

44° Congreso Argentino  
de Medicina Respiratoria

7 al 10 de Octubre 2016 \ Mar del Plata, Argentina

**Simposio  
Regional**

Región  
**PATAGONIA**

Día  
9 Octubre 2016

Salón Juan de  
Garay Norte

Horario  
11-12.30 hs.



 ASOCIACION ARGENTINA DE  
MEDICINA RESPIRATORIA

**Coordinadora:**  
**LUCIANA  
MOLINARI**

**Secretaria:** ROSA  
**BENITEZ**

**Disertante:**  
**LUCIANO E.  
BUSI**

**Institución:**  
**Hospital de  
Trelew, Chubut**

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

BUSI, LUCIANO<sup>(1)(2)</sup>; RESTUCCIA, SEBASTIÁN<sup>(2)</sup>; TOURRES, RICARDO<sup>(2)</sup>; SLY, PETER DAVID<sup>(3)</sup>

COMITÉ DE NEUMONOLOGÍA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA<sup>(1)</sup>  
HOSPITAL DE TRELEW, CHUBUT, ARGENTINA<sup>(2)</sup>

CHILDREN'S HEALTH AND ENVIRONMENT PROGRAM, QUEENSLAND CHILDREN'S MEDICAL RESEARCH INSTITUTE,  
UNIVERSITY OF QUEENSLAND, BRISBANE, AUSTRALIA<sup>(3)</sup>

Busi LE, Restuccia S, Tourres R, Sly PD. Assessing bronchodilator response in preschool children using spirometry. *Thorax*. 2016 Oct 14. pii: [thoraxjnl-2015-207961](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207961). doi: [10.1136/thoraxjnl-2015-207961](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207961). [Epub ahead of print]



Hospital Zonal de Trelew  
Dr. Adolfo Margara



Queensland Children's  
Medical Research Institute 

## Introducción

### Pulmonary Function Testing in Preschool Children (2007, ATS/ERS):

- No extrapolar de >6 años a <6 años
- Validez en enfermos debe chequearse con el mismo estudio en  $\leq 30$  sanos
- Expresar z-score, no %predicho
- No extrapolar variabilidad desde sanos a enfermos, medir intra e interocasiones,  $\leq 30$  sujetos
- Medir basal y respuesta bronquial
- Investigar la mejor combinación de tests y provocaciones en enfermedades específicas
- Debe definirse RBD significativa en preescolares
- Debe definirse su utilidad en diferentes enfermedades

Beydon N et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. Am J Respir Crit Care Med

2007; 175:1304-1345

# The Bronchodilator Response in Preschool Children: A Systematic Review

Emma Raywood, MSc,<sup>1</sup> Sooky Lum, PhD,<sup>1</sup> Paul Aurora, PhD,<sup>1,2</sup> and Katharine Pike, PhD<sup>1,2\*</sup>

Pediatr Pulmonol. 2016 Jun 6. doi: 10.1002/ppul.23459. [Epub ahead of print]

Publication	Population	BDR protocol	Reported BDR	95% upper confidence limit
Cut-off calculated from response to bronchodilator in healthy preschool children				
Shin et al. <sup>14</sup> ; Korea	29 kindergarten pupils 4.6 ± 0.3 years ISAAC questionnaire screened no asthma, atopy or wheeze	Measures before and 15 min after 400 µcg salbutamol MDI + spacer	Mean (95%CI) 2.45% (0.66–4.25%)	13% <sup>b</sup>
Borrego et al. <sup>9</sup> ; Portugal	22 children from local health clinics 5.1 ± 0.9 years no preterms, IUGR, wheeze, lower respiratory illness, allergic disorder or parental asthma	Measures before and 20 min after 400 µcg salbutamol MDI + spacer	Mean (SD) 4.7% (6.8)%	19% <sup>b</sup>
Marotta et al. <sup>15</sup> ; US	42 cohort participants mean (range) 4 (4.1–5) years questionnaire screened without asthma but high asthma risk due to previous wheeze no preterms	Measures before and 15 min after 2.5 mg salbutamol nebuliser	Median (IQR) 6.5% (–1% to 18%)	Could not be calculated non-normally distributed data
Cut-off calculated from response to placebo in preschool children with recurrent wheeze or asthma				
Borrego et al. <sup>9</sup> ; Portugal	43 outpatients 5.1 ± 0.9 years doctor-diagnosed asthma (mild-moderate)	Before and 20 min after placebo MDI + spacer	Mean (SD) 2.6% (7.5)%	18% <sup>b</sup>

# The Bronchodilator Response in Preschool Children: A Systematic Review

Emma Raywood, MSc,<sup>1</sup> Sooky Lum, PhD,<sup>1</sup> Paul Aurora, PhD,<sup>1,2</sup> and Katharine Pike, PhD<sup>1,2\*</sup>

Pediatr Pulmonol. 2016 Jun 6. doi: 10.1002/ppul.23459. [Epub ahead of print]

Publication	Population	BDR protocol	Reported BDR	95% upper confidence limit
Cut-off calculated from response to bronchodilator in healthy preschool children				
Shin et al. <sup>14</sup> ; Korea	29 kindergarten pupils 4.6 ± 0.3 years ISAAC questionnaire screened no asthma, atopy or wheeze	Measures before and 15 min after 400 µcg salbutamol MDI + spacer	Mean (95%CI) 2.45% (0.66–4.25%)	13% <sup>b</sup>
Borrego et al. <sup>9</sup> ; Portugal	43 outpatients 5.1 ± 0.9 years doctor-diagnosed asthma (mild-moderate)	Before and 20 min after placebo MDI + spacer	Mean (SD) 2.6% (7.5%)	18% <sup>b</sup>
Cut-off calculated from response to placebo in preschool children with recurrent wheeze or asthma				
Marot et al. <sup>10</sup> ; France	without asthma but high asthma risk due to previous wheeze no preterms			distributed data

- ¡Pocos pacientes!
- ¡Sin variabilidad inter-sesión!

**Hasta donde llega nuestro conocimiento, no se ha publicado a nivel mundial ningún estudio con respecto a la RBD de preescolares asmáticos y sanos que analice la variabilidad intrasesión (VIntraS) e intersesión (VInterS) de niños reclutados tanto de jardines de infantes (JI) como de la consulta neumonológica ambulatoria (CNA).**

## Objetivos

- Determinar y comparar la RBD de As y Sa
- Determinar VIntraS (repetibilidad) y VInterS (reproducibilidad)
- Determinar umbral RBD

## Población

- Sa y As de 3 a 5 años edad reclutados de JI seleccionados al azar de la ciudad de Trelew (n=519) y As reclutados en la CNA del Hospital de Trelew (n=201).

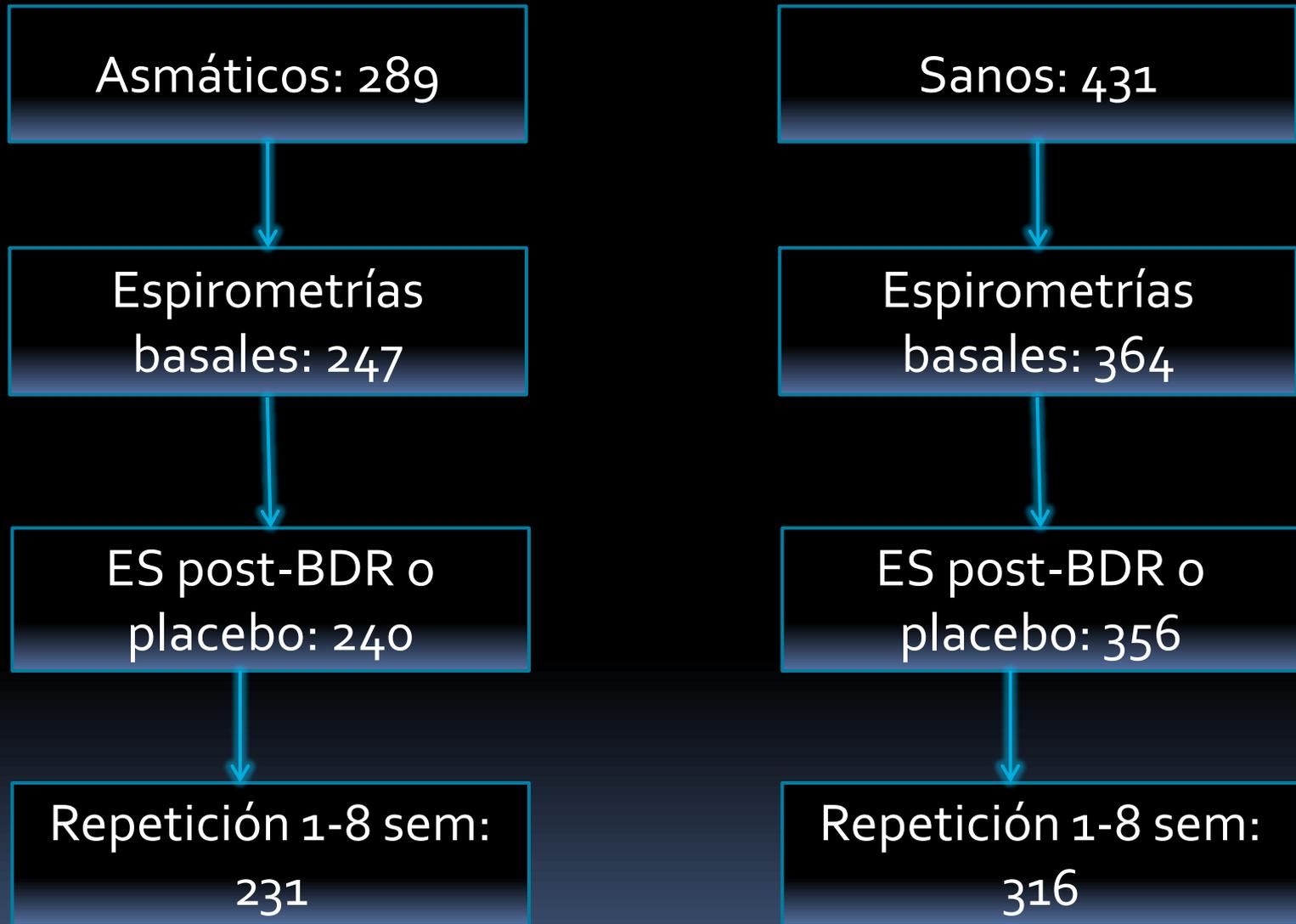
## Material y métodos

- Se realizaron ES según las normas de la ATS propuestas para preescolares en 2007.
- Luego los niños fueron randomizados para recibir placebo o salbutamol 400mcg antes de repetir ES a los 15 minutos.
- Se repitió el procedimiento en las siguientes 8 semanas.

## Material y métodos (cont.)

- Se analizó la variabilidad intrasujeto intrasesión con test de t.
- Se calculó el coeficiente de **repetibilidad** (intra sesión) luego de placebo (C<sub>IntraP</sub>) 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 Sa y As en cuanto valores basales, C<sub>IntraP</sub>, C<sub>Inter</sub>, RBD y diferencias C<sub>IntraP</sub>-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.
- Se realizaron curvas 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.

## Resultados



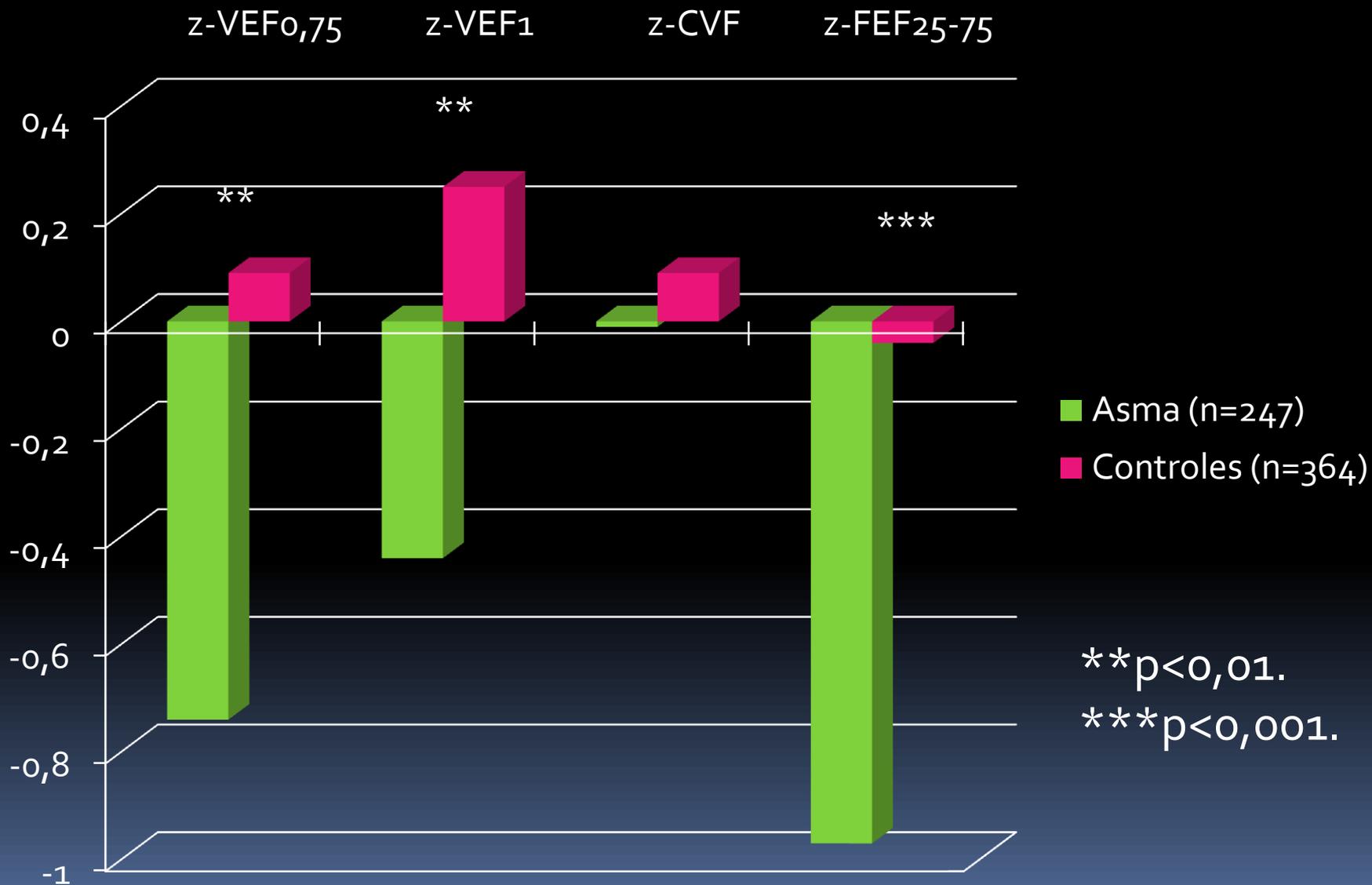
- La media de las maniobras espiratorias obtenidas fue de 5,2 con un rango de 3 a 15.

## Características de los participantes

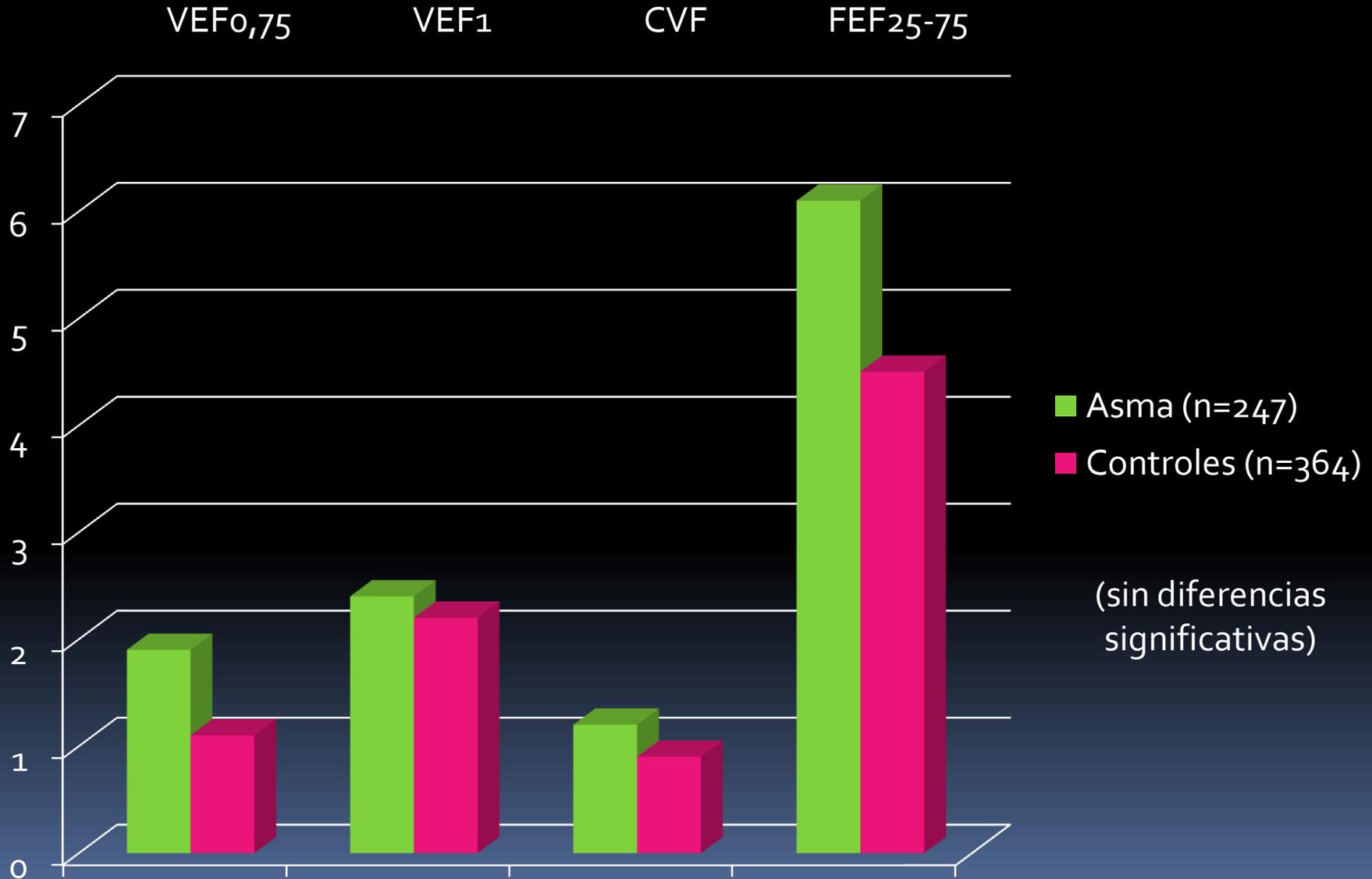
	Asma (n=247)	Controles (n=364)	$\Delta$ (95% IC) Asma- controles
Edad gestacional en semanas (DE)	38,6 (1,2)	38,7 (1,1)	0,02 (-0,7 a 0,7)
Masculinidad (%)	59%	51%	8% (-4% a 52%)
Edad en la primer visita en años (DE)	4,9 (0,9)	4,8 (0,8)	0,1 (-0,3 a 0,6)
Historia familiar de atopía (%)	75%	38%	<b>37% (11%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

DE=desvío estándar.  $\Delta$ =diferencia entre los grupos. IC=intervalo de confianza. \*\*p<0,001

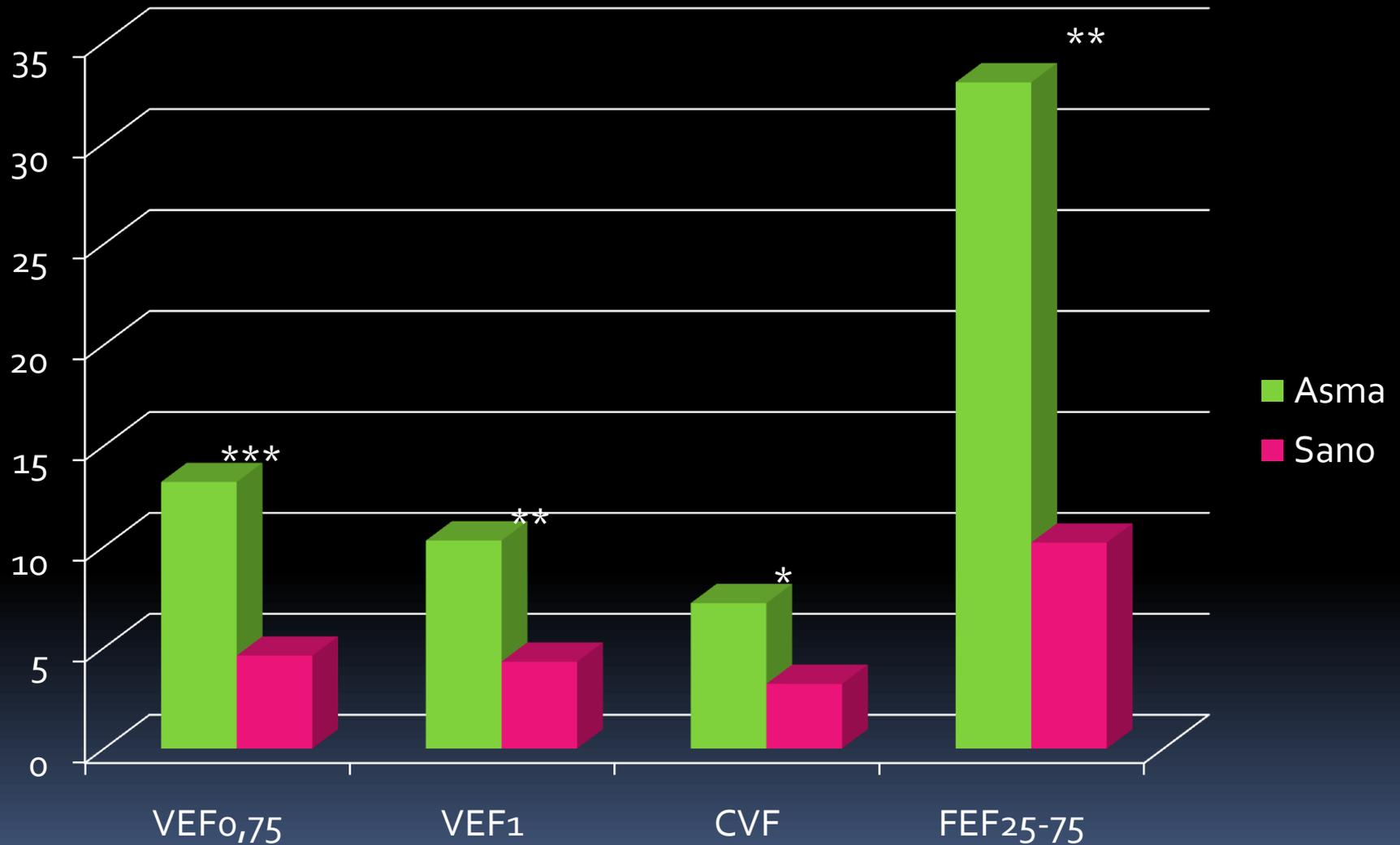
## Comparación de valores espirométricos basales



# Cambio luego de placebo



## Cambio luego de salbutamol (%)



\*p<0,05. \*\*p<0,01. \*\*\*p<0,001.

## Cambio luego de placebo

	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

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.

## Cambio luego de salbutamol

	Asma (n=247)	Controles (n=364)	$\Delta$ (95% IC) Asma-controles
$VEF_{0,75}$	13,2 (11,4)	4,6 (4,9)	8,6 (-5,0 a 14,3)***
$VEF_1$	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)*
$FEF_{25-75}$	33,0 (35,8)	10,2 (19,0)	22,8 (9,1 a 39,2)**

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

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

Variable	Área ROC	Umbral	Sens	Espec	VPP	VPN
FVC	0.51	5%	12.3%	54.3%	5.2%	75.4%
FEV <sub>1</sub>	0.66	7%	49.1%	81.0%	34.4%	88.7%
<b>FEV<sub>0.75</sub></b>	<b>0.70</b>	<b>11%</b>	<b>51.2%</b>	<b>88.4%</b>	<b>47.1%</b>	<b>89.0%</b>
FEV <sub>0.5</sub>	0.66	12%	52.3%	78.2%	32.7%	89.0%
FEF <sub>25-75</sub>	0.52	31%	64.1%	32.0%	16.0%	81.5%
FEF <sub>25</sub>	0.51	22%	62.1%	34.0%	16.0%	81.6%
FEF <sub>50</sub>	0.52	29%	64.1%	32.0%	16.0%	81.5%
FEF <sub>75</sub>	0.52	31%	58.4%	38.6%	16.1%	82.1%
PEF	0.53	14%	59.7%	33.8%	15.4%	80.6%

- Basados en la muestra de niños sanos, el umbral para prueba positiva broncodilatadora sería un incremento de 14,4% de  $VEF_{0,75}$ , 16,9% de  $VEF_1$  y 48,2% de  $FEF_{25-75}$ .
- 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  $VEF_{0,75}$  y 41% para  $FEF_{25-75}$ ) resultó significativamente mayor que el de repetibilidad ( $p < 0,05$ ).

## Discusión y conclusiones

- Factibilidad de realizar espirometrías en preescolares (tasa de éxito del 84,7%)
- Una gran proporción de niños sanos presenta una respuesta significativa a broncodilatadores.
- El umbral de RBD del 10% o 12% de  $VEF_1$  o  $VEF_{0,75}$  utilizado usualmente parece inapropiada en niños preescolares.
- Menor variabilidad intra e intersujeto que otras técnicas que requieren menos cooperación de los niños

## CONCLUSION

- 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 intersesión.
- Recomendamos la utilización de  $VEF_{0,75}$  como variable más importante de la RBD en este grupo etario.

Muchas gracias por su atención

lucianobusiz@gmail.com