



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS.**

**DETECCION DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR
EJERCICIO MEDIANTE OSCILOMETRIA DE IMPULSO
EN NIÑOS ASMÁTICOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

URI DE JESÚS MORA ROMERO.

TUTOR: DRA. LAURA GRACIELA GOCHICOA RANGEL

MEXICO, D.F.

OCTUBRE 2013





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.

AUTORIZACIONES

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Dirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

Dra. Margarita Fernández Vega
Subdirectora de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

Dr. Laura Graciela Gochicoa Rangel.
Médico Adscrito del Departamento de Fisiología Respiratoria
Tutor Principal
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

Dr. Alejandro Alejandro García
Jefe del Departamento de Neumología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

Dr. Luis Torre Bouscoulet
Jefe del Departamento de Fisiología Respiratoria
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

COLABORADORES

Rosario Fernández-Plata
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío
Villegas”.

DEDICATORIA

Agradecer en primer momento a Dios por la vida, salud y bendiciones durante estos 2 años en el Instituto.

A mis Padres por siempre impulsarme a ser un mejor ser humano, por todos los esfuerzos realizados para lograr las metas propuestas, pero sobre todo por el ejemplo de vida que he recibido a lo largo de mi vida.

A Miriam Barrios por ser mi mayor apoyo, por siempre tener siempre esas palabras correctas que me impulsaron a ser mejor y a seguir adelante, y sobre todo porque a pesar de la distancia siempre te sentí a mi lado. A mi hija Fernanda Mora que le da desde hace 10 meses un sentido especial a mi vida, todo mi amor a ustedes por ser mi familia.

A la Dra. Laura Gochicoa y Dr. Luis Torre por ser un ejemplo de excelencia profesional, por estar siempre dispuestos a enseñarme, y sobre todo por fomentar la investigación y el amor a la fisiología respiratoria; sin ustedes, sin su colaboración no habría sido posible este proyecto.

A mis maestros de la especialidad, al Dr. Alejandro Alejandro, a la Dra. Garrido, Dra. Cano, Dr. Velázquez, por la oportunidad de integrarme a este grupo de médicos pediatras así como sus enseñanzas. En especial a la Dra. Margarita Salcedo por todo el cariño y empeño en la enseñanza de la Neumología Pediátrica, del cual fui afortunadamente participe, gracias por inculcarme este cariño al Instituto, gracias por ser mi maestra...

A mis compañeros de generación por su amistad, porque a lo largo de este tiempo hemos logrado conocernos, superar nuestras diferencias y sobre todo crecer como personas y como profesionistas.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| Epidemiología | 8 |
| Definición | 10 |
| Patogenia | 11 |
| Factores ambientales | 16 |
| Diagnóstico. | 18 |
| Fenotipos del asma en menores de 5 años..... | 20 |
| Índice predictivo para asma..... | 21 |
| Diagnóstico funcional | 22 |
| Prueba de reto bronquial con ejercicio..... | 23 |
| Oscilometría de Impulso (IOS)..... | 24 |
| JUSTIFICACIÓN | 26 |
| HIPÓTESIS | 27 |
| OBJETIVOS | 27 |
| MÉTODOS | 28 |
| Diseño del estudio: | 28 |
| Lugar del estudio. | 28 |
| Descripción general del estudio | 28 |
| Procedimientos realizados en el estudio. | 29 |
| Mediciones antropométricas | 29 |
| Pruebas de función respiratoria | 30 |
| Definiciones conceptuales | 31 |
| Tamaño de la muestra: | 31 |
| Análisis de datos | 31 |
| Consideraciones éticas | 32 |
| Análisis Estadístico | 32 |
| RESULTADOS | 33 |
| DISCUSION | 36 |
| CONCLUSIONES | 37 |
| | 38 |
| REFERENCIAS | 39 |

RESUMEN

INTRODUCCION. La espirometría es el estándar de oro en la evaluación de pacientes con asma. La prueba de reto bronquial con ejercicio (PRBE) evalúa el efecto del ejercicio sobre los parámetros espirométricos, es útil en pacientes que presentan síntomas de obstrucción bronquial pero que tienen espirometría normal en reposo sin respuesta a broncodilatador. La Oscilometría de Impulso (IOS) es una prueba que evalúa la mecánica pulmonar que ha demostrado ser útil en la evaluación de pacientes poco cooperadores en estudios dependientes de esfuerzo como la espirometría, y nos permite medir la resistencia y reactancia del sistema respiratorio. **JUSTIFICACIÓN:** Los pacientes con asma, requieren ser evaluados mediante estudios objetivos como la espirometría. Cuando el paciente tiene síntomas pero la espirometría es normal, es necesario realizar pruebas de reto bronquial para descartar broncoespasmo lo cual consume tiempo y dinero. Existen otros métodos como la IOS que permiten evaluar la mecánica respiratoria y que podrían ser útiles en la evaluación basal funcional de los pacientes asmáticos y de aquellos con broncoespasmo inducido por ejercicio.

OBJETIVOS: 1) Describir la proporción de pacientes con espirometría basal normal, sin respuesta al broncodilatador, y que la IOS basal se encontraba con resistencias aumentadas o con respuesta positiva al broncodilatador. 2) Analizar la proporción de pacientes con PRBE positiva y que la IOS basal mostraba aumento en las resistencias basales o fueran positivos al broncodilatador. 3) Conocer cuantos pacientes con PRBE positiva presentan aumento en las resistencias medidas por IOS. **MÉTODO.** Se invitaron a participar pacientes asmáticos de 5 a 14 años de edad con síntomas respiratorios en quienes el resultado de la espirometría basal era normal y que no presentaban respuesta al broncodilatador, si reunían los criterios de selección se les daba nueva cita para la realización del estudio de la PRBE. **RESULTADOS:** Se incluyeron a 21 pacientes, 11 (52.3%) hombres. En condiciones basales, 8 (38.1%) se encontraban con aumento de las resistencias a 5Hz y 11 (52.3%) con respuesta positiva al broncodilatador. Al considerarse alguna alteración en IOS basal observó una sensibilidad de 80% y especificidad de 42%. Ningún paciente presentó la PRBE positiva al ser evaluada con IOS. **CONCLUSIONES:** La IOS permite detectar alrededor del 50% de los pacientes que tendrán una PRBE positiva desde la evaluación basal. Sin embargo, dada la baja sensibilidad y especificidad así como VPP y VPN encontrados, consideramos que la espirometría debe seguir siendo el estándar de oro en la evaluación de los pacientes asmáticos sintomáticos.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Spirometry is the gold standard in the evaluation patients with asthma. Bronchial challenge testing with exercise (PRBE), is useful in patients with symptoms of bronchial obstruction but have normal resting spirometry without bronchodilator response. The Impulse Oscillometry (IOS) is a test that assesses lung mechanics and is useful in the evaluation of uncooperative patients and allows us to measure the resistance and reactance of the respiratory system. **JUSTIFICATION:** In asthmatics patients that has symptoms but normal spirometry, is necessary bronchial challenge testing to rule out bronchospasm which consumes time and money. There are other methods such as the IOS to assess respiratory mechanics and could be useful in the functional baseline asthmatics and those with exercise-induced bronchospasm. **OBJECTIVES:** 1) to describe the proportion of patients whose baseline spirometry was normal, with no response to bronchodilator, and that was with IOS basal resistance or increased positive response to bronchodilator. 2) to analyze the proportion of patients who had a positive PRBE the IOS baseline showed increased basal resistance or were positive bronchodilator. 3) to know how many patients with positive PRBE have also increased the resistance measured by IOS. **METHODS.** We recruited asthmatics children aged 5 to 14 years old. They were invited to those children with respiratory symptoms in whom the result of baseline spirometry was normal and showed no response to bronchodilator. It was explained to the families and children the objectives of the study and invited to participate. If they agreed, were asked to fill out the consent form (Appendix 1), if they met the selection criteria were given another appointment for the study of PRBE. **RESULTS:** 21 patients were included, 8 (52.3%) males. At baseline, 8 (38.1%) were patients with increased resistance at 5Hz and 11 (52.3%) patients had R5Hz decreased more than 20% after bronchodilator application. There was a sensitivity 60% and specificity of 64.2% when the patient is high resistances in the baseline study, considering positive response to bronchodilator, the sensitivity increased to 62.5%, and to consider both the sensitivity increases to 80% but the specificity is 42%. No patient had the positive PRBE be evaluated cutoff IOS and a 35% increase in the resistance at 5 Hz, the lower the cutoff to more than 30% increase in R5Hz, we found 4 patients with positive PRBE . **CONCLUSIONS:** IOS can detect approximately 50% of patients will have a positive PRBE from baseline. However, given the low sensitivity and specificity and PPV and NPV found, we believe that spirometry should remain the gold standard in the assessment of symptomatic asthmatic patients.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el asma es la enfermedad crónica más frecuente en los niños, la cual puede persistir o iniciar durante la adolescencia y en los adultos de todo el mundo. Es causa de una gran morbilidad y pone en peligro la vida de quien la padece.

Múltiples estudios han sido realizados a nivel mundial, los cuales tratan de dilucidar su muy variable fisiopatología, prevalencia, diagnóstico y tratamiento. Se sabe que su prevalencia ha incrementado en forma importante en los últimos 20 años, es más prevalente en los niños con antecedentes familiares de atopia, y los síntomas y exacerbaciones están provocados a menudo por una amplia variedad de desencadenantes, como infecciones virales, medicamentos, alérgenos del interior y exterior, ejercicio, humo del tabaco y aire de mala calidad.

Desde el siglo pasado es considerada como una enfermedad inflamatoria bronquial, también en el siglo pasado los esteroides inhalados se constituyen como la principal herramienta terapéutica para la enfermedad.

Epidemiología

El asma constituye una de las 10 primeras causas de morbilidad y mortalidad infantil con gran impacto en la calidad de vida y con graves repercusiones económicas. Se estima que afecta a más de 300 millones de individuos en el mundo. Su prevalencia ha aumentado especialmente en niños de países como África, Latinoamérica y algunos lugares de Asia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en 250,000 muertes provocadas por asma a nivel mundial.

[1]

En el Consenso Mexicano de Asma [2] se comenta una prevalencia amplia de asma que va desde menos de 5% de la población en Grecia e Indonesia, hasta más de 25% en Australia y Nueva Zelanda. Genera altos costos por atención médica, visitas a salas de urgencia, hospitalizaciones, ausentismo laboral y escolar, además del impacto que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes.

En México se ha estimado que la incidencia anual de asma en adultos es de 4.6 a 5.9 por 1,000 en mujeres y de 3.6 a 4.4 por 1,000 en hombres, es una de las primeras 10 causas de utilización de los servicios de salud, especialmente los de urgencias y consulta externa.

Uno de los resultados más importantes del estudio de ISAAC es que la prevalencias de asma en niños en edad escolar tiene una gran variabilidad entre los diversos países participantes, e incluso entre las diferentes regiones de un país. En la fase 1 la prevalencia de algunos centros llegó a ser 15 a 20 veces mayor que la prevalencia de otros centros e incluso entre gente del mismo fondo genético, sugiriendo que los factores ambientales son muy relevantes. En México se aplicó el cuestionario ISAAC en su tercera fase a 108,000 niños entre los 6 y 7 años de edad, en población abierta, y se encontraron prevalencias que fueron desde el 4,5% en Monterrey al 12.5% en Mérida con un promedio de 8.2%. con los datos existentes se puede asumir que más de 5 millones de mexicanos sufren asma.

De acuerdo a la Dirección General de Epidemiología es la causa número 19 de mortalidad entre lactantes y la número 12 en morbilidad en todos los grupos de edad. [3] Las cifras oficiales de asma en México, la incidencia promedio en los últimos años fue mucho mayor en Tabasco y Yucatán (7.78 ± 0.92 y 7.75 ± 0.15 por 1,000 habitantes, respectivamente) [4].

El asma se presenta en cualquier sexo, edad, o nivel socioeconómico. Existe la creencia de que el asma se cura espontáneamente en la adolescencia, un concepto erróneo, puesto que en dos tercios de los niños asmáticos la enfermedad persiste o reaparece en la edad adulta. Periodo en el que la razón entre sexos se invierte, haciéndose más frecuente en las mujeres.

Es necesario también considerar su impacto sobre la calidad de vida. El asma es la causa número 25 de días perdidos por incapacidad (DALYs), cercana a los accidentes, diabetes y cirrosis hepática, y por encima del trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer y enfermedades de transmisión sexual, excluyendo al SIDA.[2]

El tratamiento de mantenimiento de la enfermedad tiene como objetivo prevenir las exacerbaciones, éstas en la actualidad no son infrecuentes, representan una de las causas más habituales de consulta en los servicios de urgencias (del 1 al 12% de todas las consultas); de ellas, entre el 20 y el 30% requieren hospitalización. En los Estados Unidos, se estima que los servicios de urgencias atienden cada año aproximadamente dos millones de episodios de agudización asmática. En consecuencia, la carga económica que ello ocasiona es muy elevada y representa, por lo menos, un 50% del coste total de la asistencia a la enfermedad. [5]

Definición.

El asma es una enfermedad ampliamente estudiada, que se define por sus características clínicas y fisiopatológicas. La principal característica fisiológica del asma es la obstrucción episódica de la vía aérea caracterizada por limitación al flujo aéreo. La característica patológica predominante es la inflamación de la vía aérea, y que en ocasiones puede estar asociada a cambios estructurales de la misma, la inflamación hace que la vía aérea se encuentre hipersensible a estímulos externos, dando lugar a hiperreactividad. Cuando la vía aérea se expone a estos estímulos se inflama, se contrae la musculatura y se llena de moco, la obstrucción al flujo aéreo es generalizado y variable. La característica clínica predominante son los eventos episódicos de dificultad para respirar particularmente durante la noche, que se acompañan de tos, y en los que a menudo a la exploración del tórax encontramos sibilancias.

En la literatura médica actual se dispone de distintas guías de práctica clínica destinadas al diagnóstico adecuado, prevención y tratamiento del asma, son producto de reunir la mayor evidencia científica disponible, así como la

experiencia de médicos expertos en el tema, en estas ya encontramos apartados específicos para el diagnóstico y manejo de niños, adolescentes y situaciones especiales.

En la Iniciativa Global para el Manejo y Prevención del asma (GINA) se define en forma operacional como “ una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la intervienen varias células y elementos celulares. La inflamación crónica, es asociada con hiperrespuesta bronquial que provoca episodios recurrentes de sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica y tos principalmente durante la noche o durante las mañanas. Estos episodios son usualmente asociados con obstrucción al flujo aéreo variable que a menudo es reversible ya sea espontáneamente o con tratamiento. [6]

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) define al asma como “un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa; las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. [7]

Patogenia

El asma es una enfermedad multifactorial donde intervienen varios mecanismos como la herencia, el medio ambiente, y situaciones intrínsecas del huésped. Hoy día sabemos que los genes juegan un papel determinante en el asma, pero es necesaria la participación de otros detonantes para determinar el tipo, gravedad, pronóstico y tratamiento de esta patología. La heredabilidad del asma varía del 36 al 79%. Diversos estudios se han realizado en distintas regiones de los cromosomas con genes que contribuyen a la susceptibilidad del asma y a la alergia, observando que no sólo implican riesgo para desarrollar la

enfermedad, sino también, para la regulación de su expresión y su gravedad.
[8]

Por tanto debemos considerar el asma como una enfermedad poligénica, en la cual no es posible inferir el genotipo a partir del fenotipo, puesto que la expresión de este último está determinada por la interacción de múltiples genes. Existen más de 100 genes reportados en asociación con el asma o relacionados con sus fenotipos, en diferentes *loci*.

El mecanismo principal de obstrucción en el asma, es la inflamación de la vía respiratoria. La relación entre el grado de inflamación, el proceso obstructivo, la hiperreactividad y la gravedad de la enfermedad no está del todo establecida. El proceso inflamatorio es bastante consistente en todos los fenotipos de asma, aunque puede existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momento evolutivos de la enfermedad. El patrón de la inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento en el número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citosinas de predominio Th2 y Células Natural Killer. Las células estructurales de la vía aérea, juegan un papel fundamental en la patogenia, no solo como diana, sino 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. **(ver cuadro 1)** 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 un 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.

Cuadro 1. Células y elementos estructurales de la vía aérea implicados en el asma [7]

Epitelio bronquial: está dañado, con pérdida de las células ciliadas y de células secretoras. El epitelio libera mediadores que fomentan la inflamación. Agentes contaminantes e infección por virus respiratorios pueden estimular su producción y dañar el epitelio. El proceso de reparación que sigue al daño epitelial suele ser anormal, aumentando las lesiones obstructivas en el asma

Musculatura lisa bronquial: contribuye a la obstrucción por su hipertrofia, contracción y producción de mediadores pro-inflamatorios similares a los de las células epiteliales.

Células endoteliales: en la circulación bronquial participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos a la vía aérea mediante la expresión de moléculas de adhesión.

Fibroblastos y miofibroblastos: estimulados por mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, están implicados en la remodelación de la vía aérea.

Nervios colinérgicos de la vía aérea: se pueden activar, causar broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden causar síntomas como la tos y la opresión torácica y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios.

Moléculas implicadas en el proceso inflamatorio del asma

Quimiocinas: expresados por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.

Cisteinileucotrienos: potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.

Citocinas: dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y posiblemente determinan su gravedad. Las más importantes son las derivadas de los LTh2; Il-5, promueve activación de eosinófilo; IL-4, necesaria para la diferenciación de los Th2, y IL-13, junto con la anterior es importante para la síntesis de la IGE

Inmunoglobulina E (IgE): Anticuerpo responsable de la activación de la reacción alérgica. Se une a la superficie celular mediante un receptor de alta afinidad presente en mastocitos, basófilos, células dendríticas y eosinófilos.

El hecho fisiológico principal de la exacerbación asmática es el estrechamiento de la vía aérea y la subsecuente obstrucción al flujo aéreo, que de forma característica es reversible. Se produce por contracción del musculo liso bronquial, edema e hipersecreción de moco. **(ver cuadro 2)** Diversos factores pueden ocasionar la exacerbación. La broncoconstricción aguda inducida por alérgenos es consecuencia de la liberación de mediadores de los mastocitos. Los antiinflamatorios no esteroideos 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 frio 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. **(ver cuadro 3)** [7,9]

| |
|--|
| Cuadro 2. Mecanismos de obstrucción de la vía aérea en el asma. [7] |
|--|

| |
|---|
| Contracción del musculo liso bronquial: es el mecanismo predominante del estrechamiento de la vía aérea que revierte con los broncodilatadores |
|---|

| |
|--|
| Edema de la vía aérea: debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios. |
|--|

| |
|---|
| Hipersecreción de moco: por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento en el tamaño de las glándulas submucosas. Además se acumulen exudados inflamatorios que pueden formar tapones mucosos. |
|---|

| |
|--|
| Cambios estructurales de la vía aérea: fibrosis subepitelial, por depósitos de fibras de colágeno y proteoglucanos por debajo de la membrana basal; hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial, con mayor permeabilidad. |
|--|

Cuadro 3. Factores desencadenantes de la exacerbación asmática. [7]

Directos:

- Infección viral respiratoria.
- Tabaco
- Frío y humedad
- Alérgenos
- Contaminantes atmosféricos.

Indirectos:

- Ejercicio físico
- Alérgenos.
- Embarazo.
- Tormentas e inversión térmica
- Fármacos.
- Sinusitis.
- Menstruación.
- Reflujo Gastroesofágico.

Una circunstancia característica de la enfermedad, aunque no exclusiva. Es el fenómeno de la hiperrespuesta bronquial (HRB). Definido como una “respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos físicos, químicos, o biológico”, 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 en forma definitiva. Influyen también los cambios estructurales, la disfunción neurorreguladora y los factores hereditarios. El tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina del todo. **(ver cuadro 4).** [9]

Cuadro 4. Mecanismos de Hiperrespuesta Bronquial. [7]

Contracción excesiva del musculo lisos de la vía aérea. Puede resultar del aumento del volumen y/o de la contractibilidad de las células del musculo liso bronquial.

Desacoplamiento de la contracción de la vía aérea como resultado de la inflamación bronquial. Puede conducir a un excesivo estrechamiento y a una pérdida del umbral máximo de la contracción cuando se inhalan sustancias broncoconstrictoras.

Engrosamiento de la contracción de la vía aérea. Amplifica el estrechamiento debido a la contracción del musculo liso bronquial por razones geométricas.

Nervios sensoriales sensibilizados. Por la inflamación pueden llevar a una broncoconstricción exagerada en respuesta a estímulos sensoriales.

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. [2,7]

Factores ambientales

Los factores que influyen en el riesgo de desarrollar asma pueden ser divididos en aquellos que provocan el desarrollo de asma y aquellos que precipitan los síntomas de asma; algunos participan en ambas situaciones. Los primeros son relacionados a factores del huésped y los otros son usualmente factores ambientales.

La “teoría de la higiene” indica que la falta de exposición a infecciones, endotoxinas y microbios, causa persistencia de respuesta Th2 (células T cooperadoras tipo 2), aumentando la probabilidad de enfermedad atópica. Sugiere que una exposición temprana a productos bacterianos puede prevenir la subsecuente sensibilización alérgica y el asma puede ser inducido hacia la

vía Th1 de CD4 e incluso apoya el uso de la inmunoterapia con endotoxinas, principalmente en niños. [8]

Una de las aportaciones más importantes del estudio de Tucson ha sido su consistente insistencia en que los acontecimientos en las primeras etapas de la vida pueden tener una influencia permanente en el asma posterior, que se mantenga durante muchos años. Por ejemplo, aunque la cantidad de IgE en sangre de cordón no parece tener relación con la aparición de asma posterior, los niveles altos de esta inmunoglobulina al final del primer año de la vida si se asocia a sibilancias persistentes y asma posterior. [10].

En concordancia con la teoría de la higiene del asma, el estudio de Tucson ha puesto de manifiesto algunos hechos que apoyan esta teoría. Por ejemplo, la asistencia a guardería durante los primeros años de la vida y tener hermanos mayores, aunque asociado a sibilancias en los primeros años, parece ser un factor de protección de asma entre los 6 y 13 años. [11]

La lactancia materna podría representar una arma de doble filo en cuanto a la prevención del asma se refiere. Los resultados del estudio de Tucson pusieron de manifiesto que la lactancia materna se asocia a un menor nivel de IgE entre los niños cuyas madres tienen un nivel bajo de IgE; sin embargo, entre los niños de madres con niveles altos de esta inmunoglobulina, la lactancia materna se asoció a un mayor nivel de IgE. Congruentemente con este hallazgo, los niños de madres asmáticas tienen más riesgo si lactaron al pecho.[12]

Castro-Rodríguez et al. comenta la evolución de la prevalencia de sibilancias y asma en niños y niñas respecto a el tiempo: mientras que los varones tienden a tener asma más frecuente que las niñas en los primeros años, la diferencia entre sexos, desaparece en la adolescencia. Así mismo es interesante descubrir que las niñas con sobrepeso (pero no los niños) a los 11 años tienen más riesgo de padecer sibilancias a esta edad y a los 16 años, pero no anteriormente.[13]

Diagnóstico.

En la actualidad se pondera un “diagnóstico y tratamiento oportunos”, como base para un adecuado control y pronóstico de la enfermedad.

En México son frecuentes los errores de diagnóstico en el asma. Existen muchos asmáticos no diagnosticados o con diagnósticos equívocos como los de “bronquitis asmática”, “bronquitis recidivante” “hiperreactividad”, etc. Existen enfermedades que producen síntomas bronquiales similares a los del asma, como bronquitis crónica, fibrosis quística, reflujo gastroesofágico, rinosinusitis y otras, que son diagnosticadas como asmáticos. **(Ver cuadro 5)**

Cuadro 5. Procesos más frecuentes distintos del asma que pueden cursar con sibilancias en el niño. [7]

Recién nacidos y lactantes muy pequeños (0-3 meses)

- Displasia broncopulmonar.
- Anomalías congénitas de la región laríngea: laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomas laríngeos, quistes y tumores.
- Anomalías congénitas de la tráquea y las vías aéreas de mayor calibre (traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial y fistula traqueoesofágica).
- Anillos vasculares o membranas laríngeas.

Lactantes mayores (3-12 meses)

- Croup
- Fibrosis quística
- Reflujo gastroesofágico/ aspiración.
- Anomalías cardíacas.

Niños mayores de 12 meses.

- Aspiración de cuerpo extraño
- Bronquiolitis obliterante
- Disfunción de cuerdas vocales (adolescentes)
- Discinesia ciliar primaria.
- Anomalías congénitas del pulmón y de las vías aéreas.

El diagnóstico del asma es fácil cuando el paciente ha tenido episodios de síntomas importantes y frecuentes, pero en los casos con síntomas esporádicos y leves puede ser menos obvios, por lo que la historia clínica es de suma importancia. [2]

Sibilancias: es el síntoma más comúnmente asociado a pacientes menores de 5 años de edad, es un sonido de alta tonalidad, a veces con cualidades musicales, emitido durante la fase espiratoria. Las sibilancias pueden ocurrir en diferentes patrones pero aquel que ocurre recurrente, durante el sueño, o se presenta al realizar una actividad como reírse o llorar tiene consistencia con el diagnóstico de asma. Se puede interpretar de diferentes maneras dependiendo del individuo que lo observa, el momento en el que es reportado, y el contexto en donde ocurre. Las infecciones respiratorias son los factores más comunes responsable de los episodios de sibilancias en niños, entre ellas las virales y especialmente el virus sincitial respiratorio y el rinovirus. Es difícil decidir cuando un niño presenta una sibilancia secundaria a un proceso infeccioso o sea una presentación recurrente del asma.

Tos: este síntoma suele ser recurrente y/o persistente, además es usualmente acompañada por episodios de sibilancias y disnea, es de predominio nocturno o durante el ejercicio, la risa, o el llanto; en la ausencia de una infección respiratoria, sugiere un diagnóstico de asma. De acuerdo a la gravedad de la enfermedad puede ser productiva o seca, en accesos, emetizante y disneizante.

Disnea: es una sensación de falta de aire que ocurre generalmente durante el ejercicio y de forma recurrente, en los infantes llorar o la risa son equivalentes al ejercicio.

En menores de 5 años de edad, en ocasiones existe dificultad para realizar el diagnóstico, ya que estos paciente no logran cooperar adecuadamente para realizar estudios de gabinete (espirometría), además de que la sintomatología es variable, Por tal motivo, existen diferentes recomendaciones para su evaluación. [14]

Fenotipos del asma en menores de 5 años.

Para tal evaluación de los pacientes asmáticos es importante definir el fenotipo con el cual se expresa la enfermedad, uno de los mayores impactos del estudio de la cohorte de Tucson ha sido, sin duda, la definición de distintos fenotipos de sibilantes durante los primeros años de la vida. El documento de consenso para el tratamiento del asma en pediatría puesto en marcha por todas las sociedades científicas españolas que tienen alguna relación con esta enfermedad en la infancia, basó en buena medida sus recomendaciones de tratamiento en estos fenotipos, y los resumió al principio del documento, como sigue, en base a las publicaciones de la mencionada cohorte: [10]

Sibilancias Transitorias:

- El primer episodio se inicia generalmente antes del primer año y tiende a desaparecer a los tres años. Supone entre el 40 y 60% de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante.
- No son atópicas (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos).
- Función pulmonar disminuida al nacimiento que mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten.
- Estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del PEF a los 11 años negativos.
- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

Sibilancias no atópicas:

- Comienzan antes de los 3 años de vida –generalmente antes del primero y en relación con una bronquiolitis por virus sincitial respiratorio- y siguen persistiendo hasta los 6 años. Suponen alrededor de un 20% de las sibilancias recurrentes del lactante.
- Afecta por igual a ambos sexos

- IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares atópicos.
- La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años. Existe una buena respuesta al broncodilatador. Presentan hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad.
- Suelen desaparecer a los 13 años.

Sibilancias atópicas:

- Suponen alrededor del 20% y el primer episodio suele aparecer después del año.
- Predominio en varones.
- IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe hiperreactividad bronquial.
- Suele persistir a los 13 años.

Índice predictivo para asma.

Otra de las aportaciones muy útil desde el punto de vista clínico del día a día para el neumólogo pediatra fue la descripción de un índice predictivo de asma. Aunque realizado de forma retrospectiva, es una buena aproximación al desarrollo futuro de asma en lactantes con sibilancias durante los primeros meses o años de la vida. Este índice predictivo fue usado también en el consenso para el tratamiento del asma en pediatría anteriormente citado, y se resume de la siguiente manera:

Los niños que presentan sibilancias recurrentes frecuentes por debajo de 3 años y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los tres menores indicados abajo, tendrá una probabilidad alta de padecer en el futuro un asma persistente atópica basándose en los siguientes criterios:

- Criterios mayores:
 - Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
 - Diagnóstico médico de eccema atópico.
- Criterios menores:
 - Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años).
 - Sibilancias no relacionadas con resfriados.
 - Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$

Los niños que cumplen esos criterios, al llegar a los 6-13 años, tienen un riesgo de 4,3 a 9,8 veces superior de tener asma activo que los que presentan un índice negativo. A la edad de 6 años estos criterios tienen un valor predictivo positivo del 47% (probabilidad de los niños con IPA positivo de tener asma en la edad escolar) y un valor predictivo negativo del 91% (probabilidad de que los niños con IPA negativo no tengan asma en la edad escolar).

En conclusión 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.

El diagnóstico de esta enfermedad según se recomienda en la literatura médica es básicamente clínico; sin embargo, es necesario confirmar y cuantificar el grado de obstrucción bronquial con fines de tratamiento y de seguimiento. [2,6,7]

Diagnóstico funcional

La espirometría es una prueba de mecánica pulmonar que constituye el estándar de oro en la evaluación de los pacientes con asma y con la cual se diagnostica el patrón funcional "obstructivo". Mediante la espirometría se obtiene la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espirado forzado en el

primer segundo (FEV1) y el cociente que existe entre ellos (FEV1/FVC). Cuando el cociente FEV1/FVC se encuentra por abajo del límite inferior de la normalidad se establece el diagnóstico de obstrucción y el FEV1 permite medir la magnitud de la obstrucción. [15]

En pacientes mayores de 5 años, se utiliza la medición de la función pulmonar para confirmar limitación del flujo aéreo, y particularmente la demostración de reversibilidad. El grado de reversibilidad en el FEV1 indica el diagnóstico de asma y es generalmente aceptado como un aumento en el FEV1 o FVC >12% y 200ml a partir del valor antes del broncodilatador. [16] El índice FEV1/FVC normalmente debe ser mayor que 0.75-0.80 y en niños posiblemente mayores a 0.90. Cualquier valor menor a este sugiere alguna limitación del flujo de aire.

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.

En aquellos pacientes que cursan con sintomatología sugestiva de asma, o en quienes se tiene el diagnóstico de asma y en la evaluación no existe control de la enfermedad se sugiere realizar una espirometría con broncodilatador, sin embargo, muchos pacientes presentan espirometría normal sin cambios en broncodilatador, por lo que resulta necesario realizar pruebas de reto bronquial. La prueba de reto bronquial se divide en directas e indirectas, dentro de las pruebas directas son aquellas estimuladas por metacolina, histamina, manitol, etc.; y dentro de las indirectas se encuentra la prueba de reto bronquial con ejercicio. (PRBE)

Prueba de reto bronquial con ejercicio

Esta prueba es particularmente útil en niños, o adultos jóvenes que tienen una historia muy sugestiva de asma o síntomas de obstrucción bronquial (sibilancias, tos, disnea, opresión torácica) pero que tienen estudios de mecánica pulmonar (flujometría, espirometría) normal en reposo y que no se comprueba respuesta a broncodilatador; o bien, para pacientes que presentan síntomas respiratorios únicamente al realizar ejercicio. [17] [2]

El asma inducida por ejercicio es una condición en la cual el ejercicio vigoroso condiciona estrechamiento agudo de la vía aérea en personas con asma (hiperreactividad de la vía aérea). La prueba de reto con ejercicio utiliza este mecanismo para inducir broncoconstricción y así distinguir entre asma y otras enfermedades respiratorias crónicas de la infancia.

Existen 2 hipótesis acerca del mecanismo de broncoconstricción inducida por ejercicio: [18]

- a. La pérdida de calor produce vasodilatación para rehumedecer la vía aérea, posterior al ejercicio, iniciando la broncoconstricción
- b. La pérdida de agua provoca cambios en la osmolaridad de la vía aérea que inicia la activación de células epiteliales y mastocitos provocando la liberación de mediadores inflamatorios, lo que se traduce en broncoconstricción de la vía aérea

La obstrucción de la vía aérea comúnmente inicia entre 2-4 minutos después de finalizar el ejercicio, siendo esta breve y remitiendo espontáneamente. La broncoconstricción en escolares ocurre dentro de los 6-10 min posteriores al ejercicio, recuperando completamente dentro de los 30 min posteriores. En adultos la broncoconstricción puede ocurrir después de los 10 min siguientes al ejercicio, y remitir más allá de los 60 min posteriores a la prueba, dependiendo del grado de obstrucción observado. La PRBE ha sido ampliamente utilizada en estudios epidemiológicos, sin embargo en la práctica diaria pocas veces es realizada. [19]

Oscilometría de Impulso (IOS).

La IOS es una prueba que evalúa la mecánica pulmonar, la cual es realizada al aplicar pequeños pulsos de presión (~1 cmH₂O) que son generados por una bocina que producen oscilaciones de flujo a una frecuencia determinada que se superponen al patrón natural del flujo respiratorio. Los cambios resultantes son captados por un manómetro y un neumotacógrafo permitiendo su análisis subsecuente. De esta forma se realiza la medición de impedancia (Z) y de la cual se calculan la resistencia (R) y la reactancia (X) a diferentes frecuencias.

La oscilometría de impulso ha demostrado ser útil en la evaluación de pacientes poco cooperadores en estudios dependientes de esfuerzo.[20].

La IOS ha sido ampliamente explorada, principalmente en niños y pacientes poco cooperadores y se ha visto que en pacientes con asma, se observa un aumento en las resistencias a bajas frecuencias ($R_{5\text{Hz}}$), así como un aumento en el área de reactancia (AX), incluso, se han propuesto valores de corte para considerar respuesta positiva al broncodilatador. [21]

Además de ser muy útil en pacientes poco cooperadores, es una prueba que permite “disecar” diferentes sitios anatómicos ya que permite diferenciar entre la vía aérea periférica (resistencias a bajas frecuencias), la vía aérea central (resistencias a frecuencias altas), y los componentes resistivos y reactivos del sistema respiratorio (reactancia). [21]

La IOS ha sido explorada en pacientes asmáticos en edad pediátrica mediante la PRBE, y se ha propuesto que se considere positiva cuando existe un aumento del 35% en las resistencias a 5Hz, lo cual ocurre generalmente a los 2 ó 5 minutos;[22] o un aumento de 0.035kPa/L/s a los 10 minutos en las resistencias a 5 Hz.[23, 24]

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con asma, tanto en términos de diagnóstico como de seguimiento, requieren ser evaluados mediante estudios objetivos como la espirometría. Cuando el paciente tiene síntomas pero la espirometría es normal y la prueba broncodilatadora es negativa, es necesario realizar pruebas de reto bronquial para descartar broncoespasmo inducido por ejercicio, lo cual consume tiempo y dinero. Por otro lado, es frecuente que los pacientes no cooperen en la realización de estudios dependientes del esfuerzo como la espirometría por lo que han surgido otros métodos que sólo requieren la cooperación pasiva del paciente, como la oscilometría de impulso, la cual permite realizar la evaluación, pero además, aporta más variables que podrían ser útiles en la evaluación basal funcional de los pacientes asmáticos y de aquellos con broncoespasmo inducido por ejercicio.

La información obtenida en éste estudio proveerá evidencia científica acerca de la potencial utilidad de la oscilometría de impulso en la evaluación inicial de los pacientes asmáticos, con sintomatología de obstrucción bronquial, pero que cursan con espirometría basal normal sin respuesta al broncodilatador y que presentan broncoespasmo inducido por ejercicio.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: Los resultados de la IOS se encuentran dentro normal en niños con asma mal controlada que tienen una espirometría normal y sin respuesta al broncodilatador.

Hipótesis alterna: Los resultados de la IOS muestran un aumento en la resistencia de la vía aérea periférica (R5Hz) en niños con asma mal controlada con espirometría normal y sin respuesta al broncodilatador.

OBJETIVOS

1. Describir la proporción de pacientes cuya espirometría basal era normal, sin respuesta al broncodilatador, y que la IOS basal se encontraba con resistencias aumentadas o con respuesta positiva al broncodilatador.
2. Analizar la proporción de pacientes que tuvieron una PRBE positiva y que la IOS basal mostraba aumento en las resistencias basales o fueran positivos al broncodilatador.
3. Conocer cuantos pacientes con PRBE positiva presentan también aumento en las resistencias medidas por IOS

MÉTODOS

Diseño del estudio:

Descriptivo, transversal.

Lugar del estudio.

Departamento de Fisiología Respiratoria, INER.

Descripción general del estudio

Se reclutaron niños y niñas con diagnóstico de asma que acudían al departamento de fisiología respiratoria con solicitud de espirometría con broncodilatador. Se invitó a participar a aquellos niños con síntomas respiratorios en quienes el resultado de la espirometría basal era normal y que no presentaban respuesta al broncodilatador. Se les explicó a los familiares y a los niños los objetivos del estudio y se les invitó a participar. Si estaban de acuerdo se les solicitaba que llenaran la hoja de consentimiento informado (**Anexo 1**); si reunían los criterios de selección se les daba nueva cita para la realización del estudio de la PRBE.

A los pacientes se les realizaron mediciones antropométricas (medición de la estatura en bipedestación (en centímetros), peso (en kilogramos)) y se les realizó oximetría de pulso (en porcentaje). El día de la cita se procedió a realizar la prueba de reto bronquial con ejercicio de acuerdo a las recomendaciones del laboratorio en banda sin fin y mediante la IOS y la espirometría. Las mediciones de espirometría y de la IOS fueron realizadas en el tiempo basal, y al minuto después de haber terminado el ejercicio así como a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos posteriores a la prueba.

. Criterios de inclusión

- Contar con solicitud para realizar espirometría con broncodilatador, emitida por su médico de consulta.

- Que aceptaran participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado
- Cualquier genero con edad entre 5 y 14 años
- Diagnóstico de asma realizado por un neumólogo pediatra
- Espirometría inicial basal normal sin cambios al broncodilatador.

Criterios de exclusión: Los recomendados para la prueba de reto bronquial con ejercicio

- FEV1 \leq 70% o flujo espiratorio pico (FEP) \leq 60% del esperado;
- Arritmias cardíacas o enfermedades cardiovasculares no controladas
- SpO2 \leq 90%;
- Presión arterial sistólica o diastólica por arriba de la percentil 95 para su edad
- Frecuencia cardiaca por arriba de lo esperado para su edad.

Criterios de eliminación

- Que no pudieran realizar la prueba de espirometría u oscilometría
- Que retiraran el consentimiento informado

Procedimientos realizados en el estudio.

Mediciones antropométricas

- Estatura en bipedestación: estando el niño(a) en posición de pie, se obtuvo la estatura en centímetros mediante un estadímetro de pared marca SECA modelo 206 (Seca GMBH & co; Hamburgo, Alemania). Esta medición se realizó colocando los talones juntos, pegados a la pared, así como las pantorrillas, las nalgas, las escápulas y la cabeza. La cabeza fue posicionada pidiéndole al niño que mirara hacia enfrente, manteniendo el canto externo de la órbita horizontal en relación con el meato auditivo (plano de Frankfurt).
- Peso: estando el niño con ropa ligera, se obtuvo el peso (en kilogramos) utilizando una báscula con precisión marca SECA modelo 813 (Seca GMBH & co; Hamburgo, Alemania). Este valor fue redondeado

incrementando la unidad si la medición excedía al menos 0.5 de la unidad.

- Medición de espirometría: Estando el niño sentado (silla fija y con soporte/brazos), con el tronco erguido, cabeza ligeramente elevada, se coloca una boquilla y pinza nasal, se instruye al paciente de iniciar una inhalación máxima y posteriormente se explica que haga una inhalación explosiva y sostenida sin inhalar nuevamente, se debe obtener tres maniobras con criterios aceptabilidad y repetibilidad, si es necesario con cada maniobra se debe estimular vigorosamente para obtener un buen resultado. La calibración del equipo y la realización del estudio fue de acuerdo a los estándares ATS/ERS 2005.

Pruebas de función respiratoria

- Medición de la Oscilometría de Impulso: Estando el niño sentado (silla fija y con soporte/brazos), tronco erguido, cabeza ligeramente elevada, se coloca una boquilla y pinza nasal, y se da soporte a la mejillas. Se instruye al paciente para respirar en volumen corriente a través de una boquilla con filtro. Se hace la medición de la IOS durante 30 segundos y se repite en tres ocasiones para tomar como valor final la media.
- Prueba de reto bronquial con ejercicio: Se realiza la espirometría y oscilometría de impulso basal, posteriormente se pide al paciente empezar a caminar en la banda sin fin y se va aumentando la velocidad e inclinación de la banda hasta alcanzar el 80% de su frecuencia cardíaca máxima, una vez alcanzada, el paciente continúa caminando por 1 minuto más. Posteriormente se baja la velocidad e inclinación progresivamente hasta parar la banda y se pide al paciente que realice la espirometría y oscilometría de impulso al minuto, 5, 10, 15, 20, 30 minutos posteriores.

Definiciones conceptuales

- Espirometría basal normal: índice FEV1/FVC > LIN y FVC > LIN
- Prueba positiva al broncodilatador: aumento del FEV1 o FVC de más de 200 ml o 12%
- Prueba de reto bronquial con ejercicio positiva: disminución de más de 10% en FEV1
- Oscilometría basal normal: R5 Hz, R20Hz, AX: <120% predicho
- Prueba positiva al broncodilatador: disminución de R5Hz de más de 20%
- Prueba de reto bronquial con ejercicio positiva: aumento de más de 35% en R5Hz.

Tamaño de la muestra:

De acuerdo al estudio de Hirsh D. Komarow y col: A Study of the Use of Impulse Oscillometry in the Evaluation of Children With Asthma: Analysis of Lung Parameters, Order Effect, and Utility Compared With Spirometry, quienes encontraron que la IOS podía distinguir al 77% de los pacientes con asma y al 76% sin asma y que el FEV1 no lograba diferenciar pacientes con asma vs aquellos sin asma; y con la hipótesis de que la IOS podría detectar la obstrucción en el 100% de los pacientes con asma, sintomático; asumiendo un error alfa de 0.05 (dos colas) y un poder de 0.90

$$n = 17 + 10\% \text{ pérdidas} = 19 \text{ pacientes.}$$

Análisis de datos

Los datos se expresarán en medias y desviación estándar. Las comparaciones entre los dos grupos se realizará con prueba T o con U-Mann-Withney de acuerdo a la distribución de los datos. Se utilizará el paquete estadístico STATA v10.0.

Consideraciones éticas

La medición de la IOS y la PRBE son procedimientos sencillos, breves, no invasivo y que no causa molestias para el sujeto. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se trata de un estudio con riesgo mínimo. El protocolo fue sometido para su aprobación y registro en el Comité de Ciencia y Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y fue aprobado con el número C01-13

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población, debido a la distribución normal de las variables se utilizaron medias y desviaciones estándar.

RESULTADOS

De los 30 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se eliminaron 9 pacientes, 6 debido a que los tutores retiraron el consentimiento para realizar la prueba de reto bronquial con ejercicio, y 3 por pérdida de información de los valores basales de oscilometría. Se incluyeron en el análisis a 21 pacientes, de estos, 11 (52.3%) fueron del género masculino y 10 (47.6%) del género femenino. La edad promedio fue de 8.2 años (± 2.4), talla 132 cm (± 13.6), y peso 35.6 kg (± 14.3), las características generales de los pacientes así como los valores basales de espirometría y IOS se observan en el cuadro 6. El 100% de los pacientes presentaban espirometría basal normal sin respuesta al broncodilatador. (Criterio de inclusión)

| Cuadro 6. Características generales de los pacientes. n=21; 52.3 % hombres. | | |
|--|----------|---------------------|
| | Promedio | Desviación estándar |
| Edad (años) | 8.3 | 2.4 |
| Talla (cm) | 132.5 | 13.6 |
| Peso (kg) | 35.6 | 14.4 |
| IMC | 19.6 | 4.5 |
| FEV1 (L) | 1.9 | 0.6 |
| FVC (L) | 2.2 | 0.7 |
| FEV1/FVC | 86 | 4 |
| R5Hz (kPa/L/s) | 0.71 | 0.18 |
| R20Hz (kPa/L/s) | 0.53 | 0.13 |
| X5Hz (kPa/L/s) | -0.25 | 0.07 |

En condiciones basales, encontramos que 8 (38.1%) pacientes se encontraban con aumento de las resistencias a 5Hz y 11 (52.3%) pacientes presentaron disminución de la R5Hz de más de 20% posterior a la aplicación de broncodilatador.

En el **Cuadro 7** podemos observar los resultados de la Oscilometría de Impulso (R5 Hz) y de la espirometría, en condiciones basales, así como después de la aplicación del broncodilatador. Como observamos los pacientes presentaban espirometría basal normal, y no mostraron diferencias posterior al broncodilatador.

| Cuadro 7. Valores basales y post-broncodilatador de IOS y espirometría | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------|
| | | R5Hz, kPa/L/s (media, DE) | FEV1, ml (media, DE) | FVC, ml (media, DE) |
| Maniobra basal | Valor absoluto | 0.71 (+0.18) | 1.91 (0.6) | 2.22 (0.7) |
| | Porcentaje del predicho | 113 (+22.31) | 100.3 (10.5) | 100 (12.53) |
| Maniobra post-broncodilatador | Valor absoluto | 0.56 (0.13) | 1.96 (0.6) | 2.23 (0.68) |
| | Porcentaje del predicho | 90.3 (16.9) | 103.3 (11.9) | 101.2 (12.6) |
| Diferencia entre maniobra basal y post-broncodilatador | Cambio en valores absolutos | 0.14 (0.09) | 0.05 (0.07) | 0.02 (0.06) |
| | Porcentaje de cambio | 20% (10) | 3% (5) | 3% (5) |

En el **Cuadro 8** muestran los resultados del rendimiento diagnóstico que presenta la IOS respecto a la prueba de reto bronquial con ejercicio, observamos que cuando el paciente se encuentra con resistencias elevadas en el estudio basal, se obtiene una sensibilidad 60% y especificidad de 64.2%, cuando se considera respuesta positiva al broncodilatador, la sensibilidad aumenta al 62.5%, y cuando se consideran ambas la sensibilidad aumenta al 80% pero la especificidad queda en 42%.

Ningún paciente presentó la PRBE positiva al ser evaluada con IOS y punto de corte de un aumento de 35% en las resistencias a 5 Hz, al bajar el punto de corte a más de 30% de incremento en R5Hz, encontramos 4 pacientes con PRBE positiva.

Cuadro 8. Rendimiento diagnóstico de la Oscilometría de impulso basal.

| | | Prueba de reto bronquial con ejercicio | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------|--|-----|-------|----------|---------|------|-------|-------|
| | | Pos | Neg | Total | Sensibil | Especif | AUC | VPP | VPN |
| IOS basal elevada | Si | 4 | 4 | 8 | 60% | 64.2% | 62.1 | 50% | 69.2% |
| | No | 4 | 9 | 13 | | | | | |
| | Total | 8 | 13 | 21 | | | | | |
| Respuesta positiva al BD | Si | 5 | 6 | 11 | 62.5% | 53.8% | 58.1 | 45.4% | 70% |
| | No | 3 | 7 | 10 | | | | | |
| | Total | 8 | 13 | 21 | | | | | |
| IOS elevada y Respuesta BD positiva | Si | 6 | 7 | 13 | 80% | 42% | 61.4 | 46.1% | 75% |
| | No | 2 | 6 | 8 | | | | | |
| | Total | 8 | 13 | 21 | | | | | |

DISCUSION

Este estudio muestra que la IOS permite detectar alrededor del 50% de los pacientes sintomáticos con espirometría basal normal sin cambios en el broncodilatador y que la PRBE resultará positiva, lo que nos sugiere que la IOS podría detectar cambios en la función pulmonar, no detectables por espirometría. Nuestro estudio concuerda con los resultados obtenidos por Komarow [25] y colaboradores quienes compararon un grupo de pacientes asmáticos con niños sanos, encontrando que la oscilometría de impulso tiene una mejor sensibilidad (77%) y especificidad (76%), en pacientes asmáticos comparado con la espirometría (54% de sensibilidad y especificidad de 40%).

Nosotros encontramos que ningún paciente presentó la PRBE positiva al ser evaluados con IOS, esto al establecer el incremento en las resistencias a 5Hz con un valor de corte mayor a 35%, lo cual no concuerda con lo reportado por Malmberg [23] y colaboradores quienes reportaron este valor de corte para evaluar el incremento de las resistencias a 5Hz posteriores a la PRBE. Decidimos evaluar en que punto de corte podríamos encontrar pacientes con PRBE positiva, y encontramos que al bajarlo a 20% 6 pacientes podrían haber sido detectados. Consideramos que es necesario reevaluar el punto de corte para definir que la PRBE es positiva al ser evaluados con IOS.

Otras formas en que se ha evaluado la respuesta al BD por distintos autores es con AX y R5-R20, decidimos no considerar el AX porque tiene gran variabilidad y no se encuentra bien estandarizado el valor de corte para considerar que existe un cambio; esto mismo ocurre con el cambio observado entre las R5Hz y R20Hz, que aunque otros autores han referido que existe una diferencia significativa entre ambas variables en presencia de obstrucción, no se cuenta con un valor de corte para interpretarlas, en adultos, se ha sugerido una

ecuación de referencia, pero ésta fue realizada en pacientes mayores de 40 años. [26,27,28,];

Las limitaciones del estudio es el pequeño grupo de pacientes incluidos, por lo que consideramos que debemos incrementar el tamaño de muestra y considerar también a pacientes sanos y pacientes controlados, para verificar el rendimiento diagnóstico de la IOS en condiciones basales y con la PRBE.

CONCLUSIONES

La IOS permite detectar alrededor del 50% de los pacientes que tendrán una PRBE positiva desde la evaluación basal. Sin embargo, dada la baja sensibilidad y especificidad así como VPP y VPN encontrados, consideramos que la espirometría debe seguir siendo el estándar de oro en la evaluación de los pacientes asmáticos sintomáticos.

ANEXOS.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

México D.F. a ____ de _____ de 201_.

Por medio de la presente acepto que mi hijo(a) _____ participe en el proyecto de investigación titulado **DETECCION DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR EJERCICIO MEDIANTE OSCILOMETRIA DE IMPULSO EN NIÑOS ASMÁTICOS: UN ESTUDIO COMPARATIVO**

Se me ha explicado que el objetivo de este estudio es comparar la respuesta al broncodilatador entre un estudio llamado oscilometría de impulso y la espirometría en pacientes con sospecha de asma que son sometidos a una prueba de reto bronquial con ejercicio y que cursan con una espirometría en reposo normal.

Se me ha explicado que primero una doctora o una enfermera calificada medirán, pesarán y harán la medición de la función respiratoria mediante unos estudios llamados espirometría, Oscilometría de Impulso y saturación de oxígeno. Estos estudios se realizan colocando una boquilla completamente estéril en la boca de mi hijo(a), a través de la cual mi hijo(a) respirará tranquilamente posteriormente se le pedirá a mi hijo que sople lo más fuerte posible y de forma sostenida para así obtener los flujos y volúmenes pulmonares; y además que respire tranquilamente a través del equipo de oscilometría para medir la resistencia de la vía aérea; finalmente se le pedirá que coloque su dedo índice en un aparato que emite una luz roja, la cual determinará el estado de oxigenación de mi hijo. Posteriormente se le pedirá que camine rápidamente a través de una banda sin fin por aproximadamente 6 minutos, posterior a ello se le pedirá que repita las mismas mediciones (espirometría, oscilometría de impulso y sat de oxígeno) a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos. El tiempo total requerido para estas mediciones será de aproximadamente una hora Se me ha explicado que estas mediciones son procedimientos sencillos, breves, y que no causa molestias al niño. Además, entiendo que para asegurar que este estudio cumple con las normas éticas, el protocolo ha sido revisado y registrado por el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (número de aprobación: _____).

Se me ha explicado que mi hijo(a) no obtendrá un beneficio directo de su participación en este estudio, y que el investigador principal responderá cualquier pregunta y aclarará cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relativo a la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirar del estudio a mi hijo(a) en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y que si decido hacerlo nadie se molestará conmigo o con mi hijo(a) y que esta decisión no afectará para nada la atención y cuidados que recibe en la Institución donde es atendido. El investigador principal me ha asegurado que no se identificará a mi hijo(a) por su nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y Firma del Padre, Madre o Tutor

Nombre y firma del investigador

REFERENCIAS

1. Enfermedades Respiratorias Crónicas: Asma. 2012 [cited 2012 02/08/2012]; Available from: <http://www.who.int/respiratory/asthma/es>.
2. Consenso Mexicano de Asma. *Neumol Cirug Tórax*, 2005. 64 (suppl 1): pags s11-s18 .
3. Anuarios de morbilidad, 2012. [cited 2012 01/08/2012] Available from: <http://www.dgepi.salud.gov.mx/anuario/html/anuarios.html>
4. Vargas Becerra, M. H. Epidemiología del asma. *Neumol Cirug Tórax*. Vol. 68(S2):S91-S97, 2009
5. GUIA ALERTA. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática
6. The Global Initiative for Asthma, GINA.2012. Pags:
7. Guía española para el manejo del asma, GEMA.2009. SEPAR: p. 17-30
8. Martínez Aguilar N.E., Etiopatogenia, factores de riesgo y desencadenantes de asma. *Neumol Cirug Tórax*, 2009. Vol. 68(S2):S98-S110.
9. Tulic, M.K., et al., Developmental features of air way remodeling, in *Lung Biology in Health and Disease. Childhood Asthma*, s. j. Szeffler and S. Pedersen, Editors. 2006, Taylor & Francis: New York. pags. 71-85.
10. Martinez, F., et al., Asthma and Wheezing in the first six years of life. *N. Engl J Med*, 1995. 332:pag 133-138
11. Ball, T., et al., Siblings, day-care attendans, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med.*, 2000. 343: pag. 538-543.
12. Wrighth, A., et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*, 2001. 56: pag 192-197.
13. Castro-Rodriguez, J., et al., Increase incidence of asthmalike symptoms in girls who becom overweith or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care*, 2001. 163: pag. 1344-1349
14. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger. 2009 [cited 2012 01/08/2012]; Available from: <http://www.ginasthma.org/Guidelines/guidelines-resources.html>
15. Vázquez-García, J.C. and R. Pérez-Padilla, *Manual para el uso y la interpretación de la espirometría*. primera ed2007, México, D.F.: Yoa diseño Gráfico. 76.
16. Bateman, E.D. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143–178
17. American Thoracic Society, *Guidelines for Methacoline and Exercise Challenge Testing-1999*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161: p. 309-329
18. Hallstrand, Moody, Wurfel, et al.: Inflammatory Basis of Exercise-induced Bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Vol 172. pp 679–686.
19. D. Vilozni et al., The relation between age and time to maximal bronchoconstriction following exercise in children. *Respiratory Medicine*. 2009; 103: p 1456-1460
20. Smith HJ, Reinhold P, and Goldman MD *Forced oscillation technique and impulse oscillometry*. *Eur Respir J*, 2005. 31: p. 72-105.
21. Vink G. Impulse Oscillometry: A Measure for Airway Obstruction. *Pediatric Pulmonology* 35:214–219 (2003)

22. Schulze J, Smith HJ, Fuchs J. Methacholine challenge in young children as evaluated by spirometry and impulse oscillometry. *Respiratory Medicine*. 2012. 106, 627- 634
23. Malmberg L. Pekka, Mika Mäkelä, Petri Mattila, Sari Hammarén-Malmi, and Pelkonen Anna *Exercise-Induced Changes in Respiratory Impedance in Young Wheezy Children and Nonatopic Controls*. *Pediatr Pulmonol*, 2008. **43**: p. 538-544
24. Lee JH, YW Lee, YS Shin, YH Jung, CS Hong, and Park JW, *Exercise-Induced Airway Obstruction in Young Asthmatics Measured by Impulse Oscillometry*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010. **20**: p. 575-581
25. Komarow. H. *A Study of the use of Impulose Oscillometry in the evaluation of Children with asthma*. *Pediatric Pulmonology* 47:18–26 (2012)
26. Evans. T, Rundell K. *Airway Narrowing Measured by Spirometry and Impulse Oscillometry Following Room Temperature and Cold Temperature Exercise*. *CHEST / 128 / 4 / OCTOBER, 2005*
27. Lee JH, Lee YW, *Exercise-Induced Airway Obstruction in Young Asthmatics Measured by Impulse Oscillometry*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20(7): 575-581
28. Bailly C. Crenesse D. *Evaluation of Impulse Oscillometry During Bronchial Challenge Testing in Children*. *Pediatric Pulmonology* 46:1209–1214 (2011)