



Javier Mallo
Medicina Respiratoria Infantil
Hospital y CRS El Pino
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Santiago de Chile
javier.mallo@usach.cl

Espirometría, pletismografía y reactividad bronquial a metacolina en niños con síntomas de asma autoinformados versus niños sin asma

Spirometry, plethysmography and bronchial reactivity to methacholine in children with self-reported asthma symptoms versus children without asthma

Javier Mallo¹ y Diego D. Brandenburg²

¹Neumólogo Pediatra, Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, Hospital CRS El Pino, Escuela de Medicina, Universidad de Santiago de Chile (USACH)

²Neumólogo Pediatra, Departamento de Neumología Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil

Resumen

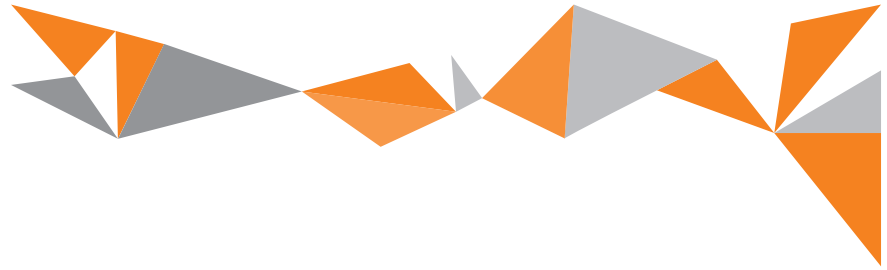
Aunque los estudios globales han proporcionado información valiosa sobre la prevalencia del asma en niños de América Latina, hay muy poca información en la región acerca de si el asma actual reportada por los niños se asocia con características funcionales de esta como disminución de la función pulmonar e hiperreactividad bronquial (BHR). Este estudio examinó la relación entre las sibilancias auto informadas en los últimos 12 meses, la espirometría, la pletismografía, la capacidad de respuesta de las vías respiratorias y la atopia en dos muestras aleatorias (60 cada una) de niños de 13 a 14 años que habían tenido o no sibilancias en los últimos 12 meses. En comparación con los niños sin sibilancias, aquellos que informaron sibilancias actuales tuvieron una hiperreactividad bronquial (HRB) significativamente mayor a la metacolina (55% frente a 18,2%, $p=0.007$), función pulmonar significativamente más baja en la espirometría ($p=0.001$) y una resistencia significativamente mayor en pletismografía ($p=0.001$). La atopia fue significativamente mayor en los que informaron síntomas de asma actuales ($p=0.007$). Nuestros resultados muestran que los adolescentes que reportan síntomas actuales del asma mediante un cuestionario tienen una HRB significativamente más alta y una función pulmonar más baja que los niños sin antecedentes de asma.

Palabras claves: Asma; Hiperreactividad bronquial; Función pulmonar; Prueba de metacolina; Pletismografía; Niños; Adolescente; ISAAC.

Abstract

Although global studies have provided with valuable information on the prevalence of asthma in children of Latin America, there is very few information in the region on whether self-reported current asthma is associated to objective functional features of asthma as decreased pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness (BHR). This study examined the relationship between self-reported wheezing in the last 12 months, spirometry, plethysmography, airway responsiveness and atopy in two random samples (60 each) of children aged 13-14 years who have reported or not, wheezing in the last 12 months. As compared to children without wheezing, those who reported current wheezing had significantly higher bronchial hyperresponsiveness (BHR) to methacholine (55% vs. 18,2%, $p=0.007$), significant lower lung function at spirometry ($p=0.001$) and significantly higher resistance at plethysmography ($p=0.001$). Atopy was significantly higher in those reporting current asthma symptoms ($p=0.007$). Our results show that adolescents who self-report current asthma symptoms by questionnaire have significantly higher BHR and lower lung function than healthy children.

Keywords: Asthma; Bronchial hyperresponsiveness; Lung function; Methacholine challenge test; Plethysmography; Children; Adolescent; ISAAC.



Introducción

El asma es una enfermedad altamente prevalente en la niñez. La mayoría de las estimaciones de la prevalencia a nivel global, regional y local se han realizado desde hace décadas mediante la aplicación de cuestionarios para ser respondidos por los adolescentes y en niños más pequeños por sus padres (Asher *et al.*, 2006; ISAAC, 2021). El Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), el estudio epidemiológico mundial de asma en la niñez más grande realizado hasta el presente ha entregado valiosa información acerca de la prevalencia y severidad del asma (Mallol *et al.*, 2013; ISAAC, 2021). Esos datos se obtuvieron mediante la aplicación de cuestionarios para ser respondidos por cientos de miles de niños o sus padres. A pesar de la muy valiosa información epidemiológica obtenida hay cierta duda acerca de si las preguntas empleadas para detectar asma, y en especial de una de las preguntas claves en casi todos los cuestionarios de asma: “¿Ha tenido sibilancias o silbido al pecho en los últimos 12 meses?”, se correlacionan con alguno de los elementos fisiopatológicos fundamentales del asma

como reducción de la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial (HRB). En la actualidad existe muy poca evidencia reciente al respecto, y a pesar de la amplia evidencia local, regional y global con respecto a la prevalencia de asma en la niñez (Asher *et al.*, 2006; Mallol *et al.*, 2013; ISAAC, 2021), la información disponible acerca de la relación existente entre la prevalencia actual de asma (en los últimos 12 meses) obtenida con cuestionarios ISAAC-Fase III respondidos por los niños y la función pulmonar e HRB es prácticamente inexistente. La comparación de la función pulmonar e HRB entre niños sanos y niños que reportan síntomas actuales de asma mediante cuestionarios, podría apoyar el poder de dichas preguntas de asma para identificar niños con alteraciones de la función pulmonar y de la reactividad compatibles con asma. Lo anterior proporcionaría un apoyo científico adicional a los estudios que determinan la prevalencia del asma en miles de individuos (y a sus resultados), y en los que por razones logísticas y económicas las mediciones funcionales son impracticables.

Este estudio se realizó para comparar los valores espirométricos, pletismográficos, de reactividad bronquial a metacolina y proporción de atopía, en adolescentes que respondieron tener síntomas actuales de asma y adolescentes que respondieron no tener síntomas actuales de asma.

Métodos

Diseño del Estudio:

Este estudio transversal fue realizado con el objetivo de explorar diferencias en la función pulmonar, reactividad bronquial a metacolina y atopía entre niños asmáticos y sanos empleando espirometría (flujos espiratorios forzados), pletismografía (volúmenes y resistencia de la vía aérea), test de metacolina (reactividad bronquial) y test cutáneo para alérgenos comunes (atopía). El estudio se realizó en el Departamento de Medicina Respiratoria Infantil del Hospital CRS El Pino en dos muestras aleatorias (n=60) seleccionadas de una población escolar de 13 a 16 años que fue parte del Estudio ISAAC (2021) (International Study of Asthma and Allergies in Children) y en el que participaron



3050 escolares de establecimientos educacionales del área sur de Santiago. Las muestras estuvieron constituidas por 60 adolescentes que respondieron positivamente a la pregunta de si habían tenido síntomas de asma en los últimos 12 meses (sibilancias actuales) y otro grupo de 60 adolescentes que respondió no haber tenido síntomas de asma en ese periodo (grupo control); se estimó una muestra de 60 participantes por grupo para alcanzar una potencia mayor de 80% para detectar una diferencia en la respuesta de la vía aérea a metacolina de una concentración o dilución doble (DD) de metacolina; o una diferencia de 12% en el promedio de VEF1 (espirometría) entre los grupos, con un nivel de confianza de 95%. Los niños con enfermedades asociadas (cardiológicas, metabólicas, neuromusculares u otras) con posibles repercusiones pulmonares no fueron incluidos en este estudio.

Los niños seleccionados concurren con sus padres para la realización de los exámenes de función pulmonar, reactividad bronquial y atopia (alergia). Para la realización de los exámenes los participantes no debían haber tenido resfríos o infecciones respiratorias en el último mes, no haber fumado en el día del examen y no haber usado medicamentos que pudieran interferir en los resultados de los exámenes (antialérgicos, broncodilatadores, corticoides, xantinas, etc.), conforme a recomendaciones internacionales y de acuerdo con las propiedades farmacológicas de cada fármaco.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Ministerio de Salud de Chile, Área Metropolitana de Salud Sur, y se obtuvo el consentimiento totalmente informado y firmado de los padres.

Pruebas de función pulmonar

Espirometría: La espirometría se realizó utilizando un sensor de flujo pre-Vent con el sistema de procesamiento Medgraphics CPFS / D (Medical Graphics Corp., St. Paul, Minnesota, USA). El porcentaje del valor predicho para cada parámetro (FVC, FEV1, FEF25-75% y FEV1 / FVC) se calculó de acuerdo con las ecuaciones de GLL y se expresaron como z-scores (Quanjer *et al.*, 2012). Los valores anormales se definieron como aquellos por debajo del límite inferior normal, o un z-score $< -1,64$. Las maniobras de capacidad forzada se realizaron por triplicado y se seleccionaron los mejores valores de acuerdo con los criterios ATS de aceptabilidad y reproducibilidad (Graham *et al.*, 2019). Los agonistas adrenérgicos beta 2 de acción corta se interrumpieron 12 horas antes del día de la prueba y ningún niño estaba en tratamiento con LABA, esteroides orales, antihistamínicos, teofilina o antileucotrienos.

Pletismografía

Se utilizó un pletismógrafo corporal total de volumen constante (Jaeger®, modelo MasterScreen Body, Germany). El equipo fue calibrado diariamente previo a su uso con jeringa de 2 litros para el neumotacógrafo; la calibración de los sensores de presión y test de fuga del equipo fueron realizados automáticamente; el método de la medición pletismográfica empleado en este estudio ha sido explicado en detalle en otra publicación (Mattiello *et al.*, 2010). La pletismografía se realizó con el paciente sentado, respirando de forma tranquila y relajada, a una frecuencia de 1 Hz, con pinza nasal y con las manos en las mejillas para evitar la inflación de estas durante la oclusión del sistema. Los pará-

metros pletismográficos fueron: volumen gaseoso intratorácico (ITGV), capacidad pulmonar total (CPT), volumen de residual (VR), resistencia específica de vía aérea (sRaw) y la conductancia específica (sGaw). Los valores se expresan en porcentaje del predicho de acuerdo con las ecuaciones de Zapletal (Zapletal, 1987). La sRaw (resistencia al flujo del aire corregida por el volumen gaseoso intratorácico, VGIT) y la sGaw (velocidad del flujo de aire dentro de la vía aérea corregida por VGIT), se expresaron como porcentajes de los valores predichos y se consideraron anormales los valores de sRaw por sobre el 95° (1,40 kPa*s) y de sGaw por debajo del 5° percentil (0,77 1/kPa*s).

Prueba de metacolina

Se realizó si el FEV1 era $>$ al 80% del valor predicho. Después de la inhalación de solución salina normal, se inhalaban concentraciones dobles de metacolina de 0,03 mg/mL a 8 mg/mL, cada cinco minutos hasta alcanzar una caída del FEV1 superior al 20% del valor post salino. La concentración provocadora de metacolina que resulta en una caída del 20% del FEV1 (PC20) se calculó por interpolación lineal (Zapletal, 1987), una prueba positiva de metacolina (hiperreactividad bronquial, HRB) se definió como una PC20 \leq 4 mg/mL. (Crapo *et al.*, 1999). En general y a modo de explicación ilustrativa, una mayor reactividad bronquial a la metacolina significa que la obstrucción bronquial inducida por este agente inhalado ocurre a concentraciones más bajas.

Prueba cutánea (Prick Test)

Se realizó para ocho aeroalérgenos comunes en la cara anterior del antebrazo, incluyendo un control positivo



(histamina) y un control negativo (solvente). Se emplearon los siguientes alérgenos: Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, gato, perro, alternaria, mezcla de hierbas, mezcla de árboles y una mezcla de malezas (Nelco Laboratories, Nueva York, USA). La presencia de atopia se definió como una reacción positiva (tamaño de la roncha de 3 mm o más después de restar el valor de control) a uno o más alérgenos.

Análisis de los datos

Las variables continuas de distribución normal fueron expresadas en promedio e intervalo de confianza al 95% y contrastadas mediante estadística paramétrica. Las diferencias en las proporciones de pacientes con función pulmonar normal o anormal en cada grupo se analizaron mediante test de chi-cuadrado; las variables que no estaban normalmente distribuidas se analizaron con estadística no-paramétrica. Las PC20 de metacolina de ambos grupos se convirtieron en logaritmos para su comparación.

Las diferencias entre los niños con asma y sanos con respecto a CVF, FEV1, CVF/VEF1 y FEF25-25% para la espirometría y de sRaw, sGaw, CPT, ITGV, VR y VR/CPT para pletismografía, la presencia de atopia, y la respuesta a metacolina, se analizaron con ANOVA y la significación estadística se estableció a un valor de $p < 0,05$; para el análisis se utilizó el software estadístico MedCalc versión 19.5.3, Ostende, Bélgica.

Resultados

Los datos antropométricos y de función pulmonar en los grupos de asmáticos y sanos se aprecian en la Tabla N° 1. El número de niños y niñas en el grupo de asmáticos y no asmáticos fue 23/27 y 24/32, respectivamente, y la diferencia no fue significativa ($p=0.482$)

Función Pulmonar (Espirometría y Pletismografía).

Los niños con síntomas actuales de asma tuvieron una función pulmonar significativamente menor que los

niños sanos, tanto en los parámetros espirométricos como en los pletismográficos y tuvieron una reactividad bronquial a la metacolina significativamente mayor, Tabla N° 1. Con respecto a la proporción de niños con valores anormales de espirometría hubo un 20% con espirometría anormal en grupo de asmáticos y un 14,3% en el grupo sin síntomas asmáticos ($p=0.740$). En la pletismografía, hubo un porcentaje mayor de niños con sRaw anormal (46,7%) en el grupo con síntomas actuales de asma que en los sin asma (28,6%), pero la diferencia no fue significativa ($p=0,213$); el 68,3% de los asmáticos tuvo sGaw anormal versus un 60,7% en los no asmáticos ($p=0.495$); no hubo diferencia significativa en los volúmenes pulmonares medidos VGIT y CPT entre ambos grupos.

Abreviaturas

VA	Vía Aérea
FP	Función Pulmonar
HRB	Hiperreactividad Bronquial
VEF1 (L)	Volumen Espiratorio Forzado en el 1º segundo
CVF (L)	Capacidad Vital Forzada
VEF1/CVF%	Porcentaje del VEF1 en relación con la CVF
FEF25-75% (L/s)	Flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la CVF
sRaw (kPa/s)	Resistencia Específica de la VA
sGaw (1/kPa*s)	Conductancia Específica de la VA
CPT (L)	Capacidad Pulmonar Total
ITGV (L)	Volumen gaseoso intratorácico total (Capacidad residual pulmonar por pletismografía)
RV (L)	Volumen residual
PC20 (mg/mL)	Concentración de metacolina que causa una caída de 20% en el VEF1
LogPC20	Valor de PC20 convertido a logaritmo base 10

Tabla N° 1. Datos antropométricos, de función pulmonar y reactividad bronquial en escolares que tuvieron síntomas de asma (sibilancias) en los últimos 12 meses versus escolares sin antecedentes de asma.

	Asma (n=60)		Sanos (n=56)		p
	Media	95% CI	Media	95% CI	
Edad	14,7*	14,3 - 14,9	14,9	14,6 - 15,1	0,391
Peso	62,3*	59,1 - 65,7	57,1*	54,4 - 59,9	0,017
Talla	163,6	161,5 - 165,6	161,9	159,9 - 163,8	0,222
Espirometría (z-scores)					
zCVF	0,69	0,42 - 0,95	0,59	0,28 - 0,88	0,614
zVEF1	0,44	0,15 - 0,73	0,64	0,37 - 0,90	0,328
zFEF25-75%	-0,23	-0,48 - 0,02	0,30	0,05 - 0,54	0,003
zfVEF1/CVF	-0,36	-0,61 - -0,11	0,10	-0,16 - 0,37	0,012
Pletismografía (% del predicho)					
sGaw	61,46	56,7 - 66,1	67,20	61,9 - 72,8	0,019
sRaw	169,79	157,1 - 183,4	148,97	137,3 - 161,5	0,025
VGIT	120,24	115,2 - 125,2	117,46	112,9 - 122,0	0,415
CPT	106,99	103,9 - 110,0	107,73	104,8 - 110,6	0,730

La reactividad bronquial a la metacolina fue significativamente mayor en los niños con sibilancias actuales que en los sanos ($p=0.001$), como se aprecia en la Figura N° 1. La proporción de niños asmáticos con HRB ($PC_{20} \leq 4$ mg/mL) (55%) fue significativamente mayor que en niños sanos (18,2%), $p < 0,0001$.

Hubo una proporción significativamente mayor de atopia en los niños asmáticos (71,7%) que en los sanos (50%), $p=0,014$. Cuando se analizaron los niños de ambos grupos para estudiar la relación entre atopia e HRB se encontró que el 48,6% de los niños con atopia tuvieron HRB vs un 20% en los no atópicos ($p=0,001$), y la atopia fue un predictor significativo de HRB en ambos grupos después de ajustar por otras variables en el modelo de regresión logística (OR 3,8 IC95% 1,6-8,9, $p=0.007$). Otros factores que estuvieron significativamente asociados con HRB ($p < 0.05$) fueron género masculino, espirometría anormal (patrón obstructivo), y sGaw disminuida.

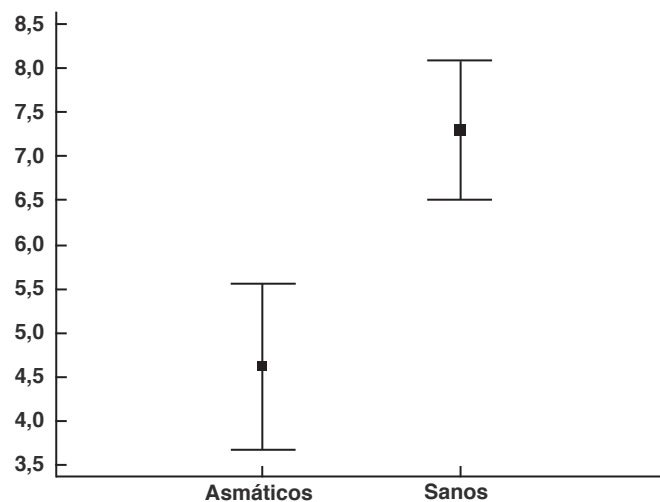


Figura N° 1. Reactividad bronquial a la metacolina en niños asmáticos y sanos (PC_{20} mg/mL promedio e IC95%).

Considerando ambos grupos juntos, se encontró que la función pulmonar fue significativamente más baja en los niños que tuvieron el antecedente de haber sufrido de síntomas de asma (sibilancias recurrentes) y uso de inhaladores en los primeros 2 años de vida, en ellos el FEF25-75% ($p=0.007$), VEF1/CVF ($p=0.017$) y sGaw ($p=0.025$) estuvieron significativamente disminuidos ($p<0.05$), en tanto que sRaw estuvo significativamente aumentada ($p=0.009$), Figura N° 2.

Asimismo, en ambos grupos se observó que los niños expuestos pasivamente al humo de tabaco en sus casas tuvieron una disminución significativa en algunos índices de la espirometría como FEF25-75% y FEV1/CVF% ($p=0.007$), Figura N° 3.

Discusión

Este estudio muestra que los adolescentes de un área urbana de bajo nivel socioeconómico, que informaron haber tenido síntomas de asma (sibilancias) en los últimos 12 meses tuvieron una función pulmonar significativamente menor y una HRB a la metacolina significativamente mayor que aquellos que no tenían síntomas de asma. Lo que revela que aun cuando el asma está estable los pacientes tienen una menor función pulmonar que los niños sanos, lo cual se expresó claramente en los resultados de la espirometría y pletismografía demostrando una disminución de la función pulmonar en parámetros que indican trastornos fisiológicos similares (flujos espiratorios forzados, conductancia y resistencia de vía aérea). Lo anterior, y de acuerdo con estudios previos, sugiere que aun cuando los niños que reportaron síntomas recientes de asma (en los últimos 12 meses) se encuentren estables o mínimamente sintomáticos al momento de la realización de los exámenes, ellos tienen un déficit de su función pulmonar (Bui *et al.*, 2018).

Se ha demostrado que tanto la reducción de la FP como la presencia de asma en la adolescencia son factores de riesgo importantes para presentar déficit de función pulmonar, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la adultez (Ruotsalainen *et al.*, 2010; Dratva *et al.*, 2016; McGeachie, 2017; Bui *et al.*, 2017; Bui *et al.*, 2018; Bui *et al.*, 2020), por lo tanto la adecua-

da identificación y tratamiento del asma en la niñez podría ser parte importante de la estrategia para prevenir de enfermedad pulmonar obstructiva en la adultez y ancianidad, edades en las que estas condiciones disminuyen gravemente la calidad de vida. Sin embargo, el más importante predictor de EPOC, daño en la función pulmonar y asma en la adultez es la exposición activa o

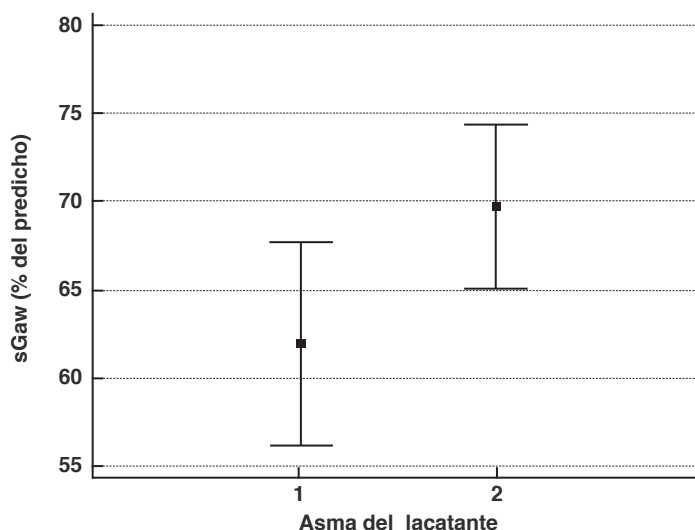


Figura N° 2. Valor promedio (IC95%) de conductancia específica de la vía aérea (sGaw, % del predicho) en niños con antecedente asma y uso de inhaladores en el periodo de lactante (1) versus aquellos que no tuvieron asma del lactante (2), $p=0.007$.

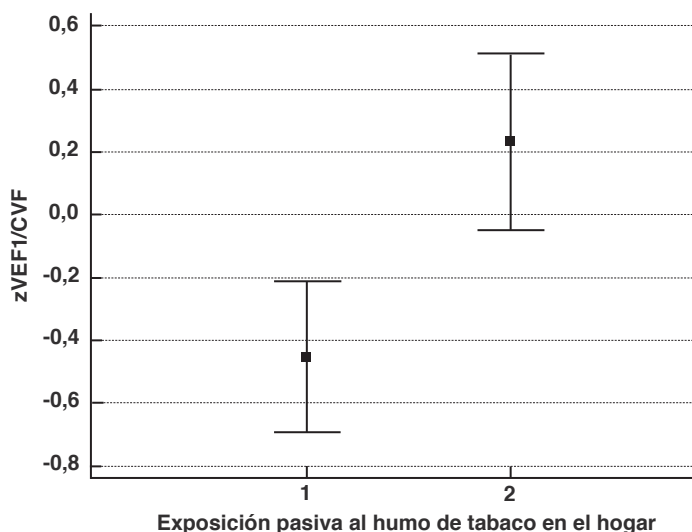


Figura N° 3. Valor promedio (IC95%) de zVEF1/CVF (z-score) en niños expuestos pasivamente al humo de tabaco en sus casas (1) versus aquellos no expuestos (2), $p=0.025$.

pasiva al humo de tabaco, (Oberg *et al.*, 2011; Fernandez-Plata *et al.*, 2016; ASH, 2018; Lopez-Blazquez *et al.*, 2018; Mallol *et al.*, 2020; Merianos *et al.*, 2020). En nuestro estudio los niños expuestos al humo de tabaco pasivamente tuvieron una función pulmonar significativamente menor lo cual indica que el efecto deletéreo del humo de tabaco en niños sanos o asmáticos está presente ya en la adolescencia y como se ha mencionado representa un potente factor de riesgo para iniciar el tabaquismo activo y para sufrir de enfermedades pulmonares crónicas en la adultez, pero también de una mayor prevalencia de asma y enfermedades respiratorias en la adolescencia (Oberg *et al.*, 2011; ASH, 2018). Similarmente, los niños que tuvieron antecedentes de haber sufrido de síntomas de asma con uso de inhaladores antiasmáticos en los primeros dos años de vida tuvieron menor función pulmonar; se ha demostrado que los niños con síntomas recurrentes de asma en el periodo de lactantes tiene mayor riesgo de función pulmonar disminuida y de asma en la adolescencia y la adultez (Dravya *et al.*, 2016; Bui *et al.*, 2018; Bui *et al.*, 2020).

Sin embargo, es importante distinguir entre función pulmonar más baja en los niños asmáticos con respecto a los niños normales, y función pulmonar anormal (valor del parámetro de función pulmonar por debajo del límite inferior normal esperado). En este estudio la proporción de niños con espirometría y pletismografía anormal en los niños asmáticos fue baja, en concordancia con hallazgos previos que indican que la gran mayoría de los niños asmáticos estables tienen función pulmonar normal (Murray *et al.*, 2017; Lo *et al.*, 2020; Mallol *et al.*, 2020), pero cuando esa función pulmonar "normal" se compara con la de niños normales, la FP de los asmáticos es generalmente menor; sin embargo, la evidencia reciente al respecto en

muestras de asmáticos y sanos obtenidas al azar como en este estudio, es prácticamente inexistente. Estudios de cohorte han encontrado que los niños asmáticos tienen función pulmonar baja e HRB en forma consistente y aunque estén asintomáticos, lo cual sugiere que la obstrucción de las vías respiratorias y la hiperreactividad bronquial son rasgos estables del asma infantil desde la vida neonatal, lo que implica que la enfermedad sintomática puede ser en parte una consecuencia de estos rasgos, pero no su causa (Hallas *et al.*, 2019).

Previamente habíamos encontrado que solo un 16% de los niños con diagnóstico de asma hecho por un especialista tenía función pulmonar anormal y solo un 33% tenía óxido nítrico exhalado (FENO) elevado (inflamación de vía aérea) (Mallol *et al.*, 2020); otros autores en una cohorte de nacimiento americana también encontraron que la proporción de niños asmáticos con espirometría y FENO anormal fue incluso más baja (Murray *et al.*, 2017). En el presente estudio se incorporó la pletismografía lo cual podría aumentar las posibilidades de identificar asmáticos mediante la adición del estudio de resistencia de la vía aérea y porque se ha demostrado que los resultados de emplear espirometría junto con pletismografía serían mejores que cada una por separado para la evaluación del monitoreo del asma en niños (Korten *et al.*, 2019).

Este estudio demuestra que los niños que reportan sibilancias en los últimos 12 meses tienen una reactividad de la vía aérea a la metacolina significativamente mayor que los niños que no tienen asma, y la prueba de metacolina fue un factor discriminador entre los asmáticos y los no asmáticos. La HRB es un pilar fundamental en la definición de asma, junto con la inflamación, la función pulmonar y la clínica, y

cuando es negativa casi siempre descarta el diagnóstico de asma. Se ha demostrado una estrecha relación entre sibilancias en los últimos 12 meses e HRB medida empleando solución salina hipertónica como agente provocador, dicha asociación está presente independientemente del nivel de desarrollo socioeconómico de los países, pero es mayor en niños atópicos (Bûchele *et al.*, 2010). Los resultados de este estudio en términos de HRB y FP refuerzan la potencia y utilidad de la pregunta sobre asma actual (sibilancias en los últimos 12 meses) para su uso en estudios epidemiológicos de gran envergadura, que involucran cientos de miles de niños como ISAAC y en los cuales el uso concomitante de estudios de FP e HRB es impracticable, no solamente por razones logísticas sino por el enorme costo que eso implicaría en estudios epidemiológicos de esa magnitud. Tanto la reactividad bronquial como la función pulmonar parecen tener un comportamiento dinámico y ambas pueden variar de acuerdo con cambios en los niveles de irritantes ambientales intra y extradomiciliarios, tabaquismo y niveles de aeroalergenos presentes en los distintos lugares, infecciones virales agudas, entre otros.

En la actualidad, se desconocen las razones de la variabilidad reportada en la prevalencia de síntomas de asma, HRB y atopia, pero dada la naturaleza multifactorial del asma es posible que dichas variaciones puedan ser explicadas por las diferentes características ambientales, o por interacciones genético-ambientales (ecológicas, epigenéticas). Aunque ese tema se ha discutido en estudios globales de prevalencia de asma en la niñez (Mallol *et al.*, 2008; Mallol *et al.*, 2013), las conclusiones no son definitivas. En un estudio multicéntrico internacional (ISAAC Fase II) y empleando otro método de provocación bronquial (inhalación de solución salina hiper-



tónica al 4,5%) (26) se encontró que a nivel individual, la HRB se asoció positivamente con sibilancias en los últimos 12 meses (prevalencia actual) tanto en países ricos (OR 3,6; IC95% 2,7–5,0) como en los en desarrollo (OR 3,0; IC95% 1,6–5,5) y aunque esta asociación fue más pronunciada en niños atópicos, también ocurrió en niños no atópicos. Los autores encontraron una alta variabilidad entre los centros de los distintos países y las altas tasas de HRB no se limitaron a los países ricos ni a centros con alta prevalencia de síntomas de asma; esta heterogeneidad podría explicarse en gran medida por la atopia. Asimismo, la misma amplia variabilidad, tanto en la prevalencia como en su relación con los síntomas actuales de asma en niños de distintos países, ha sido descrita para la atopia (Weinmayr *et al.*, 2007). En nuestro estudio la atopia estuvo asociada con la HRB tanto en niños sanos como asmáticos, pero preponderantemente en estos últimos. Otro factor que debe ser considerado en el estudio de las relaciones entre asma, HRB y atopia es el estado socioeconómico el cual es un importante factor que incide no solamente en una mayor prevalencia y severidad, sino también en la variabilidad encontrada entre diferentes centros (Weinmayr *et al.*, 2007; Gong *et al.*, 2014).

En el presente estudio, el tabaco de segunda mano (o tabaquismo pasivo) se asoció con una función pulmonar más baja lo cual coincide con otros estudios y resalta el importante factor de riesgo para el asma, función pulmonar disminuida e HRB del humo del tabaco pasivo (Sua-

rez-Lopez de Vergara *et al.*, 2007; Ruotsalainen *et al.*, 2010; Oberg *et al.*, 2011; Mitchell *et al.*, 2012; Merghani & Saeed, 2013; Fernandez-Plata *et al.*, 2016; ASH, 2018; Lopez-Blasquez *et al.*, 2018; Merianos *et al.*, 2020). La exposición al tabaco de segunda mano es un fenómeno altamente prevalente estimándose que en el mundo un 40% de ellos está expuesto al tabaco de segunda mano, con una prevalencia que oscila entre el 12% y el 67% en las diferentes regiones del mundo; además, el tabaquismo pasivo es responsable de una alta carga de enfermedades (Fernandez-Plata *et al.*, 2016; ASH, 2018).

Fortalezas y limitaciones

El presente estudio tiene limitaciones que son inherentes a todos los estudios transversales ya que el diseño no permite sacar conclusiones definitivas sobre causalidad; sin embargo, son eficientes para evaluar la prevalencia, plantear hipótesis y evaluar cambios en los factores estudiados a lo largo de los años en los mismos lugares. Este estudio entrega datos recientes de la asociación entre la prevalencia de asma en los últimos 12 meses reportada por los mismos escolares mediante cuestionarios, y la reactividad de la vía aérea a metacolina, función pulmonar espirométrica y pletismográfica. Nuestros hallazgos validan el uso de esas preguntas para evaluar la prevalencia de asma en adolescentes. El presente estudio demuestra que la espirometría, siendo un método sencillo y ampliamente disponible en los distintos niveles de atención de la salud

pública, es por sí sola suficiente para demostrar las alteraciones funcionales asociadas con los síntomas de asma; la pletismografía, aunque aporta información adicional acerca de la resistencia de la vía aérea y de los volúmenes pulmonares, aspectos que no pueden ser medidos con la espirometría, parecería jugar un rol secundario.

Nuestros resultados demuestran el profundo efecto deletéreo de la exposición pasiva al humo de tabaco sobre la función pulmonar y la reactividad bronquial en los adolescentes, probablemente reflejando el efecto prolongado de la exposición en sus hogares desde muy temprano en la vida. Al mismo tiempo, nuestros datos se suman a los otros estudios que han demostrado que sufrir de sibilancias recurrentes o asma del lactante se relaciona con una menor función pulmonar en la adolescencia; a su vez, una menor función pulmonar en la adolescencia es un factor de riesgo para EPOC (Bui *et al.*, 2017).

Conclusión

Este estudio demuestra que los niños que responden afirmativamente a la pregunta de síntomas actuales de asma (sibilancias en los últimos doce meses) tienen un déficit de su función pulmonar y una mayor HRB que los niños que no refieren tener síntomas de asma. Lo anterior confirma la utilidad y el poder discriminatorio de dichas preguntas para identificar niños con posible asma en estudios epidemiológicos.



Referencias

- ASH. 2018. Second-hand tobacco: effects on children, Action on smoking and health (ASH), Research Report 2018; <https://ash.org.uk/wp-content/uploads/2018/12/ASHReport-The-Impact-of-Secondhand-Smoke-and-Children.pdf>
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. 2006. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 368: 733-743. Erratum in: *Lancet* 2007 - 370:1128.
- Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ, Perret JL, Lodge CJ, Bui M, Morrison S, Thompson BR, Thomas PS, Giles GG, Garcia-Aymerich J, Jarvis D, Abramson MJ, Walters EH, Matheson MC, Dharmage SC. 2017. Childhood lung function predicts adult chronic obstructive pulmonary disease and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 196: 39 - 46. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1272OC>
- Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, Bowatte G, Gurrin L, Johns DP, Thompson BR, Hamilton GS, Frith PA, James AL, Thomas PS, Jarvis D, Svanes C, Russell M, Morrison SC, Feather I, Allen KJ, Wood-Baker R, Hopper J, Giles GG, Abramson MJ, Walters EH, Matheson MC, Dharmage SC. 2018. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 6: 535-544. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30100-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30100-0)
- Bui DS, Perret JL, Walters EH, Abramson MJ, Burgess JA, Bui MQ, Bowatte G, Lowe AJ, Russell MA, Alif SM, Thompson BR, Hamilton GS, Giles GG, Thomas PS, Morrison S, Johns DP, Knibbs LD, Zock JP, Marcon A, Garcia-Aymerich J, Erbas B, Jarvis D, Svanes C, Lodge CJ, Dharmage SC. 2020. Lifetime risk factors for pre- and post-bronchodilator lung function decline. A population-based study. *Ann Am Thorac Soc* 17: 302 - 312. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201904-329OC>
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. 2000. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing ATS 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 309 - 329. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99>
- Dratva J, Zemp E, Dharmage SC, Accordini S, Burdet L, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, de Marco R, Norbäck D, Pons M, Gómez Real F, Sunyer J, Villani S, Probst-Hensch N, Svanes C. 2016. Early life origins of lung ageing: early life exposures and lung function decline in adulthood in two european cohorts aged 28-73 years. *Plos One* 11: e0145127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145127>
- Fernández-Plata R, Rojas-Martínez R, Martínez-Briseño D, García-Sancho C, Pérez-Padilla R. 2016. Effect of passive smoking on the growth of pulmonary function and respiratory symptoms in schoolchildren. *Rev Invest Clin* 68: 119 - 127.
- Gong T, Lundholm C, Rejnö G, Mood C, Långström N, Almqvist C. 2014. Parental socioeconomic status, childhood asthma and medication use-a population-based study. *Plos One* 9: e106579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106579>
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR on behalf of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. 2019. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 200: e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Korten I, Zacharasiewicz A, Bittkowski N, Hofmann A, Lex C. 2019. Asthma control in children: Body plethysmography in addition to spirometry. *Pediatr Pulmonol* 54: 1141 - 1148. <https://doi.org/10.1002/ppul.24320>
- Hallas HW, Chawes BL, Rasmussen MA, Arianto L, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. 2019. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study. *Plos Med* 16: e1002722. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002722>
- ISSAC, 2018. The International Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). <http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1>



- Lo DK, Beardsmore CS, Roland D, Richardson M, Yang Y, Danvers L, Wilson A, Gaillard EA. 2020. Lung function and asthma control in school-age children managed in UK primary care: a cohort study. *Thorax* 75: 101 - 107. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213068>
- López Blázquez M, Pérez Moreno J, Vigil Vázquez S, Rodríguez Fernández R. 2018. Impact of passive smoking on lung function and asthma severity in children. *Arch Bronconeumol* 54: 436 - 437. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.10.016>
- McGeachie MJ. 2017. Childhood asthma is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 17: 104 - 109. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000348>
- Mallol J, Castro-Rodríguez JA, Cortez E, Aguirre V, Aguilar P, Barrieto L. 2006. Heightened bronchial hyperresponsiveness in the absence of heightened atopy in children with current wheezing and low income status. *Thorax* 63: 167-171. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.063180>
- Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. 2013. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergologia et Immunopathologia* 41: 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>
- Mallol J, Riquelme C, Aguirre V, Martínez M, Gallardo A, Sánchez C, Córdova P. 2020. Value of bronchial reversibility to salbutamol, exhaled nitric oxide and responsiveness to methacholine to corroborate the diagnosis of asthma in children. *Allergol Immunopathol* 48: 214 - 222. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.11.001>
- Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. 2010. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol* 36: 453 - 459. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000400010>
- Merghani TH, Saeed AM. 2013. The relationship between regular second-hand smoke exposure at home and indicators of lung function in healthy school boys in Khartoum. *Tob Control* 22: 315 - 318. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050169>
- Merianos AL, Jandarov RA, Mahabee-Gittens EM. 2020. Tobacco smoke exposure, respiratory health, and health-care utilization among US adolescents. *Chest* 158: 1104 - 1114. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.038>
- Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J, ISAAC phase three study group. 2012. The association between tobacco and the risk of asthma, rhino-conjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax* 67: 941 - 949. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200901>
- Murray C, Foden P, Lowe L, Durrington H, Custovic A, Simpson A. 2017. Diagnosis of asthma in symptomatic children based on measures of lung function: an analysis of data from a population-based birth cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 1: 114 - 123. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30008-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30008-1)
- Oberg M, Jaakkola M, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. 2011. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 377:139 - 146.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J and the ERS Global Lung Function Initiative. 2012. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 40: 1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- Ruotsalainen M, Piippo-Savolainen E, Hyvarinen MK, Korppi M. 2010. Adulthood asthma after wheezing in infancy: a questionnaire study at 27 years of age. *Allergy* 65: 503 - 509. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02212.x>
- Suárez López de Vergara RG, Galván Fernández C, Oliva Hernández C, Doménech Martínez E, Dorta Delgado JM, Dorta Suárez M. 2007. Lung function and exposure to tobacco smoke among adolescents. *An Pediatr* 67: 559 - 566. [https://doi.org/10.1016/s1695-4033\(07\)70804-4](https://doi.org/10.1016/s1695-4033(07)70804-4)
- Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, Garcia-Marcos L, Gotua M, Gratziau C, van Hage M, von Mutius E, Riiikjäv MA, Rzehak P, Stein RT, Strachan DP, Tsanakas J, Wickens K, Wong GW, ISAAC Phase Two Study Group. ISAAC. 2007. Phase two study group. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 565 - 574. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-994OC>
- Zapletal A. 1987. Lung function in children and adolescents. Methods, reference values. *Prog Respir Res*, Basel, Karger. <https://doi.org/10.1159/000414072>