios se asocian generalmente a la obstrucción generalizada pero variable en el flujo aéreo pulmonar que es frecuentemente reversible espontáneamente o con el tratamiento. En la población infantil el asma representa un grave problema de salud, en nuestro país se estima que tiene una prevalencia entre el 1.2 y el 12.5% (1-3).

### **PATOGENIA**

La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. No obstante, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida, al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma. El proceso inflamatorio es bastante consistente en todos los fenotipos de asma, aunque pueden existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad. El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células natural killer. Las células estructurales de la vía aérea juegan un papel fundamental en la patogenia, no sólo como diana, sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea. Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas.

Es frecuente constatar un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción, que se asocian con una pérdida progresiva de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual. Este fenómeno, conocido como “remodelación”, ocasiona que el paciente responda parcialmente al tratamiento.

### **FISIOPATOLOGÍA**

El hecho fisiológico principal de la exacerbación asmática es el estrechamiento de la vía aérea y la subsiguiente obstrucción al flujo aéreo, que de forma característica es reversible. Se produce por contracción del músculo liso bronquial, edema e

hipersecreción mucosa. Diversos factores desencadenantes pueden ocasionar la exacerbación. La broncoconstricción aguda inducida por alérgenos es consecuencia de la liberación de mediadores de los mastocitos. Los AINE pueden también causar obstrucción aguda de la vía aérea en algunos pacientes por un mecanismo no dependiente de la IgE. Otros estímulos como el ejercicio, el aire frío o irritantes inespecíficos pueden causar obstrucción aguda de la vía aérea. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente. La variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, es una característica típica del asma que se puede determinar con la medida diaria del flujo espiratorio máximo (PEF) y se conoce como variabilidad. Conforme la enfermedad se hace más persistente y la inflamación progresa, otros factores contribuyen a la limitación del flujo aéreo: el edema de la vía aérea, la hipersecreción de moco y la formación de tapones compuestos por exudados celulares y restos mucosos

Una circunstancia característica de la enfermedad, aunque no exclusiva, es el fenómeno de la hiperrespuesta bronquial (HRB). Definida como una “respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos físicos, químicos o biológicos”, la inflamación es un factor fundamental para determinar el grado de HRB, pero no es el único. El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de inflamación, aunque no de forma muy estrecha. Influyen también los cambios estructurales, la disfunción neuroreguladora y los factores hereditarios. El tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina del todo.

## **GRADOS DE CONTROL**

El control del asma definido por protocolos clínicos puede lograrse y mantenerse en la mayoría de los pacientes seleccionados para participar en un entorno de estudio controlado, pero frecuentemente no se alcanza en la práctica del mundo real. La Prueba de Control del Asma (ACT – *Asthma Control Test*) se desarrolló como una herramienta de preselección a fin de atender la necesidad de contar con una herramienta de evaluación sencilla y ágil en la práctica clínica. La prueba ACT es una determinación validada del control del asma que el paciente responde directamente y se compone de cinco preguntas que evalúan: las limitaciones en la actividad, la disnea, los síntomas nocturnos, el uso de medicación de rescate y la calificación general del paciente respecto al control del asma en el transcurso de las cuatro semanas previas. Las preguntas se califican de 1 (peor) a 5 (mejor) y el puntaje de la ACT es la suma de las respuestas, lo cual arroja un mejor puntaje máximo de 25.

El objetivo principal de estos documentos es alcanzar y mantener el control clínico del asma, teniendo en cuenta la seguridad del tratamiento, los potenciales efectos adversos y el costo del mismo.

El “control clínico del asma” incluye una gran variedad de aspectos, tales como:

- Ausencia de síntomas diarios (dos o menos veces por semana).
- Sin limitaciones de las actividades diarias, incluido el ejercicio.
- Ausencia de síntomas nocturnos y sueño no interrumpido por asma.
- Necesidad de medicación de rescate 2 o menos veces por semana.
- Función pulmonar normal o casi normal.
- Ausencia de exacerbaciones.

De acuerdo a la presencia de estos síntomas y signos, GINA propone tres niveles de control del asma, clasificando a los niños asmáticos en: controlados, parcialmente controlados y no controlados.

Al mismo tiempo se han desarrollado y validado diversos instrumentos para evaluar el asma en términos de control. Estos son tanto para adultos, como para niños de diferentes grupos etarios, y en diferentes idiomas; entre ellos CAN: Control del Asma en Niños, ATAQ: Asthma Therapy Assessment Questionnaire y ACQ: Asthma Control Questionnaire .

El ACT infantil evalúa a niños de 4-11 años; fue diseñado para su uso en la clínica y en domicilio, involucrando la participación tanto de los niños como los padres o cuidadores. El incorporar las aportaciones de padres e hijos es considerado por diferentes autores como una medida complementaria de información.

En la práctica clínica, resulta importante identificar a los pacientes cuya asma no es controlada adecuadamente, puesto que en dichas personas es preciso revisar su tratamiento, así como evaluar los factores de riesgo derivados de un deficiente control del asma. La ACT se diseñó con el propósito de utilizarse en la práctica cotidiana como una determinación complementaria a la evaluación del médico y/o las pruebas de la función pulmonar, pero no se ha validado como un instrumento predictivo del control del asma conforme a las definiciones de GINA. (4-5)

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos característicos como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica. Estos son

habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, y están provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio...). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes que hay que considerar. Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias. La exploración física puede ser normal, siendo las sibilancias el signo más característico, si bien no son específicas de asma e incluso pueden estar ausentes en las crisis graves. (6)

Las pruebas de función pulmonar (espirometría o pico espiratorio máximo) proporcionan una idea de la severidad de la limitación al flujo de aire, de su reversibilidad, de su variabilidad, y proporcionan la confirmación del diagnóstico del asma. Las investigaciones del estado alérgico (las pruebas de alergia) pueden ayudar en la identificación de los factores de riesgo que causan los síntomas de asma en pacientes de manera individual

Medidas adicionales (pruebas adicionales) se pueden requerir para el diagnóstico del asma en niños de 5 años o menores, en los ancianos, y en el asma ocupacional.

## **FLUJOMETRIA**

Otra forma de medir la obstrucción bronquial es la flujometría. Es menos exacta que la espirometría, y sólo mide un parámetro: la velocidad máxima del flujo, o Flujo Espiratorio Pico (PEF por sus siglas en inglés), pero es más sencilla y barata. La medición del PEF es la mejor forma de monitorizar el asma, mientras que la espirometría es la mejor forma para confirmar el diagnóstico.

El flujómetro mide la velocidad del aire al espirar forzadamente; si los bronquios están obstruidos la velocidad disminuirá y los valores serán menores que los normales.

La velocidad del flujo será diferente de acuerdo al género, edad, estatura y raza. Para saber cuál es el PEF normal para cada paciente, se utilizan las tablas de valores Predichos o Teóricos. Una vez que se obtiene el valor de la flujometría del paciente, se compara con sus valores normales o predichos y se calcula el porcentaje que representa.

$$\frac{\text{PEF observado} \times 100}{\text{PEF predicho}} = \% \text{ del PEF predicho}$$

La flujometría es útil para el diagnóstico, y para la valoración de la evolución y la respuesta bronquial ante diferentes situaciones, así como para hacer más seguro el autocontrol. La flujometría tiene variaciones importantes en la misma persona. Por

ejemplo, disminuye cuando hay una agudización, aumenta al aplicarse un broncodilatador y por las tardes, por lo que es necesario realizarla en diferentes situaciones y saber cuál es la flujometría más alta que ha alcanzado el paciente estando controlado (Mejor PEF personal). En la práctica esta medida individualizada es más útil que el valor predicho. Normalmente la flujometría es ligeramente mayor por las tardes que por las mañanas, pero la diferencia entre mañana y tarde no es mayor a 5%. En el asmático mal controlado la diferencia aumenta, a esta diferencia se le llama % de variabilidad.

$$\frac{\text{Flujometría por la mañana} \times 100}{\text{Flujometría por la tarde}} = \% \text{ de variabilidad}$$

En los pacientes asmáticos el aumento de la variabilidad anuncia una agudización aun antes de que aparezcan o aumenten los síntomas. Se le puede pedir al paciente que realice en su casa la flujometría por la mañana y por la noche, durante una o dos semanas. La diferencia de más de 15% entre la mañana y la noche o ante situaciones específicas es muy sugestiva de asma.

Para evitar errores en la medición, es recomendable que el paciente utilice el mismo modelo de flujómetro en todas las ocasiones, ya que existen algunas diferencias entre ellos. (7)

## **ESPIROMETRIA**

La Espirometría es el método recomendado para medir la limitación al flujo de aire y reversibilidad para establecer el diagnóstico del asma. Las medidas del FEV1 y FVC se realizan durante una maniobra espiratoria usando un espirómetro. Las recomendaciones para la estandarización de la espirometría han sido publicadas (8)

El grado de reversibilidad en el FEV1 que indica el diagnóstico de asma y que ha sido aceptado es mayor 12 % (o mayor 200ml) a partir del valor pre-broncodilatador.

A pesar de esto la mayoría de los pacientes asmáticos no muestran reversibilidad en cada determinación, particularmente aquellos con tratamiento y entonces el examen muestra una disminuida sensibilidad. Repetir el examen en diferentes visitas es recomendado.

La espirometría es reproducible pero es esfuerzo dependiente.

Por ello, se recomienda dar instrucciones apropiadas a los pacientes sobre cómo realizar la prueba. Debido a que se han demostrado diferencias en los valores según la etnia, se deben establecer ecuaciones predictivas apropiadas de FEV1 y FVC según el paciente. Los rangos normales son más amplios y los valores predictivos son menos

confiables en gente joven (menores a 20 años) y los ancianos (mayores a 70 años). Debido a que muchas enfermedades pulmonares pueden resultar en un reducido FEV1, una evaluación de la limitación del flujo de aire es el ratio de FEV1 a FVC. El ratio de FEV1/FVC normalmente es mayor que 0.75 a 0.80 y en niños posiblemente mayores a 0.90. Cualquier valor menor a este sugiere alguna limitación del flujo de aire (9)

## NIÑOS

La utilidad de las pruebas de función respiratoria en el niño para clasificar la gravedad del asma es menor que en el adulto; la mayoría de los niños con asma, incluso en las formas moderada o grave, tienen un FEV1 dentro de los valores de referencia.

### Función respiratoria en niños colaboradores

El diagnóstico funcional del asma en el niño colaborador (mayor de 6 años) es similar al del adulto. La espirometría forzada con prueba broncodilatadora es la prueba más útil para el diagnóstico y seguimiento del asma. La relación FEV1/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV1 en el niño. En niños se considera una prueba broncodilatadora positiva cuando el incremento del FEV1 sobre el valor basal es mayor o igual al 12%, no pudiendo exigirse la condición de superar los 200 ml por ser menor el volumen pulmonar y dependiente de la talla del niño.

En niños obstruidos sin respuesta broncodilatadora puede ser útil administrar un ciclo de glucocorticoides orales de 1 mg/kg durante dos semanas para confirmar la reversibilidad de la obstrucción. Sólo un pequeño porcentaje de los niños entre 5 y 19 años realizan maniobras espirométricas acordes con la normativa ERS/ATS con una espiración superior a seis segundos. Los niños son capaces de exhalar todo el aire en 2-3 segundos, por lo que puede darse como válida una espiración de este tiempo siempre y cuando la curva flujo/volumen no muestre una terminación brusca o que la curva volumen/tiempo muestre una meseta aunque sea corta. También son aceptables criterios más laxos de reproducibilidad: 100 ml o el 10% del FEV1

El FEF25-75% se correlaciona con el grado de hiperrespuesta bronquial inespecífica. Su reproducibilidad intrasujeto a lo largo del tiempo es mucho menor que la del FEV1, hecho que merma su utilidad en la práctica clínica. En el niño en el que tras la práctica de una espirometría con prueba broncodilatadora el diagnóstico de asma no sea concluyente, se pueden utilizar las pruebas de provocación bronquial para demostrar la existencia de hiperrespuesta bronquial. La prueba de provocación con ejercicio es de especial interés en el niño por ser relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, aunque con una sensibilidad baja.

### Función respiratoria en niños preescolares

Hasta hace poco se consideraba imposible realizar espirometrías forzadas en niños por debajo de los 6 años de edad. No obstante, con la metodología adecuada es posible hacer espirometrías fiables en niños de hasta 3 años. Es imprescindible utilizar los valores de referencia adecuados y no extrapolar los valores del niño mayor. En ocasiones el tiempo espiratorio en estos niños puede ser menor de un segundo, por lo que el valor más útil sería el FEV<sub>0,5</sub> y no el FEV<sub>1</sub>

Otras pruebas que pueden ser útiles en el manejo del niño preescolar con asma son la oscilometría forzada de impulsos (IOS), la medida de las resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo volumen a volumen corriente o la medida de resistencias por pletismografía, aunque suelen utilizarse en laboratorios especializados. Recientemente se ha publicado la normativa ATS/ERS sobre función pulmonar en el niño preescolar. En el lactante la técnica más utilizada es la compresión rápida toracoabdominal. Las pruebas basales de función pulmonar son poco útiles para el diagnóstico de asma en preescolares, siendo más útil demostrar una respuesta broncodilatadora o una prueba de provocación bronquial mediante alguna de las técnicas mencionadas.

Para poder realizar pruebas de función pulmonar fiables en niños, y sobre todo en preescolares, es imprescindible contar con personal de enfermería especialmente formado en las técnicas de función pulmonar infantil y laboratorios acondicionados para los niños.

La medida de la FENO es útil para determinar el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño<sup>59</sup>. Un valor de FENO superior a 17 ppb proporciona una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir asma de fenotipo eosinofílico. Si se mide el óxido nítrico mediante analizadores electroquímicos, los valores de la FENO son discretamente superiores (rango 20-30 ppb). El tratamiento con glucocorticoides inhalados reduce la concentración de FENO y su medición tras el tratamiento ayuda a valorar el grado de cumplimiento. Una FENO menor de 49 ppb, a las cuatro semanas de retirar los glucocorticoides inhalados, muestra una sensibilidad del 71% y una especificidad del 93% para estimar que el asma está en remisión; un valor superior aumenta la probabilidad de recaída. La utilidad en niños no colaboradores está aún en investigación. Es imprescindible realizar las mediciones siguiendo una metodología correctamente estandarizada. (10)

## **OXIDO NITRICO EXHALADO**

Han aparecido marcadores de actividad inflamatoria como la cuantificación del número de eosinófilos en el esputo inducido y la determinación de la fracción espiratoria de óxido nítrico (FENO). Sabemos que en el asma hay un aumento de la síntesis de óxido

nítrico (NO) inducible por la actividad de las células inflamatorias y demostrable también en el aire espirado. Así, algunos estudios demuestran que una determinación aumentada de FENO sería un indicador sensible de inflamación y, en el contexto adecuado, permitiría una aproximación diagnóstica del asma, monitorización clínica y la comprobación del cumplimiento farmacológico, así como el ajuste de dosis del tratamiento corticoide.

El NO actúa en el sistema respiratorio como: a) broncodilatador débil; b) vasodilatador potente; c) neurotransmisor del sistema no colinérgico y no adrenérgico; d) antimicrobiano; e) modulador de la diferenciación celular, y f) amplificador de la inflamación en la vía aérea:

1. Relaja la musculatura lisa bronquial a través del GMPc. La broncodilatación es mayor en las vías aéreas traqueobronquiales que en las pequeñas vías aéreas. Los estudios en humanos muestran que se comporta como un broncodilatador débil. En este sentido, la reversibilidad de la broncoconstricción inducida por metacolina a través de la administración de NO inhalado únicamente logra un ligero aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).

2. La concentración de NO en la región bronquial varía con relación a la fracción inspiratoria de oxígeno, de modo que la producción de NO disminuye en la hipoxia y se mantiene en la norma e hiperoxia. El NO producido en el epitelio broncoalveolar se difunde libremente hacia el músculo liso de los vasos pulmonares, activa la enzima guanilciclasa y produce GMPc, que activa los canales de  $Ca^{++}$ , con lo que se origina relajación y, en consecuencia, vasodilatación, de modo que mejora la relación ventilación-perfusión.

3. El NO es un neurotransmisor del sistema no adrenérgico y no colinérgico (NANC), siendo éste el único sistema neuronal broncodilatador. El NO induce una respuesta inhibitoria (i-NANC) y, por lo tanto, broncodilatación. La activación del sistema e-NANC (excitación de las fibras c) induce broncoconstricción, vasodilatación, edema y secreción de moco. Dicha activación se produce mediante la neurocinina A y la sustancia P, taquicininas ambas que inducen la liberación de citocinas y el aumento de acetilcolina.

4. El aumento de la producción de NO se asocia a un aumento de resistencia del huésped, mientras que el bloqueo de la síntesis de NO aumenta la replicación del agente infeccioso en los macrófagos infectados. El NO parece tener particular importancia en los sistemas de defensa contra patógenos intracelulares y puede actuar originando daño mediante la desaminación del ADN, inhibiendo enzimas, oxidando proteínas o peroxidando los lípidos de las membranas de estos microorganismos.

5. Las concentraciones locales altas de NO favorecen la inhibición de la diferenciación de las células CD4+ T *helper* (Th) en Th1 (productoras de interleucina-2 e interferón gamma) y el aumento de Th2 (secretoras de interleucinas- 4, 5 y 10, que favorecen la producción de inmunoglobulina E, la adherencia y acumulación de eosinófilos). Es decir, desde el punto de vista inmunológico el aumento de la producción local de NO favorece y perpetúa un patrón celular y de mediadores de inflamación similar al encontrado en asmáticos tanto atópicos como no atópicos, por lo que la inhibición de la actividad de la iNOS podría dar lugar a una inhibición de la inflamación eosinofílica en el asma. Se sabe que los glucocorticoides son efectivos a la hora de inhibir la actividad de la iNOS, así como también para controlar el asma y eliminar la inflamación de la vía aérea. En situaciones patológicas de estrés oxidativo, el NO inhibe los linfocitos Th1 y la producción de interferón gamma, regula a la baja la apoptosis de los eosinófilos y actúa como modulador en enfermedades como el asma ampliando la respuesta inflamatoria. En niños asmáticos aumenta la expresión de iNOS en células epiteliales, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos, lo que da lugar a grandes cantidades de NO y metabolitos como el peroxinitrito, que generan hiperreactividad bronquial, daño epitelial e inhibición del surfactante.

6. El NO favorece el aumento del edema, de la exudación plasmática y del despegamiento del epitelio bronquial. Además, se ha hallado una correlación entre el aumento de la FENO y el incremento del 8-epiisoprostano- F2\_, que es un marcador de la peroxidación lipídica y un potente vasoconstrictor pulmonar; se ha planteado que esta sustancia sería un marcador del estrés oxidativo en el asma

## **MEDIDA DEL OXIDO NITRICO**

El NO se mide con exactitud mediante el principio de quimioluminiscencia. La reacción del NO con el ozono genera NO<sub>2</sub> en una cámara servorrefrigerada. Esta reacción fotoquímica emite una luz en el rango del infrarrojo que es detectada por un tubo fotomultiplicador con una respuesta lineal

### *Técnica*

Hay varias formas de medir la FENO: en pacientes colaboradores y en no colaboradores, mediante análisis *on-line* y *off-line*, respectivamente. Los fundamentos teóricos, los métodos y las características técnicas fueron publicados en la década anterior por la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS). La principal diferencia entre ambas entidades era la tasa de flujo espirado a la que se realizaba la medición

. 1. *Registro on-line en niños colaboradores.* Baraldi et al, en colaboración con la ERS y la ATS, publicaron las recomendaciones para la medición de la FENO en niños. Recientemente la ATS ha publicado los criterios unificados ATS y ERS.

El registro *on-line* de una única respiración (SBOL, *single-breath on-line measurement*) es la técnica de elección en el caso de que el niño sea capaz de colaborar. El niño debe inhalar aire libre de NO ( $\text{NO} < 5 \text{ ppb}$ ) durante 2-3 s mediante una pieza bucal y con ayuda de una pinza nasal en el caso de no poder evitar la inhalación y exhalación por dicha vía. Realizará una inspiración profunda hasta alcanzar la capacidad pulmonar total. A continuación debe realizar una exhalación completa a un flujo constante, hasta alcanzar una meseta mayor o igual a 3 s para una espiración mayor o igual a 4 s en menores de 12 años, y superior a 6 s en mayores de 12 años. En general, un tiempo de espiración de 10 s, recomendado en adultos, daría lugar a una meseta de mayor estabilidad. Luego se procede a la medida de la concentración de la FENO directamente del trazador. Durante la exhalación contra una resistencia, se crea una presión en la cavidad bucal que cierra el velo del paladar (presión % 5-20 cmH<sub>2</sub>O) y ayuda a disminuir la contaminación del NO procedente de las fosas nasales. Se recomienda una variabilidad inferior o igual al 10% de 3 mediciones realizadas, o del 5% de 2 realizadas. Debido a que el asma es un síndrome inflamatorio con una obstrucción variable de la vía aérea, los flujos espiratorios menores resultarían más discriminativos y más sensibles para la determinación de la FENO ante cambios variables en el tiempo en el grado de la inflamación. La FENO es dependiente de la tasa de flujo a la que se realiza la medición y, por tanto, los métodos en los que se usen flujos más altos obtendrán tasas menores de FENO. Flujos de exhalación demasiado altos darían lugar a una rápida disminución del volumen pulmonar, y sería enormemente difícil mantener una exhalación durante el tiempo suficiente para alcanzar la meseta recomendada, sobre todo en niños pequeños. Flujos de exhalación demasiado bajos no serían posibles de mantener en pacientes afectados de asma grave. Kisson et al estudiaron a 32 niños sanos de entre 15 y 18 años y realizaron mediciones de la FENO a flujos de 46; 31; 23; 15; 10; 7; 5, y 4 ml/s. Encontraron que la FENO aumentaba a medida que disminuía el flujo, con una estrecha correlación para los primeros 4 valores más altos de flujo (0,85-0,93;  $p < 0,001$ ). Documentaron que, en niños sanos, el flujo, la superficie corporal, la edad y el flujo mesoespiratorio forzado eran predictores significativos del valor final de FENO, y propusieron un flujo ideal para adolescentes sanos de entre 30 y 50 ml/s. La ATS, en su recomendación del año 2005, ha propuesto un flujo de exhalación constante de 50 ml/s<sup>21</sup>. Kharitonov et al estudiaron a 40 niños de entre 7 y 13 años de edad y midieron la FENO durante 5 días seguidos y en 2 ocasiones cada día. Encontraron que el coeficiente de correlación era de 0,99 y que la FENO obtenida era significativamente mayor en asmáticos (32,9 ppb) que en sujetos sanos (16,3 ppb). No observaron variaciones significativas entre los distintos días en los que se realizó la medida, ni en relación con el aprendizaje de la técnica, y concluyeron que la medida de la FENO era una técnica sencilla, reproducible e independiente de variaciones en un mismo día o entre distintos días, por lo que constituía un parámetro recomendable para la práctica clínica diaria en el diagnóstico y seguimiento del asma infantil. Además, el registro *on-line* tendría la capacidad de

valorar la presión y el flujo de cada medición y de seleccionar las mejores exhalaciones, descartando las que no fueran óptimas. También se ha recomendado efectuar la medición de la FENO antes de aplicar otros métodos de valoración de la inflamación de las vías respiratorias, tales como el esputo inducido, la espirometría, la prueba de broncodilatación o la prueba de provocación bronquial, ya que varios autores han encontrado que las concentraciones obtenidas de la FENO eran significativamente menores ( $p < 0,05$ ) si medían la FENO después de dichas pruebas.

2. *Registro on-line en niños no colaboradores.* La medición de la FENO en niños preescolares (entre 2 y 5 años) resulta enormemente difícil si se realiza sin sedación y a respiración corriente, a pesar de utilizar técnicas de imagen y animación para la motivación de los niños pequeños. Buchvald y Bisgaard, que estudiaron a 51 preescolares de 2-5 años (14 sanos y 37 asmáticos), documentaron la posibilidad de realizar mediciones *on-line* válidas de la FENO a respiración corriente y a flujo constante (40-60 ml/s) mediante el ajuste continuo de las resistencias espiratorias durante la exhalación, con un tiempo de exhalación requerido para un flujo de 50 ml/s de aproximadamente 1 s. Los datos obtenidos concordaban con los descritos para las medidas de la FENO realizadas en escolares ( $p < 0,05$ ) mediante el método SBOL, y propusieron por tanto la posibilidad de utilizar la FENO como parámetro no invasivo capaz de realizar el seguimiento de la gravedad y la actividad de la enfermedad en niños preescolares asmáticos, en quienes es difícil efectuar una espirometría forzada con garantías.

Asimismo, hicieron hincapié en la necesidad de la definición y publicación de valores normales en niños preescolares sanos. Otra modalidad, recientemente publicada, estriba en determinar la FENO a respiración corriente mediante mascarilla facial, tanto *on-line* como *off-line*, en niños de 2 a 7 años, con muy buenos resultados.

3. *Registro off-line sin control de flujo de exhalación.* Jöbssis et al estudiaron la FENO en niños escolares de 8 a 13 años de edad, mediante registro *off-line*, recogiendo el aire exhalado en un reservorio de Tedlar® o Mylar® y analizando los resultados obtenidos antes de las 12 h siguientes, sin controlar el flujo y la presión exacta de exhalación. Observaron que el registro *offline* de la FENO era un método simple y fiable, capaz de discriminar entre distintas enfermedades pulmonares en niños escolares (asma, alergia respiratoria, infecciones víricas) con un NO en aire ambiente menor de 10 ppb. La contaminación nasal se evita con el cierre del velo del paladar mediante una presión de exhalación en la cavidad bucal de 5 cmH<sub>2</sub>O, y la pinza nasal, en principio, no estaría recomendada.

El registro *off-line* tiene ventajas sobre la técnica *online*, principalmente en niños que no sean capaces de mantener una tasa de flujo espiratorio constante y uniforme, por lo que puede utilizarse con garantías en niños menos colaboradores. Los resultados de la

FENO que se obtienen con ambas técnicas (*on-line* y *off-line*) se correlacionan entre sí, pero hay diferencias significativas que no permiten la comparación de resultados, sobre todo si no se controla el flujo de exhalación en la técnica *off-line*.

4. *Registro off-line con control de flujo de exhalación mediante restrictor de flujo dinámico.* Se considera la modalidad de registro *off-line* de elección, ya que la estandarización del flujo mediante el restrictor de flujo dinámico (*dynamic flow restrictor* o *biofeedback*) permite mejorar la reproducibilidad de la técnica y así poder compararla con el registro *on-line* a flujo constante de niños escolares. Jöbsis et al estudiaron a 101 niños con una media de edad de 14 años y encontraron que, excluyendo el espacio muerto en la técnica *off-line* con control de flujo (se eliminaron los primeros 220 ml de la exhalación y se analizó el resto del volumen exhalado), los valores obtenidos mediante el registro *off-line* (FENO media  $\pm$  desviación estándar:  $17,7 \pm 1$  ppb) y *on-line* ( $16 \pm 1,2$  ppb) eran similares si se realizaban a un flujo constante de 50 ml/s. Había un alto grado de acuerdo entre los 2 registros a un flujo de 50 ml/s (0,95 ppb; IC del 95%, 0,63-1,27) y, además, el registro *off-line* fue capaz de discriminar de forma significativa ( $p < 0,0001$ ) entre individuos sanos ( $13,6 \pm 1$  ppb) y afectados de asma o rinitis alérgica ( $33,3 \pm 1,1$  ppb).

5. *Registro off-line a respiración corriente en niños no colaboradores.* La respiración a volumen corriente (aire inspirado con NO  $< 10$  ppb) puede realizarse a través de una pieza bucal o mascarilla facial, unidas a un sistema de 2 válvulas que impiden respirar el aire exhalado y que lo almacenan en un reservorio para poder analizar la FENO en las horas siguientes. Permite una cooperación pasiva y puede realizarse con garantías en preescolares, recién nacidos y pacientes con enfermedades neuromusculares.

En 2004 Silkoff et al proponen un sistema de seguimiento de la FENO utilizando el método SBOL (NIOX®, Aerocrine, Solna, Suecia), con el objetivo de facilitar la estandarización de los procedimientos de medida recomendados por las distintas guías ATS/ERS, y con una metodología aprobada en 2003 por la Food and Drug Administration estadounidense para su aplicación en la práctica clínica diaria en niños afectados de asma. El tiempo de exhalación requerido es de al menos 6 s, el rango de flujo de exhalación oscila entre 45 y 55 ml/s, y la presión de exhalación entre 10 y 20 cmH<sub>2</sub>O. El grado de precisión oscila entre  $\pm 2,5$  ppb para valores inferiores a 50 ppb y un  $\pm 5\%$  para valores iguales o superiores a 50 ppb. Las mediciones de la FENO realizadas con NIOX® están basadas en analizadores de quimioluminiscencia estacionarios (calibración necesaria cada 14 días) y se considera la técnica de elección para la medición de la FENO en la infancia. Napier y Turner estudiaron a 91 niños (edad media: 5,3 años) con el analizador NIOX® y encontraron que la medición obtenida de la FENO era válida y reproducible en niños de edad igual o superior a 5 años, pero no en niños de 4 años. Buchvald et al, que estudiaron a 522 niños sanos de 4 a 17 años, observaron que la media de la FENO era de 9,7 ppb y que se

incrementaba de forma significativa con la edad, en mayor medida en niños con edad igual o superior a 10 años. Era una medida reproducible, con una variabilidad en 3 mediciones consecutivas de 1,6 ppb (IC del 95%, 1,49-1,64). La mayoría de los sujetos sanos tenía valores inferiores a 15-25 ppb, dependiendo de la edad y los síntomas de atopia en los días previos. Sin embargo, el acceso de algunos centros sanitarios a dichos analizadores de quimioluminiscencia es limitado y, por tanto, se ha propuesto un nuevo analizador portátil de FENO (NIOX-MINO®), basado en analizadores electroquímicos, que cumpliría las recomendaciones de la ATS y simplificaría enormemente el manejo de la medición del FENO en la práctica clínica diaria, tanto en atención especializada como en atención primaria. El tiempo de exhalación requerido oscila entre 3 y 6 s, y la presión necesaria de exhalación, que va de 10 a 20 cmH<sub>2</sub>O, permite establecer un flujo entre 45 y 55 ml/s, controlado por un regulador de flujo-presión que está guiado por imágenes interactivas de luz y sonido, las cuales incentivan al niño a alcanzar el flujo óptimo deseado. El tiempo total requerido para la medición es inferior a 2 min. McGill et al estudiaron a 55 niños de 4 a 15 años (media de edad: 9 años), a quienes realizaron mediciones de la FENO con analizadores NIOX® (técnica de referencia) y con analizadores portátiles (NIOX-MINO®), con el objetivo de validar estos últimos. El 61% de los niños fue capaz de realizar ambas técnicas con garantías y, al igual que en estudios previos efectuados en adultos<sup>41</sup>, los resultados obtenidos reflejaban una buena correlación entre ambos analizadores (coeficiente de correlación = 0,98). Los resultados obtenidos con el analizador NIOX-MINO® eran discretamente superiores a los obtenidos con el sistema NIOX® ( $p < 0,01$ ), diferencia que resultaba más evidente para valores más elevados de la FENO, aunque no era clínicamente significativa para el diagnóstico ni para el manejo de los niños afectados de asma<sup>42</sup>. Los analizadores NIOX® serían algo más precisos ( $\pm 2,5$  ppb para valores inferiores a 50 ppb, frente a  $\pm 5$  ppb del NIOX-MINO® o el  $\pm 10\%$  para valores iguales o superiores a 50 ppb) y alcanzarían un rango de medidas de 0 a 200 ppb frente al rango de 5 a 300 ppb del analizador NIOX-MINO®. No obstante, una de las principales desventajas del sistema portátil sería la incapacidad de reproducir la gráfica de la morfología de la FENO para obtener la meseta correspondiente a la fracción bronquial exhalada de NO, ya que el sistema NIOX-MINO® emite únicamente el valor final de la FENO de forma digital. Los niños con una edad igual o superior a 5 años eran capaces de realizar la medición de la FENO utilizando el sistema portátil (NIOX-MINO®). Por otro lado, el coeficiente de variación intrasujeto de los analizadores NIOX-MINO® (11%) era inferior al de los NIOX®; por lo tanto, no había diferencias entre la primera medida efectuada y las posteriores, y sería suficiente una única medición, tal como recomiendan los fabricantes. Sin embargo, las guías existentes (ATS/ERS) proponen la obtención de al menos 2 mediciones sucesivas. Los niños tienen una capacidad pulmonar total menor que los adultos, lo que podría impedirles, en ocasiones, exhalar de forma correcta durante un tiempo superior a 6 s. En este sentido, se ha validado el período de exhalación de 6 s con el analizador portátil NIOX-

MINO®<sup>40</sup>, como indicaba la ATS/ERS, que señalaba la posible validez de 6 s en el tiempo espiratorio para las edades comprendidas entre 6 y 12 años. Recientemente, Menzies et al han validado los resultados del medidor portátil MINO (Aerocrine AB, Smidesvågen, Suecia) con el NIOX en 101 niños asmáticos y 50 controles sanos, obteniendo una excelente correlación entre ambos sistemas tanto en asmáticos como en sanos ( $r = 0,94$  y  $0,96$ , respectivamente). Del mismo modo, Fortuna et al han estudiado a 28 adultos sanos, no fumadores, y han comparado los resultados obtenidos con un medidor de quimioluminiscencia tradicional (N-6008®, SIR, Madrid, España) y el medidor portátil NIOX-MINO®, siguiendo en ambos casos las recomendaciones internacionales. Han encontrado una correlación directa y estadísticamente significativa entre la determinación de FENO efectuada en ambos equipos ( $r = 0,92$ ;  $p = 0,001$ ). Sin embargo, al igual que lo publicado por otros autores<sup>40,45</sup>, los valores obtenidos con el sistema portátil NIOX-MINO® han sido significativamente superiores a los obtenidos con el N-6008®, y dichos autores han propuesto un factor de corrección entre los valores de los 2 equipos ( $\pm 1,5 +10$ ) para cada valor de FENO obtenido con el equipo N-6008®. Asimismo, han descrito valores de referencia de normalidad concordantes para el sistema N-6008® de  $7 \pm 5$  ppb (rango: 1-19 ppb), y de  $20 \pm 7$  ppb (rango: 8-41) para NIOXMINO® y han propuesto como punto de corte 20 ppb para el medidor de quimioluminiscencia y 35 ppb para el sistema portátil.

En conclusión, los resultados obtenidos por ambos métodos de medición son comparables y, además, los 2 son válidos y reproducibles. Asimismo, mientras que los niños escolares eran capaces de realizar ambas técnicas con garantías, los preescolares obtenían mejores resultados con el NIOX®

#### VALORES DE REFERENCIA FENO

Con analizadores de quimioluminiscencia, registro SBOL y flujo espiratorio de 45-55 ml/s, los valores de la FENO en adultos sanos se sitúan en un rango de 5-15 ppb<sup>44</sup>. Los mismos valores de referencia se encuentran en niños de más de 5 años de edad, como se observa en las siguientes publicaciones:

- Jöbbsis et al, en 73 niños, FENO de  $10,5 \pm 1,1$  ppb.
- Kharitonov et al, en 20 niños, FENO de  $15,6 \pm 9,2$  ppb.
- Pedroletti et al, en 15 niños, FENO de  $12,5 \pm 3,2$  ppb.
- Scollo et al, en 23 niños, FENO de  $10,1 \pm 4,1$  ppb.
- Malmberg et al, en 62 niños, FENO de  $5,3 \pm 0,4$  ppb

Buchvald et al han establecido, en un estudio multicéntrico con 405 niños sanos de 4 a 7 años, los valores de normalidad de la FENO. La media geométrica es 9,7 ppb (aumenta con la edad) y el límite superior del IC del 95% es de 25,2 ppb.

En 2007 Daniel et al han publicado valores de referencia con niños de 2-7 años midiendo la FENO a respiración corriente con mascarilla facial *on-line* (concentración media geométrica: 3,9 ppb; IC del 95%, 3,5-4,2) y *off-line* (concentración media geométrica: 3,0 ppb; IC del 95% 2,7-3,3). Si se mide el NO mediante analizadores electroquímicos siguiendo las recomendaciones ATS-ERS, los valores de la FENO son discretamente superiores (rango: 20-30 ppb) a los obtenidos con analizadores de quimioluminiscencia.

## APLICACIÓN CLINICA

### *Asma*

*En el diagnóstico.* Se han descrito valores elevados de la FENO en niños asmáticos y en otras enfermedades inflamatorias pulmonares y se ha considerado que su determinación es una técnica no invasiva válida y reproducible para el seguimiento y manejo de la inflamación de la vía aérea, y que posee capacidad discriminativa para diagnosticar el asma. En este sentido, Cobos Barroso et al comunicaron en 1998 los resultados del primer estudio europeo pediátrico de la FENO y del NO nasal sobre 73 niños escolares, distribuidos en 36 asmáticos y 37 controles, bajo flujo espirado de 250 ml/s. Observaron diferencias entre el grupo control y el de afectados de asma ( $p < 0,0001$ ), tanto en el subgrupo de asma leve intermitente (sin tratamiento) como en el subgrupo que seguía tratamiento con esteroides inhalados. Cuatro años después, Balboa de Paz et al comunicaron resultados similares (estudio de 79 niños asmáticos frente a 105 controles; flujo espirado de 250 ml/s) y concluyeron que la FENO puede ser útil para el seguimiento de la inflamación bronquial y la valoración de la respuesta antiinflamatoria de los tratamientos instaurados. Avanzando en la investigación de la FENO y el asma en niños, Warke et al compararon los valores de la FENO en niños sanos y asmáticos con los datos obtenidos por lavado broncoalveolar. Encontraron que la FENO en niños asmáticos se correlacionaba positivamente con la cantidad de eosinófilos ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ) y la proteína catiónica del eosinófilo ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,01$ ), pero no con otras células inflamatorias recogidas en el lavado broncoalveolar. La FENO superior a 17 ppb tenía una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir inflamación asmática. Por tanto, la FENO sería un marcador no invasivo válido y reproducible para medir la inflamación eosinofílica en las vías aéreas.

Asimismo, Malmberg et al observaron que valores elevados de la FENO ( $\geq 3$  desviaciones estándar) se correlacionaban con asma clínica (*odds ratio* = 16,3; IC del 95%, 5,4-49,7;  $p < 0,0001$ ) y con la eosinofilia en esputo (*odds ratio* = 12; IC del 95%,

4,1-35;  $p < 0,0001$ ), siendo el asma clínica y la eosinofilia en esputo los mejores predictores de la elevación de la FENO, seguidas de la atopia y de la hiperrespuesta bronquial. Estos autores concluyen que la FENO es un marcador primario de la eosinofilia de la vía aérea y que su elevación significativa tendría utilidad en la identificación de pacientes con posible asma, independientemente de la atopia. Al comparar distintas pruebas de función pulmonar (espirometría forzada, resistencias por oscilación y prueba de broncodilatación) y el esputo inducido con la FENO en niños con sospecha de asma, concluyeron que la sensibilidad diagnóstica de la espirometría forzada era menor (del 47%) que la de la FENO (88%) y la del esputo inducido (86%). Asimismo, la FENO ofrecía una especificidad del 92%, lo cual reflejaba su mayor capacidad discriminativa entre los niños preescolares afectados de asma y los sanos, y la capacidad de detectar la presencia de inflamación en estadios tempranos de la enfermedad. La combinación de un incremento de la FENO igual o superior a 33 ppb y una espirometría anormal ( $FEV1 < 80\%$  del teórico) refleja una sensibilidad del 94% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de asma. Sin embargo, hay que recordar que existen distintos fenotipos de asma y que, por tanto, una FENO normal no excluye el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en el asma de fenotipo no eosinófilo. Además, en la infancia, a diferencia de lo que ocurre en adultos, los distintos fenotipos de asma no están claramente definidos, sobre todo en aquellos fenotipos de asma grave en los cuales persisten los síntomas y el deterioro de la función pulmonar, a pesar del tratamiento. Se considera que en el asma grave de la infancia, a pesar de ser un grupo heterogéneo, predomina el patrón de inflamación crónica de la vía aérea mediada por Th2.

Sin embargo, quedaría sin responder la pregunta de si es posible la evolución hacia distintos fenotipos de asma en un mismo individuo a lo largo de la vida.

*En el seguimiento del tratamiento.* La FENO se ha utilizado satisfactoriamente para el seguimiento del tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalados en niños asmáticos, debido a su gran sensibilidad y rapidez para detectar cambios en respuesta a las dosis de corticoides inhalados o deterioro de la función pulmonar. Jones et al estudiaron a 78 sujetos con asma moderada-grave en tratamiento con corticoides inhalados y compararon la FENO, el esputo inducido y la hiperrespuesta bronquial como método para diagnosticar y predecir el deterioro de la función pulmonar o la pérdida de control del asma. Encontraron que la FENO guardaba una mayor correlación con los síntomas respiratorios indicativos de la pérdida de control de la enfermedad ( $p < 0,0001$ ) que el FEV1 obtenido por espirometría forzada ( $p < 0,002$ ) y el esputo inducido ( $p < 0,0002$ ). El incremento de la FENO superior al 60% de la cifra basal tenía un valor predictivo positivo entre el 80 y el 90% para predecir la pérdida de control de la enfermedad. Además, la FENO ofrece la posibilidad de ajustar el tratamiento a la mínima dosis eficaz, manteniendo el control del proceso inflamatorio, y

posee la capacidad de identificar a los pacientes con buena respuesta a los corticoides inhalados que se encuentran todavía asintomáticos<sup>60</sup>. El valor predictivo positivo de la respuesta a los corticoides que tiene la FENO para un valor igual o superior a 47 ppb en pacientes asintomáticos era superior al obtenido por la espirometría forzada, la prueba broncodilatadora o la hiperrespuesta bronquial, lo cual ofrece garantías para el correcto manejo del asma en la práctica clínica diaria.

También se ha estudiado la función pulmonar y la FENO en niños de 2-5 años de edad diagnosticados de asma. En este sentido, la intervención con montelukast (4 mg/día) disminuye la FENO de 33,1 a 11,6 ppb de media geométrica, mejorando la resistencia de la vía aérea por interrupción con obturador único, sin cambios en la prueba broncodilatadora. Del mismo modo, Pijnenburg et al estudiaron la FENO como marcador de la inflamación eosinofílica de la vía aérea en 40 niños de 12 años de edad media, en tratamiento con budesonida inhalada o corticoide equivalente (dosis media de 400  $\mu$ g; rango: 100-400). La determinación de la FENO después de interrumpir el tratamiento con corticoides inhalados es un indicador eficaz de agudización o de estabilidad del asma a las 2 semanas (35,3 frente a 15,7 ppb; ratio: 2,6; IC del 95%, 1,2-4,1;  $p = 0,01$ ) y a las 4 semanas (40,8 frente a 15,9 ppb; ratio: 2,6; IC del 95%, 1,3-5,1). Estos resultados muestran que una FENO de 49 ppb, a las 4 semanas de retirar los corticoides inhalados, muestra una sensibilidad del 71% y especificidad del 93% para estimar que el asma está en remisión. (11-16).

## **PLETISMOGRAFIA ULTRASONICA**

La pletismografía ultrasónica (UPG, por sus siglas en inglés) es una tecnología recientemente desarrollada; capaz de medir la masa molar (MM) del dióxido de carbono en aire exhalado a través de un sensor ultrasónico. (17)

Entre los procesos patológicos que alteran la homogeneidad de la ventilación en las diferentes zonas pulmonares se encuentran los procesos obstructivos de la vía aérea, las alteraciones vasculares y los padecimientos que alteran la integridad de la membrana alveolo-capilar. Existen varios métodos que cuantifican la homogeneidad ventilatoria como la capnografía, las técnicas de mezcla de gases (lavado de nitrógeno y dilución de helio), entre otras. (18-19) La pletismografía ultrasónica suele considerarse como un subrogado de la capnografía, ya que al remover el vapor de agua de cada exhalación, mide únicamente la masa molar del CO<sub>2</sub>. (20)

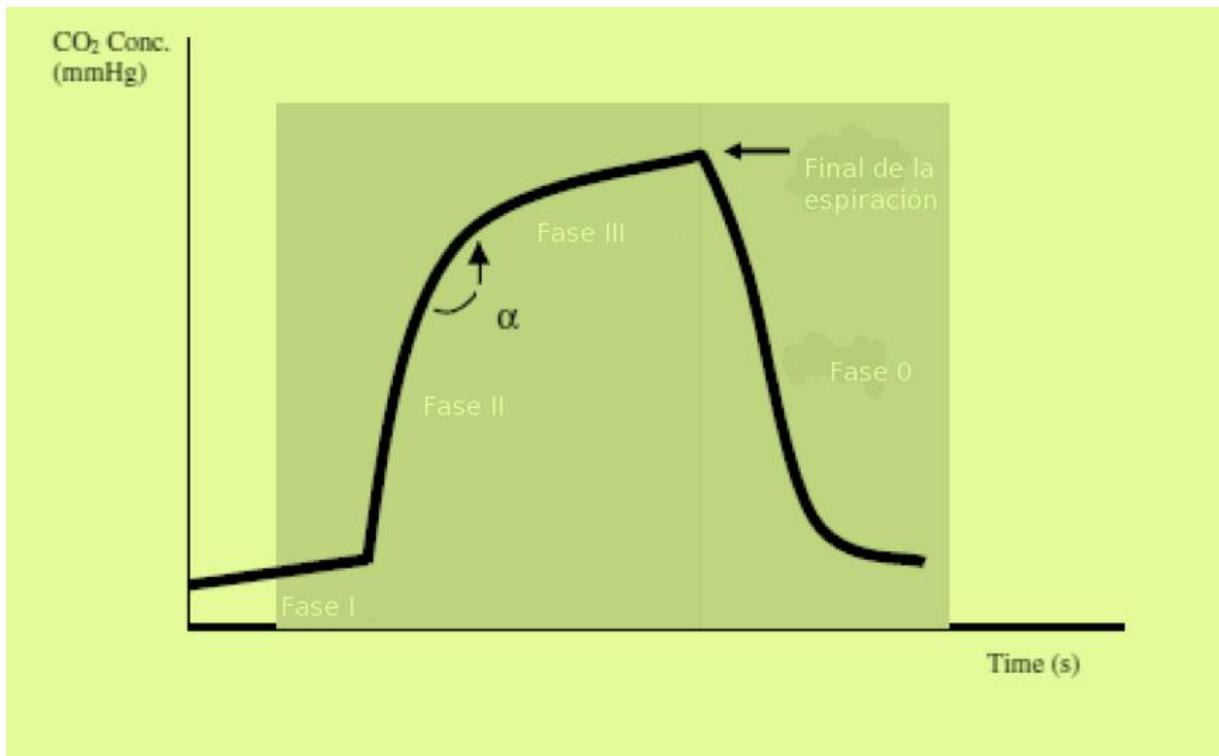
El análisis que ofrece esta prueba es, principalmente, un análisis gráfico (figura 1). La curva del capnograma normal consta de 4 fases, la línea basal que representa la Fase I es la exhalación temprana y, debido a que el aire en esta etapa corresponde al espacio muerto anatómico, se encuentra relativamente libre de CO<sub>2</sub> por lo cual el CO<sub>2</sub> medido es casi nulo; conforme la exhalación progresa, el aire contenido en los alveolos se

mezcla con el aire libre de CO<sub>2</sub> por lo cual se crea una línea de ascenso casi vertical la cual se denomina fase II (o fase ascendente rápida); cercano al final de la exhalación, todo el aire espirado contiene CO<sub>2</sub> (gas alveolar) por lo que se forma una fase de ascenso lento e incluso se llega a formar una meseta la cual se denomina fase III (o fase de meseta); al final de la fase de meseta se encuentra el punto D el cual marca el punto en el que el CO<sub>2</sub> exhalado es más cercano al CO<sub>2</sub> arterial (aproximadamente 2 mmHg más alto), a esto se le conoce como el CO<sub>2</sub> exhalado o el PetCO<sub>2</sub>; posterior a este punto se presenta una caída rápida de la curva la cual se conoce como fase IV la cual representa el inicio de la inspiración.(21-23) (Fig 2)

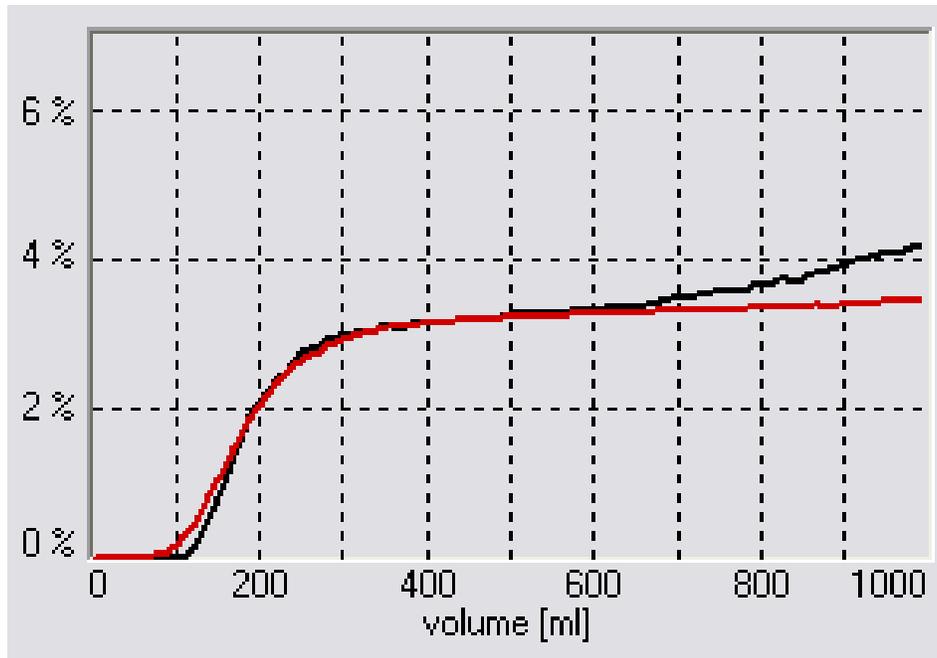
La curva que ofrece la UPG es similar a la de capnografía excepto que no muestra la fase IV y ofrece curvas separadas tanto para la medición de MM como de CO<sub>2</sub>, ambas curvas se superponen por lo cual la medición real que es la de MM se toma como un subrogado del CO<sub>2</sub>.(24)

Las ventajas que ofrece esta tecnología es la simplicidad para su realización ya que únicamente se requiere de respiración a volumen corriente durante dos minutos en un equipo portátil, por lo cual es una técnica factible de realizar a volúmenes corrientes bajos como en el caso de las enfermedades restrictivas y en niños; los equipos no requieren de calibraciones diarias, no requiere de uso de filtros y, en relación a la medición de CO<sub>2</sub>, mediante el sensor ultrasónico, disminuye el tiempo de respuesta del equipo ya que realiza la medición de MM al mismo tiempo que hace la medición de flujo.(25-26)

La valoración de la homogeneidad de la ventilación en diversas patologías pulmonares principalmente obstructivas, es de especial interés debido a que realiza una evaluación funcional no invasiva que es de utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y en la evaluación de las intervenciones terapéuticas (27-29). Además; ya se ha demostrado mediante capnografía, que los cambios en la fase III de la pendiente preceden a los cambios registrados mediante espirometría en los pacientes con enfermedad obstructiva, obteniendo diferencias en la pendiente de la fase III aun y cuando la espirometría sea normal (30-39)



**Fig 1.-** Representación grafica de la curva del capnograma normal la cual consta de 4 fases las cuales se encuentran señaladas como: Fase I (espacio muerto), Fase II (fase de ascenso rápido que corresponde al aire mezclado), Fase III (corresponde al aire alveolar), Fase 0 (inspiración)



**Figura 2.-** Representación gráfica de la curva de UPG en un individuo normal. La línea negra corresponde a la representación gráfica de la medición de masa molar de la mezcla de gas espirado, una vez que se remueve el vapor de agua se genera la gráfica en línea roja que corresponde a la masa molar de CO<sub>2</sub>.

## **JUSTIFICACION**

La evaluación del control de la enfermedad en pacientes con asma está basada principalmente en datos clínicos y valores de espirometría. Sin embargo, esto podría enriquecerse mediante el uso de técnicas novedosas como son la UPG y el FeNO. Ambas herramientas podrían aportar una ayuda importante en la evaluación clínica, el seguimiento y la toma de decisiones para el manejo de estos pacientes.

## **HIPOTESIS**

La pendiente de la fase S3 de la curva de UPG muestra una correlación directa con la medición de óxido nítrico exhalado; y estas dos mediciones, UPG y FeNO, mostrarán una correlación inversa con el FEV1 medido por espirometría en niños con asma.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo Principal

Explorar la asociación entre la pendiente de la fase 3 de la UPG en relación a otros marcadores de control de asma como el FeNO, cuestionario y espirometría en diferentes grados de control de esta enfermedad.

### Objetivos Secundarios

Evaluar la respuesta al broncodilatador en la curva de UPG y en FEV1 en números absolutos y porcentajes, tanto para el grupo de asmáticos en diferentes grados de control así como en controles sanos.

## MATERIAL Y METODOS

1. Se registraron los datos generales, peso y talla además de cuestionario de Control de Asma (ACT) modificado para niños. De acuerdo con este cuestionario los pacientes se clasificaron en tres grupos:

A) En control, B) Parcial control y C) Mal control. Así mismo, se realizó un cuestionario que incluye el tratamiento que recibían los pacientes actualmente, el antecedente de toma reciente de esteroides sistémicos, antibióticos, apego al tratamiento, presencia de atopia, alergia e historia de exacerbaciones (cuestionario ISAAC).

2. Se les realizó medición de óxido nítrico exhalado utilizando un equipo NIOX MINO con una técnica de espiración con un flujo aproximado de 30- 50 ml/sec por 6 segundos según las recomendaciones del fabricante de donde el aparato toma una muestra la cual es analizada mediante un sensor electroquímico precalibrado. Esta medición se realizó únicamente en condiciones basales y previo a realizar maniobra de espiración forzada.

3. Enseguida todos los participantes realizaron espirometría pre y post broncodilatador de acuerdo a las recomendaciones ATS/ERS 2005 (36).

4. Se realizó la medición de CO<sub>2</sub> exhalado mediante UPG en respiraciones a volumen corriente durante 2 minutos en el sensor de flujo ultrasónico pre y postbroncodilatador con equipo Easy One Pro.

### CRITERIOS DE INCLUSION

- Niños entre 6 y 15 años de edad.
- Masculinos y Femeninos
- Diagnostico confirmado de asma. (De acuerdo a los criterios de GINA)
- Sanos pulmonares (confirmado por espirometría y SpO<sub>2</sub> y cuestionario de salud)

## CRITERIOS DE EXCLUSION

Comorbilidades:

- Fibrosis Quística,
- Hipertensión pulmonar,
- Discinecia ciliar,
- Neumopatía por reflujo

## CRITERIOS DE ELIMINACION

- Que no puedan completar las pruebas
- Aquellos niños en que se revoque el consentimiento informado por parte de los padres.

## DEFINICION DE VARIABLES

| Variable                        | Definición conceptual  | Definición operacional   | Escala de medición     | Unidad de medición     |
|---------------------------------|--|--|------------------------|------------------------|
| <b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b> |  |  |                        |                        |
| <b>Género</b>                   | Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales y su expresión fenotípica                                    | Se determinará en femenino o masculino según fenotipo.   | Cualitativa dicotómica | Masculino,<br>Femenino |
| <b>Edad</b>                     | Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo a partir de su nacimiento                         | La misma que la definición conceptual. Se calculará con la fecha de nacimiento.  | Cuantitativa continua  | Años                   |
| <b>Talla</b>                    | Es la medición de una persona de pie, desde la tangente superior de la cabeza hasta el plano de sustentación de los pies | El valor que resulta de la medición desde la cabeza hasta los pies estando el niño en posición erecta.                       | Cuantitativa continua  | Centímetros            |
| <b>Talla sentado</b>            | Es la medición de una persona sentada, desde la tangente superior de la cabeza hasta su plano de sustentación            | El valor que resulta de la medición desde la cabeza hasta la superficie horizontal de la silla donde está sentada la persona | Cuantitativa continua  | Centímetros            |
| <b>Peso</b>                     | Es la medición de la masa de una persona de pie por medio de la balanza o de   | El valor que resulta de la medición de la masa de una  | Cuantitativa           | Kg                     |

|  |   |  |                          |            |
|--|---|--|--------------------------|------------|
|  | otro instrumento equivalente.   | persona en una posición de pie   | continua                 |            |
| <b>Variables dependientes</b>  |   |  |                          |            |
| <b>Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1)</b>                             | Es la cantidad de aire que puede sacar una persona un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente inflados y haciendo un máximo esfuerzo | Es el valor que resulta después de realizar una maniobra de exhalación forzada a través del espirómetro                                    | Cuantitativa<br>Continua | L          |
| <b>Capacidad Vital forzada (FVC)</b>   | Es el máximo volumen de aire que puede sacar una persona después de realizar una espiración forzada   | Es el valor que resulta después de realizar una maniobra de exhalación forzada al segundo 6 a través del espirómetro                       | Cuantitativa<br>continua | L          |
| <b>Relación Volumen espiratorio forzado en 1 segundo / Capacidad vital Forzada</b> | Cociente o relación FEV1/FEV 6 o FVC expresado como un porcentaje   | Es el valor resultante entre las dos variables el cual es calculado por un espirómetro   | Cuantitativa             | Porcentaje |
| <b>FENO</b>  | Fracción exhalada de oxido Nítrico  | Es el valor resultante de una maniobra de espiración constante por 6 segundos a través de el equipo portátil de medición de oxido nítrico. | Cuantitativa             | ppb        |
| <b>S3</b>  | Última fase correspondiente al vaciamiento alveolar medido por pletismografía ultrasónica   | Es el valor resultante a una maniobra de volumen corriente medido durante 2 minutos en el quipo de pletismografía ultrasónica.             | Cuantitativa             | Masa molar |
| <b>IMM</b>   | Índice masa molar   | Valor resultante de la división de $S3/S2 * 100$   | Cuantitativa             | Masa molar |

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para el análisis de los resultados se utilizaron promedios y desviaciones estándar y se compararon los grupos de sujetos control con los sujetos con asma utilizando la prueba de t para muestras independientes. La comparación de las respuestas al broncodilatador se realizó mediante la prueba de t pareada. Se analizó la relación entre las variables de espirometría y las mediciones de FENO y de pletismografía ultrasónica utilizando análisis de correlación.

Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar los valores de FENO, S3. y espirometría con respecto al estado de control de asma por ACT, y al uso de esteroides inhalados y sistémicos como parte del tratamiento. Para todo el análisis se utilizó el paquete estadístico Stata v. 10.0

## RESULTADOS

Se incluyeron 68 niños entre 6 y 14 años de edad

Masculinos y femeninos

19 sanos y 49 pacientes con diagnóstico de asma de la consulta externa de neumología pediátrica del INER, de los cuales 28 eran del género masculino y 21 femenino. Se hicieron grupos según el control de asma por cuestionario ACT de los cuales 28 resultaron controlados, 13 parcialmente controlados y 8 no controlados.

Se observó que 11 del total de enfermos habían recibido esteroides sistémicos en los últimos meses. Se reportó que el 87% de los pacientes asmáticos llevaban algún tipo de tratamiento para el control de su enfermedad y un 92% tenía diagnóstico de rinitis alérgica. (cuadro 1)

Respecto a las características generales se encontró que la edad media fue de  $9.04 \pm 2.55$ , el peso medio fue de  $35.8 \pm 15.34$  Kg el peso menor fue de 15 kg y el mayor de 76 kg pues los pacientes eran de 6-14 años; de igual manera la media de la talla es de  $135 \text{ cms} \pm 15.52$ . La medida de óxido nítrico media basal fue de  $31.44 \text{ ppb} \pm 25.02$ .

En las mediciones espirométricas se observa en las pruebas prebroncodilatador una FVC (L) media de  $2.25 \text{ L} \pm 0.66$  y FVC (%) media  $101.97 \pm 12.86$  FEV1(L) media  $1.88 \text{ L} \pm 0.59$  FEV1(%) media  $92.63 \pm 12.66$ , Rel FEV1/FVC  $82.02 \pm 6.9$ . En cuanto a las pruebas postbroncodilatador se reporta FVC (L)  $2.31 \pm 0.68$ , FVC(%) media  $103.04 \pm 13.44$ , FEV1(L)  $2.0 \pm 0.59$ . (Cuadro 2)

Respecto a los sanos se incluyeron un total de 19 sujetos, 8 del sexo masculino y 11 del femenino, con una edad media de  $9.47 \pm 1.57$  oscilando sus mínimos y máximos entre 7 a 12 años. Un peso medio de  $40.36 \text{ Kg} \pm 11.83$ , así como una talla media de  $138.21 \pm 12.93$  cm. El FeNO varió de 5 a 40 ppb con una media de  $13.26 \pm 8.79$ , la FVC(L) se encontró en  $2.43 \pm 0.67$  y FVC(%)  $109.31 \pm 15.05$ , FEV1(L)  $2.07 \pm 0.58$  con una relación FEV1/FVC media de  $80.5 \pm 20.70$  (cuadro 2). Respecto a la UPG se observó una S3  $2.52 \pm 1.35$  (cuadro 2)

No se observó una buena concordancia al correlacionar la pendiente de S3 con FENO y con FEV1 en pacientes asmáticos. (Grafico 1 y 2)

Al comparar el óxido nítrico exhalado en pacientes sanos con los asmáticos se observó una diferencia significativa. ( $p=0.03$ ). La misma prueba se realizó con el FEV1 en la maniobra pre-broncodilatador tanto del grupo de sanos como el de asmáticos resultando en una diferencia significativa ( $p=0.0001$ ). (Cuadro 2)

Los resultados de las pruebas de pletismografía ultrasónica se encontraron una media de S3 de  $8.68 \pm 5.78$  y el promedio de la S3 media fue de  $3.90 \pm 1.02$ ; la S3 postbroncodilatador se reporta con un promedio de  $6.98 \pm 6.46$  y el promedio de la S3 media fue de  $3.53 \pm 1.18$ . Al realizar el análisis y la comparación entre la pendiente de S3 de el grupo de enfermos y sanos se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.00001$ ). Al realizar el análisis de la pendiente de S3 en el grupo de asmáticos pre-broncodilatador y compararla con la post-broncodilatador se observa un resultado estadísticamente significativo en cuanto a su diferencia. (0.04). Se realizo la comparación de IMM entre pacientes control y asmáticos resultando en una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ), así como la respuesta al broncodilatador en el grupo de asmáticos. ( $p=0.04$ ). (Cuadro 3)

Se aplico el análisis Kruskal-Wallis a la pendiente de S3 por grupo de control de asma, siendo mayor en el grupo de pacientes con asma no controlada que en los parcialmente controlados ( $p= 0.02$ ). De igual manera el análisis se realizo para comparar IMM sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de control de asma. El oxido nítrico exhalado resulto mayor entre los pacientes con asma no controlado, resultando con diferencias estadísticamente importantes con respecto al resto de los grupo de control de asma ( $p=0.5$ ). El FEV1 no tuvo diferencias significativas entre los grupos de control de asma. (Cuadro 4)

**Cuadro 1. Características de control clínico y de tratamiento del grupo de asmáticos.**

| Datos Enfermos                        | n (%)    |
|---------------------------------------|----------|
| Total Sujetos                         | 49 (100) |
| Masculino                             | 28 (57)  |
| Femenino                              | 21 (43)  |
| Asma Controlado                       | 28 (57)  |
| Asma Parcialmente controlado          | 13 (27)  |
| Asma No Controlado                    | 8 (16)   |
| Esteroides sistémicos últimos 3 meses | 11 (22)  |
| Tratamiento de Control                | 42 (87)  |
| Rinitis Alérgica                      | 45 (92)  |

**Cuadro 2. Características generales y funcionales de los grupos de estudio.**

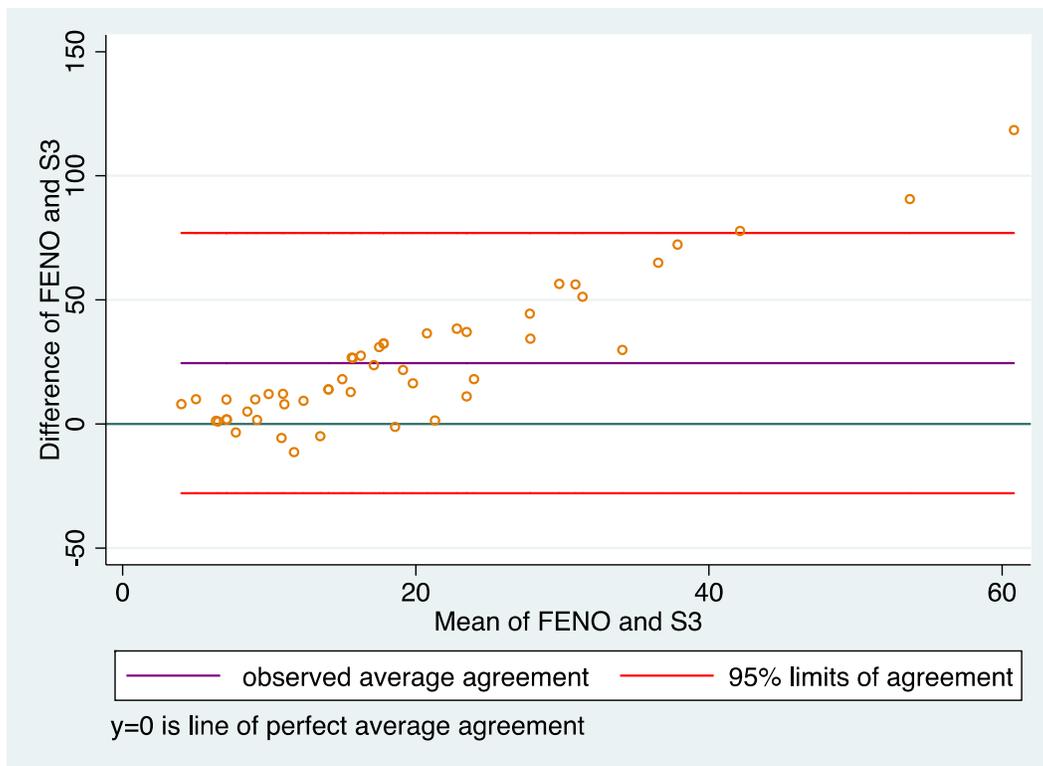
| Variable             | Sanos n=19   | Asmáticos n=49 |                | Valor de p |
|----------------------|--------------|----------------|----------------|------------|
| <b>Edad (años)</b>   | 9.47 ±1.57   | 9.04 ±2.55     |                |            |
| <b>Peso (kg)</b>     | 40.36±11.83  | 35.87 ±14.37   |                |            |
| <b>Estatura (cm)</b> | 138.21±12.93 | 135.44 ±15.52  |                |            |
| <b>FENO</b>          | 13.26±8.79   | 31.44 ±25.02   |                | 0.03       |
| <b>FVC (L)</b>       | 2.43±0.67    | <b>PreBD</b>   | <b>Post BD</b> | NS         |
|                      |              | 2.25 ±0.66     | 2.31 ± 0.70    |            |
| <b>FVC (%)</b>       | 109.73±15.05 | 101.97±12.86   | 101 ± 20       | NS         |
| <b>FEV1 (L)</b>      | 2.07±0.58    | 1.89 ±0.59     | 2 ± 0.60       | 0.0001     |
| <b>FEV1 (%)</b>      | 109.73±18.47 | 89.11±12.31    |                | 0.0001     |
|                      |              | 89.11 ±12.31   | 98 ± 12        | 0.0001     |
| <b>FEV1/FVC</b>      | 80.52±20.70  | 82 ±7          | 86.6 ± 5.1     | NS         |

**Cuadro 3. Características de S3 e IMM pre y post-broncodilatador en pacientes sanos y asmáticos**

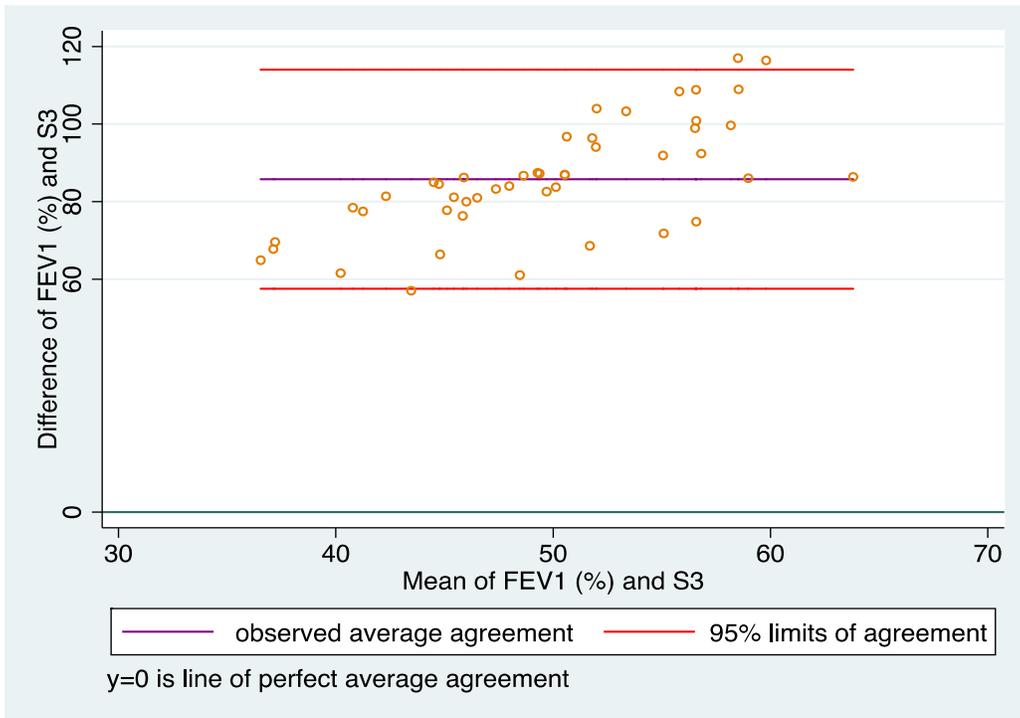
| Variables                | Sanos      | Asmáticos   |            | Valor de p |
|--------------------------|------------|-------------|------------|------------|
| <b>S3</b>                | 2.52 ±1.35 | 8.68±5.78   |            | 0.000001   |
| <b>S3-S3BD</b>           |            | 8.68±5.78   | 6.98±6.46  | 0.04       |
| <b>MMI</b>               | 6.01 ±2.97 | 14.21 ±8.78 |            | 0.001      |
| <b>MMI Pre y Post BD</b> |            | 12.94±9.1   | 15.72±10.5 | 0.04       |

**Cuadro 4. Comparación de variables de función pulmonar con respecto a grados de control de asma.**

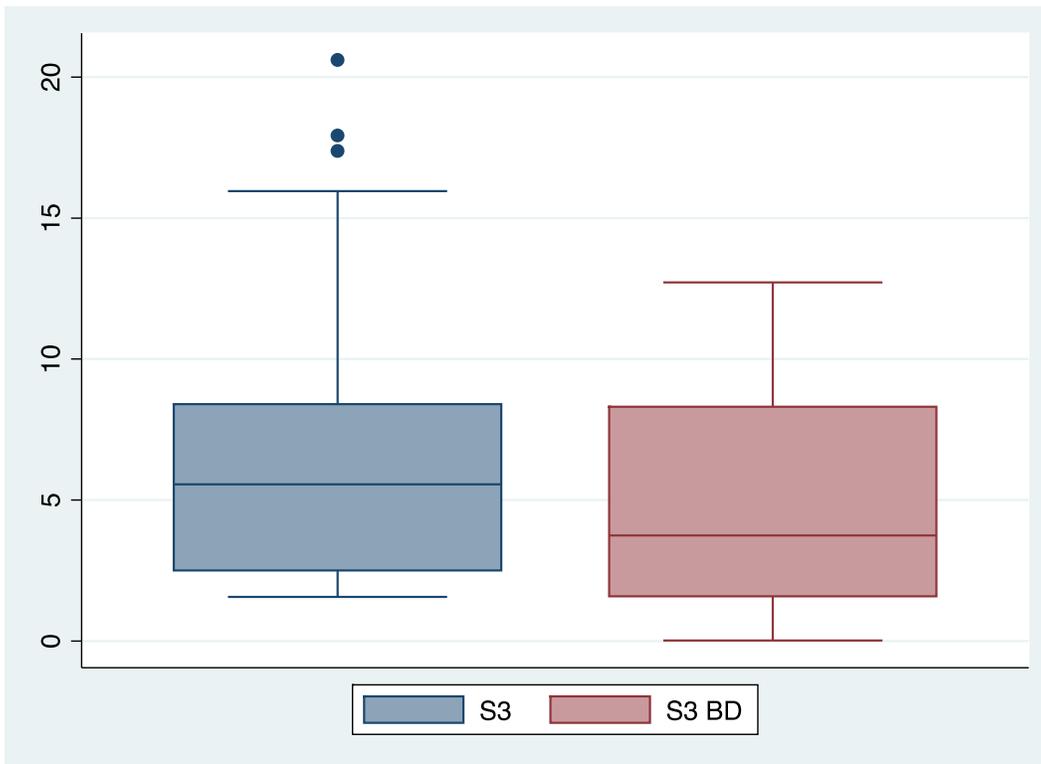
| <b>Variables</b> | <b>Controlados</b> | <b>Parcialmente Controlados</b> | <b>No Controlados</b> | <b>Valor de p</b> |
|------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>FEV1(%)</b>   | 93.9±14.07         | 88.6±11.4                       | 94.2±8.81             | NS                |
| <b>FENO</b>      | 26.3±21.4          | 33.5±25.8                       | 45.7±32               | 0.05              |
| <b>MMI</b>       | 15.1±9.2           | 11.4±9.1                        | 9.3±6.7               | NS                |
| <b>S3</b>        | 6.9±5.4            | 4.3±2.9                         | 9.4±5.5               | 0.002             |



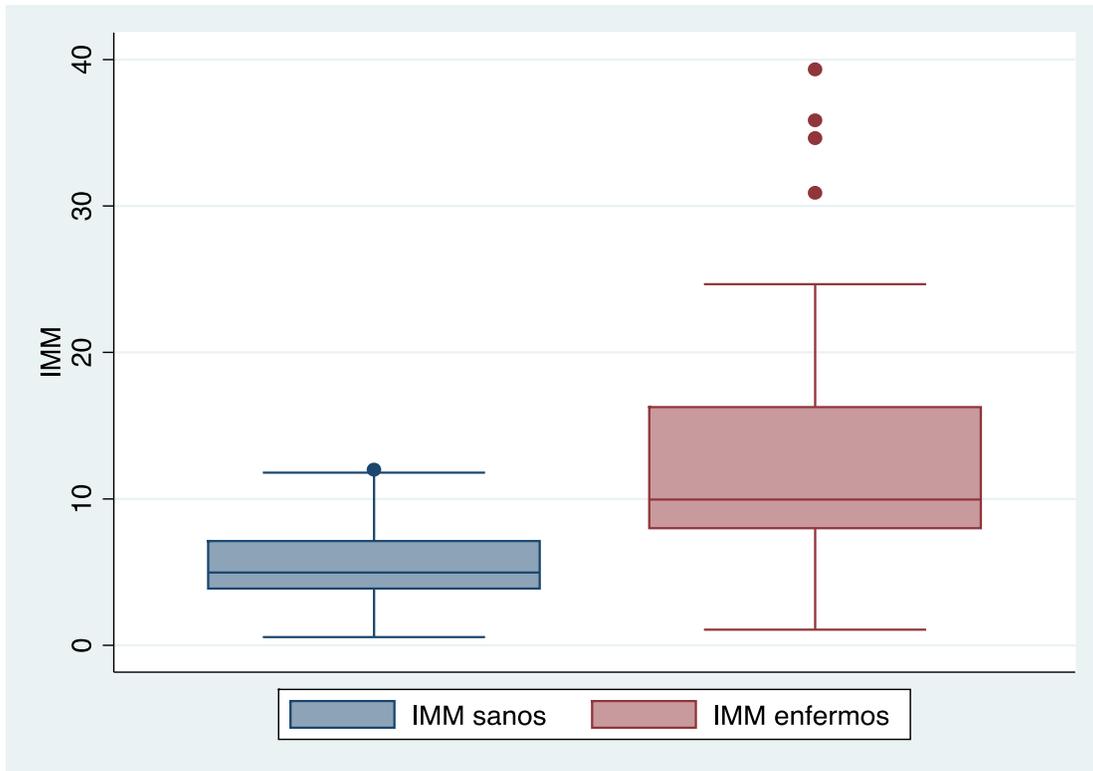
**Grafico1. Concordancia entre FENO y Pendiente S3 entre los pacientes asmáticos.**



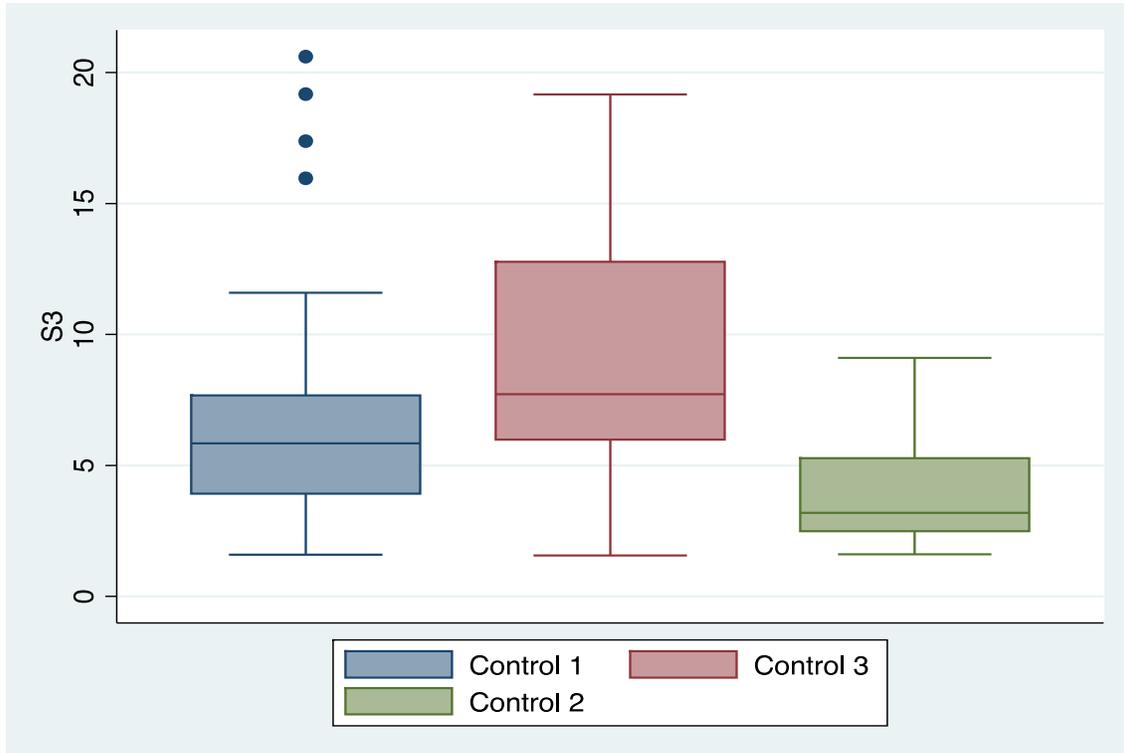
**Grafico 2. Concordancia entre FEV1 y pendiente S3 de los pacientes asmáticos.**



**Grafico 3. Comparación de S3 entre asmáticos pre y post-broncodilatador. (p=0.04)**

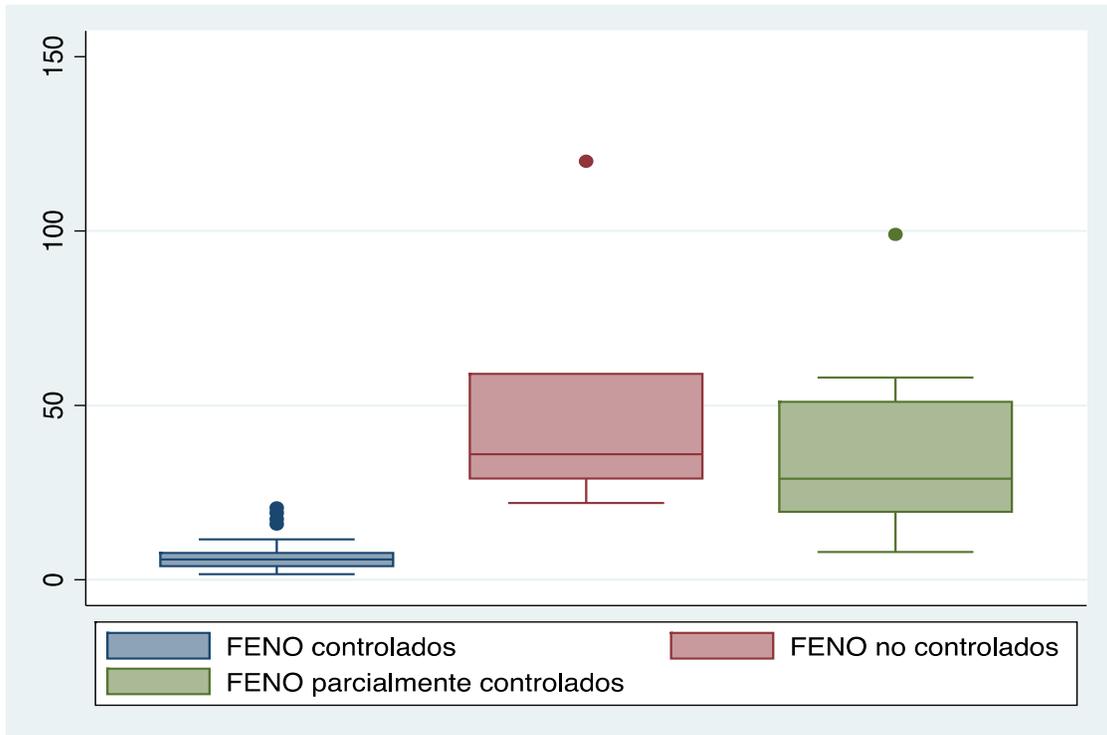


**Gráfico 3. Comparación entre IMM de sanos y enfermos.  $p=0.001$**

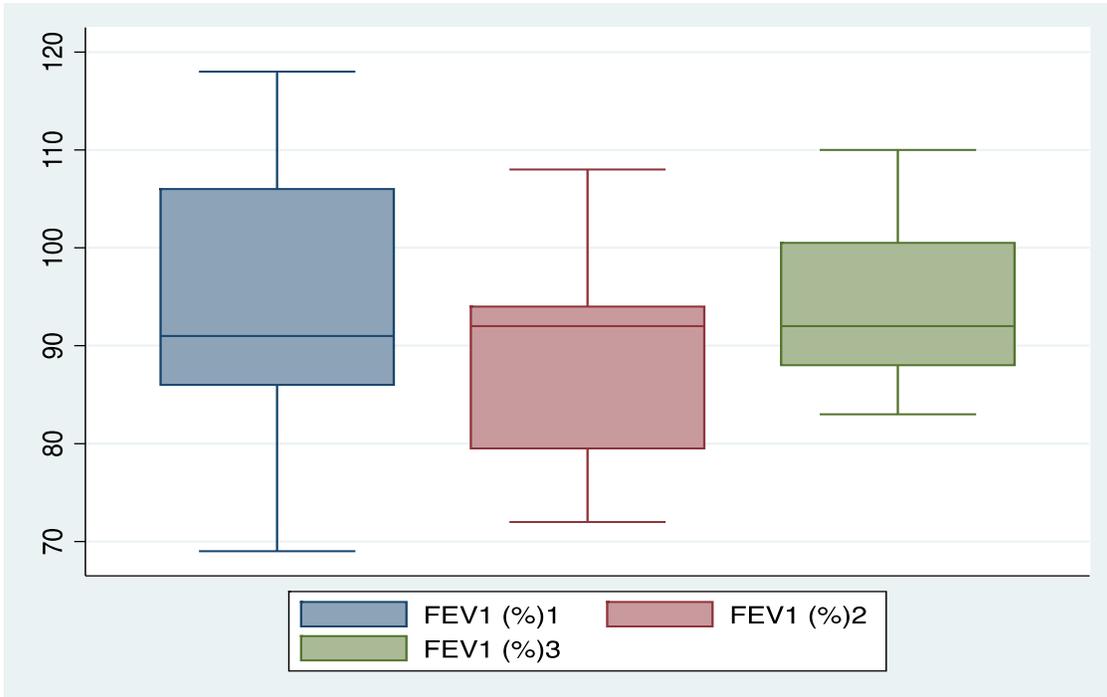


**Gráfico 4. Diferencia de la pendiente de S3 por Grupo de Control.**

\* $p=0.02$  \*\*1-Asma controlado, 2-Asma parcialmente controlado, 3-Asma no controlado.



**Grafico 4. Oxido nítrico exhalado por grupos de control. p=0.05**



**Grafico 5. FEV1 en asmáticos por grupos de control**

\*1. Controlados 2. Parcialmente controlados 3. No controlado

## CONCLUSIONES

En la mayoría de los participantes (97%) en este estudio se realizaron las pruebas de FENO y UPG sin problemas técnicos relacionados con la participación de los niños.

Como se ha descrito por otros autores, encontramos que los niveles de NO exhalado son mayores en los pacientes con asma que en los controles sanos. Y los valores más altos se observan en aquellos pacientes con un control parcial o pobre de acuerdo con el cuestionario ACT. Se observa, además, una diferencia significativa entre los pacientes con un buen control de la enfermedad en comparación con los pacientes no controlados.

Encontramos diferencias significativas en los valores de la pendiente de la fase S3 de la curva de UPG al comparar a los enfermos con los controles sanos. Asimismo, se observa una tendencia de estos valores a incrementar según la categoría de ACT.

Además, el Índice de Masa Molar (IMM), que se ha propuesto como indicador de obstrucción, es significativamente mayor en los pacientes con asma comparada con los controles sanos. Y cambia en forma significativa después de la aplicación de broncodilatador.

Los valores de FEV1 en porcentaje del predicho resultaron significativamente menores en los pacientes comparados con los de los controles sanos. Sin embargo, no se observaron diferencias en FEV1 entre las categorías de ACT.

En este estudio, no encontramos correlación significativa entre los valores de la pendiente de S3 y los valores de NO exhalado. Tampoco entre S3 y FEV1.

La UPG muestra cambios significativos en sujetos con asma comparados con los sanos, sin embargo no existe correlación con los parámetros de espirometría que se han utilizado de manera tradicional para el seguimiento y ajuste de tratamiento de control en los pacientes con asma; por lo que se sugiere que puede ser parte de los estudios que ayuden a tener un mejor seguimiento y un tratamiento enfocado en una evaluación más integral desde el punto de vista funcional respiratorio.

## DISCUSION

Uno de los puntos de interés en este estudio fue evaluar el uso de otras pruebas complementarias a la espirometría en un grupo de niños con diagnóstico de asma, y comparar sus resultados con un grupo de niños sanos como sujetos control. Las pruebas que hemos querido evaluar fueron la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO), al que se ha considerado un indicador de inflamación eosinofílica de la vía aérea; y por otra parte la medición de la masa molar de CO<sub>2</sub> en la respiración corriente –como un indicador subrogado de la integridad funcional de la vía aérea pequeña (periférica)- mediante un sistema de medición ultrasónica de la ventilación a la que se ha denominado como pletismografía ultrasónica (UPG).

Existen varias motivaciones para realizar este estudio, entre ellas están: la dificultad que tienen algunos niños, particularmente los menores de seis años de edad, en realizar una espirometría que cumpla con los criterios de aceptabilidad y repetibilidad establecidos en los adultos, y que ha sido documentado por varios estudios ( ); de tal forma que muchos de estos pacientes quedan sin una medición objetiva de su función pulmonar que oriente las decisiones del médico tratante. Ante esta dificultad, y con el propósito de ampliar los métodos de evaluación de la función pulmonar en niños pequeños hemos querido explorar la utilidad de pruebas como la pletismografía ultrasónica para evaluar la presencia de obstrucción en la vía aérea pequeña (periférica) de niños con asma.

Por otra parte, en los años recientes diversos estudios han mostrado la utilidad de las mediciones seriadas de óxido nítrico exhalado en la respiración corriente de niños y adultos con asma como una herramienta complementaria para el seguimiento y control terapéutico de estos pacientes. Si bien, en nuestro medio, esta prueba no ha estado disponible para su uso clínico rutinario, la ventaja de contar ahora con equipos que simplifican de manera importante la realización de esta prueba sin detrimento en su calidad nos ha permitido llevar a cabo este primer ensayo en un grupo de niños con asma.

Este grupo de pacientes estuvo conformado en su mayoría por niños que se encontraban bien controlados o parcialmente controlados, según el cuestionario ACT, y un número menor –ocho sujetos- se encontraba en la categoría de no controlados. Esta situación, refleja en parte como debe ser la atención en un tercer nivel; pero al mismo tiempo representa una limitante de nuestro estudio para describir con mayor certeza a aquellos pacientes con un grado mayor de obstrucción bronquial.

Es interesante observar como lo han descrito otros ( ), que la medición de NO exhalado es significativamente diferente según el grado de control por ACT.

Así también hemos podido mostrar que el valor de la pendiente S3 de la curva de pletismografía ultrasónica resultó significativamente diferente en el grupo de pacientes con asma (en sus diferentes grados de control) cuando se comparó con la obtenida en el grupo de sujetos sanos. S3 se encontró elevada en el grupo de pacientes no controlados de manera significativa ( $p=0.02$ ) comparada con el grupo de pacientes parcialmente controlados. Por lo que parece que la pletismografía ultrasónica es un indicador del control en niños con asma.

Al evaluar las asociaciones entre las variables de S3 con FEV1 y los valores de S3 con FENO no encontramos valores significativos de correlación entre ellas. (reportan un coeficiente de correlación entre FEV1 y MMI de 0.76 en un grupo de 50 niños con fibrosis quística.) En nuestro caso, no encontramos asociaciones entre estas variables. Consideramos que esto podría estar en relación sobre todo con el escaso número de sujetos en la categoría de no control del asma (16%). Tomando esto en cuenta, será interesante estudiar a este grupo particular de enfermos para corroborar los resultados aquí presentados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010 report.
2. ASMA INFANTIL Guías para su diagnóstico y Tratamiento. Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. 2005.
3. Vargas Becerra, Mario Humberto. Epidemiología del Asma. Neumología y Cirugía de Tòrax.Vol. 68(S2):S91-S97, 2009
4. Adriana Muiño, Patricia Torello, Sylvia Brea. Test de control de asma en pediatría: ACT infantil Archivos de Pediatría del Uruguay 2010; 81 (2)
5. M Thomas *et al.* ACT en la predicción del control del asma definido por GINA *Primary Care Respiratory Journal* (2009); 18(1): 41-49
6. Guia Espanola de Manejo de Asma 2009
7. Consenso Mexicano de Asma. NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX, Vol. 64(S1), 2005
8. ATS/ERS 2005
9. GINA 2010
10. La Funcion Pulmonar en el Nino. Principios y aplicaciones. Perez-Yarza. AEP-SENP 2007
11. Cobos Barroso n et al . Oxido Nitrico Exhalado en niños: Un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. Arch Bronconeumol. 2008;44(1):41-51
12. Fortuna am et al. Determinación de Oxido Nitrico en Aire Espirado (FENO) Mediante Un Equipo Portátil (NIOX-MINO® AEROCRINE) en Población Sana. Arch Bronconeumol. 2007;43(3):176-9
13. eNO Oxide and asthma control. A. Milchils er al. Eur Respir J 2008; 31: 539–546
14. Oxido nitrico en el asma ¿para qué sirve? Arch Bronconeumol.2010;46(4):157–159
15. Determinación de la concentración de oxido nítrico alveolar en aire espirado: procedimiento y valores de referencia en personas sanas. A. M. Fortuna et al /Arch Bronconeumol .2009; 45 (3):145–149
16. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. Eur Respir J 2006; 27: 951–956
17. West, J. Fisiología Respiratoria. Séptima edición. Editorial Panamericana. 2006
18. Levitzky, M. Pulmonary Physiology, Seventh Edition. The MacGraw- Hill. 2007.
19. Fishman, A. Pulmonary Diseases and Disorders. The McGraw-Hill. 2008.

20. Buess; Christian. Ndd, Medizintechnik. What is ultrasonic plethysmography and how can we use it in airway disease?
21. DuBois, A. Aheolm CO, Dwing the Respiratory Cycle. 1952. 4:535-544
22. Rhoades, C. Capnography: Beyond the Numbers. Air Medical Journal. March-April 2002.21:2 : 44-48
23. Guthrie, B. End-tidal Carbon Dioxide Measurements in Children with Acute Asthma. Academic Emergency Medicine. doi: 10.1197/j.aem.2007.08.007
24. Yaron, M. Utility of the Expiratory Capnogram in the Assessment of Bronchospasm. Annals of Emergency Medicine. 1996; 28: 403-407.
25. Jensen, R. Ultrasonic CO2 measurements during quiet breathing with a portable spirometer may potentially diagnose airway obstruction. 2007.
26. Fuchs, S. Multiple Breath Washout With a Sidestream Ultrasonic Flow Sensor and Mass Spectrometry: A Comparative Study. Pediatric Pulmonology. 2006. 41:1218–1225
27. Strömberg, T. Ventilation Inhomogeneity Assessed by Nitrogen Washout and Ventilation-Perfusion Mismatch by Capnography in Stable and Induced Airway Obstruction Pediatric Pulmonology. 29, 94-102 (2000).
28. You, B. Expiratory capnography in asthma. European Respiratory Journal. 1994. 7. 318-323.
29. Ultman, J. Gas mixing in the airways. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 9, pp. 513-527, 1981
30. Hisamudin, N. Correlations between capnographic waveforms and peak flow meter measurement in emergency department management of asthma. International Journal of Emergency Medicine (2009) 2:83–89.
31. Wilschut, F. Intrapulmonary Gas Mixing and the Sloping Alveolar Plateau in COPD Patients with Macroscopic Emphysema. European Respiratory Journal 1999; 14: 166-171
32. Wagner, G. Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma. European Respiratory Journal. 1996, 9: 1278-1282.
33. Corbo, J. Concordance Between Capnography and Arterial Blood Gas Measurements of Carbon Dioxide in Acute Asthma. Annals of Emergency Medicine. Volume 46, no. 4 : October 2005
34. Olegard, C. Estimation of Functional Residual Capacity at the Bedside Using Standard Monitoring Equipment: A Modified Nitrogen Washout/Washin Technique Requiring a Small Change of the Inspired Oxygen Fraction. Anesthesia y Analgesia 2005;101:206–12
35. Robinson, P. European Respiratory Monograph. 2010, 47, 87–104.
36. Buess, C. A pulsed diagonal-beam ultrasonic airflow meter. The American Society of Physiology. 1986 : 1195-1199.

37. Schibler, A. Measurement of lung volume and ventilation distribution with an ultrasonic flow meter in healthy infants. *European Respiratory Journal*. 2002 20:918-922.
38. Miller, R. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* 2005; 26: 319–338.
39. MacIntyre, N. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal* 2005; 26: 720–735.

## ANEXOS



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Dr. Ismael Cosío Villegas”

### CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Asociación entre la fase S3 de la curva de UPG y la medición de oxido nítrico exhalado en niños con asma.**

**Hoja de asentimiento niños con asma**

**Investigadores principales:**

Dra. María del Carmen Cano Salas Dr. Roberto Mejía Alfaro Dr. José Luis Nava Hernández

### **¿Por qué te pedimos que leas esto?**

Porque queremos platicarte de un estudio que estamos haciendo en niños que, como tú, tienen una enfermedad llamada asma. Queremos saber si quieres participar en este estudio y en esta hoja de diremos de qué se trata. Si algo no entiendes, puedes preguntar lo que quieres a nosotros o a tu mamá o papá. Hemos discutido esta investigación con tus padres y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, sus padres también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes por qué hacerlo, aún cuando tus padres lo hayan aceptado. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

### **¿Por qué se está haciendo este estudio?**

En este estudio estamos tratando de ver cómo se comportan tus bronquios en una serie de estudios, para poder tener un panorama más amplio de tu enfermedad

### **¿De qué se trata el estudio?**

Si deseas participar en el estudio harás lo siguiente:

1. El estudio durará solo unos minutos
2. Llenaremos un cuestionario para saber que tan bien o mal estas de tu asma, es fácil y tiene unas caritas para que puedas identificar como te sientes.

3. Se realizarán tres tipos de estudios. Uno donde soplaras con fuerza con todo el aire de tus pulmones durante 3 o 6 segundos según tu edad, este se llama espirometría posteriormente te pondremos un spray como los que tu utilizas para el tratamiento del asma y te volveremos a pedir que soples nuevamente.
4. El otro estudio se llama pletismografía ultrasónica y corresponde a respirar normalmente a través de una boquilla esto no requiere esfuerzos.

El último estudio se llama oxido nítrico exhalado y solo consiste que tu saques el aire lentamente de tus pulmones mientras lo sacas estarás viendo como un globo se va moviendo.

### **¿Me causará dolor participar en el estudio?**

Ninguno de los estudios causa dolor, solamente requiere de un poco de esfuerzo y seguir instrucciones nada difíciles.

El spray que te pondremos para tus pulmones solamente puede causarte que se te acelere el corazón pero nada que te deba preocupar.

### **¿Te sentirás mejor si participas en el estudio?**

Este estudio puede no hacerte sentir mejor, pero los doctores podrán encontrar algo que puede ayudar a otros niños como tú después.

### **¿Tienes alguna pregunta?**

Puedes preguntar cualquier cosa en cualquier momento, ahora o después. Puedes preguntar a los doctores, a tus padres o a quien tú quieras.

### **¿Quién sabrá que participaste en el estudio?**

Cualquier información que proporciones y se obtenga en el estudio será privada (secreta). Tu nombre no aparecerá en ningún papel del estudio, sólo los doctores y tu familia sabrán que estás participando en el estudio.

### **¿Tienes que participar en el estudio?**

No tienes que participar en el estudio, si no lo deseas. No pasará nada malo si decides no participar. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. También les preguntaremos a tus padres si desean que tú participes en el estudio. Aún cuando tus padres decidan que puedes participar tú puedes decir que no. Aún cuando digas que sí, podrás cambiar de opinión después, al igual que si dices que no y después deseas participar.

### **¿Tienes alguna duda o pregunta?**

---

## Asentimiento

**Deseo participar en este estudio, sé que puedo cambiar de opinión en cualquier momento.**

**Nombre del niño** \_\_\_\_\_

**Asentimiento verbal** Sí\_\_\_ No\_\_\_

**Firma del niño** \_\_\_\_\_

**Edad** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_

**Confirmo que he explicado el estudio al participante y el participante ha aceptado participar en el estudio.**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de quien  
Obtuvo el asentimiento**

\_\_\_\_\_  
**Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de un testigo**

Si requiere más información puede comunicarse directamente con la Dra. María del Carmen Cano Salas o el Dr. Roberto Mejía Alfaro al número 54871700 ext. 5122 o 5160



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Dr. Ismael Cosío Villegas”

**CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**Asociación entre la fase S3 de la curva de UPG y la medición de oxido nítrico exhalado en niños con asma.**

**Hoja de asentimiento niños sanos**

**Investigadores principales:**

Dra. María del Carmen Cano Salas Dr. Roberto Mejía Alfaro Dr. José Luis Nava Hernández

**¿Por qué te pedimos que leas esto?**

Porque queremos platicarte de un estudio que estamos haciendo en niños que, como tú, son tienen la fortuna de ser sanos. Queremos saber si quieres participar en este estudio y en esta hoja de diremos de qué se trata. Si algo no entiendes, puedes preguntar lo que quieres a nosotros o a tu mamá o papá. Hemos discutido esta investigación con tus padres y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, sus padres también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes por qué hacerlo, aún cuando tus padres lo hayan aceptado. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

**¿Por qué se está haciendo este estudio?**

En este estudio estamos tratando de ver como se comportan tus bronquios en una serie de estudios y como estamos probando la eficacia de uno de ellos que es una nueva tecnología necesitamos de niños que no tengan enfermedad para poder comparar tus resultados con los de otros niños que están enfermos.

**¿De qué se trata el estudio?**

Si deseas participar en el estudio harás lo siguiente:

1. El estudio durará solo unos minutos
2. Llenaremos un cuestionario para estar bien seguros que no tienes ninguna enfermedad, es fácil.

3. Se realizarán tres tipos de estudios. Uno donde soplaras con fuerza con todo el aire de tus pulmones durante 3 o 6 segundos según tu edad, este se llama espirometría posteriormente te pondremos un spray como los que tu utilizas para el tratamiento del asma y te volveremos a pedir que soples nuevamente.
4. El otro estudio se llama pletismografía ultrasónica y corresponde a respirar normalmente a través de una boquilla esto no requiere esfuerzos.

El último estudio se llama oxígeno exhalado y solo consiste que tu saques el aire lentamente de tus pulmones mientras lo sacas estarás viendo como un globo se va moviendo.

### **¿Me causará dolor participar en el estudio?**

Ninguno de los estudios causa dolor, solamente requiere de un poco de esfuerzo y seguir instrucciones nada difíciles.

El spray que te pondremos para tus pulmones solamente puede causarte que se te acelere el corazón pero nada que te deba preocupar.

### **¿Te sentirás mejor si participas en el estudio?**

Este estudio puede no hacerte sentir mejor, pero los doctores podrán encontrar algo que puede ayudar a otros niños que están enfermos.

### **¿Tienes alguna pregunta?**

Puedes preguntar cualquier cosa en cualquier momento, ahora o después. Puedes preguntar a los doctores, a tus padres o a quien tú quieras.

### **¿Quién sabrá que participaste en el estudio?**

Cualquier información que proporciones y se obtenga en el estudio será privada (secreta). Tu nombre no aparecerá en ningún papel del estudio, sólo los doctores y tu familia sabrán que estás participando en el estudio.

### **¿Tienes que participar en el estudio?**

No tienes que participar en el estudio, si no lo deseas. No pasará nada malo si decides no participar. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. También les preguntaremos a tus padres si desean que tú participes en el estudio. Aún cuando tus padres decidan que puedes participar tú puedes decir que no. Aún cuando digas que sí, podrás cambiar de opinión después, al igual que si dices que no y después deseas participar.

### **¿Tienes alguna duda o pregunta?**

---

## Asentimiento

**Deseo participar en este estudio, sé que puedo cambiar de opinión en cualquier momento.**

**Nombre del niño** \_\_\_\_\_

**Asentimiento verbal** Sí\_\_\_ No\_\_\_

**Firma del niño** \_\_\_\_\_

**Edad** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_

**Confirmo que he explicado el estudio al participante y el participante ha aceptado participar en el estudio.**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de quien  
Obtuvo el asentimiento**

\_\_\_\_\_  
**Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de un testigo**

Si requiere más información puede comunicarse directamente con la Dra. María del Carmen Cano Salas o el Dr. Roberto Mejía Alfaro al número 54871700 ext. 5122 o 5160



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Dr. Ismael Cosío Villegas”

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

Por medio de la presente autorizo que mi hijo(a) participe en el protocolo de investigación titulado:

**Asociación entre la fase S3 de la curva de UPG y la medición de oxido nítrico exhalado en niños con asma.**

**ASOCIACION ENTRE LA FASE S3 DE LA CURVA DE UPG Y LA MEDICION DE OXIDO NITRICO EXHALADO EN NIÑOS DE 6 A 15 AÑOS DE EDAD CON ASMA CONTROLADA, PARCIALMENTE CONTROLADA Y NO CONTROLADA**

Estimado padre, madre o tutor del niño \_\_\_\_\_.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) está realizando un estudio de investigación que tiene como objetivo conocer el comportamiento de que tiene como objetivo estudiar como se comportan algunos estudios de función respiratoria en los niños asmáticos así como esto puede ayudar para el control de su enfermedad .

El estudio consiste en lo siguiente:

1. La realización de diferentes estudios, todos ellos sin costo alguno para usted, y que en términos médicos se llaman espirometría, pletismografía ultrasónica, y oxido nítrico exhalado. A continuación le describimos cada uno de estos estudios.
2. La espirometría es una prueba de función respiratoria que sirve para medir la facilidad con que los pulmones pueden sacar aire. En esta prueba su hijo o hija soplará varias veces en un aparato que mide la rapidez con que saca el aire. Se utilizan boquillas y filtros desechables. Se realizará una vez (al inicio del estudio). Este procedimiento generalmente no es molesto, pero en algunas ocasiones el esfuerzo realizado para soplar puede ocasionar vómito, dolor de cabeza y mareo.
3. Se colocara salbutamol para el estudio de espirometria el cual su niño como asmático tal vez lo haya usado algunas veces y sus efectos secundarios pueden ser temblor, taquicardia o mareo pero sin graves consecuencias.

4. La pletismografía ultrasónica consiste en respirar normalmente a través de una boquilla y así poder hacer mediciones de el aire que sale de la boca de su hijo. Este estudio no es molesto y requiere mínima cooperación.
5. El óxido nítrico exhalado (FENO) consiste en soplar a través de una boquilla en un aparato llamado Niox mino, por aproximadamente 5-10 segundos , esto nos ayudara a medir la inflamación de los bronquios de su hijo.
6. Se contestará también un cuestionario llamado ACT, que también ayudará al investigador a conocer las molestias del asma de su hijo, clasificarlo.

Por favor, lea cuidadosamente lo que sigue, y si está de acuerdo firme esta carta al final.

Se me ha explicado que la participación de mi hijo(a) consistirá en realizar los estudios arriba descritos, teniendo como beneficio llevar un tratamiento más supervisado del asma. Los estudios que se realicen serán gratuitos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio.

El Investigador Responsable se ha comprometido en proporcionar información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su seguimiento, así como a responder cualquier pregunta y aclararme las dudas que tenga acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Recibiré la información por parte del investigador responsable que se genere durante el transcurso de la investigación y conservo el derecho de retirarme del estudio si así lo considero.

Entiendo que la participación en el estudio es totalmente voluntaria y que conservo el derecho de retirar a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, aunque yo ya haya firmado esta carta, sin que ello afecte la atención médica que recibimos por parte del INER.

El Investigador Responsable me 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, incluido el acceso a su expediente clínico, serán manejados en forma confidencial.

Se estima que participaran aproximadamente 140 niños en este estudio. Este proyecto ha sido aprobado en su totalidad por el Comité de Investigación Científica y de Ética del INER. La información que se obtenga de este estudio será totalmente confidencial. Los resultados de la investigación serán publicados en una revista médica científica, pero su nombre no será divulgado.

Se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia de mi hijo (a) en el mismo

Doy mi consentimiento informado para participar en el estudio.

Nombre y firma de ambos padres o tutores o del representante legal:

Si requiere más información puede comunicarse directamente con la Dra. María del Carmen Cano Salas o el Dr. Roberto Mejía Alfaro al número 54871700 ext. 5122 o 5160

---

Nombre y firma del padre o tutor

---

Dirección y teléfono

---

---

Nombre y firma del testigo 1

---

---

Relación con el participante y dirección y teléfono

---

Nombre y firma del testigo 2

---

---

Relación con el participante y dirección y teléfono

Fecha: \_\_\_\_\_



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Dr. Ismael Cosío Villegas”

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

Por medio de la presente autorizo que mi hijo(a) participe en el protocolo de investigación titulado:

**Asociación entre la fase S3 de la curva de UPG y la medición de oxido nítrico exhalado en niños con asma.**

**ASOCIACION ENTRE LA FASE S3 DE LA CURVA DE UPG Y LA MEDICION DE OXIDO NITRICO EXHALADO EN NIÑOS DE 6 A 15 AÑOS DE EDAD CON ASMA CONTROLADA, PARCIALMENTE CONTROLADA Y NO CONTROLADA**

Estimado padre, madre o tutor del niño \_\_\_\_\_.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) está realizando un estudio de investigación que tiene como objetivo conocer el comportamiento de algunos estudios de función respiratoria en los niños asmáticos.

En el caso de su hijo afortunadamente sano se quiere valorar como se comportan dichos estudios en niños sin enfermedad y así también se podría tener un panorama de cómo se encuentra la función pulmonar de su hijo en este momento.

El estudio consiste en lo siguiente:

7. La realización de diferentes estudios, todos ellos sin costo alguno para usted, y que en términos médicos se llaman espirometría, pletismografía ultrasónica, y oxido nítrico exhalado. A continuación le describimos cada uno de estos estudios.
8. La espirometría es una prueba de función respiratoria que sirve para medir la facilidad con que los pulmones pueden sacar aire. En esta prueba su hijo o hija soplará varias veces en un aparato que mide la rapidez con que saca el aire. Se utilizan boquillas y filtros desechables. Se realizará una vez (al inicio del estudio). Este procedimiento generalmente no es molesto, pero en algunas ocasiones el esfuerzo realizado para soplar puede ocasionar vómito, dolor de cabeza y mareo.
9. Se colocara salbutamol para el estudio de espirometria el cual su niño como asmático tal vez lo haya usado algunas veces y sus efectos secundarios pueden ser temblor, taquicardia o mareo pero sin graves consecuencias.
10. La pletismografía ultrasónica consiste en respirar normalmente a través de una boquilla y así poder hacer mediciones de el aire que sale de la boca de su hijo. Este estudio no es molesto y requiere minima cooperación.

11. El oxido nítrico exhalado (FENO) consiste en soplar a través de una boquilla en un aparato llamado Niox mino, por aproximadamente 5-10 segundos , esto nos ayudara a medir la inflamación de los bronquios de su hijo.
12. Se contestará también un cuestionario llamado ACT, que también ayudará al investigador a conocer las molestias del asma de su hijo, clasificarlo.

Por favor, lea cuidadosamente lo que sigue, y si está de acuerdo firme esta carta al final.

Se me ha explicado que la participación de mi hijo(a) consistirá en realizar los estudios arriba descritos, teniendo como beneficio llevar un tratamiento más supervisado del asma. Los estudios que se realicen serán gratuitos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio.

El Investigador Responsable se ha comprometido en proporcionar información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su seguimiento, así como a responder cualquier pregunta y aclararme las dudas que tenga acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Recibiré la información por parte del investigador responsable que se genere durante el transcurso de la investigación y conservo el derecho de retirarme del estudio si así lo considero.

Entiendo que la participación en el estudio es totalmente voluntaria y que conservo el derecho de retirar a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, aunque yo ya haya firmado esta carta, sin que ello afecte la atención médica que recibimos por parte del INER.

El Investigador Responsable me 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, incluido el acceso a su expediente clínico, serán manejados en forma confidencial.

Se estima que participaran aproximadamente 140 niños en este estudio. Este proyecto ha sido aprobado en su totalidad por el Comité de Investigación Científica y de Ética del INER. La información que se obtenga de este estudio será totalmente confidencial. Los resultados de la investigación serán publicados en una revista médica científica, pero su nombre no será divulgado.

Se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia de mi hijo (a) en el mismo

Doy mi consentimiento informado para participar en el estudio.

Nombre y firma de ambos padres o tutores o del representante legal:

Si requiere más información puede comunicarse directamente con la Dra. María del Carmen Cano Salas o el Dr. Roberto Mejía Alfaro al número 54871700 ext. 5122 o 5160

---

Nombre y firma del padre o tutor

---

Dirección y teléfono

---

---

Nombre y firma del testigo 1

---

---

Relación con el participante y dirección y teléfono

---

Nombre y firma del testigo 2

---

---

Relación con el participante y dirección y teléfono

Fecha: \_\_\_\_\_

## Prueba de control del asma de la infancia para niños/as de 4 a 11 años

### Conozca el puntaje

Esta prueba le dará un puntaje que puede ayudar a su médico a evaluar si el tratamiento para el asma de su niño/a está funcionando o si puede ser el momento adecuado para cambios.

#### Cómo contestar la prueba de control del asma de la infancia

**Paso 1.** Dígale que su niño/a conteste las primeras cuatro preguntas (de 1 a la 4). Si su niño/a necesita ayuda para leer o entender alguna pregunta, usted puede ayudar pero deje que él/ella sea quien elija la respuesta. Conteste todas las tres preguntas restantes (de la 5 a la 7) y no permita que las respuestas de su niño/a afecten sus respuestas. No hay respuestas correctas o incorrectas.

**Paso 2.** Marque el número de cada respuesta en el cuadro de puntaje que se encuentra a la derecha de cada pregunta.

**Paso 3.** Sume cada uno de los puntajes de las respuestas para obtener el total.

**Paso 4.** Enseñe la prueba a su médico para hablar sobre el puntaje total de su niño/a.

**19**  
puntos

Si el puntaje de su niño/a es 19 o menor, usted usa una acción que es como su niño/a no está tan bien controlado. Es posible que su niño/a necesite un ajuste en su tratamiento para leer o entender algunas preguntas. Hable con su médico para saber más sobre las posibilidades de tratamiento.

#### Deje que su niño/a conteste estas preguntas.

1. ¿Cómo se siente hoy?

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  <b>0</b> |  <b>1</b> |  <b>2</b> |  <b>3</b> |
| Muy bien   | Bien   | Regular  | Muy mal  |

2. ¿Qué tan problemático es el asma cuando comes, haces ejercicio o juegas a algún deporte?

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|  <b>0</b> |  <b>1</b> |  <b>2</b> |  <b>3</b> |
| Un problema que no puede hacer nada   | Un problema que no me afecta nada   | Un problema que afecta un poco  | No es un problema   |

3. ¿Cómo se siente hoy?

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  <b>0</b> |  <b>1</b> |  <b>2</b> |  <b>3</b> |
| Siempre  | Siempre o casi siempre   | A menudo o a veces   | Rara vez   |

4. ¿Le despierta durante la noche debido a su asma?

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  <b>0</b> |  <b>1</b> |  <b>2</b> |  <b>3</b> |
| Siempre  | Si la mayoría de las veces   | El día de las veces  | Nunca  |

Por favor conteste usted las siguientes preguntas.

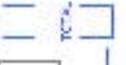
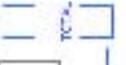
5. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su niño/a síntomas de asma durante el día?

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  <b>5</b> |  <b>4</b> |  <b>3</b> |  <b>2</b> |  <b>1</b> |  <b>0</b> |
| Nunca  | De 1 a 3 días  | De 4 a 10 días   | De 11 a 15 días  | De 16 a 24 días  | Todos los días   |

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su niño/a respiración sibilante (un silbido en el pecho) durante el día debido al asma?

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  <b>5</b> |  <b>4</b> |  <b>3</b> |  <b>2</b> |  <b>1</b> |  <b>0</b> |
| Nunca  | De 1 a 3 días  | De 4 a 10 días   | De 11 a 15 días  | De 16 a 24 días  | Todos los días   |

7. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días se despertó su niño/a durante la noche debido al asma?

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  <b>5</b> |  <b>4</b> |  <b>3</b> |  <b>2</b> |  <b>1</b> |  <b>0</b> |
| Nunca  | De 1 a 3 días  | De 4 a 10 días   | De 11 a 15 días  | De 16 a 24 días  | Todos los días   |

TOTAL

Por favor dé vuelta a la página para saber lo que quiere decir el puntaje total de su niño/a. \_\_\_\_\_

## CUESTIONARIO ACT PARA MAYORES DE 12 AÑOS

### Prueba de Control del Asma™

La siguiente prueba puede ayudar a las personas con asma (12 años o mayores) a evaluar su control del asma. Por favor, encierre en un círculo la calificación adecuada para cada pregunta. Son CINCO preguntas en total. Por favor, responda las preguntas con toda la sinceridad posible.

35a. Durante las últimas 4 semanas, ¿qué tan frecuentemente le impide o asma llevar a cabo todas sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar?

- 1 Siempre  2 Casi siempre  3 A veces  4 Pocas veces  5 Nunca

35b. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia ha sentido que le faltaba el aire?

- 1 Más de una vez al día  2 Una vez al día  3 De 2 a 6 veces por semana  4 1 ó 2 veces por semana  5 Nunca

35c. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se despertaron por la noche o más temprano en la mañana por la ruidosa respiración, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho?

- 1 4 noches o más por semana  2 De 2 a 3 noches por semana  3 Una vez por semana  4 Una o dos veces  5 Nunca

35d. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ejemplo, salbutamol)?

- 1 3 veces o más al día  2 1 ó 2 veces al día  3 2 ó 3 veces por semana  4 Una vez por semana o menos  5 Nunca

35e. ¿Cómo calificaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

- 1 Nada controlada  2 Mal controlada  3 Algo controlada  4 Bien controlada  5 Totalmente controlada

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE ASMA \_\_\_\_\_

CLASIFICACION POR SEVERIDAD O POR CONTROL

\_\_\_\_\_

ULTIMA EXACERBACION \_\_\_\_\_ ULTIMA HOSPITALIZACION \_\_\_\_\_

ULTIMA CONSULTA EXTERNA \_\_\_\_\_

ULTIMO PROCESO INFECCIOSO DE VIAS AEREAS SUPERIORES

\_\_\_\_\_

ÚLTIMO PROCESO INFECCIOSO VIAS AEREAS INFERIORES

\_\_\_\_\_

FECHA DE ULTIMA TOMA DE ESTEROIDES SISTEMICOS \_\_\_\_\_ MEDICAMENTO  
Y DOSIS \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO ACTUAL

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

COMORBILIDADES

ERGE \_\_\_\_ RINITIS ALERGICA \_\_\_\_\_ OTRA NEUMOPATIA \_\_\_\_\_ OTRAS

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_