Respuesta broncodilatadora en niños asmáticos

Bronchodilator response in asthmatic children

Dr. Fernando Paz C.

Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Unidad del Niño Hospital San Martín de Quillota.

BRONCHODILATOR RESPONSE IN ASTHMATIC CHILDREN

In asthmatic patients the bronchodilator response (BDR) reflects airway obstruction reversibility. BDR commonly used definition of 12% or greater change in FEV1 from baseline offers poor sensitivity as an adjunct test in the diagnosis of asthma in children. A cutoff of 8% - 10% has significantly better sensitivity, although more research studies are needed to recommend this lower BDR value in children.

A positive BDR is associated with biomarkers of inflammation, future lung function, inhaled corticosteroids response, and poor asthma control and could provide a useful tool for better monitoring asthmatic children, particularly when pre bronchodilator spirometry is in normal range.

Key words: Asthma, bronchodilator response, lung function, children.

RESUMEN

En pacientes asmáticos la respuesta broncodilatadora (RBD) refleja la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea. La definición de 12% o mayor cambio en VEF1 con respecto a su basal tiene baja sensibilidad y podría llevar a un subdiagnóstico y subtratamiento de asma. La utilización de un punto de corte menor, de 8% a 10%, mejora significativamente la sensibilidad para el diagnóstico de asma en niños y podría considerarse en casos individuales, requiriéndose más estudios para recomendar su uso en niños.

Una RBD positiva en niños se ha asociado con biomarcadores de inflamación, función pulmonar futura, respuesta a corticoides inhalatorios y pobre control del asma, por lo tanto podría entregar al médico una herramienta más para una mejor evaluación de los niños con asma sobre todo cuando su espirometría basal es normal.

Palabras clave: Asma, respuesta broncodilatadora, función pulmonar.

INTRODUCCIÓN

La espirometría es el examen básico para evaluar función pulmonar en niños escolares y adolescentes (1) y en los últimos años también en niños de edad pre-escolar (3 a 5 años) (2).

La mayoría de los niños con asma leve a moderada, a diferencia de los adultos, tienen una espirometría basal normal. La respuesta broncodilatadora (RBD) se utiliza para determinar la presencia de hiperreactividad bronquial, factor importante para apoyar el diagnóstico clínico de asma bronquial (3). El indicador más utilizado es el porcentaje de cambio del VEF1 (Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo) entre el valor basal pre-broncodilatador y el valor post-broncodilatador (1).

Las guías para interpretar la espirometría en niños se han basado fundamentalmente en las utilizadas para adultos, sin embargo, a pesar que presentan condiciones similares, los niños

poseen características particulares que deben ser consideradas. La fuerza de retracción elástica pulmonar es mayor en niños que en adultos y disminuye a mayor edad, por lo que la velocidad de espiración pulmonar es más rápida. Esto lleva a que el VEF1, uno de los principales índices evaluados en la espirometría, tanto en diagnóstico, seguimiento y cambios post broncodilatador, sea un parámetro poco sensible de enfermedad pulmonar inicial en niños y que el FEF 25-75 (flujos espiratorios forzados entre el 25% y 75% de la Capacidad Vital Forzada), índice utilizado en forma secundaria por su gran variabilidad y dependencia de la CVF sea un índice precoz y sensible para enfermedad de vía aérea pequeña (6).

El primer consenso chileno para el diagnóstico y manejo de asma bronquial en niños y adultos de 1995 consideraba una RBD positiva (+) un aumento mayor de 15% del VEF1 (4), pero posteriormente se estableció una RBD (+) al aumento mayor de 12%, valor que se mantiene actualmente de acuerdo a últimas recomendaciones internacionales (5).

Publicaciones recientes, que serán analizadas en esta revisión, han cuestionado el valor de RBD (+) mayor a 12% como punto de corte, sugiriendo que valores menores lograrían mejor precisión en el diagnóstico de asma en el niño (7-10).

La RBD (+) se utiliza principalmente en el diagnóstico de asma, pero también existen varios trabajos que correlacionan la RBD

Correspondencia

Dr. Fernando Paz C.
Hospital San Martín de Quillota
Concepción 1050, Quillota
V Región, Chile
Fono: (33) 2298000
e-mail: fernandpaz@gmail.com

ISSN 0718-333X. Derechos reservados.

(+) con el pronóstico y respuesta al tratamiento por lo que podría tener un rol importante en el seguimiento de niños con esa enfermedad (13-15).

MÉTODO PARA MEDIR UNA RBD

No existe consenso sobre medicamentos, dosis y modo de administrar el broncodilatador para evaluar esta respuesta. Las recomendaciones según las últimas guías son las siguientes (1): Luego de obtener al menos 3 maniobras espirométricas basales aceptables y por lo menos 2 con criterios de repetibilidad, (variabilidad menor de 5% en CVF y VEF1), se administra una dosis de 100 ug de salbutamol en inhalador de dosis medida con aerocámara valvulada realizando una inspiración a capacidad pulmonar total y manteniendo en apnea por 5 a 10 segundos (escolares y adolescentes). Repetir después de un intervalo de 30 segundos por 3 veces más hasta una dosis total de 400 ug

de salbutamol.

Luego de 10-15 minutos se repiten 3 maniobras espirométricas para evaluar respuesta broncodilatadora.

Se debe suspender medicamentos broncodilatadores, ya sean β_2 agonistas o anticolinérgicos de acción corta o prolongada mínimo 6 horas y 12 horas respectivamente, previo al examen.

DEFINICIÓN DE RBD EN NIÑOS

En adultos la RBD (+) se define por el aumento post-broncodilatador en VEF1 y/o CVF > 12% y/o un aumento absoluto de estos en más de 200 ml, comparado con sus respectivos valores basales (Figura 1). Sin embargo no se encuentran definiciones precisas al respecto en niños (5).

Figura 1: Curvas volumen/tiempo y flujo/volumen con respuesta a broncodilatador.

En relación a los cambios en flujos espiratorios, no hay una recomendación en guías internacionales y deberían ser considerados sólo secundariamente al evaluar RBD. Los cambios en FEF 25-75 dependen de la CVF por lo tanto cualquier variación de ésta produce cambios importantes en los flujos espiratorios. En guías nacionales se considera una RBD positiva (+) a un aumento mayor de 30% del FEF 25-75 en condiciones de iso- volumen en CVF (11, 12, 16).

En pediatría se ha observado que cambios entre 10 a 12% en VEF1 se acompañan de un cambio importante en la forma de la curva flujo/volumen espiratoria y de aumento en flujos espiratorios sobre 30% (16), por lo tanto se ha sugerido considerar también RBD (+) a cambios del VEF1 entre 10% a 12% asociado a cambios significativos en flujos FEF25-75, FEF 50 y cambios en la forma de la curva flujo-volumen (17).

En adultos cambios < de 8% en VEF1 o < de 150 ml se atribuyen a variabilidad normal que puede ocurrir entre las mediciones y por lo tanto se definió utilizar como cambio absoluto un cambio mayor a 200 ml. En niños los cambios en valores absolutos de

VEF1 y CVF > de 200 ml pueden corresponder hasta un 20% de cambio en VEF1 o CVF y por lo tanto no debería considerarse tal cifra.

A pesar de aceptarse internacionalmente estos valores, no existe actualmente un consenso sobre que constituye reversibilidad en personas con obstrucción al flujo aéreo en adultos y menos en niños.

La elección de 12% de cambio en VEF1 en adultos se basa en un concepto estadístico y no fisiológico. El cambio significativo debe ser mayor que el coeficiente normal de variabilidad de las medidas. Es decir que es altamente probable que este cambio no ocurra por el azar. Sin embargo la respuesta broncodilatadora es una respuesta fisiológica integrada que involucra el epitelio de vía aérea, nervios, músculo liso bronquial y mediadores y por lo tanto sería mucho más complejo que sólo un concepto estadístico.

Por ejemplo si un niño repite 10 veces un cambio post broncodilatador de 10% es muy poco probable que esto se

deba al azar por lo tanto la interpretación de los cambios post broncodilatador sería un concepto de criterio, sin reglas absolutas que seguir (6).

El punto de corte $> 12\%$ para RBD (+) ha sido cuestionado últimamente en niños (6-9). En un estudio prospectivo de 142 niños de 5 a 10 años (58 con asma leve intermitente) Dundas y colaboradores demuestran que considerar una RBD (+) $> 9\%$ vs la tradicional $> 12\%$ mejora la sensibilidad para diagnóstico de asma de un 35% a 50%, con una especificidad de 86% (7). Galant y colaboradores, en un estudio realizado en niños de origen hispánico, encontraron resultados similares demostrando que la mejor sensibilidad (42%) y especificidad (86%) para diagnóstico de asma se logra considerando una RBD (+) $> 9\%$. Además, en estos 356 niños con asma, la espirometría anormal definida como VEF1 inicial $< 80\%$ y/o RBD (+) $> 9\%$ identificó al 44% y 57% de niños con asma leve y severa respectivamente (8).

Otro estudio reciente con 1041 niños con asma leve a moderada y 250 controles, esta vez en población blanca, nuevamente confirmó estos resultados, encontrando una sensibilidad y especificidad de 36% y 89% al usar RBD (+) $> 12\%$ y de 55% y 77% al utilizar RBD (+) $> 8\%$ respectivamente (9).

En relación a pre-escolares y RBD(+), si bien se logra realizar una espirometría que cumpla todos los criterios de aceptabilidad en el 50% de los pacientes, aún no están definidos los puntos de corte más adecuados. La guía ATS/ERS en sus conclusiones sugiere en sus áreas futuras de investigación estudiar la RBD

(+) en niños pre-escolares y sus implicancias en el diagnóstico y pronóstico a largo plazo (2).

Otro método descrito de evaluar RBD es a través de la técnica de oscilación forzada que mide la resistencia de la vía aérea. Según diferentes autores se considera una disminución significativa valores en el rango entre 20 y 40%, por lo tanto se requieren mayores estudios para precisar un valor de punto de corte (2). Este método está disponible aún sólo en algunos centros especializados en Chile y su real utilidad debe ser aún definida.

UTILIDAD DE LA RBD (+) EN EL SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON ASMA

El estudio de la RBD busca determinar la presencia de hiperreactividad bronquial en niños con diagnóstico o sospecha de asma bronquial (3). En niños con diagnóstico clínico de asma la espirometría basal puede ser normal (en su mayoría) o mostrar una limitación al flujo aéreo. La presencia de RBD (+) permite confirmar el diagnóstico de asma en ambos casos.

En algunas situaciones en que se logra una RBD (+), los valores espirómetros de volúmenes y flujos espiratorios post-broncodilatador no logran normalizarse. Si se mantienen disminuidos a pesar del tratamiento con corticoides inhalatorios u orales hay que plantear la presencia asociada de remodelación o daño de la vía aérea y estudiar de acuerdo a la clínica (Figura 2). Esto debe consignarse en el informe espirométrico y realizar un seguimiento de la función pulmonar (12).

Figura 2: Serie de curvas flujo/volumen en paciente asmático no controlado.

A. Curva inicial con limitación ventilatoria obstructiva sin respuesta a broncodilatador, indicándose corticoides sistémicos por 5 días.
B. A las 2 semanas de seguimiento se observa respuesta a broncodilatador.
C. A los 6 meses la curva basal es normal.

La RBD (+) no sólo permitiría confirmar el diagnóstico de asma si no que a diferencia del VEF1, VEF1/CVF y FEF 25-75, se relacionaría además con biomarcadores de inflamación de vía aérea como óxido nítrico exhalado (eNO), respuesta a corticoides, remodelación de vía aérea y asma no controlada (10).

Galant y colaboradores (10), encontraron que la presencia de RBD (+) en niños asmáticos con espirometría basal normal, sin corticoides inhalatorios, se correlacionó significativamente con la presencia de atopía y con un mal control del asma, esto es:

mayor uso de β_2 agonistas de rescate, síntomas nocturnos y limitación al ejercicio. Al estudiar la correlación con diferentes puntos de corte de RBD: $> 8\%$, $> 10\%$ o $> 12\%$, sólo una RBD $> 10\%$ y $> 12\%$ se correlacionó significativamente con un mal control del asma. Interesantemente el uso de RBD (+) $> 10\%$ vs la tradicional RBD $> 12\%$ logró pesquisar 44% más niños con asma no controlada (10).

Sharma y colaboradores (13), evaluaron en un plazo de 4 años la persistencia de RBD (+) en niños asmáticos tratados con corticoides inhalatorios, cromonas o placebo. Demostraron que

la RBD (+) persistente se correlacionaba significativamente con menor función pulmonar a los 4 años de seguimiento, mayor número de consultas de urgencia y hospitalizaciones, mayor número de tratamientos con corticoides orales, despertares nocturnos y ausencias escolares, al compararlos con niños asmáticos sin RBD. Al disminuir el punto de corte de RBD (+) persistente de 12% a 10% encontraron los mismos resultados, sugiriendo que valores de RBD > 10% también deberían considerarse para adecuar tratamiento en el seguimiento de niños asmáticos (13).

Pukett y colaboradores (14) estudiaron la correlación entre RBD (+) y óxido nítrico exhalado (eNO). Encontraron una correlación moderada ($r=0,44$) entre eNO y RBD (+) en 69 niños asmáticos sin corticoides inhalatorios. Al comparar puntos de corte de RBD (+) de 8% a 12% la mejor sensibilidad (50%) para eNO elevado se logró con RBD > 8% con un valor predictivo positivo (VPP) de 83% (14). Otro estudio retrospectivo reciente, estudió la relación de RBD (+) y la respuesta a corticoides inhalatorios, definido como mejoría del VEF1 basal mayor o igual a > 7,5% al término del tratamiento de 6 semanas, en niños asmáticos leves a moderados de origen mexicano. La RBD(+) > 10% tiene un VPP 50% para niños asmáticos que responden a corticoides inhalados y si se agrega atopia y sexo femenino el VPP aumenta a 73%. El autor sugiere que estos parámetros pueden seleccionar a niños asmáticos leves candidatos a tratamiento con corticoides inhalados (15).

CONCLUSIÓN

La RBD (+) mayor de 12% utilizada habitualmente para confirmar el diagnóstico de asma en niños tiene baja sensibilidad y por lo tanto puede llevar a un subdiagnóstico y subtratamiento. Si bien utilizando un punto de corte menor (8% a 10%) mejora significativamente la sensibilidad para el diagnóstico de asma en algunos grupos específico de niños, la evidencia actual no permite aún recomendarlo, en consecuencia se requieren trabajos prospectivos que estudien diferentes grupos etarios y fenotipos que respalden un cambio a la recomendación actual. La interesante asociación de la RBD (+) con el control del asma y la respuesta a tratamiento en algunos niños asmáticos apoyan su uso como un parámetro más en la evaluación y seguimiento del asma pediátrico e invita a utilizarla más regularmente junto con la clínica para optimizar el tratamiento.

La mayoría de los estudios se han realizado en niños con asma leve a moderada por lo que trabajos prospectivos en niños con asma severa y RBD (+) ayudarían a precisar su rol en el manejo de estos.

REFERENCIAS

1. Miller M R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-382.
2. Beydon N, Davis S, Lombardi E, Allen J, Arets A, Aurora P, Bisgaard H 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
3. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120 (suppl):S94-138.
4. Boza L, Diaz P. Diagnóstico de asma en niños. *Rev Chil Enf Resp* 1995;11:141-3
5. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo O, Burgos F et al. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing: Interpretative strategies for lung function tests: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68
6. Seed L, Wilson D, Coates A. Children should not be treated like little adults in the PFT lab. *Respiratory Care* 2012; 51:1:61-74
7. Dundas I, Chan E, Bridge P, Mackenzie S. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6
8. Galant SP, Morphey T, Amaro S, Liao O. Characteristics of the bronchodilator response in controller naive asthmatic children. *J Pediatr* 2007;151:457-62
9. Tse S, Gold D, Sordillo J, Hoffman E, Gillman M, Rifas-Shima S et al. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:3: 554-9
10. Galant SP, Morphey T, Newcom R, Hioe K, Guijon O, Liao O. The relationship of the bronchodilator response (BDR) phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr* 2011;158 (6):953-9
11. Linares M, Sanchez I, Corrales R, Diaz A, Escobar A. Pruebas de función pulmonar en el niño. *Rev Chil Pediatr* 2000;71:228-42
12. Gutierrez CM, Beroiza T, Borzone G, Caviedes I, Céspedes I, Gutierrez NM y cols. Espirometría. Manual de procedimientos. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. *Rev Chil Enf Resp* 2007;23:31-42
13. Sharma S, Litonjua A, Tantisira K, Fuhlbrigge A, Szeller S, Strunk R et al. Clinical predictors and outcomes of consistent bronchodilator response in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:5:921-28
14. Puckett J, Taylor R, Leu S, Guijon O, Aledia A, Galant S et al. An elevated bronchodilator response predicts large airway inflammation in mild asthma. *Ped Pulm* 2010;45:174-181
15. Galant S, Morphey T, Guijon O, Pham Linh. The bronchodilator response as a predictor of inhaled corticosteroid responsiveness in asthmatic children with normal baseline spirometry. *Pediatr Pulmonol* 2014;doi10.1002/22957
16. Caussade S. Función pulmonar en escolares y adolescentes. En: Sánchez I, Prado F. Enfoque Clínico de las Enfermedades Respiratorias del Niño. Ediciones Universidad Católica; Santiago de Chile, 2007, pág 77-92
17. Monge M, Cea I, Ramirez M, Caussade S, Alvarez C, Sanchez I. Comparación entre el porcentaje de respuesta del VEF1 al broncodilatador con respecto a otros índices espirométricos en pacientes pediátricos. *Rev Chil Enf Resp* 2001;1:19-24

El autor declara no presentar conflicto de intereses.