



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

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

SECRETARIA DE SALUD

**"Asociación de espirometría, oscilometría y lavado de nitrógeno
en pacientes con asma y diferentes grados de control"**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A

Dr. Alejandro Varela Luna

ASESOR DE TESIS: Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel



MEXICO, D.F. 2016



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.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO A LA
DR. ALEJANDRO VARELA LUNA

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director del Departamento de
Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. Carmen Cano Salas
Jefe del Departamento de Postgrado
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. Alejandro Alejandro García
Jefe del Departamento de
neumopediatría y Profesor titular del
curso de Especialidad en Neumología
Pediátrica. Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias

Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel
Jefe del Departamento de Fisiología
Respiratoria
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
Tutor de Tesis

Dra. Margarita Fernández Vega
Subdirectora de enseñanza

DEDICATORIA:

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres y hermano.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, por sus ejemplos de perseverancia y constancia, pero más que nada, por su amor.

A mis maestros.

A mis maestros de neumología pediátrica por haberme dado su apoyo incondicional, sus conocimientos, sus experiencias, por la guía que me han dado en esta etapa de mi vida para formarme como un profesional de la salud, por permitirme formar parte del INER al cual considero parte de mí con un sentimiento de orgullo y responsabilidad.

A mi asesora de tesis la doctora Laura Gochicoa por su apoyo incondicional y conocimientos compartidos durante todo este tiempo.

Y un especial agradecimiento a todos mis pacientes que sin ellos simplemente no estaría aquí.

Resumen

El asma continúa siendo un problema de salud pública en el México y en el mundo. Por lo que es necesario redefinir las estrategias de evaluación, diagnóstico y tratamiento de acuerdo a los avances tecnológicos. En los últimos años se ha documentado la importancia de la vía aérea periférica en el asma. En la evolución del control de asma la espirometría es el estándar internacional, sin embargo no es posible valorar la vía aérea pequeña con esta técnica, existen otras técnicas que son capaces de medir esta alteración; como la oscilometría de impulso y el lavado de nitrógeno, siendo estos indicadores que prometen ayudarnos a predecir el comportamiento clínico del asma y detección de pacientes de riesgo para asma de difícil control o no controlados. El **objetivo principal** de este estudio fue describir la asociación de los resultados de LCI, oscilometría de impulso y espirometría con el nivel de control del asma (ACT), en niños de 6 a 13 años de edad. Los **objetivos específicos** fueron: Evaluar si existe asociación entre el LCI y el grado de control de asma en niños; describir qué parámetros de obstrucción medidos por espirometría se asocian mejor con el LCI, la IOS y con el ACT, Identificar qué parámetros de obstrucción medidos por oscilometría de impulso se asocian mejor con el LCI. **Material y método:** Se diseñó un estudio de corte transversal, descriptivo, prospectivo en un grupo de niños y adolescentes mexicanos con edades de 6 a 13 años con asma, reclutados de la consulta externa y el servicio de urgencias de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), de Abril de 2015 a Julio de 2016, a quienes se les realizó cuestionario ACT, espirometría, oscilometría de impulso y lavado de nitrógeno. Se compararon 55 pacientes asmáticos con diferentes grados de control contra 116 controles sanos pareados. Dependiendo de la distribución de las variables se utilizaron medias y DE para distribución normal, o medianas y rangos para distribución no normal. La asociación entre la espirometría, oscilometría, LCI y el grado de control fue analizado mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideró significativo aquellos valores con una $p < 0.05$. Resultados: No se encontró asociación entre en ACT y las pruebas de medición de la función pulmonar. Se encontró asociación entre el LCI con el FEV1 en porcentaje y FEV1/FVC ($p < 0.05$). También presento asociación la oscilometría con el FEV1 en porcentaje y FEV1/FVC ($p < 0.05$). Conclusiones: No encontramos correlación significativa entre el grado de control del asma medido por ACT y pruebas de función pulmonar medidas, los pacientes asmáticos tienen un LCI más alto que los pacientes sanos, existe correlación entre el LCI y la espirometría.

Tabla de contenido

Resumen	4
INTRODUCCION	6
<i>Epidemiología</i>	6
<i>Patogenia</i>	7
<i>Vía aérea pequeña</i>	9
<i>Función pulmonar en asma</i>	11
Espirometría	12
Lavado de gas inerte	13
Oscilometría de impulso	15
<i>Control del asma</i>	16
Planteamiento del problema	18
Justificación	18
Hipótesis	18
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
Material y métodos	20
<i>Criterios de inclusión</i>	20
<i>Definición de variables</i>	21
<i>Mediciones antropométricas</i>	22
<i>Cuestionario de Control del Asma (ACT)</i>	23
<i>Espirometría</i>	23
Criterios de aceptabilidad de espirometría	24
Criterios de repetibilidad de la espirometría	24
<i>Oscilometría de impulso</i>	25
Maniobra de oscilometría	25
<i>Índice de aclaramiento Pulmonar</i>	26
Resultados	31
Tablas	33
Discusión	42
Conclusiones	45
Bibliografía	46

INTRODUCCION

Epidemiologia

El asma es una enfermedad crónica frecuente, que afecta a un 1-18% de la población de diferentes países. El asma se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas, así como síntomas variables de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y/o tos y por una limitación variable del flujo aéreo respiratorio. Estas variaciones son desencadenadas a menudo por factores como ejercicio, la exposición a alérgenos o irritantes, el cambio meteorológico o infecciones respiratorias. (1) El asma es un problema de salud importante en México y en el mundo. Su prevalencia varía ampliamente, desde menos del 5% en la población de Grecia e Indonesia, hasta más del 25% en Australia y Nueva Zelanda y representa un gran impacto económico para los millones de personas que la sufren y para el sistema de salud, tanto desde el punto de vista económico como en la calidad de vida. (2)

En México se ha estimado que la incidencia anual de asma en adultos es de 4.6 a 5.9 por 1000 en mujeres y de 3.6 a 4.4 por 1000 en hombres, es una de las 10 primeras causas de utilización de los servicios de salud, especialmente en las áreas de urgencia y de consulta externa. (2) De acuerdo a la Dirección General de Epidemiología es la causa número 19 de mortalidad en lactantes y la número 12 en morbilidad en todos los grupos de edad. (3)

En México el asma es una de las 10 primeras causas de utilización de los servicios de salud, en cuanto a su frecuencia, se cuenta con pocos estudios publicados en revistas indexadas, pero se ha reportado entre 5-15% de los niños en escuelas primarias la sufren. Uno de los resultados más importantes del estudio ISAAC es que la prevalencia de asma en niños en edad escolar y adolescentes tiene una gran variabilidad entre los diversos países participantes, e incluso entre las diferentes regiones de un mismo país. En la fase 1 la prevalencia de algunos centros llegó a ser 15 a 20 veces mayor que la prevalencia de otros centros. Considerando las cifras oficiales de asma en México, la incidencia

promedio en los últimos cinco años (2003-2007) fue mayor en Tabasco y Yucatán (7.78 ± 0.92 y 7.75 ± 0.15 por 1000 habitantes, respectivamente) que en Tlaxcala y Puebla (0.50 ± 0.02 y 1.02 ± 0.07 por 1000 habitantes, respectivamente) (4). En un estudio reciente, se aplicó el cuestionario de 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 hasta 12.5% en Mérida, con un promedio en el país de 8.2%. En este momento, con los datos existentes se puede asumir que más de 5 millones de mexicanos sufren de asma. (2)

Patogenia

El asma es una enfermedad multifactorial donde intervienen varios mecanismos como la herencia, el medio ambiente, y situaciones intrínsecas del huésped. 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 pueden existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad. El patrón de la inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio th2 y células naturales asesinas. Las células estructurales de la vía aérea juegan un papel fundamental en la patogenia, no sólo como diana, sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea. Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas. Es frecuente constatar un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción, que se asocian con una pérdida progresiva de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual. Este fenómeno, conocido como "remodelación", ocasiona que el paciente responda parcialmente al tratamiento. 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 músculo liso bronquial, edema e hipersecreción de moco. Diversos factores pueden ocasionar la exacerbación.

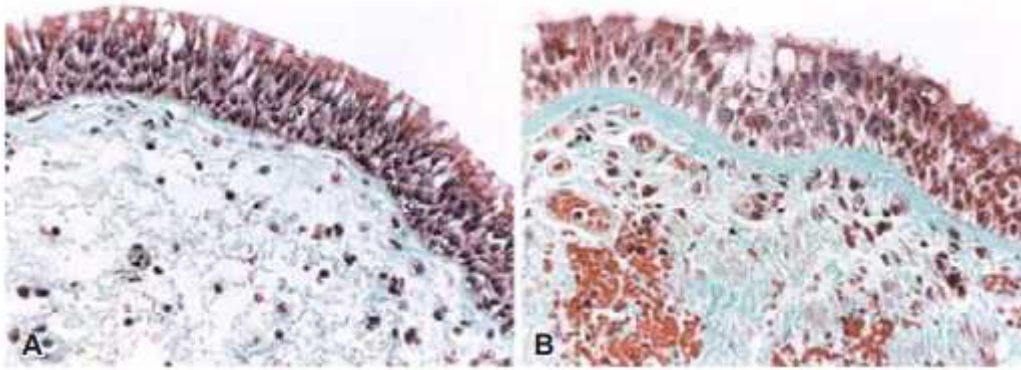


Figura 1: Mucosa bronquial de un sujeto sin asma (A) y de un paciente con asma moderada (B), en el cual se aprecia hiperplasia de las células caliciformes en el epitelio. La membrana basal se aprecia engrosada, apreciándose deposición de colágena e infiltrado celular en el área submucosa. (Nizar N. Jarjour, M.D., University of Wisconsin NEJM 2001: 344(5))

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, estímulos como el ejercicio, el aire frío o irritantes inespecíficos pueden causar obstrucción aguda de la vía aérea. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente. Conforme la enfermedad se hace más persistente y la inflamación progresa, otros factores contribuyen a la limitación del flujo aéreo; tal como el edema de la vía aérea, la hipersecreción de moco y la formación de tapones compuestos por exudados celulares y restos mucosos. Una circunstancia característica de la enfermedad, aunque no exclusiva, es el fenómeno de la hiperreactividad bronquial (HRB). Definida como una "respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos físicos, químicos o biológicos", la inflamación es un factor fundamental para determinar el grado de HRB, pero no es el único. El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de inflamación, aunque no de forma

definitiva. Influyen también los cambios estructurales, la disfunción neuro reguladora y los factores hereditarios. El tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina del todo. (5)



Figura 2:

Representación de la vía aérea en un pulmón sano (izquierda) y en el asma (derecha), mostrando el engrosamiento de la pared de la vía aérea debido a la lesión, inflamación crónica y remodelación del tejido epitelial y subepitelial; resultando en una disminución de su calibre y un incremento de la resistencia al flujo aéreo (Jeffery, D.Sc., Ph.D E-mail: p.jeffery@ic.ac.uk).

Vía aérea pequeña

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en niños caracterizado por inflamación e hiperreactividad bronquial. La mayoría de los cambios estructurales en asma, han sido descritos en la vía aérea de mayor calibre. En años recientes, se ha apreciado la función importante de la vía aérea pequeña en asma. El tejido pulmonar obtenido de resecciones quirúrgicas, autopsias y biopsias muestra inflamación, infiltrado linfocitario, eosinófilos activos y datos de remodelado extensa de la vía aérea periférica muy similar a la encontrada en la vía aérea central. (6, 7, 8).

El árbol traqueobronquial está formado por las vías que conducen el aire hasta la zona de intercambio gaseoso. A medida que penetran en los pulmones, estos conductos van dividiéndose y reduciendo progresivamente el grosor de su pared hasta llegar a la zona de intercambio gaseoso, constituida por los bronquiolos respiratorios y los sacos alveolares. La vía aérea pequeña (distal) se define como

la séptima u octava división del árbol traqueobronquial que mide menos de 2mm de diámetro. La vía aérea pequeña representa la mayor parte del total de la superficie respiratoria y desempeña un papel importante en la fisiopatología del asma, puede contribuir a un 50 a 90% de la resistencia al flujo aéreo. Debido a esto se han realizado investigaciones para conocer la inflamación y la fisiología de estas vías así como el desarrollo de parámetros clínicos que puedan ser utilizados para medir funcionalmente a la vía aérea pequeña. (9, 10, 11)

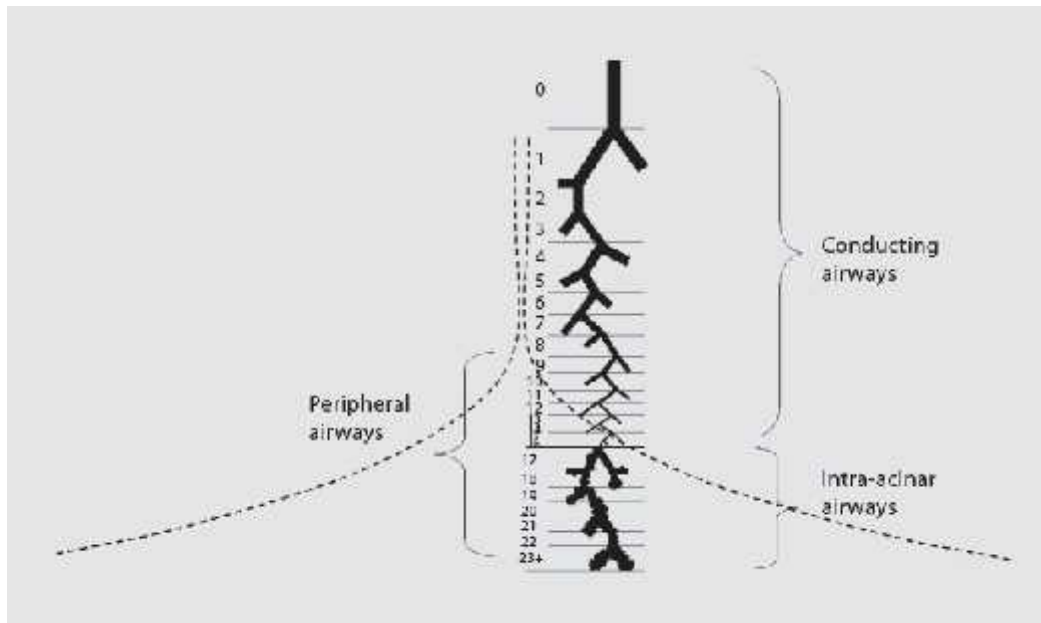


Figura 3: Ilustración esquemática de la vía aérea. Se observan las generaciones de la vía aérea y en la cual inicia la vía aérea periférica.

Dentro de los principales cambios que pasan en la vía a área pequeña son el paso de secreciones a la luz bronquial modificando la composición del líquido que reviste su interior ocasionando un aumento en su tensión de superficie y pérdida de la capacidad del surfactante. Este hecho, unido a la elevada distensibilidad y a la escasa curvatura de las vía aérea pequeña, se traduce en inestabilidad y tendencia al colapso, con el consiguiente atrapamiento aéreo y aumento del volumen residual. El efecto perjudicial de la acumulación de secreciones se

potencia por la dificultad fisiológica de éstas para expulsarlas, lo que se debe fundamentalmente a dos causas: la ausencia de cilios en su interior y el flujo laminar de la zona que no permite que la maniobra de la tos origine incrementos relevantes de velocidad del flujo de aire que arrastren las secreciones. La afectación distal de las vías aéreas podría estar implicada en ciertos fenotipos de asma, como el asma nocturna, el asma de difícil control o el asma resistente a los corticoides inhalados. Podría asimismo contribuir a explicar el motivo por el que con relativa frecuencia se observa una disociación entre las intervenciones terapéuticas y el control de la enfermedad. Por ello, en los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten evaluar la afectación de las vías aéreas periféricas en el asma. (10)

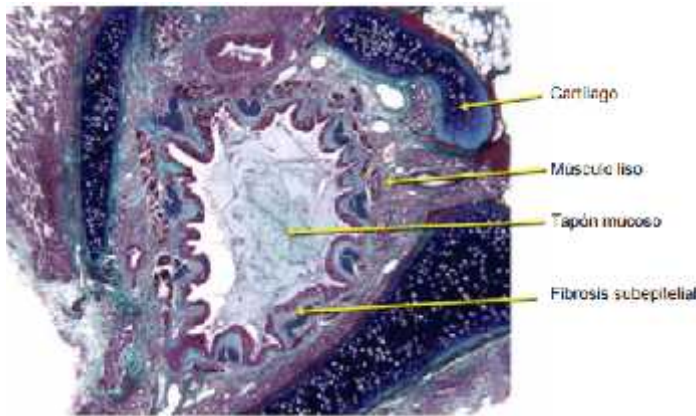


Figura 4: Espécimen de vía aérea de un caso fatal de asma, que muestra componentes de remodelación, incluyendo la sobreproducción de moco, fibrosis subepitelial, incremento de músculo liso y tejido cartilaginoso. (Tomado de Bai y cols. tbai@mrl.ubc.ca)

Función pulmonar en asma

La sospecha diagnóstica de asma está basada en los antecedentes heredofamiliares y la sintomatología clínica sin embargo el estándar de oro para diagnóstico de asma es la espirometría con broncodilatador. Así mismo la espirometría se utiliza para seguimiento, valorar control, valorar respuesta a tratamiento y valorar riesgo a futuro de exacerbaciones. (12)

La medición de la función pulmonar provee una evaluación objetiva de la severidad de la limitación del flujo aéreo, así como variabilidad y la reversibilidad. En algunas ocasiones las mediciones no correlacionan bien con los síntomas, pero proveen información complementaria sobre el control de la enfermedad. (1, 12)

Espirometría

La espirometría es una prueba que valora la mecánica pulmonar y es el estándar de oro para diagnosticar un 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). El FEV1 es el volumen espirado en el primer segundo de una espiración forzada, mide la aceleración del volumen y el grado de obstrucción bronquial; la FVC es la capacidad vital forzada, es decir, la cantidad de aire que un individuo puede sacar después de realizar una inspiración máxima y hasta llegar a volumen residual, es el equivalente al tamaño pulmonar, con esta medición se puede estimar el 80% de la capacidad pulmonar total. (1, 12)

La relación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo sobre la capacidad vital forzada (FEV1/FVC) nos ayuda a determinar si existe o no obstrucción y el FEV1 nos clasifica la gravedad. La prueba broncodilatadora se considera positiva cuando existe un incremento del FEV1 o del FVC de más del 12% y 200 ml sobre el valor basal; en menores de 6 años de edad, no está bien definido cuando se considera una prueba broncodilatadora como positiva pero se ha sugerido que puede considerarse positiva cuando existe un incremento mayor o igual al 10% y/o 100 ml. (12)

A pesar de que las guías internacionales como GINA y GEMA, refieren que el diagnóstico, manejo y seguimiento es basado en función de síntomas y espirometría, es ampliamente aceptado que esta última no es sensible y, a menudo, hay poca relación entre síntomas y grado de obstrucción de la vía aérea con los valores de espirometría y el grado de inflamación de la vía aérea (13, 14).

La espirometría provee información de obstrucción de la vía aérea central y de mayor calibre, pero es poco sensible en medir el grado de obstrucción de la vía aérea pequeña, a menos que tenga grandes cambios.

La espirometría reporta flujos en litros por segundo y es influenciado primariamente por cambios en la resistencia de la vía aérea. La velocidad del gas en la vía aérea pequeña es muy baja y la resistencia de la vía aérea periférica no contribuye en el mecanismo primario de limitación al flujo espiratorio durante la espirometría. A pesar que la vía aérea pequeña representa el 95% del volumen pulmonar, apenas representa el 10 al 20% de la resistencia de la vía aérea al flujo de aire espirado en pulmones de adultos sanos. En adición, los cambios heterogéneos de la función de la vía aérea distal pueden ser enmascarados por incremento del flujo a través de la vía aérea distal no limitante de flujo. Por esta razón la espirometría refleja el comportamiento de la vía aérea grande más que la pequeña o distal y es relativamente insensible para detectar disfunción de la vía aérea pequeña, motivos por los cuales la sociedad americana de tórax no recomienda su uso para determinar enfermedades de la vía aérea pequeña. (15 - 19)

Lavado de gas inerte

Hay evidencia que la pequeña vía aérea puede ser valorada en lavado pulmonar con respiraciones múltiples (MBW) y el índice de aclaramiento pulmonar (LCI) (19, 20). El índice de aclaramiento pulmonar (LCI) es una medida de la falta de homogeneidad de ventilación determinado durante el lavado pulmonar de múltiples respiraciones (MBW), valores más altos de LCI indican mayor heterogeneidad de la ventilación. Es calculado como el número de respiraciones necesarias (TO) para aclarar el pulmón del gas inerte hasta alcanzar una concentración de 1/40 en relación al volumen inicial del gas. (21) En fibrosis quística, la LCI tiene una sensibilidad más alta que la espirometría para medir la extensión y progresión de la enfermedad pulmonar (22, 23). En asma, los cambios

de LCI son probablemente más sutiles. Existen datos de LCI significativamente elevado en comparación con sujetos sanos, pero todavía dentro del rango normal. Sin embargo, no debe ser usado como diagnóstico a nivel individual (23, 24). A pesar de la respuesta de broncodilatador en LCI en pacientes pediátricos con asma los resultados son contradictorios. En pacientes más jóvenes, se ha visto un efecto más significativo en la FEV1 sin cambio importante en LCI. Un estudio con niños más grandes mostró que no había mejoría significativa en el LCI, mientras que Gustafsson y colaboradores mostró una pequeña mejoría en LCI después de administrar salbutamol [24, 25, 26].

Se ha documentado el incremento total de heterogeneidad de la ventilación en pacientes asmáticos al compararlo con controles, expresado en un incremento del LCI. Se ha demostrado en los estudios de lavado de gas inerte, patología de la vía aérea de conducción, predominantemente, con incremento de los parámetros basales tanto en MBW como en lavado de una sola respiración (SBW), demostrado en pruebas de reto de la vía aérea con He y SF6. Se ha demostrado atrapamiento patológico de gas en adolescentes asmáticos y con espirometría basal normal, sugiriendo compromiso de la vía aérea pequeña. (27)

La heterogeneidad de la ventilación parece ser un predictor importante de la hiperreactividad de la vía aérea, independiente de la inflamación y es consistente con los trabajos de imagen que muestran defectos de ventilación en parche a partir de la línea basal y después de la prueba de reto. La naturaleza exacta del mecanismo y la relación topográfica entre la heterogeneidad de la ventilación, la hiperreactividad bronquial y la inflamación aún permanece poco claro. (27)

El LCI se ha utilizado en preescolares sibilantes inducidos por virus versus sibilantes por desencadenantes múltiples, mostrando un LCI mayor en estos últimos, aunque otras pruebas de función pulmonar no mostraban diferencias entre ambos grupos. (21, 26). Se ha descrito un mayor valor de LCI en pacientes asmáticos con respecto a controles sanos en presencia de espirometría y de óxido nítrico exhalado normales, siendo la relación entre valores de LCI y respuesta a tratamiento con salbutamol aun no bien definida. (28) De la misma forma se ha

correlacionado la heterogeneidad en la ventilación en condiciones basales como predictor de hiperreactividad de la vía aérea en pacientes asmáticos y su relación con tratamiento corticoesteroidal. (27, 29)

El lavado de gas inerte podría ser una herramienta más sensible que la espirometría. Los valores de MBW también se pueden usar como marcador no invasivo de remodelado de la vía aérea. En una cohorte de adultos con edad promedio de 38 años, con asma leve, Verback y colaboradores documentaron un incremento en el valor S_{cond} (aquí tendrías que explicar que es S_{cond} , S_{acin}) el cual no fue completamente reversible con broncodilatador. En la cohorte con casos de leve a moderado los autores documentaron un cuadro evolutivo de compromiso acinar con incremento no reversible de S_{acin} . Esta evidencia es consistente con un compromiso de la vía aérea distal lo que podría indicar remodelado de la vía aérea. Los datos histológicos de la vía aérea grande sugieren que el proceso inicia a edad temprana y ha sido documentado en escolares. (27)

Oscilometría de impulso

Durante los últimos años se ha utilizado la oscilometría de impulso (IOS) como método no invasivo para valorar la resistencia de la vía aérea y la reactancia en los niños, la IOS ha demostrado ser útil en el diagnóstico de asma y valorar la vía aérea periférica. Un estudio realizado por Yixin Shi y colaboradores en pacientes escolares y adolescentes con asma observaron que hubo diferencia en $R5$ y $R20$ en pacientes con asma controlada comparados con pacientes con asma no controlado y que el asma no controlado se asocia con disfunción de la vía aérea pequeña. (30) Así como en otro estudio realizado por Gary L. Larsen y colaboradores en pacientes escolares con asma donde valoraron la respuesta a tratamiento de control donde observaron mejoría en la reactancia, sugiriendo que la IOS puede detectar alteraciones en la mecánica de las vías respiratorias que la espirometría no detecta. (11) Un estudio realizado por Sehra Birgul Batmaz y colaboradores donde compararon espirometría versus oscilometría concluyeron

que la oscilometría tiene una asociación alta con los índices espirométricos y que puede ser un sustituto de la espirómetros en niños que no puedan realizar maniobras forzadas. Sin embargo los estudios sobre la utilidad del IOS para evaluar el control del asma son limitados. (30, 31)

Control del asma

El principal objetivo en el tratamiento del asma es llegar a un control de esta enfermedad. El nivel de control del asma es el grado en el que pueden observarse las manifestaciones del asma en el paciente o si estas han sido reducidas o eliminadas por el tratamiento. El control del asma es determinado por la interacción entre la base genética del paciente, los procesos patológicos subyacentes, el tratamiento que está tomando, el entorno y los factores psicosociales. El control del asma incluye dos dominios; control de síntomas y riesgo futuro de resultados adversos, ambos deben ser evaluados. La función pulmonar constituye una parte importante de la evaluación del riesgo futuro; debe medirse al inicio del tratamiento, después de 3-6 meses de tratamiento y de manera periódica posteriormente para evaluación continua del riesgo. Para conseguirlos se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo basada en el tratamiento farmacológico óptimo ajustado y medidas de supervisión, control ambiental y de educación de asma. Es necesaria una evaluación periódica del enfermo para valorar si se cumplen los objetivos. Existen cuestionarios validados que evalúan de forma objetiva el nivel de control de la enfermedad. (1, 12, 32)

Para tener un adecuado control, es necesario utilizar un conjunto de pruebas para su evaluación. El interrogatorio directo es importante, puesto que la frecuencia o intensidad de los síntomas que los pacientes presentan es la principal herramienta clínica para establecer un grado de control. Con el fin de facilitar y estandarizar la evaluación del control se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles de realizar por el paciente. Se han validado y adaptados varios cuestionarios; dentro de los cuales tenemos el Test de Control del Asma (ACT) y

el cuestionario de control del asma (ACQ). El ACT tiene una validación más detallada para su uso en la clínica diaria ya que cuenta con puntos de corte bien definidos, de forma que una puntuación igual o superior a 19 es consistente para asma bien controlada, puntuaciones entre 19 y 16 con asma parcialmente controlado y puntuaciones inferiores a 15 con asma mal controlada. (33)

El cuestionario ACT fue diseñado en 2004 como una herramienta para conocer el control del asma. Se trata de un cuestionario simple auto administrado de 5 ítems: 4 parámetros objetivos (síntomas diurnos y nocturnos, uso de medicación de rescate y grado de interferencia de la enfermedad con la actividad diaria) y una medida de la percepción del paciente sobre el nivel de control de su enfermedad. La puntuación se calcula como la suma de las respuestas de cada ítem en una escala de 1 (peor) a 5 (mejor). El cuestionario ACT ha sido validado en diferentes poblaciones. (33)

Sin embargo, el cuestionario ACT así como gran parte de los cuestionarios avalados se basa únicamente en los datos clínicos y no integran alguna medición de la función pulmonar, y si la integran se basan en la espirometría. Motivos por los cuales es conveniente detallar una asociación entre función pulmonar y sintomatología clínica para valorar un mayor control. (34)

Planteamiento del problema

Existe un grupo de pacientes con asma, en los cuales, la espirometría no es capaz de detectar disfunción de la vía aérea, probablemente por alteración de la vía aérea pequeña ó distal, ¿qué prueba de función respiratoria, disponibles en el Laboratorio de Función Respiratoria, podría asociarse mejor con el grado de control del asma en niños?

Justificación

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en los niños, afecta del 1–18% de la población en diferentes países, por lo que se considera un problema de salud pública a nivel mundial. La función pulmonar en la evaluación del control del asma juega un papel fundamental, siendo la espirometría el estándar de oro para la evaluación de éstos pacientes. Existe un grupo de pacientes que aún teniendo un mal control de la enfermedad, presentan espirometría normal, probablemente debido a que la espirometría es limitada para evaluar la vía aérea distal o periférica; otras pruebas de mecánica respiratoria como el lavado de gas inerte y la oscilometría de impulso podrían ser herramientas que se asocien mejor con el ACT que la espirometría y que por lo tanto pudieran estar detectando cambios fisiológicos tempranos en pacientes con asma.

Hipótesis

- El Índice de Aclaramiento Pulmonar (LCI) obtenido por Lavado de Nitrógeno con respiraciones múltiples tiene una asociación positiva con la prueba de control de asma (ACT).

- La resistencia y reactancia de la vía aérea medida por IOS tienen una asociación negativa con el ACT
- El índice de Aclaramiento pulmonar (LCI) obtenido por lavado de nitrógeno con respiraciones múltiples tiene una asociación positiva con las resistencias y negativas con la reactancia, obtenidas por oscilometría de impulso.
- El índice de aclaramiento pulmonar (LCI) obtenido por lavado de nitrógeno y la oscilometría de impulso tienen una mejor asociación con el ACT que la espirometría.

Objetivo general

Describir la asociación de los resultados de LCI, oscilometría de impulso y espirometría con el nivel de control del asma (ACT), en niños de 6 a 13 años de edad.

Objetivos específicos

1. Evaluar si existe asociación entre el LCI y el grado de control de asma en niños;
2. Describir qué parámetros de obstrucción medidos por espirometría se asocian mejor con el LCI, la IOS y con el ACT
3. Identificar qué parámetros de obstrucción medidos por oscilometría de impulso se asocian mejor con el LCI.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, transversal, descriptivo. Se invitaron a participar niños asmáticos de 6 a 13 años de edad, ambos géneros que acudían a la consulta externa de neumopediatría y a urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, de julio 2015 a julio 2016, aquellos que reunían los criterios de selección y aceptaban participar mediante firma de consentimiento informado, se les realizó la prueba de control de asma ACT, espirometría, oscilometría de impulso y lavado de nitrógeno, antes y después de aplicar broncodilatador.

Criterios de inclusión

- Niños y niñas con diagnóstico de asma
- Edades de entre 6 y 13 años de edad procedentes de la consulta externa y del servicio de urgencias del INER
- Que deseaban participar en el estudio y que los padres firmaran el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Niños con antecedentes de: prematurez, enfermedades cardíacas y renales crónicas, ERGE, infecciones respiratorias recurrentes, malformación de caja torácica, fibrosis quística

Criterios de Eliminación

- Niños que no lograron realizar maniobras de espirometría, oscilometria y LN por MBW con criterios de calidad ATS
- Aquellos niños que los padres retiren el consentimiento informado

Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Género	Categoría de un individuo basada en los cromosomas sexuales y su expresión fenotípica	Se determinará en femenino o masculino según fenotipo.	Cualitativa dicotómica	Masculino, Femenino
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo a partir de su nacimiento	La misma que la definición conceptual. Se calculará con la fecha de nacimiento.	Cuantitativa continua	Años
Talla	Es la medición de una persona de pie, desde la tangente superior de la cabeza hasta el plano de sustentación de los pies	El valor que resulta de la medición desde la cabeza hasta los pies estando el niño en posición erecta.	Cuantitativa continua	Centímetros
Peso	Es la medición de la masa de una persona de pie por medio de la balanza o de otro instrumento equivalente.	El valor que resulta de la medición de la masa de una persona en una posición de pie	Cuantitativa continua	Kg.
VARIABLES DEPENDIENTES				
Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1)	Es la cantidad de aire que puede sacar una persona un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente	Es el valor que resulta después de realizar una maniobra de exhalación forzada a través del espirómetro	Cuantitativa Continua	Litros

	inflados y haciendo un máximo esfuerzo			
Capacidad Vital forzada (FVC)	Es el máximo volumen de aire que puede sacar una persona después de realizar una espiración forzada	Es el valor que resulta después de realizar una maniobra de exhalación forzada al segundo 6 a través del espirómetro	Cuantitativa continua	Litros
Relación Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo / Capacidad vital Forzada FEV1/FVC	Cociente o relación FEV1/ FVC expresado como un porcentaje	Es el valor resultante entre las dos variables el cual es calculado por un espirómetro	Cuantitativa	Porcentaje
Índice de Aclaramiento Pulmonar	Se define como el número de respiraciones a volumen corriente requeridas para reducir la concentración de gas trazador en el alveolo a una fracción dada de su concentración inicial, $1/40$ (2.5%).	Refleja la heterogeneidad ventilatoria (VI) con respiración a volumen corriente alrededor de la capacidad funcional residual (FRC) y en esta línea refleja las áreas mejor ventiladas del pulmón.	Continua	
Resistencia	Fuerza neta a vencer para mover el gas dentro y fuera del sistema respiratorio			Hertz

Mediciones antropométricas

- Talla 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.

Cuestionario de Control del Asma (ACT)

Para niños de 4 a 11 años el ACT consta de 7 reactivos y la primera sección está formada por 5 preguntas que son contestadas por el mismo paciente, y otra que responden los padres, el puntaje máximo es de 27 puntos; para los mayores de 12 años de edad el cuestionario consta de 5 preguntas, que es llenado en su totalidad por el mismo paciente y el puntaje máximo es de 25 puntos. La interpretación del resultado es la siguiente: más de 19 puntos completamente controlados, 18 a 13 puntos parcialmente controlado y por debajo de 12 puntos no controlado. Los pasos de llenado son:

- Paso 1: Se dejó que el niño conteste las primeras cuatro preguntas (1 a la 4). Si el paciente necesitaba ayuda para leerlo; el investigador leyó los respectivos ítems y el paciente los respondió
- Paso 2: Los padres respondieron la sección dos del cuestionario.
- Paso 3: Se escribió el número de cada respuesta en el cuadrado a la derecha.
- Paso 4: Se sumó cada uno de los puntajes de los cuadrillos para obtener el total y así su respectiva clasificación.

Espirometría

Primero se realizó calibración del espirómetro tal como se recomienda por la ATS/ERS: La verificación de la calibración del flujo se realizó diariamente mediante una jeringa de 3 L certificada, la cual se conecta a un filtro y éste a su

vez al transductor. Se realizó una maniobra simulando máxima espiración seguida de una maniobra que simula una inspiración máxima. La variabilidad máxima aceptada es de 3%. La linealidad se evaluó con la misma jeringa de 3 L certificada, se calibra para flujo semanalmente a 3 flujos diferentes <2 L/seg, 4-6 L/seg y >8 L/seg. [20]

Estando el niño sentado (silla fija y con soporte/brazos), tronco erguido, cabeza ligeramente elevada, se colocó una boquilla y pinza nasal, se explicó al paciente a realizar una inhalación máxima y posteriormente se explicó que hiciera una inhalación explosiva y sostenida sin inhalar nuevamente, se obtuvieron tres maniobras con criterios de aceptabilidad y repetibilidad según ATS/ERS 2005. Se estimuló en cada maniobra vigorosamente para obtener un buen resultado.

Criterios de aceptabilidad de espirometría

- Inicio adecuado: Elevación abrupta y vertical en la curva flujo volumen y volumen extrapolado menor a 150 mL
- Terminación adecuada: Duración de la espiración de al menos 6 segundos (10 años) y de 3 segundos en niños menores de 10 años. Sin cambios mayores a 25 ml por al menos 1 segundo al final de la espiración en la curva volumen-tiempo
- Libre de artefactos:
 - Sin terminación temprana
 - Sin tos
 - Sin cierre glótico
 - Sin esfuerzo variable
 - Sin exhalaciones repetidas
 - Sin obstrucción en boquilla o fuga alrededor de la misma
 - Sin errores de línea de base (sensores de flujo)

Criterios de repetibilidad de la espirometría

La repetibilidad es la mayor coincidencia entre resultados obtenidos de mediciones sucesivas que implican mismo método, mismo observador, mismo instrumento, mismo lugar, misma condición, y realizadas sobre un periodo corto de tiempo.

Para medir la repetibilidad de una espirometría se deben seguir los siguientes pasos:

1. Contar con 3 maniobras de FVC aceptables
2. La diferencia entre los dos valores más altos de FVC y FEV1 debe ser menor a 150 mL

Oscilometría de impulso

El equipo y software debe reunir las recomendaciones técnicas internacionales emitidas por la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS), con lo siguientes requerimientos mínimos

Oscilómetro de pulso con neumotacógrafo y con transductor de presión y flujo. Jeringa de 3 L para la calibración de volumen. Capacidad de medición de volumen de 0.5 a 8.00 L (con exactitud de $\pm 3\%$, medido con jeringa de 3.00 L), flujos de 0 a 14 L/s, y tiempo de registro de al menos 30 segundos. Resistencia de 0.2 kPa para verificación de calibración de presión.

Maniobra de oscilometría

Se explicó el procedimiento que se iba a realizar y los siguientes conceptos:

Estará sentado, durante la prueba se le colocó una pinza en la nariz para evitar que respire por la misma, una persona (personal de salud) o el mismo paciente sostuvieron sus mejillas, se le colocó una boquilla con filtro en la boca, en la cual no debe meter la lengua, ni morderla, debe sellar los labios alrededor de la misma y respirar tranquilamente, se le demostró el ruido que realiza el aparato, y se le explicó que no debe de asustarse y que deberá seguir respirando tranquilamente.

Una vez explicado el procedimiento se realizaron tres mediciones de 30 segundos cada una, las cuales deben tener los siguientes criterios de aceptabilidad:

- El paciente debe tener al menos cuatro respiraciones en volumen corriente y de forma regular antes de iniciar la maniobra
- La morfología de las curvas deben estar libres de artefactos: tos, cierre glótico, respiración agitada

Las mediciones deben de contar con los siguientes criterios de repetibilidad:

- La medición debe durar 30 segundos, si existe algún artefacto, debe eliminarse y recalcularse.
- Debe de pasar un minuto entre las mediciones realizadas.
- Debe haber un espectro de frecuencia entre 5 Hz y 25 Hz.
- La coherencia que determina la correlación que existe entre las señales que entran y salen debe ser de 0.6 a 5 Hz y de 0.9 a 10 Hz.
- Debe existir una variabilidad entre las mediciones menores al 10% en frecuencias mayores a 5 Hz.

Una vez obtenido las primeras tres mediciones se procede a administrar un broncodilatador de acción corta (salbutamol) 200 µg en niños, con cámara espaciadora. El paciente permanece en reposo por 20 minutos y se repite el procedimiento. Se reporta el promedio de las tres mediciones

Índice de aclaramiento Pulmonar

A todos los pacientes se les realizó maniobras de MBW hasta contar con 3 mediciones técnicamente aceptables y repetibles según criterios ATS/ERS 2013. Las mediciones se realizaron pre y post inhalación de salbutamol. El estudio posbroncodilatador se realizó después de un periodo de 15 minutos de acuerdo a las guías ATS/ERS 2013.

Las mediciones del LCI por la técnica de Lavado de Nitrógeno por respiraciones múltiples se realizó usando Easy One Pro Lab, módulo de lavado pulmonar múltiple (NND Technologies, Zurich, Switzerland).

Brevemente, el sistema consiste en un transductor de corriente ultrasónica, un medidor para temperatura y humedad independiente de la masa molar, un transductor ultrasónico principal para medir flujo. Para la adquisición, procesamiento y análisis de datos se usara el software WBreath (NDD, Switzerland). El control de calidad visual, el LCI y la capacidad vital forzada (FVC) son calculados automáticamente en el programa.

LCI se define como el número de respiraciones necesarias a volumen corriente para que el pulmón se aclare del gas trazador inerte previamente inhalado. Un incremento de LCI (>7.0) indica heterogeneidad ventilatoria lo que traduce cambios en la vía aérea periférica.

Las mediciones de lavado pulmonar con respiraciones múltiples se realizaron con el paciente sentado, respirando a través de una boquilla y un clip en la nariz.

Todos los exámenes de lavado pulmonar múltiple se realizó bajo control de calidad visual. Los criterios de control de calidad para que la técnica se considerase aceptable son:

Criterios de aceptabilidad y repetibilidad de la prueba de lavado de gas inerte con técnica de respiraciones múltiples.

Deben realizarse tres pruebas técnicamente aceptables de MBW, definida por los siguientes criterios

- Fase de inicio de fase de prelavado de N₂ con respiraciones múltiples
- Volumen corriente estable y el volumen pulmonar espiratorio por más de 30s previas a la fase de lavado.
- La variación del volumen final espiratorio debe ser menor del 10% en las 5 respiraciones previas a la fase de lavado.

- Una pequeña respiración irregular de poco volumen inmediatamente antes de iniciar el lavado también puede conducir a error en la estimación de la concentración alveolar inicial.
- Equilibrio del gas exógeno dentro del ciclo respiratorio (concentración al final de la inspiración vs la concentración al final de la espiración):
- Variabilidad, 1% en relación con la concentración media de inspiración (es decir, 0,04%, si la concentración inspirada es 4%)
- Concentración de gas estable al final de cada volumen corriente durante 30 segundos (igual a la concentración de gas inspirado).

Fase de lavado

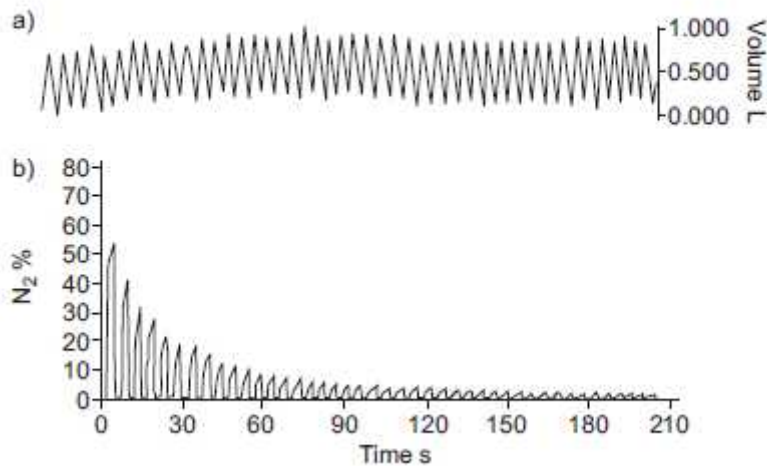
Patrón de respiración regular:

- Respiración adecuada para identificar la pendiente de fase III (si se realizó un análisis de concentración normalizada del gas en fase III S_{nIII}).
- En adolescentes y adultos se recomienda protocolos con respiraciones a 1 Litro de VT, pero pueden no ser factible en todos los grupos de edad (Por ejemplo VT 1,0-1,3 L)

No hay evidencia de liberación significativa de gas atrapado con respiraciones más prolongadas

- Liberación de gas atrapado Invalida el análisis de la concentración normalizada del gas en fase III e incrementa las mediciones de LCI.
- Puede ser difícil de evitar en enfermedad pulmonares como FQ avanzada

Sin tos



Ejemplo típico de lavado de nitrógeno de múltiples respiraciones: a) volumen, b) nitrógeno, respiración estable, se observa concentración de N₂ antes de fase de lavado, al final de la respiración se observa la disminución del gas inerte.

Criterios para la terminación de la prueba

Se necesitan al menos tres respiraciones consecutivas con concentración de gas inerte por debajo de 1/40 de la concentración inicial de gas inerte y sin presencia de fuga.

Evidencias de fuga de Gas inerte endógeno durante la fase de lavado:

- Repentino aumento en la concentración de N₂ durante la inspiración (consistente con el punto de muestreo post fuga de -gas de aire inspiratorio)
- Aumento prematuro en la señal de N₂ visto tempranamente en el espirograma de la siguiente respiración, donde las concentraciones de N₂ deben ser cero en la porción inicial del espacio muerto absoluta (consistente con el punto de muestreo pre- fugas fuga de aire inspiratorio)
- Disminución del espacio muerto de la vía aérea de conducción
- Cambios repentinos en el volumen del gas trazador.
- Incremento de la concentración de N₂ por arriba de su T₀ correspondiente

Gas inerte exógena: filtraciones indicado por

- La falta de equilibrio entre las concentraciones de gas inerte inspirado y espirado durante la fase de lavado.
- Caída repentina en la concentración de gas inerte inspiratoria durante el lavado
(Consistente con el punto de fuga de muestreo post-gas)
- Aumento del espacio muerto en la vía aérea de conducción durante el lavado

Intervalo suficiente de respiraciones que permitan que la concentración del gas vuelva a los valores basales.

- Dos veces el tiempo de lavado es una recomendación conservadora.
- Este plazo podrá ser prolongado en la enfermedad pulmonar obstructiva avanzada
- La Duración inadecuada puede disminuir significativamente la medición del FRC

Lo siguiente datos debe obligar a una mayor investigación de artefacto, pero no son una razón suficiente para excluir pruebas:

- Marcada variación de volumen durante las pruebas o repentinos cambios en el volumen (sin otra evidencia de fugas)
- Variabilidad del FRC o LCI >10%, medida como la diferencia entre los valores máximos y mínimos

Equipo y el rendimiento de prueba deben cumplir con las pautas de control de infecciones

- El uso de filtros bacterianos puede aumentar significativamente VD (espacio muerto) y excluye el uso de ciertos sistemas en los grupos de edad más jóvenes.

RESULTADO

Se reclutaron 55 niños asmáticos y 116 niños sanos. Dentro de los pacientes asmáticos 16 estaban controlados, 22 no controlados y 17 parcialmente controlados. En el cuadro 1 se muestran las características generales de la población, no encontrándose diferencias en edad, peso y talla entre los grupos. El promedio de la prueba de control de asma (ACT) fue de 16.7 (min: 3 y max: 27). Se observó que el porcentaje del predicho de FEV1 y la relación FEV1/FVC son menores en pacientes asmáticos en comparación a los pacientes no asmáticos y esta alteración es significativamente estadística. También se observa que el LCI es mayor en pacientes asmáticos en comparación con los pacientes sanos.

Se realizó un análisis de correlación de spearman con el ACT, el LCI, la oscilometría de impulso y la espirometría. Observamos en el cuadro 2, que el ACT no muestra ninguna correlación con ninguna de las variables.

Se realizó un análisis de correlación de spearman entre el LCI, espirometría y oscilometría de impulso, como se observa en el cuadro 3, no hay correlación entre el LCI y las variables de oscilometría. Se observa en el cuadro 3 que existe correlación significativamente estadística entre el LCI y las siguientes variables de espirometría; porcentaje del predicho de FEV1 y FEV1/FVC como se observa en el grafico 1.

Se realizó un análisis de correlación de Spearman entre espirometría y oscilometría de impulso, como se observa en la tabla 4, todas las variables de oscilometría se correlacionan de manera estadísticamente significativa a la espirometría, principalmente en FEV1/FVC y porcentaje del predicho de FEV1.

Utilizando el punto de corte de 19 para definir el grado de control del asma, encontramos 16 (29%) pacientes controlados y 39 (71%) no controlados. Se realizó un análisis de correlación de spearman con el ACT y el LCI. Observamos en la gráfica 2 y grafica 3, que el ACT no muestra ninguna correlación con el LCI.

Utilizando como punto de corte un $LCI \leq 8.3$ (normal), se encontraron dos pacientes controlados ($ACT > 19$) que presentaban un LCI elevado, observamos 14 pacientes controlados en quienes el LCI era normal, 12 pacientes no controlados por ACT con un LCI elevado y 27 pacientes no controlados con un LCI dentro de la normalidad.

Utilizando un puntuación de $ACT > 19$ para clasificar pacientes asmáticos controlados y menor de 19 para pacientes no controlados, encontramos 21 pacientes con una relación FEV1/FVC menor al LIN de los cuales 17 pacientes tenían asma no controlado y 4 pacientes asma controlado de acuerdo a ACT, observamos 34 pacientes con relación FEV1/FVC mayor del LIN de los cuales 22 pacientes no se encontraban controlados y 12 pacientes se encontraban controlados de acuerdo a ACT, concluyendo que no hay correlación entre ACT y espirometría como se observa en el grafico 4.

Tabla 1. Características generales de la población

	Todos, n=171	Pacientes con asma, n=55	Niños sanos, n=116
Edad, años	8.7 (6.8-11)	9.2 (7.2-11.1)	8.6 (6.7-11)
Hombres, n(%)	92 (53.8%)	33 (60%)	59 (51%)
Peso, kg	28.1 (23-39.2)	30 (24-43)	27.9 (22.4-37.5)
Estatura, cm	130.7 (120.5-142)	136 (122-147)	129.3 (119.6-140.4)
FEV1, L	1.62 (1.34-2.04)	1.58 (1.29-2.02)	1.62 (1.34-2.04)
FEV1pp, %	93.1 (82.3-101.3)	87.3 (77.9-96.7)*	95.8 (85.1-103.1)
FVC, L	1.99 (1.59-2.45)	2.07 (1.64-2.42)	1.93 (1.51-2.46)
FVCpp, %	94.3 (86.5-103.1)	94.2 (86.3-100.5)	94.4 (87.2-103.6)
FEV1/FVC	84.6 (79.3-88.8)	79.5 (72.2-86)*	86 (82.1-89.7)
Rrs5Hz, kPa/L/s	0.64 (0.53-0.79)	0.64 (0.5-0.76)	0.64 (0.53-0.8)
Rrs20Hz, kPa/L/s	0.46 (0.37-0.55)	0.42 (0.37-0.49)	0.48 (0.38-0.57)
Xrs5Hz, kPa/L/s	-0.23 (-0.29 a -0.17)	-0.21 (-0.28 a -0.13)	-0.23 (-0.29 a -0.19)
LCI	7 (6.4-7.6)	7.3 (6.7-8.7)*	6.8 (6.2-7.2)

Los valores se presentan en medianas y percentila 25-75

Tabla 2: Coeficiente de correlación de Spearman de ACT con espirometría, IOS y LCI, los parámetros están expresados en valor -z	
Variables	Coeficiente de correlación de Spearman
LCI	-0.1552
Rsr5 valor z	-0.0434
Rsr10 valor z	0.0514
Rsr15 valor z	0.0293
Rsr20 valor z	0.0114
Rsr5r20 valor z	-0.1122
Xsr5 valor z	-0.008
Xsr10 valor z	0.0921
Xsr15 valor z	0.1265
Xsr20 valor z	0.1001
Fres valor z	-0.0112
AX valor z	-0.1262
%FEV1	0.2038
%FVC	-0.0091
FEV1/FVC	0.2452

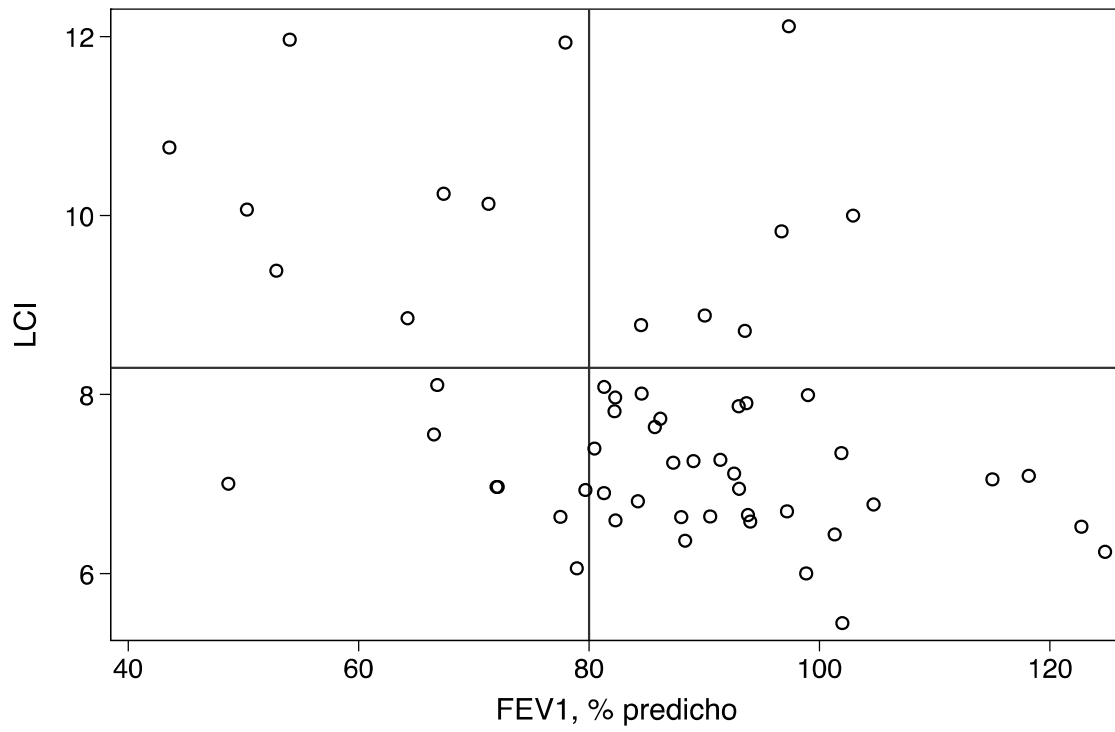
Tabla 3. Coeficiente de correlación de Spearman de LCI, espirometría y oscilometría de impulso.		
	Niños con asma, n=55	Niños sanos, n=116
%pFEV1	-0.35*	-0.13
%FVC	-0.28	-0.18
FEV1/FVC	-0.37*	-0.12
Rsr 5H, valor z	0.16	-0.07
Rsr 10H, valor z	-0.07	-0.06
Rsr 15H, valor z	-0.09	-0.11
Rsr 20H, valor z	-0.07	-0.12
Rsr 5r20 valor z	0.20	.60
Xsr 5H, valor z	-0.06	0.05
Xsr 10H, valor z	-0.23	-0.02
Xsr 15H, valor z	-0.16	-0.09
Xsr 20H, valor z	-0.06	-0.02
Fres, valor z	0.07	0.13
AX, valor z	0.19	-0.01
* p<0.05		

Tabla 4. Coeficiente de correlación de Spearman entre la espirometría y la oscilometría de impulso en pacientes asmáticos

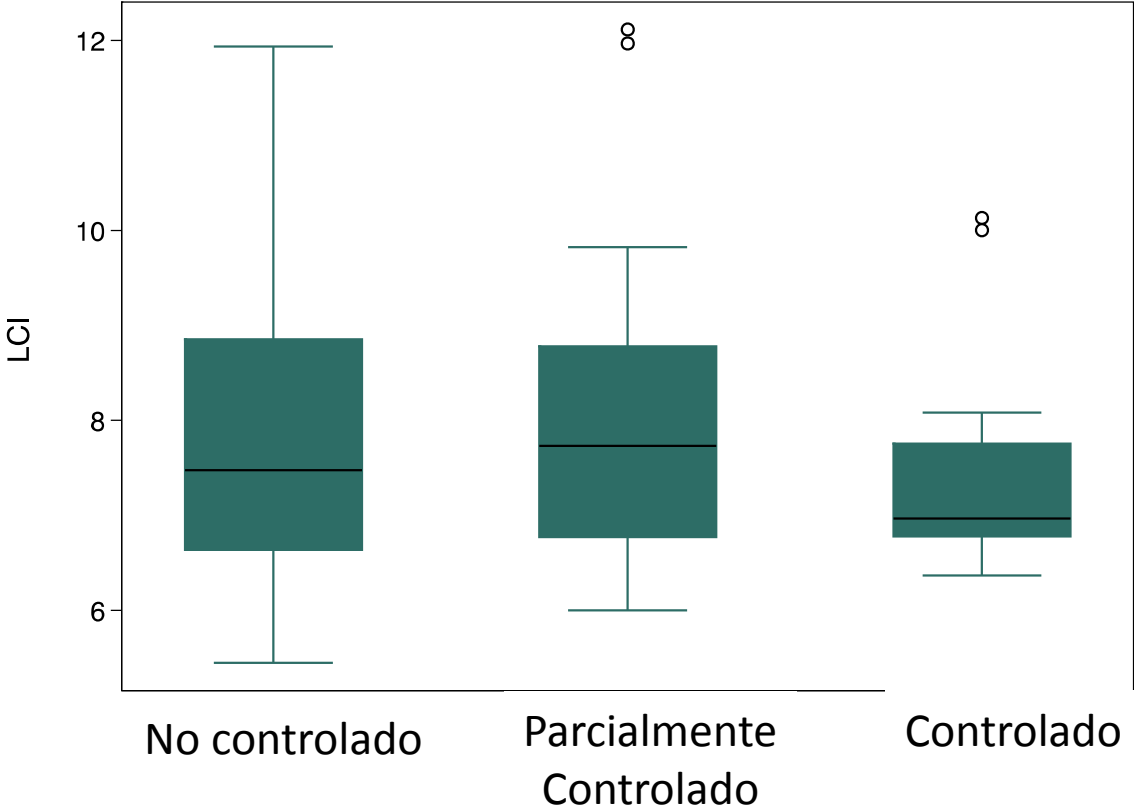
	FEV1, % pred		FVC, % pred		FEV1/FVC	
	Niños /asma	Sanos	Niños /asma	Sanos	Niños /asma	Sanos
Rsr 5H, valor z	-0.48*	-0.05	-0.30*	0.09	-0.37*	-0.30*
Rsr 10H, valor z	-0.44*	-0.08	-0.31*	0.05	-0.24	-0.29*
Rsr 15H, valor z	-0.31*	-0.15	-0.2	0.03	-0.09	-0.25*
Rsr 20H, valor z	-0.28	-0.1	-0.17	0.03	-0.07	-0.25*
Rsr 5r20 valor z	0.24		0.26		0.16	
Xsr 5H, valor z	0.33*	.38*	0.35*	0.28*	0.25	0.23*
Xsr 10H, valor z	0.45*	.15	0.29*	0.05	0.42*	0.27*
Xsr 15H, valor z	0.60*	.18	0.45*	0.07	0.42*	0.25*
AX, valor z	-0.32*	-0.21*	-0.23	-0.09	-0.40*	-0.25*
Fres, valor z	-0.46*	-0.19*	-0.25	-0.1	-0.37*	-0.20*

* p<0.05

Grafica 1. Correlación del LCI y la espirometría de los niños con asma, $r = -0.35$, $p < 0.05$



Grafica 2. Se observa la asociación de LCI y el grado de control de los niños con asma medidos por ACT.



Grafica 3. Correlación del LCI y la puntuación de ACT de los niños con asma, $r_{sp} = -0.15$, $p = NS$

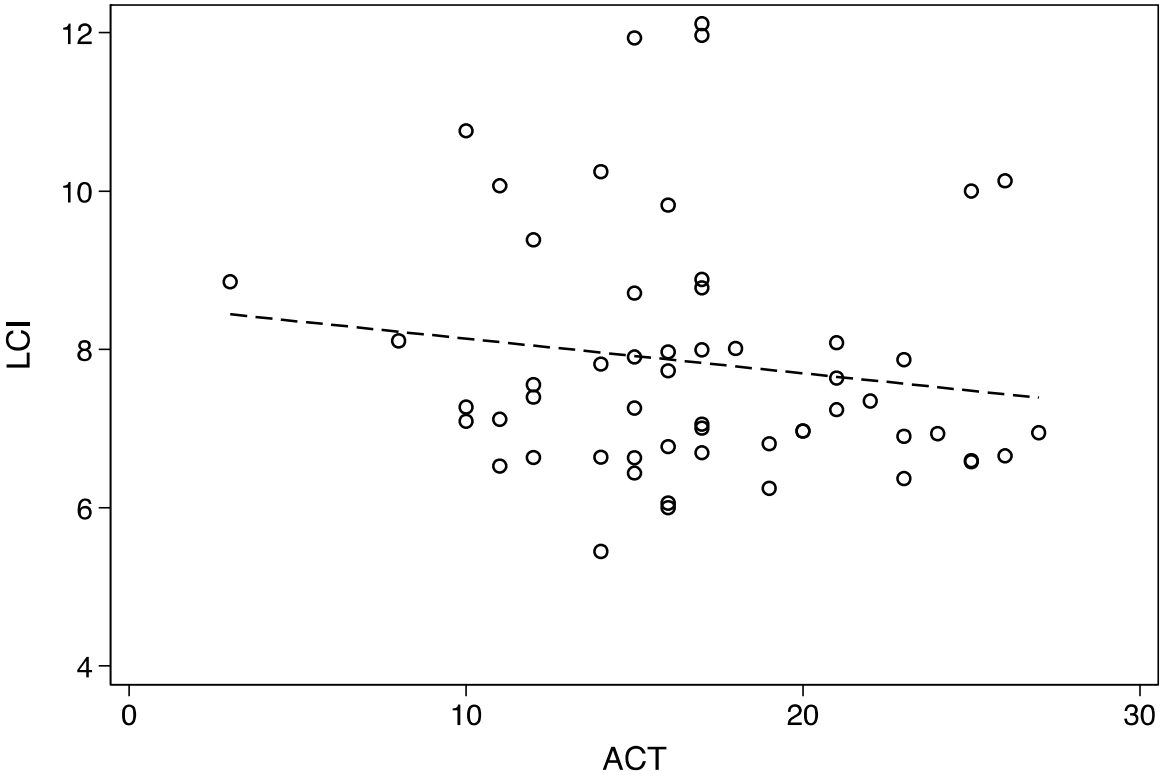


Grafico 4. Se observa la asociación la espirometría y el grado de control de los niños con asma medidos por ACT.

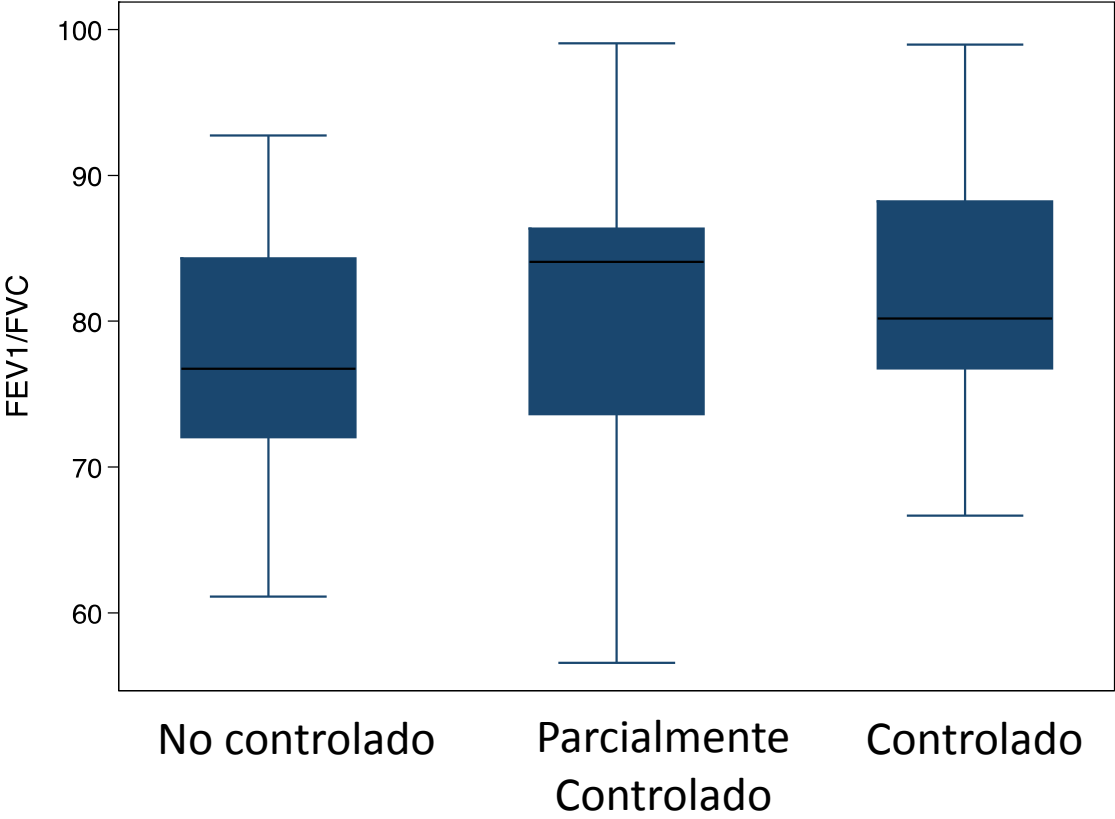
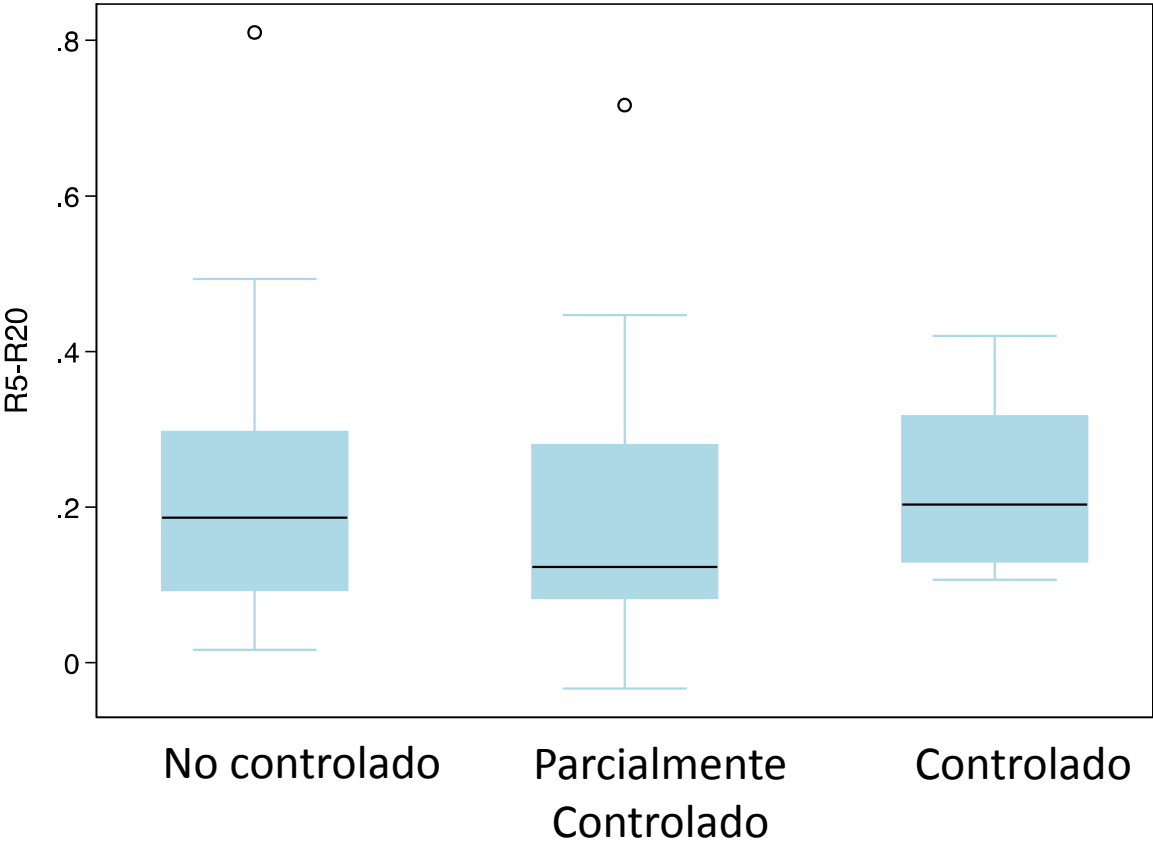


Grafico 5. Se observa la asociación de la diferencia de Rrs5hz-Rrs20Hz y el grado de control de los niños con asma medidos por ACT.



DISCUSIÓN

El LCI de los pacientes asmáticos es ligeramente mayor en relación a los pacientes sanos, no encontramos una correlación entre el grado de control de asma medido por ACT y el LCI lo cual concuerda con lo encontrado en el estudio de Annelies Zwitterloot y colaboradores (36), demostrando que el LCI en pacientes asmáticos fue de 6.48 y en controles de 6.1, no encontraron asociación entre el LCI y la espirometría, concluyendo que el LCI era más alto en pacientes asmáticos debido a que presentan heterogeneidad de la vía aérea.

En otro estudio realizado por Sarah Svenningsen y colaboradores (37) donde evaluaron la correlación del control del asma mediante los cuestionarios ACQ y AQLQ en pacientes con asma mal controlado y asma grave no encontraron asociación entre el LCI y los grados de control.

Se encontró que las correlaciones entre el grado de control del asma medido por ACT y cambios en la función pulmonar medidos por FEV1/FVC y FEV1 eran pobres, encontrando similitudes en diferentes publicaciones como el estudio de Ming – Sheng Lee y cols. (38) Publicado en 2012, donde se encontró en 172 niños asmáticos, los que tenían un FEV1 < 70% presentaban una puntuación de ACT media de 21.6 y los que tenían un FEV1 > 70% presentaban una puntuación de ACT media de 23. El estudio realizado por Waibel y colaboradores (39), publicado en el 2012 y realizado en 85 niños observaron que la media en la puntuación de ACT fue de 20 en pacientes con FEV1 < 80% del predicho y la media de ACT fue de 23 en pacientes con FEV1 > 80% del predicho, mostrando límite de significancia estadística. Así mismo se han empleado otros cuestionarios para evaluar el control del asma como en el estudio de Ducharme y colaboradores (40), en el 2004 observando que los síntomas clínicos no se correlacionan con la espirometría. En un estudio realizado en pacientes adultos asmáticos por LeNoir y colaboradores (41), observaron que los valores de FEV1 no se correlacionaban con el control del asma. Hay estudios que describen que las perspectivas de los

niños al realizar el ACT son muy importantes, por ejemplo, en el estudio de Guyatt y colaboradores (42), para niños menores de 11 años, la correlación de los síntomas y calidad de vida fue más afectada al interrogar a los niños que a sus padres, por lo que realizaron dos cuestionarios ACT, uno a los niños y otro a los padres, observando que los pacientes con un FEV₁ < 70% del predicho no presentaron diferencias significativas en los cuestionarios realizados por los padres a diferencia del cuestionario realizado por los niños. Concluyendo que se debe tener cuidado al interpretar las respuestas de los niños, recordando que los niños tiene poca memoria en relación al pasado o tienen dificultades para calificar sus condiciones. (38) Sobre los resultados anteriores, se concluye que la función pulmonar y los síntomas pueden tener diferentes significados para el control del asma, la función pulmonar refleja las condiciones de la vía aérea del paciente el día que se realiza la prueba, mientras que el ACT refleja los síntomas del paciente durante el último mes.

No se encontró correlación significativa entre el grado de control del asma medido por ACT y cambios en la función pulmonar medidos por oscilometría, sin embargo si se observó correlación entre la espirometría y la oscilometría de impulso. Nuestros resultados concuerdan con diferentes estudios, como el estudio de Vink y colaboradores (43), que demostró una correlación alta entre FEV₁ y la oscilometría, principalmente en frecuencias bajas. Un estudio realizado por Nair y colaboradores (44), en pacientes asmáticos de diferentes edades demuestra correlación entre FEV₁ y r₅, otro estudio realizado por Kanda y colaboradores (45) se encontró que r₅ era más sensible que FEV₁/FVC para identificar pacientes asmáticos. Otro estudio que se relaciona es el realizado por Sehra Birgul y colaboradores (11) donde también hay una gran correlación entre oscilometría y espirometría, refiriendo que la oscilometría se puede realizar como sustituto de la espirometría en la evaluación del asma en pacientes en el cual no es posible realizar la espirometría. Otro estudio realizado por Arvind Manoharan y colaboradores (46) donde demostraron que medidas las medidas por oscilometría de la vía aérea pequeña tales como R₅-R₂₀, no fueron diferentes a las medidas

globales de la función pulmonar tales como FEV1, FEV1/FVC, R5 en relación con el grado de control del asma.

Se observó que no hay correlación entre oscilometría de impulso y LCI, actualmente no existen muchos estudios que comparen ambas pruebas y su utilidad en los pacientes asmáticos, hay un estudio que es el primero en reportar la disfunción de la vía aérea periférica utilizando ambas pruebas, realizado por S. Kjellberg y colaboradores y publicado en el 2016 (47), en el cual refieren la correlación que existe en ambas pruebas y la utilidad de realizarlas; se realizó a 196 adultos con diagnóstico de asma, encontrando alteración en la vía aérea periférica por oscilometría de impulso en el 31% y por lavado de nitrógeno de múltiples respiraciones en el 47%.

Encontramos una correlación entre LCI y espirometría, entendiendo que la espirometría no es ideal para medir la alteración de la vía aérea pequeña a diferencia del LCI, nuestros resultados difieren de lo ya descrito, como en el estudio de Macleod y colaboradores (48) realizado en niños asmáticos de 5 a 15 años de edad en el cual demuestran que no existe correlación entre el FEV1 y el LCI, sin embargo demostraron que en los pacientes asmáticos es relativamente más alto en comparación con los pacientes sanos. (23)

Conclusiones:

No encontramos correlación significativa entre el grado de control del asma medido por ACT y pruebas de función pulmonar medidas por espirometría, oscilometría de impulso y LCI

Los pacientes asmáticos tienen un LCI más alto que los pacientes sanos

Existe correlación entre el LCI y las diferentes variables de espirometría, no así con la oscilometría de impulso.

BIBLIOGRAFIA:

1. Global Initiative for Asthma. 2015: P. 2 – 45.
2. Consenso Mexicano de Asma. *Neumol Cirg Tórax*, 2005. 64(suppl 1): p. s13 – s18.
3. Anuarios de Morbilidad. 2012 [cited 2012 01/8/2012]; Available from: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>.
4. Vargas – Becerra. M.H., *Epidemiología del Asma*. *Neumol. Cirg Tórax*, 2009. 68:p.s91 – s97.
5. Tulic, M.K., et al., Developmental Features of airway remodeling in Lung Biology in Health and Disease. *Childhood Asthma.*, S.J. Szefler and S. Pedersen, Editors 2006, Taylor & Francis: New York: p. 71 – 85.
6. Dolhnikoff M, da Silva LF, de Araujo BB, et al. The outer Wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1090e7. 1097.
7. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(1):44e51.
8. Johnson JR, Hamid Q. Appraising the small airways in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(1):23e8
9. Lindsay K. Finkas, MD, Richard Martin, MD. Role of Small Airways in Asthma. *Inmunol Allergy Clin N AM* 2016; 36: 473-482.
10. María J. Álvarez Puebla, Francisco García Río. Fisiología y Fisiopatología de la vía aérea pequeña en el asma. *Archivos de bronconeumología* 2011; 47: 10-16.
11. Sehra Birgul B. et al. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *Journal of Asmtha* 2016; 53: 179-186.
12. Guía española para el Manejo del Asma. SEPAR. 2009: p.37 – 43.
13. From the global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA); 2012. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

14. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4):426e32
15. Matteo Bonini, Omar S. Usmani. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2015; 9: 281 – 293.
16. Macklem PT, Mead J: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22: 395–401.
17. McNamara JJ, Castile RG, Glass GM, Fredberg JJ: Heterogeneous lung emptying during forced expiration. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1648–1657.
18. Macklem PT: The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S181–S183.
19. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med* 2009;103(6):793e9.
20. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 2):S181.
21. Maria E. Pizarro, Felix Ratjen. Índice de aclaramiento pulmonar en pediatría. *Neumología pediátrica* 2016; 11 (1): 49 – 52.
22. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med* 2010;104(12):1834e42.
23. Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(2):168e76.
24. Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, et al. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009; 64(1):33e7.
25. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, et al. Repeatability and bronchodilator reversibility of lung function in young children. *Eur Respir J* 2011 Dec; 38(6):1431e6.

26. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):519e26.
27. Paul D. Robinson, et al. Inert Gas Washout: Theoretical Background and Clinical Utility in Respiratory Disease. *Respiration* 2009;78:339–355.
28. Macleod KA, et al. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009; 64:33-7.
29. Downie SR, et al. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax* 2007;62:684-9
30. Yixin Shi, MS, et al. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* 2011; 129: 671 – 678.
31. Gary L. Larsen, MD, et al. Impulse oscillometry versus spirometry in a long-term study of controller therapy for pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123: 861-867.
32. Sandra Voorend-van Bergen, MD, et al. Monitoring childhood asthma: Web-based diaries and the asthma control test. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* 2013; 133: 1599- 1605.
33. Luis García Giralda, et al. Impacto de la administración del cuestionario Asthma Control Test en atención primaria sobre la puntuación de control de asma. *Aten Primaria*. 2013; 45 (10): 522---527
34. Michael Schuler, PhD, et al. Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire: factorial validity, reliability and correspondence in assessing status and change in asthma control. *Journal of Asthma*, 2016; 53(4): 438–445.
35. Sonnappa S, Bastardo. et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 519-26.

36. Annelies Zwitserloot. Et al. Clinical application of inert gas Multiple Breath Washout in children and adolescents with asthma. *Respiratory Medicine* 2014; 108: 1254-1259.
37. Sarah Svenningsen, et al. Is ventilation heterogeneity related to asthma control *European Respiratory Journal* 2016; 48: 370-379.
38. Ming Sheng Lee, et al. Correlations Between Pulmonary Function and Childhood Asthma Control Test Results in 5 – 11 year old Children with Asthma. *Pediatrics and Neonatology* 2014; 55: 218-224.
39. Waibel V, Ulmer H, Horak E. Assessing asthma control: symptom scores, GINA levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:113-118.
40. Ducharme FM, Davis GM, Noya F, Rich H, Ernst P. The Asthma Quiz for Kidz: a validated tool to appreciate the level of asthma control in children. *Can Respir J* 2004; 11:541-546.
41. Lenoir M, Williamson A, Stanford RH, Stempel DA. Assessment of asthma control in a general population of asthmatics. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:17-22.
42. Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics* 1997; 99:165- 168.
43. Geraldine R. Vink. Et al. Impulse oscillometry: A measure for airway obstruction. *Pediatric Pulmonology* 2003; 3: 214-219.
44. Arun Nair. Et al. Comparison of bronchodilator response in patients with asthma and healthy subjects using spirometry and oscillometry. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2011; 107: 317 – 322.
45. Shintarou Kanda. Et al. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an Impulse Oscillation System. *Medicine* 2010; 49: 23-30.
46. A. Manoharan. Et al. Assessment of spirometry and oscillometry in relation to asthma control. *Lung* 2015; 193: 47-51.
47. S. Kjellberg. et al. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respiratory Medicine* 2016; 117: 92 – 102.

48. K. A. Macleod. et al. Ventilation Heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009; 64: 33-37.