



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGIA

**Gradiente de resistencia de la vía aérea e índice de aclaramiento
pulmonar en adultos con asma de acuerdo a su grado de control.**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGIA

PRESENTA
DR. JOSUE DANIEL CADEZA AGUILAR.

TUTOR Y ASESOR:
DR. JOSÉ LUIS MIGUEL REYES.

MÉXICO, DF., AGOSTO DEL DE 2016

1





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DR. JOSE LUIS MIGUEL REYES
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA
MEDICO ADSCRITO A LA CLINICA DE ASMA

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

- A Dios, por haberme permitido llegar a este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.
 - Con todo mi amor a mis padres al Dr. Rafael Cadeza Fuentes y a la Lic. Maribel Aguilar Martínez quienes han estado conmigo en todo momento, por sus consejo, valores y por la motivación constante, a quienes admiro, y por su amor.
-
- A mis hermanos con quienes he compartido todos estos años de mi vida, quienes han sido mi apoyo, de quienes he aprendido y considero mis mejores amigos.
 - Al Dr. Jose Luis Miguel Reyes, por ser mi profesor en este trabajo, por su confianza y apoyo, por su gran interés en el estudio de los pacientes con asma y por permitirme ser parte de este trabajo.
 - A la Dra. María del Carmen Cano Salas por su apoyo en este año de residencia y ayudarme a la culminación de mi trabajo.
 - A mis maestros por su tiempo compartido, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron y por impulsar el desarrollo de mi formación profesional
 - A mis amigos que gracias al equipo que formamos logramos llegar hasta el final del camino y que hasta el momento, seguimos siendo amigos: Sergio Diaz y Jesus Acosta.
 - A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias porque me dieron la oportunidad de formar parte de ellos.

¡Gracias!

ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Planteamiento del problema	6
3. Justificación	6
4. Pregunta de Investigación	7
5. Hipótesis	7
6. Objetivos	8
7. Material y métodos	
a. Diseño del estudio	8
b. Población en estudio	8
c. Metodología	9
d. Procesamiento y análisis estadístico	9
8. Definición de variables	10 - 11
9. Implicaciones éticas	12
10. Resultados	13-20
11. Discusión	21-22
12. Conclusiones	22
13. Referencias Bibliográficas	23
14. Anexos	24-28

1. INTRODUCCION

El asma es una enfermedad heterogénea, habitualmente caracterizada por inflamación bronquial crónica. Es definida por una historia de síntomas respiratorios como sibilancias, falta de aire, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo y en intensidad junto con limitación variable al flujo aéreo espiratorio. La interacción compleja de múltiples factores genéticos y ambientales es parte de la explicación de heterogeneidad de la enfermedad.¹ La prevalencia de asma en México requiere de más estudios; sin embargo estudios como el ISAAC en el que se aplicaron cuestionarios a nivel de toda la república se reportó prevalencias que fueron desde el 4.5% en Monterrey al 12.5% en Mérida considerándose un promedio de 8.2% a nivel nacional en población infantil, no hay datos en población de adultos.² En general, 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.³

La espirometría es la prueba no invasiva de función pulmonar realizada con más frecuencia y es considerada la herramienta más práctica y confiable para establecer la presencia y gravedad de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas respiratorias como el asma.⁴ Una de las características descritas en asma es que la obstrucción bronquial es reversible espontáneamente o al aplicar un broncodilatador. El constatar esta reversibilidad ayuda a confirmar el diagnóstico. Para evaluar la respuesta de reversibilidad se realiza un espirómetro sin broncodilatador y posteriormente una espirometría pos-broncodilatador. Se define como criterio de respuesta a broncodilatador una mejoría del FEV1 o de la FVC $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml, se definirá como reversibilidad completa si posterior a la prueba se normaliza el FEV1.^{1,4}

El seguimiento de los pacientes con asma se realiza con instrumentos clínicos validados como el ACT o ACQ. (3) La medición repetida del PEF y del FEV1 también forman parte de la valoración funcional de los pacientes con asma. Con base a los instrumentos clínicos señalados y el PEF ó FEV1, los pacientes con asma pueden clasificarse de acuerdo a su grado de control en uno de tres grupos: controlado, parcialmente controlado y no controlado.⁵

Aunque la mejoría clínica y espirométrica es el estándar de seguimiento en pacientes con asma; existen parámetros fisiológicos que podrían contribuir a una mejor predicción de exacerbaciones y de visitas a urgencias. Tal es el caso de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) la cual es un marcador de inflamación eosinofílica de la vía aérea.^{5,6,7} Se han propuesto puntos de corte de FENO como blancos terapéuticos para guiar la terapia con corticosteroides inhalados.⁸ Otras pruebas funcionales con potenciales implicaciones en el seguimiento de los pacientes con asma son las llamadas "pruebas de vía aérea pequeña" que incluyen al sistema de oscilometría de impulso (IOS) y a la prueba de lavado de nitrógeno (LN), entre otras. La importancia de la vía aérea pequeña (VAP) en pacientes con asma radica en que es la región donde más intenso es el proceso inflamatorio y, al mismo tiempo, es una región anatómica de difícil evaluación funcional. Además, los parámetros espirométricos poco expresan las anomalías de la VAP por lo que el seguimiento funcional de pacientes con asma no debería estar limitado, al menos teóricamente, a la espirometría.⁹

La IOS permite medir la resistencia de la vía aérea a diferente frecuencia de oscilación. Así, se ha postulado que el gradiente de resistencia entre los 5 y los 20 Hz (R5-R20 Hz), podría revelar la contribución relativa de la VAP en la resistencia total al paso del aire; mientras mayor es el gradiente, mayor la resistencia de la VAP.¹⁰

La prueba de lavado de nitrógeno con respiraciones múltiples nos permite medir qué tan simultáneo es el vaciamiento pulmonar. Es decir, permite cuantificar la heterogeneidad de la ventilación. El parámetro más utilizado es el índice de aclaramiento pulmonar (LCI), el cual se define como el volumen espirado acumulado en el punto donde la concentración del gas inerte al final de la respiración cae a 1/40va parte de la concentración original dividida sobre la capacidad funcional residual. Mientras mayor es el LCI, mayor es la heterogeneidad en el vaciamiento alveolar y mayor la anomalía en la VAP.¹¹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es una enfermedad con una prevalencia importante en nuestro país, considerada como una enfermedad obstructiva crónica, y en la cual con un adecuado tratamiento, se presenta como una enfermedad controlable y estable, sin embargo esta situación es diferente cuando el asma no es controlada. El seguimiento y evaluación de estos pacientes es fundamental para evitar progresión de la enfermedad. De acuerdo a las recomendaciones internacionales, el seguimiento de los pacientes con asma se lleva a cabo mediante cuestionarios y flujometría. En el mejor de los escenarios, se incluye una espirometría. Lo anterior permite clasificar a los pacientes con base al grado de control en uno de tres grupos: *controlado, parcialmente controlado o no controlado*. Sin embargo estas pruebas en muchas ocasiones no logran identificar tempranamente a los pacientes que tienen progresión de la enfermedad o presentan una exacerbación y que por lo tanto serían un objetivo para escalamiento del tratamiento y evitar el empeoramiento de la enfermedad. El conocimiento y la caracterización de la vía aérea pequeña en estos pacientes se prevé que nos aporte herramientas para una detección más temprana del empeoramiento de la enfermedad.

3. JUSTIFICACION

De acuerdo a las recomendaciones internacionales, el seguimiento de los pacientes con asma se lleva a cabo mediante cuestionarios y flujometría. En el mejor de los escenarios, se incluye una espirometría. Lo anterior permite clasificar a los pacientes con base al grado de control en uno de tres grupos: *controlado, parcialmente controlado o no controlado*.

El gradiente de resistencia obtenido mediante la prueba de IOS así como el LCI obtenido mediante la prueba de lavado de nitrógeno, podrían proveer información complementaria y ser potenciales blancos terapéuticos en el tratamiento de pacientes con asma independientemente del grado de control clínico-espirométrico. La información derivada de este estudio nos permitirá ampliar el conocimiento acerca de la función de la VAP en pacientes con asma y potencialmente nos permitiría proponer al gradiente R5-R20 y al LCI como parámetros fisiológicos útiles en el seguimiento de pacientes con asma e identificar nuevos métodos que puedan correlacionarse mejor con el grado de control del asma

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe asociación entre el gradiente de resistencia, el LCI y la respuesta a broncodilatador en asmáticos con distintos grados de control?

5. HIPÓTESIS

H1: El gradiente de resistencia R5-R20 así como el LCI distingue entre los grupos de control clínico-espirométrico y la disminución de ambos parámetros tras la administración del broncodilatador será significativamente mayor (15% mayor) en el grupo no controlado y parcialmente controlado, en comparación con el grupo controlado.

6. OBJETIVOS

- GENERAL

- Evaluar el comportamiento funcional de la VAP en adultos con asma de acuerdo a su grado de control

- ESPECIFICOS

- Investigar, en adultos con asma, si la magnitud de las anormalidades funcionales de la VAP se asocia con síntomas respiratorios independientemente de los hallazgos espirométricos.

Explorar la potencial asociación entre los parámetros clásicos de función respiratoria (FEV1 y FVC) con el gradiente de resistencia y el índice de aclaramiento pulmonar en adultos con asma.

- Proponer un modelo de predicción para el control de la enfermedad en el paciente asmático de acuerdo a cuestionarios de control de la enfermedad y pruebas de función respiratoria (VAP).

7. MATERIAL Y METODOS:

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, observacional y transversal que será realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

b. POBLACIÓN DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán los pacientes con diagnóstico de asma que acudan a clínica de asma.

- 1) Pacientes mayores de 18 años.
- 2) seguimiento en la consulta de clínica de asma del INER.
- 3) Patrón funcional respiratorio con obstrucción al flujo aéreo (FEV1/FVC post Broncodilatador < LIN).

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1) Exacerbación en los últimos 3 meses.
- 2) Historia de neumonía en los últimos 3 meses.
- 3) Cirugía pulmonar menor o de caja torácica reciente en los últimos 6 meses.
- 4) Antecedente de lobectomía y neumonectomía.
- 5) Comorbilidad respiratoria: cáncer, enfermedades neuromusculares, neumotórax, neumopatía intersticial
- 6) Retiro del Consentimiento informado por parte del paciente.
- 7) Incumplimiento del seguimiento médico.
- 8) Participación en otro proyecto de investigación.

c. METODOLOGIA

Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, observacional y transversal que será realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

La población del estudio se seleccionara de los pacientes adultos mayores de 18 años que acudan a la clínica de asma con diagnóstico de asma .Se solicitará la participación al estudio. Se explicará el objetivo del estudio y se obtendrá la firma del consentimiento informado, serán excluidos aquellos pacientes con:1) Exacerbación en los últimos 3 meses.2) Historia de neumonía en los últimos 3 meses.3) Cirugía pulmonar menor o de caja torácica reciente en los últimos 6 meses. 4) Antecedente de lobectomía y neumonectomía.5) Comorbilidad respiratoria: cáncer, enfermedades neuromusculares, neumotórax, neumopatía intersticial.

Se aplicará un cuestionario de Asthma Control Questionnaire (ACQ-7", así como el "Asthma Control Test" (ACT, para documentar comportamiento clínico y sospecha diagnóstica.

Se vertirá en una hoja de trabajo los datos sociodemográficos de los participantes y los datos obtenidos en los cuestionarios de control. Cumpliendo este aspecto se citaran a los pacientes pruebas de función pulmonar con una prueba de oscilometría de impulso y una prueba de lavado de nitrógeno con respiraciones múltiples.

En caso de presentarse eventos adversos al tratamiento, exacerbaciones, previos al estudio se documentara en la hoja de recolección. Todas estas variables serán recolectadas en una base de datos realizada en Excel hasta su análisis estadístico.

d. PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS ESTADISTICO

las variables se describirán de acuerdo a su naturaleza y distribución. Las continuas se expresarán como medias y desviación estándar para las que tengan distribución normal, como medianas e intervalos intercuartil para las de distribución no normal. Las variables categóricas se describirán como frecuencias y porcentajes.

Para la comparación de los variables obtenidos para la prueba de hipótesis se utilizará prueba t de student para muestras relacionadas si la distribución es normal y, en caso de distribución no normal se utilizará prueba U de Mann-Whitney.

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
VARIABLES DEL PACIENTE	Edad	Años transcurridos desde el nacimiento a la fecha del estudio	Númerica discreta	Años cumplidos
	Sexo	Sexo del individuo	Nominal dicotómica	0)Femenino 1) Masculino
	Otras enfermedades.	Padecimientos concomitantes con asma	Nominal	1=Dermatitis, 2=Rinitis, 3=Alergias, 4=apnea del sueño, 5=Ansiedad, 6=ERGE, 7=depresión
EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD	Cuestionario ACT	Cuestionario de control de síntomas.	Cualitativo Nominal	1,2,3,4 y 5.
	Cuestionario ACQ-7	Cuestionario de control de sintomas	Nominal Dicotomica.	1=si 2=no.
	Tiempo de los síntomas respiratorios	Síntomas de 4 Semanas transcurridas desde del estudio.	Númerica Dicotomica	1=si 2=no

FARMACOS

Fármacos: utilizado para el control de la ASMA	Tratamiento actual para el asma (1:Salbutamol, 2:Miflonide, 3:Innovair, 4:Bromuro de ipatropio, 5:Seretide, 6:Numark, 7:Alvesco, 8:Ventolin, 9:Rinelon, 10:Montelukast, 11:Sterimar, 12:Budesonida, 13:Simbicort, 14:Combivent, 15:Spiriva)	Nominal	1-15
--	--	---------	------

FEV1/FVC	Proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Valorar si existe una obstrucción, y en condiciones normales ha de ser mayor del 80%.	Cuantitativa discreta	Porcentaje
FEV1	Volumen espirado en el primer segundo.	Cuantitativa discreta	Litros
FVC	Capacidad vital forzada.	Cuantitativa discreta	Litros
LCI	índice de aclaramiento pulmonar	Cuantitativa discreta.	Porcentaje
IOS	Oscilometría de impulse	Cuantitativa discreta	Resistencia-Reactancia.

9. IMPLICACIONES ÉTICAS

Este es un estudio descriptivo, se realizó una entrevista a los pacientes. No se aplicó ningún procedimiento terapéutico ni quirúrgico, sólo se realizó estudios de función pulmonar. El estudio permitió conocer la caracterización de la vía aérea pequeña en pacientes con Asma, así como identificar factores asociados a mal pronóstico y progresión temprana de la enfermedad, lo que pudiera contribuir en el desarrollo de esquemas terapéuticos mejorados para el manejo de esta patología. A todos los pacientes se les informó de las implicaciones del estudio, se les pidió por escrito su aceptación para participar, el estudio fue sometido a consideración del comité de ética y ciencia del Instituto.

10. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total 35 pacientes con diagnóstico de asma bronquial en seguimiento por clínica de asma en el periodo de mayo del 2015 y agosto del 2016; 2 pacientes no se analizaron en las pruebas función respiratoria por no contar con PFR completas, por lo que este trabajo incluye a 33 pacientes. La mayoría de estos pacientes fueron mujeres (n= 18, 54%). **Cuadro 1.**

Respecto a las características basales de los pacientes la media de edad al ingreso fue de 47 años con una DE. (± 16). Estos presentaron una media de tiempo del diagnóstico de 10.2 años DE (± 10). En la evaluación de acuerdo a GINA del asma bronquial el 37% se consideraron pacientes controlados, 46% parcialmente controlado y 17 % no controlado (**grafico 1**). En la evaluación del cuestionario ACT la media de puntaje es de 20 con DE (± 3.5) con 18 pacientes con puntaje >19 puntos y 15 pacientes con puntaje < 19 puntos considerándose no controlados los pacientes con 19 puntos o menos (grafico 2). En relación al tiempo tratamiento la mediana de tratamiento para asma era de 12 meses de (2-72) , con una mediana de crisis en el año previo de 1 (0-4), se reportó una mediana de visita a urgencias 0 (2-0) y una mediana de visita a consultas por asma no programada de 0 (0-5). **Cuadro 1.**

De los pacientes estudiados 16 pacientes (48%) fueron considerados obstructivos <LIN y 17 pacientes (52%) sin criterios de obstrucción; con una media de FEV1/FVC pre broncodilatador 70% (± 11) ,con un FEV1 pre-broncodilatador media de 2.38L ($\pm .91$). La media de la relación FEV1/FVC 74% (± 9.0) post broncodilatador (Gráfico 3) ,con una media de FEV1 post broncodilatador de 2.61L ($\pm .88$) con una diferencia significativa al evaluar la $P = 0.0000$ (**Gráfico 3**), considerándose a 11 pacientes con respuesta positiva a broncodilatador. En el estudio de oscilometría la media de R5Hz .50 ($\pm .17$) pre-broncodilatador en comparación con una media en R5Hz post broncodilatador .39 ($\pm .12$) con diferencia significativa con una $p = 0.0001$ (**Cuadro 2, Grafico 5**), y R20 Hz pre broncodilatador con una media de .35 ($\pm .09$) y con una media de R20 Hz post broncodilatador de .29 ($\pm .07$) con diferencia significativa $p = 0.0001$ (**Cuadro 2, Grafico 6**). La diferencia de R5-R20 Hz PreBD la media de .14 ($\pm .09$) y la comparación de la media de R5-R20 PosBD .09 ($\pm .06$) con una $p = 0.0023$ con diferencia significativa. (**Cuadro 2 y diagrama 7**). En relación a índice de aclaramiento pulmonar los pacientes presentaban una media de LCI pre-broncodilatador de 7.66 (± 1.08) y una media de LCI post broncodilatador 7.56 ($\pm .92$) con una $p = 0.2866$ sin diferencia significativa (**Cuadro 2 y diagrama 8**).

Al análisis de las pruebas respiratorias de VAP en pacientes controlados y parcialmente controlados por escala GINA, se encontró diferencia significativa en las pruebas de R5Hz tanto en pacientes controlados como en pacientes no controlados, y en R5-R20 Hz solo encontró diferencia significativa en pacientes no controlados. En las demás pruebas de VAP no se encontraron diferencias significativas ni clínicamente importantes. **Cuadro 3.**

En el análisis de asociaciones entre el control del asma y diversos parámetros de función pulmonar, incluyendo marcadores de vía aérea pequeña no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas mediante el coeficiente de correlación de Spearman entre las variables de estudio, tomando en cuenta el cuestionario ACT como indicador de control (≥ 19 puntos) (**Cuadro 4**). En el análisis de regresión se identificó un modelo para predecir control por ACT constituido por control por escala de GINA, oscilometría de impulso (R5Hz-R20Hz), años de diagnóstico de asma y número de comorbilidades $r^2 P < 0.01$. **Cuadro 5**.

Características basales. Paciente	n=35 pacientes.	Valores
Mujer (%)		18 (54 %)
Hombre (%)		15 (46 %)
Edad años (med+- DE)		47 (± 16)
Años de dx		10.2 (± 10)
Numero de comorbilidades (mediana, min-max)		1 (0-5)
Controlado (%)		37%
Parcialmente controlado (%)		46%
No controlado		17%
FEV1/FVC prebd% (med DE)		70 (± 11)
FEV1 preBD (L)		2.3 ($\pm .91$)
FEV1 preBD(%)		86 (± 23)
FVC preBD(L)		3.3 (± 1.0)
FVC preBD(%)		101 (± 23)
Obstruidos (LIN) (%)		16 (48%)
No obstruidos LIN (%)		17 (52%)
R5Hz preBD		.50 ($\pm .17$)
R20Hz preBD		.34 ($\pm .09$)
R5-R20 preBD		.12 (.03-.63)
LCI preBD		7.7 (± 1.1)
ACT total		20 (± 3.5)
Tiempo de tx		12 (2-72)
Núm. de crisis en el último año		1 (0-4)
Visitas a urgencias		0 (0-2)
Consultas no programadas		0 (0-5)

Cuadro 1. Características generales de los pacientes en el momento de reclutamiento.

Variables	pre	post	p	Diferencia significativa
Fev1(L)	2.38 ($\pm .91$)	2.61 ($\pm .88$)	0.0000	P<0.01
Fev1(%)	86.7(± 26.7)	95.3(± 21.2)	0.0000	P<0.01
R5Hz	.50 ($\pm .15$)	.39 ($\pm .12$)	0.0001	P<0.01
R20Hz	.35 ($\pm .09$)	.29 ($\pm .07$)	0.0001	P<0.01
R5Hz-R20Hz	.14 ($\pm .09$)	.09 ($\pm .06$)	0.0023	P<0.01
LCI	7.66 (± 1.08)	7.56 ($\pm .92$)	0.2866	NS

Cuadro 2. Cambios en distintas pruebas de función respiratoria pre-post broncodilatador.

Variabes	pre	post	p	Diferencia significativa
(1) LCI	7.65 (\pm .96)	7.52 (\pm .78)	0.4259	NS
(2) LCI	7.67(\pm 1.6)	7.59(\pm 1.02)	0.4945	NS
(1) R5Hz	.56 (\pm .16)	.42 (\pm .09)	0.0207	P<0.05
(2) R5Hz	.46 (\pm .14)	.38 (\pm .13)	0.0008	P<0.01
(1) R5Hz-R20Hz	.17 (\pm .09)	.10 (\pm .05)	0.1010	NS
(2) R5Hz-R20Hz	.13 (\pm .09)	.09 (\pm .07)	0.0035	P<0.01

Cuadro 3. Cambios en pruebas de función respiratoria de acuerdo a control (Paciente controlado corresponde a escala GINA ⁽¹⁾, Paciente no controlado corresponde a escala Gina de pacientes parcialmente controlados y no controlados ⁽²⁾).

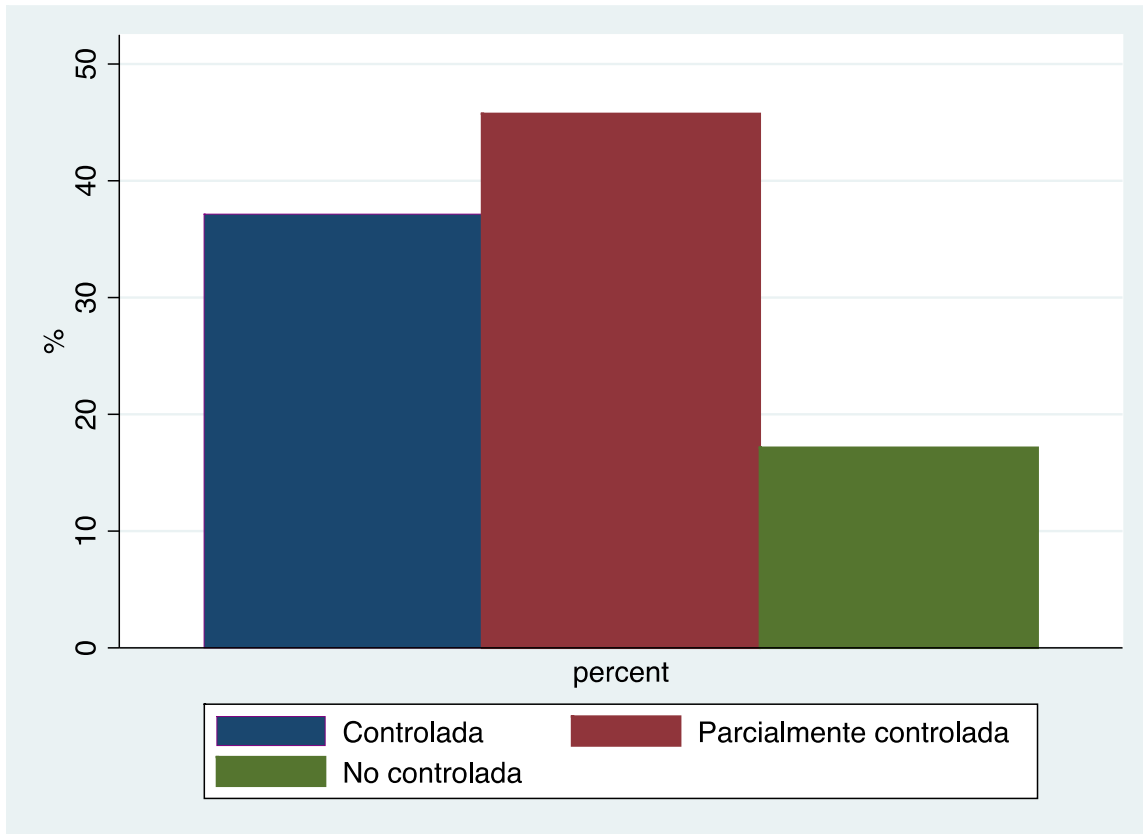
Variabes	r _s	p	Diferencia significativa
Núm. de crisis de asma	0.24	0.1630	NS
Núm. de visitas a urgencias	-0.19	0.2536	NS
FEV1 PreBD.	0.14	0.4065	NS
FEV1 PosBD.	0.59	0.1989	NS
FVC PreBD	0.12	0.4785	NS
FVC PosBD	0.19	0.2671	NS
R5Hz PreBD	0.03	0.8436	NS
R5Hz PosBD	0.04	0.8329	NS
R20Hz PreBD	-0.03	0.8583	NS
R20Hz PosBD	-0.07	0.7324	NS
R5Hz-R20Hz PreBD	0.06	0.7239	NS
R5Hz-R20Hz PosBD	0.02	0.9129	NS
LCI PreBD	-0.0032	0.9856	NS
LCI PosBD	0.2064	0.3015	NS

Cuadro 4. Análisis de asociación estadística comparando variables con el control medido por cuestionario ACT

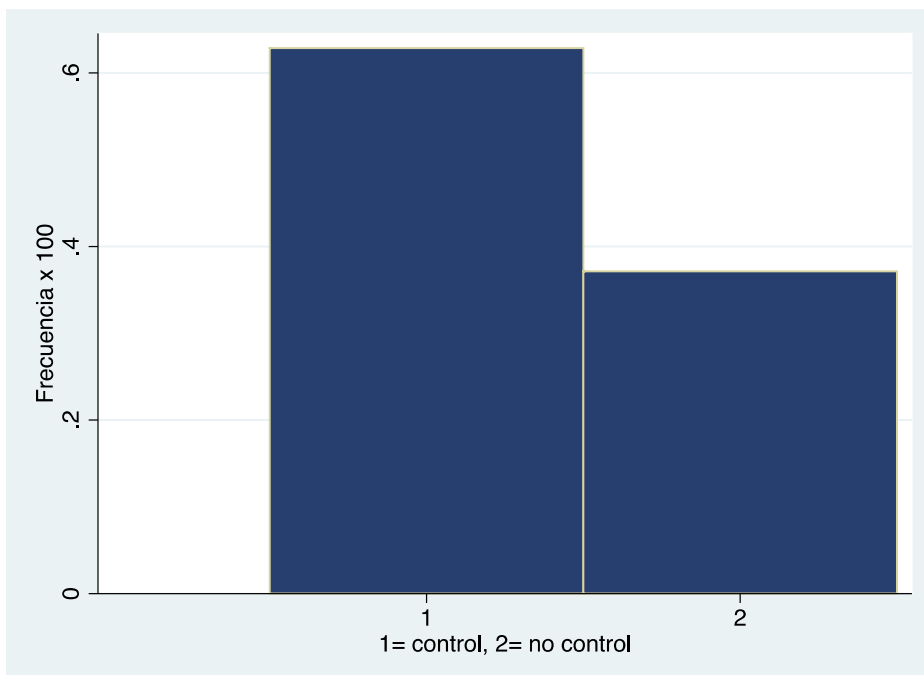
Variabes	Coef.	IC 95%	p
Oscilometría R5-R20 Hz	-9.86	-26.01-6.2	0.218
Núm. de comorbilidades	-0.35	-1.16-.46	0.377
Años de diagnóstico de asma.	-0.14	-.28-0.00	0.044
Control por GINA	5.62	3.35-7.89	0.000
Cons	20.22	17.72-22.72	0.000

Cuadro 5. Modelo para predecir control por ACT (análisis de regresión estadística comparando variables con el control medido escala ACT).

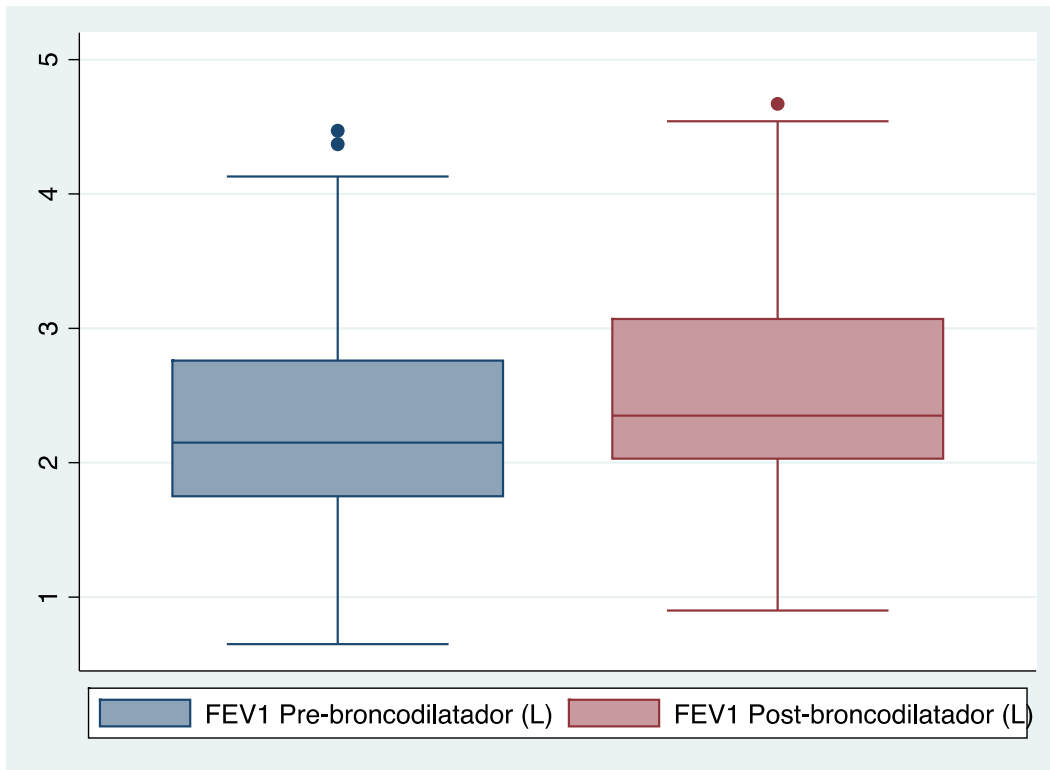
Grafica 1. Porcentajes de acuerdo a grado de control en asma por GINA.



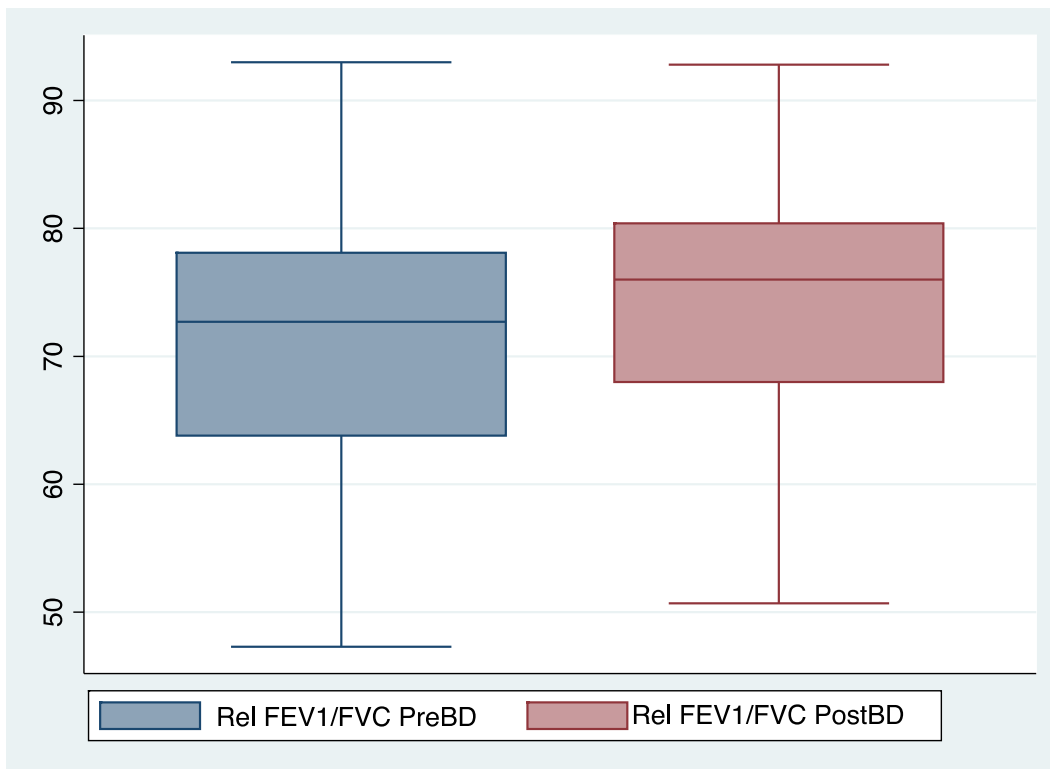
Grafica 2. Frecuencia de acuerdo a grado de control en asma por cuestionario ACT.



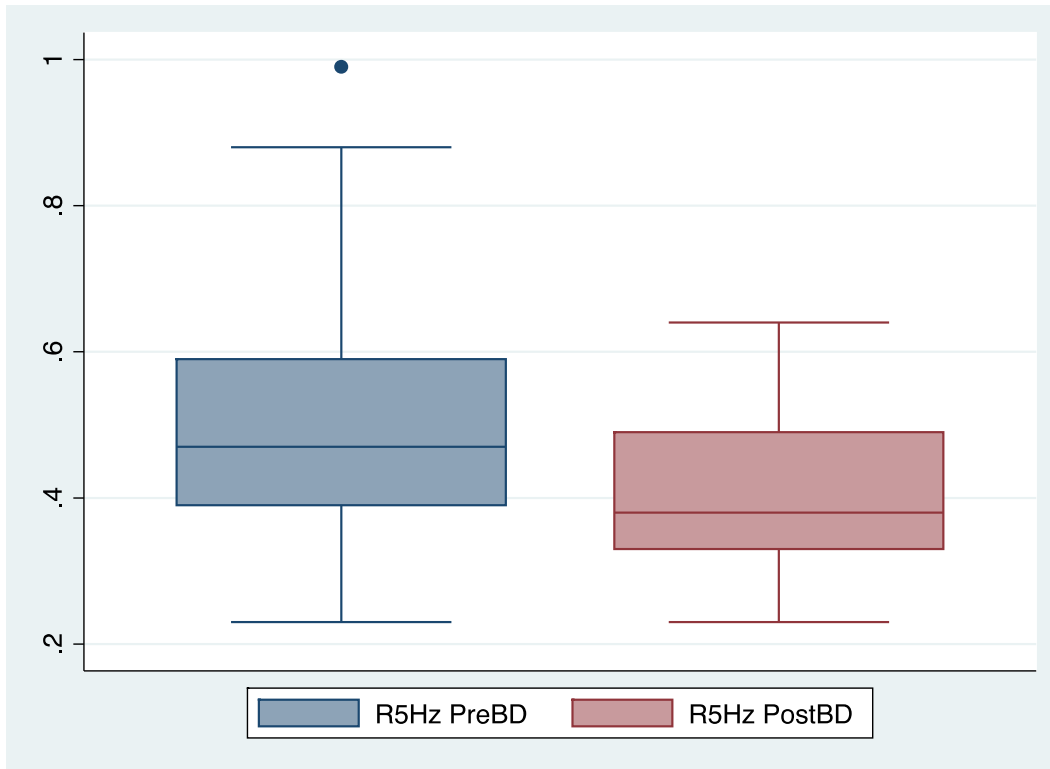
Grafica 3. Diagrama de cajas y bigotes de FEV1 pre BD y pos BD.



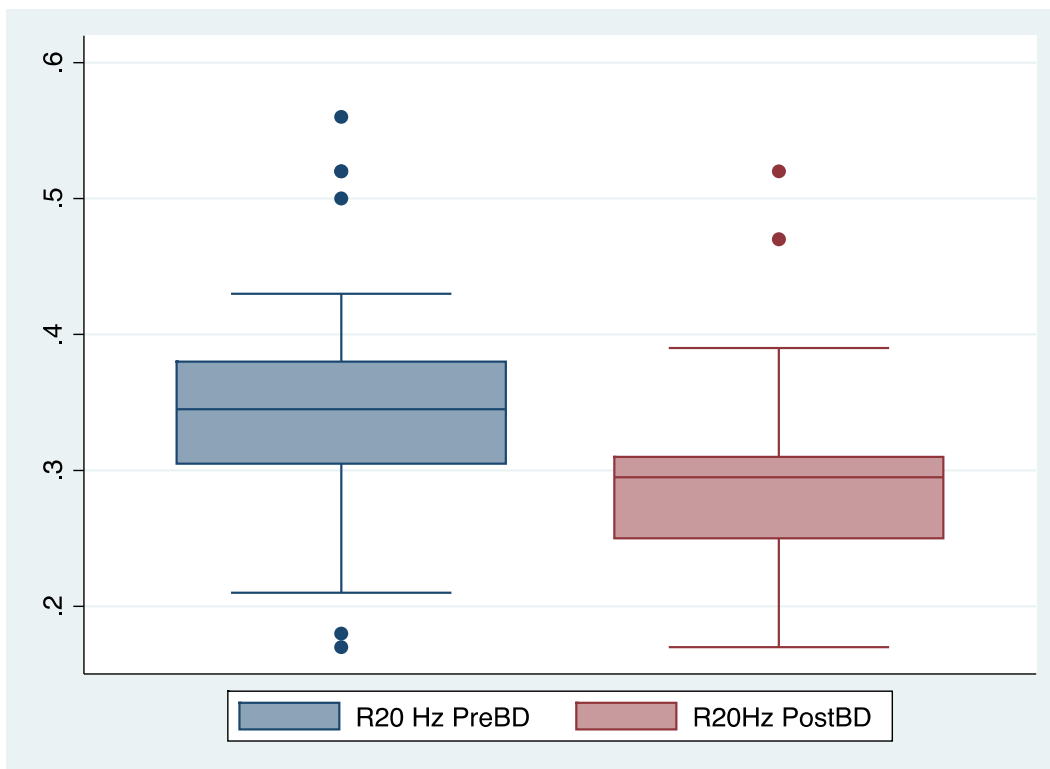
Grafica 4. Diagrama de cajas y bigotes de la Rel. FEV1/FVC en pre BD y pos BD.



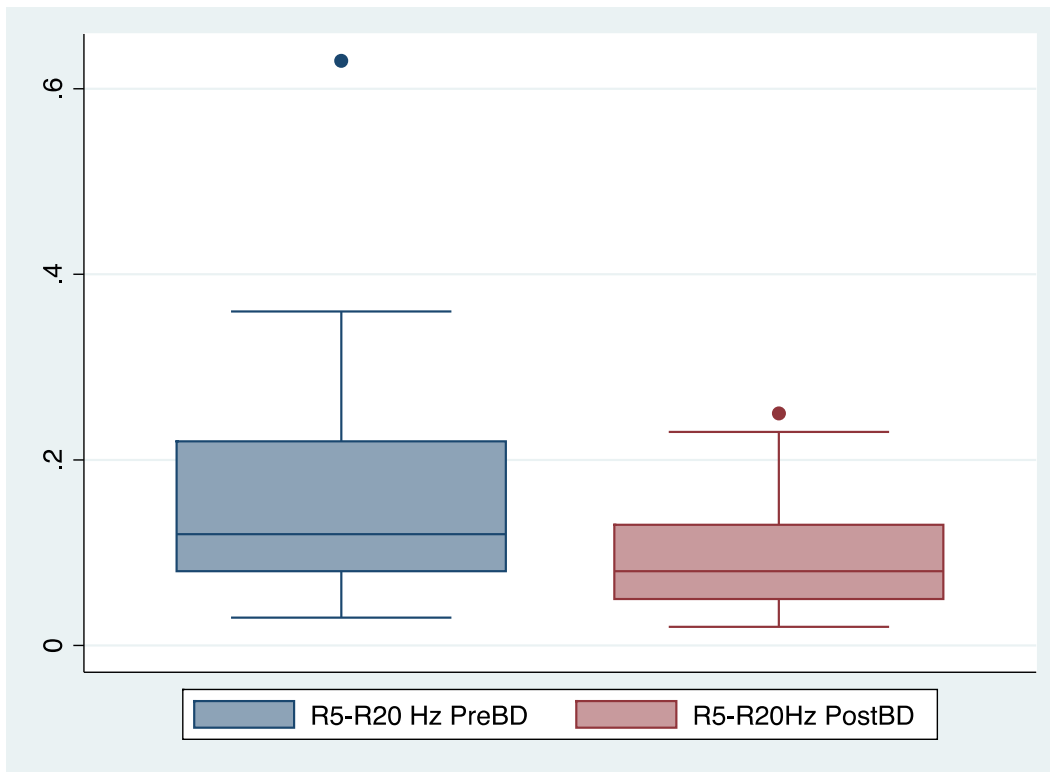
Grafica 5. Diagrama de cajas y bigotes de R5Hz pre BD y pos BD.



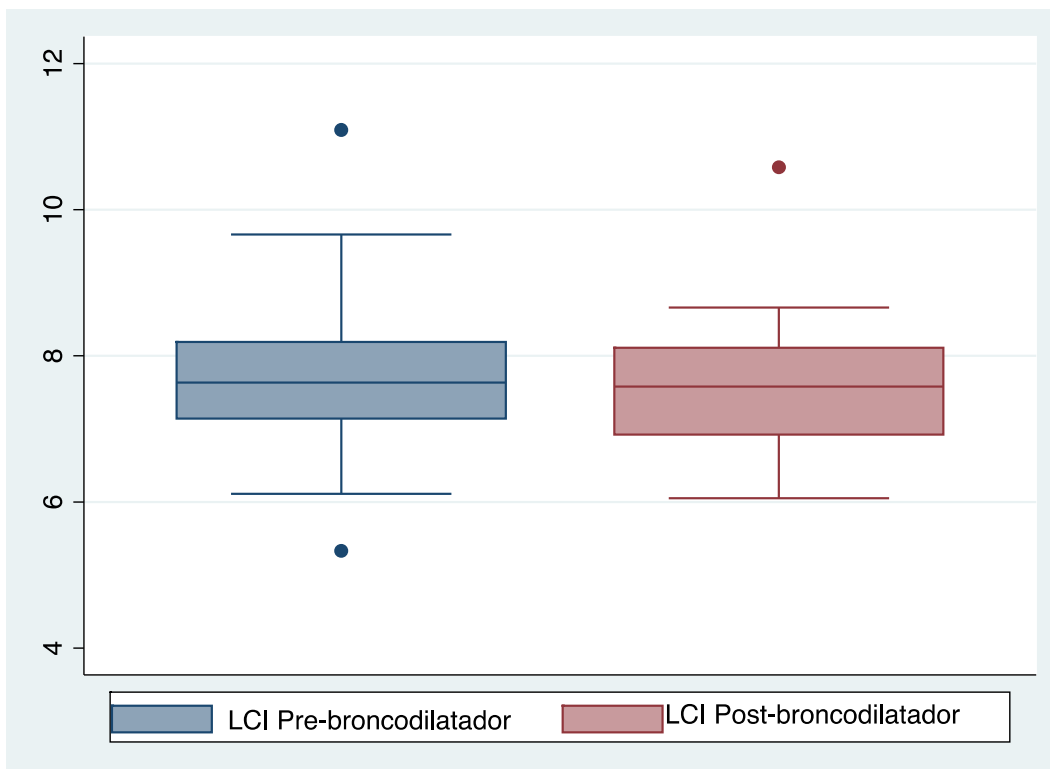
Grafica 6. Diagrama de cajas y bigotes de R20Hz pre BD y pos BD.



Grafica 7. Diagrama de cajas y bigotes de R5-R20Hz pre BD y pos BD.



Grafica 8. Diagrama de cajas y bigotes de LCI pre BD y pos BD.



11. DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró que las variables clásicas utilizadas en el asma bronquial para el control y seguimiento pueden no reflejar el verdadero comportamiento de la enfermedad, al comparar las escalas de control de GINA y ACT encontramos que existen diferencias al momento de catalogar el control de los pacientes encontrando en GINA un total de pacientes controlados de 37% y de pacientes no controlados de 63% , en comparación a ACT que cataloga el 55 % como pacientes controlados y solo el 45% como pacientes no controlados.

Se analizaron en el estudio a pacientes en control en la clínica del asma del cual se consideró una relación en cuanto a genero hombres y mujeres de 0.9:1 (n mujeres= 18, 54% y hombres n=15 46%). Respecto a las características basales de los pacientes la media de edad al ingreso fue de 47 años para el estudio con una DE. (± 16) con una edad superior al reclutamiento inicial de los estudios de asma, esto consideramos que influyo en la mayor proporción de pacientes no controlados, a este aspecto también se debe de considerar que la media de tiempo de diagnóstico de 10.2 años DE (± 10) puede reflejar una progresión de la enfermedad (remodelación de la vía aérea). Es interesante la distribución del estudio con referencia a la proporción de pacientes no controlados por cuestionarios de control ya que el comportamiento esperado en la variables de crisis, consultas y visitas a urgencias se esperaba importante; sin embargo los resultados indican un comportamiento estable de la enfermedad ,con mediana de crisis en el año previo de 1 (0-4), mediana de visita a urgencias 0 (2-0) y una mediana de visita a consultas por asma no programada de 0 (0-5), en cuanto a la mediana de tratamiento para asma se reportó de 12 meses de (2-72) considerándose el seguimiento del tratamiento establecido por parte del paciente que acude a consulta, sin embargo no se analizó el apego del tratamiento ni la técnica inhalatoria que en el aspecto del control del asma es de importancia.

Los pacientes estudiados 16 pacientes (48%) fueron considerados obstructivos $< \text{LIN}$ y 17 pacientes (52%) considerándose a 11 pacientes con respuesta positiva a broncodilatador por espirometria, este aspecto nos permite considerar que el comportamiento del asma en los pacientes no siempre es homogéneo y que la espirometria se debe de complementar con otros estudios de función respiratoria (estudios VAP) y cuestionarios clínicos de control de asma. Los estudios de VAP como la oscilometría y el lavado de nitrógeno son pruebas que nos permiten caracterizar la vía aérea periférica (VAP) sin embargo su utilidad en asma no está del todo justificada. En nuestro estudio el estudio el lavado de nitrógeno (LCI), con una media pre-broncodilatador de. 7.66 (± 1.08) y una media de LCI pos broncodilatador 7.56 ($\pm .92$) con una P= 0.2866 sin diferencia significativa y al comparar el asma de acuerdo a grados de control no se encontró diferencia significativa, aunque antes de descartar su utilidad se debería de realizar más estudios ya que por la muestra de población no se puede descartar su potencial utilidad. La oscilometría en nuestro estudio nos dio resultados al comparar la respuesta a broncodilatador con media de R5Hz .50 ($\pm .17$) pre-broncodilatador en comparación con una media en R5Hz pos broncodilatador .39 ($\pm .12$) con diferencia significativa con una P: 0.0001 (, y R20 Hz pre broncodilatador con una media

de $.35 (\pm .09)$ y con una media de R20 Hz pos broncodilatador de $.29 (\pm .07)$ con diferencia significativa $P= 0.0001$. La diferencia de R5-R20 Hz PreBD la media de $.14 (\pm .09)$ y la comparación de la media de R5-R20 Pos BD $.09 (\pm .06)$ con una $P=0.0023$ con diferencia significativa, esto nos permite proponer a la oscilometría como un estudio de diagnóstico, en el paciente asmático que no pueda realizar un maniobra a capacidad vital forzada. Sin embargo estos estudios VAP (oscilometría y Lavado de nitrógeno) no demostraron utilidad (como estudios únicos) en la identificación del control de la enfermedad al comparar el grado de control por ACT y realizar un análisis de asociación, por lo que con nuestros datos no recomendamos como pruebas únicas de rutina a la oscilometría y al lavado de nitrógeno para pacientes asmáticos. Sin embargo al realizar el análisis de regresión estadística se encontró que los factores que predicen con mayor exactitud el control de asma medido por ACT son la oscilometría medición de R5-R20, el antecedente de comorbilidades, los años de diagnóstico y el control de la enfermedad según escala GINA con un diferencia significativa de $P < 0.01$. Este aspecto nos permite proponer un modelo de predicción de control en el paciente asmático con las combinación de herramientas clínicas (cuestionarios de control y anamnesis) y pruebas de VAP (oscilometría) que nos permita tener un detección más sensible del control en el paciente asmático que acude a control en nuestra consulta.

12. CONCLUSIONES:

Los resultados de este estudio nos permiten sugerir que la caracterización de los pacientes asmáticos con espirómetros y los cuestionarios de control de síntomas, infravaloran el control de la enfermedad. El estudio de la vía aérea pequeña como la oscilometría es una herramienta útil en el seguimiento del paciente asmático combinado con cuestionarios de control y una correcta anamnesis. Este aspecto nos permite proponer un modelo de predicción de control en el paciente asmático que nos permite obtener información para detectar de manera más temprana el descontrol de la enfermedad y seleccionar una adecuación del tratamiento de manera más temprana.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention – Update 2015. www.ginasthma.com.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-35.
3. Eagan TM, Brøgger JC, Eide GE, Bakke PS. The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 603-12.
4. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003;58:322–327.
5. V. Plaza et al. Gema guía española de manejo de asma. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 7):2-35.
6. BTS 2007. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. 2007. <http://www.sign.ac.uk/guidelines>. *Thorax*. 2008; 63(Suppl 4): iv1-121.
7. Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, et al. Fracción exhalada de óxido nítrico para el tratamiento del asma en adultos: una revisión sistemática. *Eur Respir J* 2016; 47: 751–768.
8. Zhi Guo, Ying Wang, Guohong Xing, Xin Wang. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of Asthma* 2016; DOI: 10.3109/02770903.2015.1101132.
9. *S. heili frades et al.* técnicas de función respiratoria en el estudio de la pequeña vía aérea. un modelo de fractal. *rev patol respir* 2005; 8(2): 169-175.
10. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon* 2005; 31: 72-105.
11. Robinson ,Goldman,Gustafsson Inert Gas Washout: Theoretical Background and Clinical Utility in Respiratory Disease. *Respiration* 2009;78:339–355 .

14. ANEXOS



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

México D.F. a ____ de _____ de 2015.

Por medio de la presente acepta usted _____ participar en el proyecto de investigación titulado **Gradiente de resistencia de la vía aérea e índice de aclaramiento pulmonar en adultos con asma de acuerdo a su grado de control.**

Se me ha explicado que el objetivo principal de este estudio es conocer el comportamiento funcional de la vía aérea pequeña en personas con asma y relacionarlo con su grado de control por síntomas mediante pruebas conocidas como espirometría, oscilometría de impulso y lavado de nitrógeno.

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 lavado de nitrógeno. Estos estudios se realizan colocando una boquilla completamente estéril en la boca, a través de la cual respirara tranquilamente posteriormente se le pedirá 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; se le pedirá además, finalmente, se le solicitará que respire tranquilamente a través de una boquilla oxígeno al 100% para medir el índice de aclaramiento pulmonar. El tiempo total requerido para estas mediciones será de aproximadamente una hora y se me ha solicitado que estas mediciones se realicen una sola vez en cualquiera de las visitas regulares a la clínica de asma. Se me ha explicado que estas mediciones son procedimientos sencillos, breves, y que no causan molestias. 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 no obtendré 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 retirarme del estudio en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y que si decido hacerlo nadie se molestará conmigo y que esta decisión no afectará para nada la atención y cuidados que recibo en la Institución donde es atendido. El investigador principal me ha asegurado que no se me identificará por mi nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Alguna duda respecto a su participación con el proyecto, tiene usted el derecho de contactar al Dr. José Luis Miguel Reyes. Médico adscrito a clínica de Asma. Tel de contacto. 5514769683.

Nombre y Firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Nombre y Firma del testigo 1

Nombre y Firma del testigo 2

CUESTIONARIO

Expediente/Núm de registro: _____		Fecha: _____ D M A	
_____ _____			
Apellido Paterno		Apellido Materno	Nombre/s
Fecha de nacimiento: _____ Día Mes Año		Edad: _____	Lugar de nacimiento: _____
Delegación o Municipio		Ciudad	C.P.
Fecha de diagnóstico de asma: _____		Otras enfermedades alérgicas (Dermatitis, rinitis, alergia alimentaria, apnea del sueño, ERGE, ansiedad, depresión): _____	
Tratamiento actual para el asma (Indique nombre y dosis):		En los últimos 15 días ha hecho uso del Medicamento? Si No	
Tiempo con este tratamiento: _____			
Número de crisis de asma en el último año:		Número de visitas a urgencias en el último año por asma:	
Número de consultas no programadas por asma en el último año:		Fecha de la última crisis: _____	
Síntomas en las últimas 4 semanas:		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Síntomas de asma diurnos más de dos veces/semana		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Algún despertar nocturno debido al asma?		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Necesidad de uso de medicamento de rescate más de dos veces/semana?		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Alguna limitación de la actividad debida al asma?		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Asma controlada <input type="checkbox"/>	Asma parcialmente controlada <input type="checkbox"/>	Asma no controlada <input type="checkbox"/>	

CUESTIONARIO SOBRE EL CONTROL DEL ASMA (ACQ-7)

El ACQ-7 consta de 7 variables, las primeras seis son respondidas por el paciente y las últimas dos evalúan función pulmonar mediante FEV1 o FEM, como se muestra a continuación:

Sírvase responder a las preguntas 1-6

Marque con un círculo el número de la respuesta que mejor describa como se ha sentido usted durante los últimos días.

1. Como promedio, ¿con que frecuencia le **ha despertado** por la noche **el asma** Durante los últimos 7 días?

0 Nunca
1 Casi nunca
2 Unas cuantas veces
3 Varias veces
4 Muchas veces
5 Muchísimas veces
6 Incapaz de dormir por el asma

2. Como promedio, ¿Qué tan graves han **sido sus síntomas del asma cuando se Despertaba** por la mañana durante los últimos 7 días?

0 Ningún síntoma
1 Síntomas muy leves
2 Síntomas leves
3 Síntomas moderados
4 Síntomas un tanto graves
5 Síntomas graves
6 Síntomas muy graves

3. En general, ¿qué tanto lo **ha limitado** el asma **en sus actividades** durante los Últimos 7 días?

0 Nada
1 Casi nada
2 Un poco
3 Regular
4 Mucho
5 Muchísimo
6 Totalmente

4. En general, ¿qué tanta **falta de aire** ha Sentido a causa del asma durante los últimos 7 días?

0 Nada
1 Casi nada
2 Un poco
3 Regular
4 Bastante
5 Mucha
6 Muchísima

5. En general, ¿ qué tanto tiempo le ha **Silbado o chiflado** el pecho durante los últimos 7 días?

- 0 Nada
- 1 Casi nunca
- 2 Poco tiempo
- 3 Parte del tiempo
- 4 Gran parte del tiempo
- 5 Casi siempre
- 6 Siempre.

6.- Durante los últimos 7 días, como promedio ¿Cuántos **disparos o inhalaciones del bronco dilatador** De efecto inmediato (p.ej. ventolin o Bricanyl) se ha aplicado usted cada día? (Si no sabe muy bien cómo contestar esta pregunta, por favor pida ayuda)

- 0 Ninguno
- 1 1-2 disparos/inhalaciones la mayoría de los días.
- 2 3-4 disparos/inhalaciones la mayoría de los días.
- 3 5-8 disparos/inhalaciones la mayoría de los días.
- 4 9-12 disparos/inhalaciones la mayoría de los días.
- 5 13-16 disparos/inhalaciones la mayoría de los días.
- 6 Más de 16 inhalaciones la mayoría de los días.

7.- La siguiente información debe ser llenada por un miembro del personal clínico

(Escriba las cifras reales sobre la línea de puntos y marque el % de VEF 1 predicho en la próxima columna).

VEF 1 pre-bronco dilatador.....
VEF 1 Predicho
% de VEF 1 predicho.....

- 0 > 95% predicho
- 1 95-90%
- 2 89-80%
- 3 79-70
- 4 69-60%
- 5 59-50%
- 6 < 50% predicho

CUESTIONARIO ACT

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quiere en el trabajo, en la escuela o en la casa?

Nunca	1	La mayoría del tiempo	2	Ningún tiempo	3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5
-------	---	-----------------------	---	---------------	---	--------------------	---	-------	---

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado a respirar?

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

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración silbante o un silbo en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo ha despertado durante la noche o más temprano de lo usual por la mañana?

4 o más veces por semana	1	2 ó 3 veces por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5
--------------------------	---	------------------------	---	--------------------	---	-----------------	---	-------	---

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se usó su inhalador de rescate o medicamento de rescate (como albuterol)?

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

5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

Muy controlada en absoluto	1	Muy controlada	2	Ningún controlada	3	No controlada	4	Completamente controlada	5
----------------------------	---	----------------	---	-------------------	---	---------------	---	--------------------------	---

Responde a una escala de 1 a 5 (1=absolutamente controlada; 5=absolutamente no controlada)

PUNTAJE

TOTAL