

# Respuesta broncodilatadora espirométrica (RBD) en niños preescolares sanos y asmáticos

**Autores:** Busi, Luciano; Sly, Peter David; Llancamán, Lidia

Comité de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría(1); Hospital de Trelew, Chubut, Argentina(2); Children's Health and Environment Program, Queensland Children's Medical Research Institute, University of Queensland, Brisbane, Australia(3)

---

## Introducción

La prevalencia de asma varía entre el 4,1%-26,7% en niños preescolares de occidente<sup>1</sup>. Los síntomas de muchos niños con sibilancias recurrentes tienden a desaparecer, mientras que en otros niños persisten hasta la adultez. El diagnóstico y tratamiento del asma en niños preescolares puede ser difícil para el médico<sup>23</sup> y el asma leve y/o intermitente es frecuentemente subdiagnosticado<sup>4 5 6 7</sup>. Debido a que los síntomas por sí solos pueden ser insuficientes para el diagnóstico, se recomiendan medidas objetivas para la medición de la obstrucción de las vías aéreas.<sup>8</sup>

En los últimos años ha sido demostrado que la mayoría de los niños preescolares pueden realizar adecuadamente varios tests de función pulmonar (entre ellos espirometría) si son adecuadamente motivados y supervisados.<sup>9 10 11 12</sup> Tanto la American Thoracic Society (ATS) como la European Respiratory Society han desarrollado hace unos años guías para estos tests en este grupo etéreo.<sup>8</sup>

Si bien la respuesta broncodilatadora espirométrica en sujetos mayores de 6 años está bien establecida y estandarizada, en niños preescolares los valores significativos no están correctamente definidos.<sup>3 8</sup> Por otro lado, muy pocos estudios publicados se han encargado de intentar definir la variabilidad intrasesión e intersesión de la respuesta broncodilatadora en preescolares y, hasta donde llega nuestro conocimiento, no se ha publicado a nivel mundial ningún estudio con respecto a la RBD de

preescolares sanos y asmáticos que analice la variabilidad intrasesión (VIntraS) e intersesión (VInterS) de niños reclutados tanto de jardines de infantes como de la consulta neumonológica ambulatoria.

## Objetivos

Nuestros objetivos son entonces determinar la variabilidad intrasesión (repetibilidad) e intersesión (reproducibilidad) de la respuesta broncodilatadora en niños preescolares tanto sanos como asmáticos y comparar la RBD de ambos grupos.

## Población

Niños sanos y asmáticos de 3 a 5 años edad reclutados de jardines de infantes seleccionados al azar de la ciudad de Trelew (n=519) y niños asmáticos reclutados en el Consultorio de Neumonología Infantil del Hospital de Trelew (n=201).

## Material y métodos

Estudio descriptivo y transversal. Se incluyeron como criterios de exclusión a patologías que impidan la correcta realización de espirometría; patologías respiratorias diferentes al asma; pacientes que ya hayan realizado previamente alguna espirometría, que hayan tenido síntomas respiratorios en últimas 3 semanas o que hayan recibido broncodilatadores o corticosteroides en últimas 48 horas. Se realizaron espirometrías según las normas de la ATS propuestas para preescolares en el año 2007. Luego los niños fueron randomizados para recibir placebo

(propelente) o salbutamol 400mcg antes de repetir la espirometría a los 15 minutos. Se repitió el procedimiento en las siguientes 8 semanas.

Los parámetros reportados fueron (incluyendo Z-score): CVF, VEF<sub>0,5</sub>, VEF<sub>0,75</sub>, VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>0,5</sub>/CVF, VEF<sub>0,75</sub>/CVF, VEF<sub>1</sub>/CVF, FEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>, PEF y la RBD de todos los parámetros.

Se compararon los datos demográficos entre los niños sanos y asmáticos con test de t y chi-cuadrado. Se compararon los datos de los niños asmáticos de los jardines de infantes con los niños asmáticos reclutados en el hospital para asegurar la homogeneidad de la muestra en cuanto a datos demográficos y valores de espirometrías. Se realizaron análisis multivariados sobre variables dependientes de espirometrías y síntomas/gravedad.

Se analizó la variabilidad intrasujeto intrasesión con test de t. Se calculó el coeficiente de repetibilidad (intra sesión) luego de placebo (C<sub>intra</sub>P) como el doble del desvío estándar (DE) de la diferencia intrasujeto entre las dos series de mediciones. Se calculó el coeficiente de reproducibilidad (inter sesión, C<sub>inter</sub>) como el doble del DE de la diferencia intrasujeto entre dos series de mediciones en un período de 8 semanas.

Se compararon a los niños sanos y asmáticos en cuanto valores basales de espirometría, C<sub>intra</sub>P, C<sub>inter</sub>, RBD y diferencias C<sub>intra</sub>P-C<sub>inter</sub>, utilizando test de t y ANOVA. Se calculó el umbral para determinar prueba positiva de RBD como la diferencia de media + 2 DE luego de placebo en niños sanos. Se realizó una

curva tipo ROC incluyendo sensibilidad (Se) y 1-especificidad (Es) con respecto a RBD y calculando el área bajo la curva y el punto en el cual Se+Es sea mayor. Se utilizó el software SPSS versión 20.0.

## Resultados

### Características de la población

Fueron reclutados un total de 289 niños asmáticos, de los cuales 247 lograron espirometrías basales aceptables y 231 cumplieron con el protocolo completo incluyendo la repetición en el período de 8 semanas. Logramos reunir 431 niños sanos, de los cuales 364 realizaron espirometrías basales aceptables y 316 realizaron el protocolo completo incluyendo la segunda visita. El éxito en la obtención de espirometrías técnicamente aceptables se correlacionó con la edad de los niños (68% en menores de 4 años y 87% en mayores de 4 años).

Las características de la población estudiada se resumen en la tabla 1. No encontramos diferencias significativas en cuanto a datos demográficos, antropométricos, exposición a humo de tabaco (EHT) y antecedentes perinatales entre sanos y asmáticos (p>0,05), pero sí existió una mayor prevalencia de historia familiar de asma en niños asmáticos (p<0,001). Tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto a datos demográficos, antropométricos, EHT, antecedentes perinatales y valores espirométricos entre los niños asmáticos reclutados de jardines de infantes y los reclutados de la consulta neumonológica ambulatoria (p>0,05).

	Asma (n=247)	Controles (n=364)	Δ (95% IC) Asma-controles
Edad gestacional en semanas (DE)	38,6 (1,2)	38,7 (1,1)	0,02 (-0,7 a 0,7)
Masculinidad (%)	59%	51%	8% (-4% a 52%)
Edad en la primer visita en años (DE)	4,9 (0,9)	4,8 (0,8)	0,1 (-0,3 a 0,6)
Historia familiar de atopía (%)	75%	38%	37% (11% a 59%)**
Historia familiar de asma (%)	69%	6%	63% (58% a 87%)**
Historia familiar de eccema (%)	8%	1%	7% (0% a 14%)**
Exposición a humo de tabaco (%)	57%	42%	15% (5% a 23%)

Tabla 1. Características de los participantes. DE=desvío estándar. Δ=diferencia entre los grupos. IC=intervalo de confianza. \*\*p<0,001

### Comparación de los tests de función pulmonar basales en la primera visita

La media de las maniobras espiratorias obtenidas fue de 5,2 con un rango de 3 a 15. Como puede observarse en la tabla 2, las mediciones basales de z-VEF<sub>0,75</sub>, z-VEF<sub>1</sub> y z-FEF<sub>25-75</sub> fueron significativamente menores en los niños asmáticos.

### Efecto del placebo y repetibilidad (intra-ocasión)

En la tabla 3 se observan los resultados comparativos del cambio de los valores espirométricos luego de la aplicación de placebo incluyendo coeficientes de repetibilidad, sin diferencias significativas entre sanos y asmáticos. Como puede observarse, los cambios dentro de los mismos individuos pueden ser considerables.

### Respuesta broncodilatadora

Luego de la aplicación de salbutamol, los niños asmáticos aumentaron significativamente sus valores de VEF<sub>0,75</sub>, VEF<sub>1</sub>, CVF y FEF<sub>25-75</sub> (p<0,001), mientras que los niños sanos sólo mostraron cambios

positivos significativos en VEF<sub>0,75</sub>, VEF<sub>1</sub> y FEF<sub>25-75</sub> (p<0,001). En la tabla 4 se muestra la comparación de la respuesta a salbutamol entre niños sanos y asmáticos. Basados en la muestra de niños sanos, el umbral para prueba positiva broncodilatadora sería un incremento de 14,4% de VEF<sub>0,75</sub>, 16,9% de VEF<sub>1</sub> y 48,2% de FEF<sub>25-75</sub>.

Eligiendo la variable espirométrica con mejor performance (RBD de VEF<sub>0,75</sub>), realizamos una curva ROC de RBD-VEF<sub>0,75</sub>-asma (gráfico 1). El área bajo la curva fue de 0,698 con una sensibilidad del 51% y especificidad del 88% a nivel del 11% de RBD.

### Variabilidad inter-sesión (reproducibilidad)

No hubo diferencias significativas entre los coeficientes de repetibilidad y reproducibilidad en niños sanos. En cambio en los niños asmáticos el coeficiente de reproducibilidad (23% para VEF<sub>0,75</sub> y 41% para FEF<sub>25-75</sub>) resultó significativamente mayor que el de repetibilidad (p<0,05).

	Asma(n=247)	Controles(n=364)	Δ (95% IC) Asma-controles
z-VEF <sub>0,75</sub>	-0,74	0,09	-0,83 (-1,37 a 0,27)**
z-VEF <sub>1</sub>	-0,44	0,25	-0,69 (-0,98 a 0,27)**
z-CVF	-0,01	0,09	-0,10 (-0,6 a 0,08)
z-FEF <sub>25-75</sub>	-0,97	-0,04	-0,93 (-0,89 a 0,23)***

Tabla 2. Comparación de valores espirométricos basales (Z-score) entre niños asmáticos y sanos. Δ=diferencia entre los grupos. IC=intervalo de confianza. \*\*p<0,01. \*\*\*p<0,001.

	Asma(n=247)	Controles(n=364)	95% IC Asma-controles
VEF <sub>0,75</sub>	1,9 (4,9; 9,8)	1,1 (6,2; 12,4)	-2,1 a 2,3
VEF <sub>1</sub>	2,4 (6,9; 13,8)	2,2 (6,0; 12,0)	-2,7 a 3,0
CVF	1,2 (7,7; 15,4)	0,9 (6,2; 12,4)	-2,1 a 1,8
FEF <sub>25-75</sub>	6,1 (16,8; 33,6)	4,5 (15,5; 31,0)	-0,8 a 16,2

Tabla 3. Comparación del cambio luego de placebo en % (desvío estándar; coeficiente de repetibilidad) de los valores espirométricos basales entre niños asmáticos y sanos. IC=intervalo de confianza.

	Asma(n=247)	Controles(n=364)	Δ (95% IC) Asma-controles
VEF <sub>0,75</sub>	13,2 (11,4)	4,6 (4,9)	8,6 (-5,0 a 14,3)***
VEF <sub>1</sub>	10,3 (8,7)	4,3 (6,3)	6,0 (-2,7 a 10,8)**
CVF	7,2 (9,7)	3,2 (5,2)	4,0 (0,2 a 8,1)*
FEF <sub>25-75</sub>	33,0 (35,8)	10,2 (19,0)	22,8 (9,1 a 39,2)**

Tabla 4. Comparación del cambio luego de salbutamol en % (desvío estándar) de los valores espirométricos basales entre niños asmáticos y sanos. Δ=diferencia entre los grupos. IC=intervalo de confianza. \*p<0,05. \*\*p<0,01. \*\*\*p<0,001.

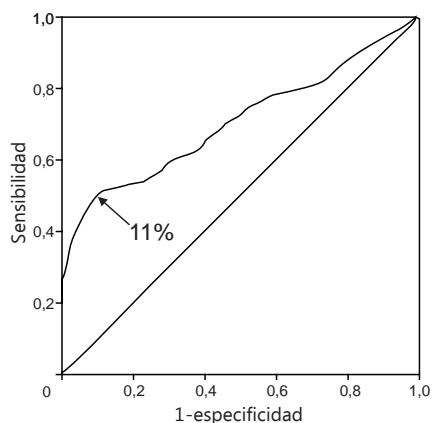


Gráfico 1. Curva ROC para RBD-FEV<sub>0,75</sub>- asma.

## Discusión

En primer lugar, nuestro estudio demuestra la factibilidad de realizar espirometrías en preescolares, habiendo logrado una tasa de éxito del 84,7% en este grupo etario.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, no se había realizado antes un protocolo de estudio de respuesta broncodilatadora en niños preescolares asmáticos y sanos teniendo en cuenta la reproducibilidad y repetibilidad y habiendo obtenido los sujetos sanos de población general directamente. Un estudio publicado recientemente por Borrego LM y colaboradores<sup>13</sup> reclutó niños de las HealthClinics y OutpatientClinics, con resultados similares a nuestro estudio pero con un número mucho menor de sujetos y habiendo tomado niños asmáticos sólo de la consulta hospitalaria.

Nuestro estudio muestra que una gran proporción de niños sanos presenta una respuesta significativa a broncodilatadores y que tal respuesta varía ampliamente según la variable tenida en cuenta. El umbral de RBD del 10% o 12% de FEV<sub>1</sub> o FEV<sub>0,75</sub> utilizado usualmente parece inapropiada en niños preescolares.

Muchos autores utilizan métodos alternativos como la técnica oscilación forzada o la técnica de interrupción, que requieren menos cooperación de los sujetos.<sup>141516171819</sup> Sin embargo, en nuestro estudio hemos conseguido un alto éxito en

la obtención de espirometrías con menor variabilidad intra e intersujeto que otras técnicas que requieren menos cooperación de los niños.

Entre las fortalezas de nuestro estudio se encuentra haber reclutado niños tanto sanos como asmáticos de jardines de infantes y de la consulta hospitalaria, con lo cual nos aseguramos un espectro de pacientes asmáticos similar a la encontrada en la población general.

## Conclusiones

La evaluación de la respuesta broncodilatadora por espirometría resulta una prueba fiable en el estudio de niños preescolares, teniendo en cuenta tanto la alta variabilidad intrasujeto intrasesión como interasesión. Recomendamos la utilización de FEV<sub>0,75</sub> como variable más importante de la RBD en este grupo etario.

## Bibliografía

- <sup>1</sup>Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476–83.
- <sup>2</sup>Bush A. Practice imperfect—treatment for wheezing in preschoolers. *N Engl J Med* 2009;360:409–10.
- <sup>3</sup>Wildhaber JH, Hammer J. Asthma and wheezing disorders. In: Merkus P, Frey U, eds. *Paediatric lung function*. Sheffield, UK: European Respiratory Journals Ltd, 2010:209–24.
- <sup>4</sup>Bhatt JM, Smyth AR. The management of pre-school wheeze. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:70–7.
- <sup>5</sup>Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096–110.
- <sup>6</sup>Chauliac ES, Silverman M, Zwahlen M, et al. The therapy of pre-school wheeze: appropriate and fair? *Pediatr Pulmonol* 2006;41:829–38.
- <sup>7</sup>Gappa M, Bush A. Pre-school wheeze: more questions than answers. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:910–11.
- <sup>8</sup>Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304–45.
- <sup>9</sup>Stocks J, Lum S. Pulmonary function tests in infants and preschool children. In: Wilmot RW, Boat TF, Bush A, et al., eds. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia, USA: Elsevier, 2012:169–210.
- <sup>10</sup>Aurora P, Stocks J, Oliver C, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1152–9.
- <sup>11</sup>Turner SW, Craig LC, Harbour PJ, et al. Spirometry in 5-year-olds—validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:1144–51.
- <sup>12</sup>Vilozni D, Barak A, Efrati O, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and 'asthmatic' preschool children. *Chest* 2005;128:1146–55.

- 
- <sup>13</sup>Borrego LM et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch Dis Child* 2013;98:112–117.
- <sup>14</sup>Beydon N, M'buila C, Bados A, et al. Interrupter resistance short-term repeatability and bronchodilator response in preschool children. *Respir Med* 2007;101:2482–7.
- <sup>15</sup>Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, et al. Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax* 2007;62:814–19.
- <sup>16</sup>Oostveen E, Dom S, Desager K, et al. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur Respir J* 2010;35:865–72.
- <sup>17</sup>Calogero C, Parri N, Baccini A, et al. Respiratory impedance and bronchodilator response in healthy Italian preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1086–94.
- <sup>18</sup>Beydon N. Assessment of bronchial responsiveness in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1):S23–5.
- <sup>19</sup>Marotta A, Klinnert MD, Price MR, et al. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:317–22.