



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva y
Salud Pública

Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PREESCOLARES CON
BRONQUITIS SIBILANTES RECURRENTES O ASMA DEL
PREESCOLAR**

TESIS DOCTORAL
Marta Mumany Español
Abril, 2017



Universitat Autònoma de Barcelona

AUTORIZACION DEL DIRECTOR DE TESIS

PARA SU PRESENTACION

Dr. D. Eduardo González Pérez-Yarza, con N.I.F 14860519-N, como codirector de la Tesis Doctoral “Estudio de la función pulmonar en preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar”, realizada en el Programa de Doctorado de Pediatría, Obstetricia y Ginecología por la doctoranda Dña. Marta Mumany Español, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia, a 10 de abril de 2017.

EL CODIRECTOR DE LA TESIS

Fdo.: Dr. D. Eduardo González Pérez-Yarza



Universitat Autònoma de Barcelona

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

PARA SU PRESENTACION

Dr. D. Antonio Moreno Galdó, con N.I.F 24172189-V como Director de la Tesis Doctoral “Estudio de la función pulmonar en preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar”, realizada en el Programa de Doctorado de Pediatría, Obstetricia y Ginecología por la doctoranda Dña. Marta Mumany Español, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Barcelona, a 10 de abril de 2017

EL DIRECTOR DE LA TESIS

Fdo.: Dr. D. Antonio Moreno Galdó

ACTA DE GRADO DE DOCTORA

ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDA: DÑA. MARTA MUMANY ESPAÑOL.

TITULO DE LA TESIS: "ESTUDIO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PREESCOLARES CON BRONQUITIS SIBILANTES RECURRENTES O ASMA DEL PREESCOLAR".

El Tribunal designado por la Comisión de Postgrado de la UAB para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por la doctoranda y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:

unanimidad ó mayoría

--

SOBRESALIENTE / NOTABLE / APROBADO / NO APTO

Idioma de defensa: Castellano

En Barcelona, a de de 2017.

EL PRESIDENTE

EL SECRETARIO,

Fdo.:

Fdo.:

Dr: _____

Dr: _____

EL VOCAL,

Fdo.:

Dr: _____

LA DOCTORANDA,

Fdo.: Dña. Marta Mumany Español

A los protagonistas de mi vida.

Agradecimientos

A los niños y familiares que han participado de manera desinteresada en este proyecto. Sin ellos, nada de esto hubiera sido posible.

Al profesor Antonio Moreno Galdó, director de esta Tesis Doctoral, por haberme permitido llevar a cabo este proyecto, por su confianza y disponibilidad continua durante todos estos años, ya que sin su tiempo y su apoyo este proyecto no sería una realidad. Por transmitirme tanto conocimiento durante los años compartidos y ser una pieza angular en el camino de la Neumología Pediátrica.

Al profesor Eduardo González Pérez-Yarza, codirector de esta Tesis Doctoral, por su máximo compromiso, capacidad de trabajo y motivación. Por su espíritu crítico y rigor científico a la hora de dirigir este proyecto de investigación, y por su más sincera ayuda para poder finalizar el proyecto.

A la Dra. Inés de Mir Messa, por introducirme en el maravilloso mundo del estudio de la función pulmonar, por las horas compartidas en las consultas externas y por enseñarme que con trabajo, trabajo y más trabajo, las metas se consiguen.

A Olaia Sardon y Paula Corcuera y a todos los compañeros de la Sección de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario Donostia, San Sebastian, por su trabajo y compromiso desinteresado.

A Maite Benavides, Yanny Delgado, Silvia Gartner, Nacho Iglesias, Carlos Martín, Roger Ocaña, Sandra Rovira y Alba Torrent, a los que he podido conocer a través de nuestra pasión por la Neumología Pediátrica, por toda su ayuda y apoyo durante todos estos años.

A las enfermeras de Neumología Pediátrica, a Maite Domínguez, Dolors Millàs y Dolors Silvestre, que han sufrido nuestra presencia en el Laboratorio de Función Pulmonar, y que a pesar de la misma conseguían cumplir con la actividad asistencial diaria. A Ascen Avilés y Pepi López por recibirnos siempre con una sonrisa con los listados preparados.

Al Dr Xavier Vidal por su ayuda en la realización del análisis estadístico de los datos.

A todos los amigos y compañeros del Consorci Sanitari de Terrassa que colaboraron en la dura tarea de reclutar niños y que prestaron a sus hijos para el mismo. En especial al Dr. Martínez, jefe de servicio de Pediatría del Consorci Sanitari de Terrassa, por su confianza desde el primer día, implicación y apoyo sin el cual no hubiese sido posible poder finalizar este proyecto.

Este estudio fue presentado como Proyecto VALDO (“Utilidad de la espirometría forzada y la determinación de la resistencia específica de la vía aérea en niños preescolares de 3 a 6 años de edad con bronquitis sibilantes recurrentes”), ganador de la Beca de Investigación de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) en 2010, lo que permitió el inicio del mismo.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

Índice de Tablas.....	7
Índice de Figuras.....	15
Glosario general de acrónimos y abreviaturas.....	16
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1 Fenotipos de sibilantes en los niños preescolares.....	23
1.2 Estudio de la función pulmonar en preescolares	31
1.2.1 La espirometría forzada	32
1.2.2 La resistencia específica de la vía aérea.....	37
2. HIPÓTESIS	43
3. JUSTIFICACIÓN.....	47
4. OBJETIVOS.....	51
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
5.1 Diseño del estudio.....	55
5.1.1 Grupo casos.....	56
5.1.2 Grupo control.....	57
5.2 Aspectos éticos.....	57
5.3 Métodos.....	58
5.3.1 Variables de estudio.....	58
5.3.2 Variables a analizar.....	58
5.3.3 Mediciones.....	59
5.3.3.1 Recogida de datos clínicos y de anamnesis.....	59
5.3.3.2 Espirometría y prueba broncodilatadora.....	59
5.3.3.3 Medición de la resistencia específica (sRaw).....	60
5.4 Análisis de datos.....	64
5.5 Confidencialidad y consentimiento informado.....	65
5.6 Conflicto de intereses.....	65
6. RESULTADOS.....	69
6.1.1 Descripción de los niños incluidos en el estudio. Visita 1.....	71
6.1.2 Características demográficas del grupo control. Visita 1.....	71
6.1.3 Características demográficas del grupo con asma del preescolar.Visita 1.....	71

6.1.4	Comparación de las características demográficas entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control en la visita 1.....	71
6.1.5	Características clínicas de los niños con asma del preescolar.....	72
6.2	Estudio de espirometría. Visita 1.....	79
6.2.1	Proceso de inclusión y criterios de calidad de la espirometría basal en la primera visita.....	79
6.2.2	Resultados de la espirometría basal en el grupo control y en el grupo con asma del preescolar. Visita 1.....	83
6.2.3	Resultados de las variables espirométricas basales del grupo control y el grupo con asma del preescolar en función de la edad y sexo.....	85
6.2.4	Relación entre las características clínicas de los niños con asma del preescolar y las variables espirométricas basales.....	86
6.2.5	Proceso de inclusión y criterios de calidad de la espirometría post broncodilatador en la primera visita.....	91
6.2.6	Resultados de la espirometría post broncodilatador en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 1.....	94
6.2.7	Resultados de la prueba broncodilatadora con espirometría. Visita 1.....	96
6.2.8	Relación entre las características clínicas de los niños con asma y la presencia de una prueba broncodilatadora positiva.....	98
6.3	Estudio de resistencias mediante pletismografía. Visita 1.....	100
6.3.1	Proceso de inclusión y criterios de calidad de la medición de resistencias basales en la primera visita.....	100
6.3.2	Resultados de las resistencias (sRaw) basales en el grupo control y en el grupo con asma del preescolar.....	104
6.3.3	Resultados de las resistencias (sRaw) basales del grupo control y del grupo con asma del preescolar en función de la edad y sexo.....	104
6.3.4	Relación entre las características clínicas de los niños con asma del preescolar y los valores de resistencias basales.....	106
6.3.5	Proceso de inclusión y criterios de calidad de la medición de resistencias post broncodilatador en la primera visita.....	108
6.3.6	Resultados de la medición de resistencias post broncodilatador en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 1.....	111
6.3.7	Resultados de la prueba broncodilatadora mediante medición de sRaw. Visita 1.....	112

6.4	Descripción de los niños incluidos en la visita 2.....	114
6.4.1	Características demográficas del grupo control. Visita 2	114
6.4.2	Características demográficas de los niños con asma del preescolar. Visita 2.....	114
6.4.3	Comparación de las características demográficas entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control en la visita 2.....	114
6.4.4	Características clínicas de los niños con asma del preescolar. Visita 2.....	116
6.5	Resultados de la espirometría forzada. Visita 2.....	121
6.5.1	Proceso de inclusión y criterios de calidad de la espirometría basal en la segunda visita.....	121
6.5.2	Resultados de la espirometría basal en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 2.....	125
6.5.3	Proceso de inclusión y criterios de calidad de la espirometría post broncodilatador en la segunda visita.....	127
6.5.4	Resultados de la espirometría post broncodilatador en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 2.....	130
6.5.5	Resultados de la prueba broncodilatadora con espirometría. Visita 2.....	132
6.6	Estudio de resistencias mediante pletismografía. Visita 2.....	133
6.6.1	Proceso de inclusión y criterios de calidad de la medición de resistencias basal en la segunda visita.....	133
6.6.2	Resultados de las resistencias (sRaw) basal en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 2.....	137
6.6.3	Proceso de inclusión y criterios de calidad de la medición de las resistencias post broncodilatación en la segunda visita.....	138
6.6.4	Resultados de la medición de resistencias post broncodilatador en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 2.....	141
6.6.5	Resultados de la prueba broncodilatadora mediante sRaw. Visita 2.....	141
7	DISCUSIÓN.....	145
7.1	La espirometría forzada en la edad preescolar.....	145
7.2	Estudio de la respuesta broncodilatadora mediante espirometría.....	148
7.3	Las variables pletismográficas.....	149
7.4	Estudio de la respuesta broncodilatadora mediante sRaw.....	151
8	CONCLUSIONES.....	155
9	ANEXOS.....	159

9.1 ANEXO I : CUESTIONARIO CAN.....	159
9.2 ANEXO II : Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de tres años.....	162
9.3 ANEXO III : Consentimiento informado.....	163
9.4 ANEXO IV : Hoja informativa para los padres.....	164
9.5 ANEXO V : Seguro de responsabilidad civil derivada del estudio.....	168
9.6 ANEXO VI : Comité de Ética de Investigación clínica Vall d'Hebron.....	169
9.7 ANEXO VII : Comité de Ética de Investigación clínica Donostia.....	170
10 BIBLIOGRAFÍA.....	173

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de asma en menores de 5 años.....	22
Tabla 2. Resumen de los 6 fenotipos descritos en la cohorte de Bristol (ALSPAC).....	27
Tabla 3. Variables dependientes de la espirometría forzada.....	33
Tabla 4. Estudio funcional respiratorio en preescolares con bronquitis recurrentes.....	40
Tabla 5. Datos demográficos del grupo control y del grupo con asma del preescolar. Visita 1.....	72
Tabla 6. Clasificación de los preescolares con asma, según las diferentes guías nacionales e internacionales.....	77
Tabla 7. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para una espirometría basal de calidad entre el grupo control y el grupo asma en la primera visita.....	80
Tabla 8. Espirometrías válidas según la edad de todos los sujetos y de ambos grupos.....	81
Tabla 9. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría de calidad según la edad.....	81
Tabla 10. Espirometrías basales válidas según grupos y sexo.....	82
Tabla 11. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría basal de calidad en la primera visita de todos los sujetos y según sexo.....	82
Tabla 12. Comparación de las variables espirométricas basales entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 (expresados como z-score).....	83
Tabla 13. Comparación de las variables espirométricas basales entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 (expresados como porcentajes respecto el valor teórico o cociente).....	84
Tabla 14. Comparación de las variables espirométricas basales según el sexo en el grupo control y en el grupo con asma del preescolar (expresados como z-score). Visita 1.....	85

Tabla 15. Relación entre las variables espirométricas basales en el grupo con asma del preescolar y sus características clínicas en la visita 1.....	87
Tabla 16. Relación entre las variables espirométricas basales en el grupo con asma del preescolar y los índices predictores de asma, el fenotipo y la clasificación del asma, el grado de control del asma y la IgE total. Visita 1.....	88
Tabla 17. Relación entre las variables espirométricas (z-score FEVt/FVC) basales en el grupo con asma del preescolar y sus características clínicas en la visita 1.....	89
Tabla 18. Relación entre las variables espirométricas (z-score FEVt/FVC) basales en el grupo con asma del preescolar y los índices predictores de asma, el fenotipo y la clasificación del asma, el grado de control del asma y la IgE total en la visita 1.....	90
Tabla 19. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para una espirometría de calidad tras la administración de broncodilatador, entre ambos grupos en la visita 1.....	91
Tabla 20. Espirometrías correctas tras la administración del broncodilatador de todos los casos y ambos grupos según la edad en la visita 1.....	92
Tabla 21. Realización de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría de calidad post broncodilatador según la edad, en la visita 1.....	92
Tabla 22. Porcentaje de espirometrías válidas tras la administración del broncodilatador, de todos los sujetos y ambos grupos, según el sexo, en la visita 1.....	93
Tabla 23. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría de calidad tras la administración del broncodilatador de todos los sujetos, según el sexo, en la visita 1.....	93
Tabla 24. Comparación de la espirometría, tras la administración del broncodilatador, entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1.....	94
Tabla 25. Comparación de la espirometría, tras la administración del broncodilatador, entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1.....	95
Tabla 26. Comparación de la respuesta tras la administración del broncodilatador entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control, en la visita 1.....	96

Tabla 27. Respuesta broncodilatadora en el grupo control (media visitas 1 y 2) y cálculo del límite para considerar una prueba broncodilatadora positiva.....	96
Tabla 28. Comparación de la positividad de la prueba broncodilatadora entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1.....	97
Tabla 29. Relación entre la presencia de prueba broncodilatadora positiva y la clínica en el momento del estudio.....	98
Tabla 30. Relación entre la presencia prueba broncodilatadora positiva y el grado de control del asma según el cuestionario CAN.....	99
Tabla 31. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la primera visita.....	101
Tabla 32. Resumen de las maniobras basales de sRaw correctas, de todos los sujetos y ambos grupos, según la edad en la visita 1.....	102
Tabla 33. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal en la primera visita de todos los sujetos según la edad.....	102
Tabla 34. Porcentaje de maniobras basales de sRaw correctas, según el sexo, en la visita 1...	103
Tabla 35. Cumplimiento, según el sexo, de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal en la primera visita de todos los sujetos.....	103
Tabla 36. Comparación de los resultados sRaw basal entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 (expresados en z-score).....	104
Tabla 37. Relación entre la medición de sRaw basal (z-score) entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1, según la edad.....	105
Tabla 38. Relación entre la medición de sRaw basal (z-score) entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1, respecto el sexo.....	105
Tabla 39. Relación entre la medición de sRaw basal en el grupo con asma del preescolar y los índices predictores de asma, el fenotipo y la clasificación del asma, y el resultado del prick a neuroalergenos, en la visita 1.....	106

Tabla 40. Comparación del cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw, entre ambos grupos, tras la administración del broncodilatador.....	108
Tabla 41. Maniobras sRaw pletismográficas correctas según la edad tras la administración del broncodilatador. Visita 1.....	109
Tabla 42. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw en la primera visita de todos los sujetos, tras la administración del broncodilatador, según la edad (visita 1).....	109
Tabla 43. Maniobras sRaw pletismográficas correctas según el sexo, tras la administración del broncodilatador, todos los sujetos y ambos grupos (visita 1).....	110
Tabla 44. Comparación, según el sexo, del cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw tras la administración del broncodilatador (visita1).....	110
Tabla 45. Comparación de los resultados (expresados en z-score) de la sRaw tras la administración del broncodilatador entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1.....	111
Tabla 46. Comparación de la respuesta tras la administración del broncodilatador entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control (visita 1).....	112
Tabla 47. Respuesta broncodilatadora con sRaw en el grupo control (media visitas 1 y 2) y cálculo del límite para considerar una prueba broncodilatadora positiva.....	112
Tabla 48. Comparación de la positividad de la prueba broncodilatadora valorada mediante sRaw entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar (visita 1).....	113
Tabla 49. Comparación de los datos demográficos entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar (visita 2).....	115
Tabla 50. Clasificación de los preescolares con asma del preescolar (visita 2).....	117
Tabla 51. Comparación del número de bronquitis y tandas de corticoides recibidas durante el último año en las visitas 1 y 2.....	119
Tabla 52. Resultados del cuestionario CAN en las visitas 1 y 2.....	120
Tabla 53. Número de niños con asma del preescolar que presentan un buen o mal control según el cuestionario CAN en la primera y segunda visita.....	120

Tabla 54. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría basal de calidad entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la segunda visita.....	122
Tabla 55. Espirometrías basales válidas según la edad, en la segunda visita.....	123
Tabla 56. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría basal de calidad según la edad (visita 2).....	123
Tabla 57. Espirometrías basales válidas de los todos los preescolares y ambos grupos, según el sexo (visita 2).....	124
Tabla 58. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría basal de calidad según el sexo (visita 2).....	124
Tabla 59. Resultados espirométricos basales entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresados como z-score).....	125
Tabla 60. Resultados espirométricos basales entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresados como porcentajes respecto el valor teórico o cociente).....	126
Tabla 61. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para una espirometría de calidad, tras la administración de broncodilatador, en ambos grupos (visita 2).....	127
Tabla 62. Espirometrías correctas tras la administración del broncodilatador de todos los preescolares y ambos grupos, según la edad (visita 2).....	128
Tabla 63. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría post broncodilatador de calidad según la edad (visita 2).....	128
Tabla 64. Espirometrías válidas tras la administración del broncodilatador, según el sexo en la segunda visita.....	129
Tabla 65. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para una espirometría de calidad, tras la administración del broncodilatador, según el sexo (visita 2).....	129
Tabla 66. Resultados espirométricos, tras la administración del broncodilatador, entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresadas como z-score).....	130

Tabla 67. Resultados espirométricos, tras la administración del broncodilatador, entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresadas como porcentajes respecto el valor teórico o cociente).....	131
Tabla 68. Respuesta tras la administración del broncodilatador entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar. (visita 2).	132
Tabla 69. Prueba broncodilatadora positiva en el grupo control y en el grupo con asma del preescolar (visita 2).....	132
Tabla 70. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad para sRaw basal entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la segunda visita.....	134
Tabla 71. Grado de validez de las maniobra basal de sRaw, según la edad (visita 2).....	135
Tabla 72. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal en la segunda visita de todos los sujetos, según la edad.....	135
Tabla 73. Validez de las maniobras sRaw pletismográficas basales correctas según el sexo en la segunda visita.....	136
Tabla 74. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de la maniobra de sRaw basal según el sexo.....	136
Tabla 75. Comparación de la medición de las resistencias (sRaw) basales entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresadas en z-score).....	137
Tabla 76. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw ambos grupos tras la administración del broncodilatador (visita 2).....	138
Tabla 77. Validez de las maniobras de sRaw según la edad tras la administración del broncodilatador (visita 2).....	139
Tabla 78. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw tras la administración del broncodilatador, según la edad (visita 2).....	139
Tabla 79. Validez de las maniobras de sRaw tras la administración del broncodilatador, según el sexo. (visita 2).....	140

Tabla 80. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw tras la administración del broncodilatador de todos los sujetos, según el sexo (visita 2).....	140
Tabla 81. Comparación de los resultados de sRaw tras la administración del broncodilatador entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresado como z-score).....	141
Tabla 82. Respuesta tras la administración del broncodilatador entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control (visita 2).....	141
Tabla 83. Comparación de la prueba broncodilatadora valorada mediante sRaw en el grupo control y en el grupo con asma del preescolar (visita 2).....	142
Tabla 84. Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de 3 años.....	162

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Control calidad sRaw 6/6.....	62
Figura 2. Control calidad sRaw 1/6.....	62
Figura 3. Resumen del seguimiento de la cohorte del estudio.....	69
Figura 4. Diagrama de inclusión de niños en el estudio.....	70
Figura 5. Antecedentes familiares en el grupo con asma del preescolar.....	73
Figura 6. Hábito tabáquico de los progenitores en el grupo con asma del preescolar.....	73
Figura 7. Número de preescolares que reciben tandas de corticoides durante el último año y número de bronquitis que presentaron durante el último año.....	74
Figura 8. Resumen de los desencadenantes de las crisis en el grupo con asma del preescolar.....	75
Figura 9. Índice predictivo de asma (IPA) en los preescolares con asma.....	76
Figura 10. Índice predictivo de asma (mIPA) en los preescolares con asma.....	77
Figura 11. Sensibilización a neuroalergenos del grupo con asma del preescolar.....	78
Figura 12. Diagrama de inclusión de niños en el estudio y realización de espirometrías, basales y postbroncodilatador válidas en la primera visita.....	79
Figura 13. Diagrama de inclusión de niños en el estudio y realización de sRaw basal y postbroncodilatador válidas en la primera visita.....	100
Figura 14. Resumen de los desencadenantes de las crisis en el grupo con asma del preescolar en la segunda visita.	116
Figura 15. Tratamiento de base de los preescolares con asma del preescolar, iniciado en la segunda visita.....	117
Figura 16. Resumen de la clínica respiratoria durante el último año del grupo con asma del preescolar. Comparación entre las visitas 1 y 2.....	119
Figura 17. Diagrama de inclusión de niños en el estudio y realización de espirometrías, basales y post broncodilatador en la segunda visita.....	121
Figura 18. Diagrama de inclusión de niños en el estudio y realización de sRaw basal y post broncodilatador en la segunda visita.....	133

GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ALSPAC	<i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i>
ABAAL	Agonista β_2 larga duración
ARLT	Antileucotrieno
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BTPS	<i>Body Temperature Pressure Saturated</i>
CAN	Cuestionario de control del asma en niños
CEIC	Comité ético de investigación clínica
DE	Desviación estándar
EHT	Exposición al humo del tabaco
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEF ₂₅	Flujo espiratorio forzado en el 25% de la FVC
FEF ₅₀	Flujo espiratorio forzado en el 50% de la FVC
FEF ₇₅	Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC
FEF ₂₅₋₇₅	Flujo espiratorio medio forzado entre el 25-75% de la FVC
FEM	Flujo de pico máximo
FET	Tiempo espiratorio forzado
FEV _{0,5}	Volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos
FEV _{0,75}	Volumen espiratorio forzado a los 0,75 segundos
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FOT	Técnica de oscilación forzada
FVC	Capacidad vital forzada
V	Frecuencia
GCI	Corticoides inhalados
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GLI	<i>Global Lung Function Initiative</i>
HRB	Hiperrespuesta bronquial
HU	Hospital universitario
IPA	Índice predictivo de asma durante la edad escolar
L	Litro
LFP	Laboratorios de Función Pulmonar
mcg	Microgramos
mIPA	Índice predictivo de asma durante la edad escolar modificado
n	pacientes incluidos en el estudio
nº	número
p	Probabilidad
Pamb	Presión ambiental
P _{H2O}	Presión de vapor de agua a 37º C
Pmo	Presión en boca
PEF	Ápice de flujo espiratorio
PostBD	Post-broncodilatación
Raw	Resistencia de las vías aéreas
Rint	Resistencias por interrupción
RV	Volumen residual
sRaw	Resistencia específica de la vía aérea
sReff	Resistencia específica efectiva de la vía aérea
sRtot	Resistencia específica total de la vía aérea
TLC	Capacidad pulmonar total
UK	<i>United Kingdom</i>

ΔV_{box}	Cambio de volumen de la pletismografía
$\Delta V'$	Flujo espiratorio a volumen corriente
VRS	Virus respiratorio sincitial
VBE	Volumen extrapolado

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de sibilancias en el niño pequeño es muy alta; el 50% han presentado algún episodio antes de los seis años (1). El asma es la enfermedad crónica respiratoria más frecuente de la infancia. Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea y se asocia con una hiperrespuesta bronquial que conlleva episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria y tos (2).

Los estudios epidemiológicos sobre asma son muy numerosos en los últimos 30 años. Mucha de la información sobre las sibilancias recurrentes en niños preescolares proviene de series diseñadas con estudios de cohortes desde el nacimiento. Existen estudios que señalan que la prevalencia actual de sibilancias es más elevada durante la primera infancia y la edad preescolar, decreciendo en adelante para mantenerse relativamente estable durante la edad escolar.

El estudio más emblemático es el que Martínez et al. (3) desarrollaron en Tucson en el que investigaron prospectivamente los factores que se relacionan con las sibilancias antes de los tres años y después de los seis años de edad. Aunque uno de cada tres niños menores de tres años tenga algún episodio de sibilancias, el 60% de estos niños a los seis años habrá dejado de presentarlos. Es decir, muchos niños durante los primeros años de la vida tienen sibilancias, en relación a infecciones de las vías aéreas superiores, pero la patogénesis de estos episodios y su relación con el desarrollo de asma posterior no está bien establecida. Es posible que esta obstrucción bronquial inducida por virus pueda tener diferentes sustratos patogénicos y que una minoría de lactantes con asma puedan coexistir con el amplio grupo de lactantes con sibilancias. En cambio, en niños mayores y en adultos la prevalencia de asma se correlaciona fuertemente con los niveles plasmáticos elevados de IgE, la sensibilización alérgica y la función pulmonar disminuida. Dada la relativa falta de ensayos clínicos aleatorizados en menores de cinco años, muchas de las recomendaciones para este grupo de edad tienen un nivel de evidencia bajo.

Las guías pediátricas sobre el asma subrayan que el diagnóstico de asma es complejo siendo un reto en la edad preescolar. Clínicamente, un mismo niño puede ser diagnosticado de asma por un médico o bien de bronquitis sibilante por otro.

Introducción

En menores de cinco años de edad, los síntomas de asma son muy variables e inespecíficos, siendo difícil de detectar la limitación del flujo aéreo o la inflamación de la vía aérea, principales características fisiopatológicas del asma (2). Existe, además, una gran heterogeneidad en el uso de los métodos diagnósticos de función pulmonar en el asma infantil y en su significación en relación con la hiperreactividad bronquial.

Según las recomendaciones de la GINA (*Global Initiative for Asthma*) el asma es un síndrome con un amplio espectro de variabilidad clínica, caracterizado por una inflamación de la vía aérea, hecho difícil de demostrar en el grupo de los preescolares. Por ello, el diagnóstico de asma durante la edad preescolar se basa, de modo general, en la exclusión de otras enfermedades, como se recoge en la Tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de asma en menores de 5 años

- ✓ Infecciones
 - Infecciones recurrentes de las vías aéreas
 - Rinosinusitis crónica
 - Tuberculosis
- ✓ Alteraciones congénitas
 - Traqueobroncomalacia
 - Fibrosis quística
 - Displasia broncopulmonar
 - Alteración anatómica
 - Discinesia ciliar primaria
 - Cardiopatía
 - Inmunodeficiencias
- ✓ Otros
 - Reflujo gastro-esofágico
 - Aspiración de cuerpo extraño.

1.1. Fenotipos de sibilantes en los niños preescolares

Para intentar realizar un diagnóstico de asma en el grupo de los preescolares, se han definido diferentes fenotipos sibilantes (2). La *European Respiratory Society* (ERS) define como fenotipo aquel grupo de sujetos con características relacionadas que son útiles de alguna manera, ya sea en el seguimiento del niño o en el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad sibilante (4). Aunque no existe evidencia suficiente para demostrar que la fisiopatología de las sibilancias de los preescolares sea similar al asma de los niños mayores y de los adultos, se acepta, en este grupo de edad, la utilización del término asma del preescolar.

Desde la década de los años 60 del siglo pasado, se han propuesto diferentes fenotipos según el patrón temporal de sibilancias, según la gravedad de las crisis o, de manera retrospectiva, según la historia natural durante los primeros años de la vida (5). Las definiciones de estos fenotipos se realizaron a partir de estudios de cohortes. Una de las series respiratorias más antiguas que se inició en el año 1969, la cohorte de Melbourne (6), clasificó a los niños de siete años en tres grupos, basándose en la frecuencia y en los factores desencadenantes de las sibilancias (menos de 5 episodios de sibilancias y relación o no con infecciones de las vías aéreas superiores). Concluyen los autores que a mayor gravedad de los síntomas de asma durante los primeros años, menor probabilidad que los síntomas desaparezcan durante la edad adulta.

Al inicio de los años 90, Wilson y Silverman (7) reintroducen la hipótesis que la enfermedad sibilante en el lactante engloba diferentes entidades. Diferencian los casos que tienen sibilancias sólo con infecciones de las vías aéreas superiores, de los que las padecen también por otras causas (*multi-trigger*). Posteriormente señalan que entre estos grupos podrían existir diferencias en cuanto a la atopia, inflamación bronquial, respuesta al tratamiento y pronóstico. Esta clasificación ha sido utilizada ampliamente en estudios de cohortes, siendo después la recomendada por la *European Respiratory Society* (ERS) y utilizada para determinar las diferentes opciones terapéuticas (4),

La ERS, según el patrón temporal, propone el uso de los siguientes términos:

- Episódico: corresponde a casos que tienen sibilancias intermitentemente, en relación a infecciones virales de las vías aéreas superiores [rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), coronavirus, metapneumovirus, parainfluenza, adenovirus, bocavirus, influenza, etc...]. Los factores que determinan la frecuencia y gravedad de los cuadros son parcialmente conocidos. Estos se han relacionado con la gravedad del primer episodio, la atopia, prematuridad y la exposición al humo del tabaco. Se desconoce si el agente viral que causa el primer episodio determina el pronóstico posterior, aunque VRS y rinovirus se han relacionado con un riesgo aumentado de clínica persistente en el tiempo. La clínica sibilante episódica viral mejora con el tiempo, desapareciendo hacia los seis años de edad, pero puede permanecer durante la edad escolar, cambiar de fenotipo o desaparecer posteriormente.
- Desencadenantes múltiples: son niños que tienen sibilancias más allá de los episodios concretos. Las crisis son desencadenadas por otros estímulos, además de los virus. Existen pocos estudios en cuanto a los diferentes desencadenantes, pero se han sugerido el tabaco o la exposición a alérgenos como desencadenantes importantes. Algunos casos podrían ser susceptibles a la niebla, al llorar, reír o a realizar ejercicio. Se ha postulado que este fenotipo podría reflejar una inflamación alérgica crónica de la vía aérea, pudiéndose considerar como asma, aunque haya poca evidencia que apoye estas hipótesis (4) (8).

No se conocen biomarcadores diferentes entre los dos fenotipos. No se han detectado diferencias histopatológicas, ni de la función pulmonar entre dichos grupos (8).

Se ha visto también que la diferenciación de estos fenotipos no diferencia la gravedad o la frecuencia de los episodios, características que en la práctica clínica sí que determinan la actitud terapéutica (9).

En el año 1995, a partir de los datos de la serie de Tucson, Martínez et al. (3) introducen otra clasificación, basada en la historia natural de las sibilancias a lo largo de los primeros años de la vida. Estos autores estudian longitudinalmente 1.246 neonatos hasta los seis años de edad, investigan la IgE en cordón umbilical, IgE sérica y realizan un estudio de función pulmonar. Describen los siguientes fenotipos:

- Transitorios. Corresponde a los niños que presentan sibilancias durante los tres primeros años de vida, pero luego dejan de tenerlas. Tienen una función pulmonar disminuida respecto los controles, incluso antes de presentar ningún episodio de sibilancias. Podría existir una predisposición congénita a tener una vía aérea más estrecha al nacer, que mejoraría con la edad. Se relaciona con la exposición al humo del tabaco (EHT) durante la gestación. No tienen historia personal ni familiar de atopia ni asma. La función pulmonar continúa disminuida a los seis años edad, aunque ya no tengan clínica.
- Persistentes (atópicos). Episodios de sibilancias que empiezan a edades tempranas y continúan durante los años escolares. Se asocian a asma materna, atopia y niveles de IgE sérica elevados. Durante el primer año de vida la función pulmonar es normal, pero está disminuida a los seis años de edad. A mayor nivel sérico de IgE mayor es el riesgo de presentar sintomatología persistente.
- Inicio tardío (no atópicos). Son niños que desarrollan sibilancias a partir de los tres años de edad y persiste la clínica más allá de los seis años. La función pulmonar es normal. La clínica es menos severa, menos persistente y menos prevalente respecto el grupo de los atópicos. Se relacionan con el asma materno y el sexo masculino. Probablemente engloba un subgrupo de niños transitorios que no han dejado de tener episodios de sibilancias a los tres años de edad.

Estos fenotipos sólo pueden aplicarse de manera retrospectiva, hecho que limita su utilidad a los estudios epidemiológicos. Aunque su uso ha mejorado el conocimiento de los mecanismos de las sibilancias, tienen poca utilidad en la práctica clínica.

A pesar de que el fenotipo epidemiológico transitorio se ha asumido como el equivalente al episódico de la ERS, esto no ha podido ser demostrado. No deben confundirse estas clasificaciones. No son sinónimos los episódicos con los transitorios, ni los desencadenantes múltiples con los persistentes (10). Los preescolares que desarrollarán asma pueden adoptar diferentes fenotipos a lo largo de su desarrollo, hecho que podría explicar la variabilidad de estos fenotipos en el tiempo (8).

Clásicamente, se han intentado definir estos fenotipos de manera unidimensional, según las características anteriormente citadas. Últimamente, se está produciendo un acercamiento más multidimensional, basándose en un amplio rango de características que se asocian entre sí, más complejo y objetivo, que pueda ser validado entre poblaciones. Dada la naturaleza multifactorial de las sibilancias recurrentes en general y en el grupo de los preescolares en particular, es altamente probable que los fenotipos descritos en la literatura sean los extremos de un amplio espectro.

En la cohorte de Leicester (11), establecida en el año 1990, se han examinado de manera multidimensional los fenotipos de 1.650 niños con sibilancias recurrentes con edades comprendidas entre los cero y los cinco años de edad, seguidos durante cuatro años. Como resultado, definen tres fenotipos:

- Sibilancias transitorias virales. Niños que tienen sibilancias poco frecuentes en relación con resfriados. La clínica mejora entre los 2-4 años de edad.
- Sibilancias persistentes no atópicas. Raramente se relacionan con la atopia. No son causa de dificultad respiratoria. De predominio en invierno y por la noche.
- Sibilancias persistentes atópicas. Niños que tienen sibilancias con o sin relación con catarros de vías altas y se acompañan de dificultad respiratoria. Casi 1/3 de los niños tienen más crisis en verano. Se detecta una disminución de la función pulmonar y más hiperrespuesta bronquial respecto al grupo control.

El fenotipo transitorio, descritos en la cohorte de Tucson y en la de Leicester, tendría poca influencia en el grupo de los preescolares que siguen teniendo episodios de sibilancias de manera regular en relación con catarros de vías altas.

En la cohorte de Bristol, estudio poblacional ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) (12), identifican seis fenotipos diferentes de sibilancias, sugiriendo que los niños sibilantes se separan en grupos diferentes a una edad inferior a la propuesta en la cohorte de Tucson. Se reclutaron 14.062 recién nacidos, y en siete ocasiones las madres debían contestar un cuestionario sobre la salud de los niños. Se realizaron test cutáneos a alérgenos a los siete años de edad y posteriormente una espirometría, con estudio de la hiperrespuesta bronquial (HRB) mediante una prueba de metacolina.

Tabla 2. Resumen de los 6 fenotipos descritos en la cohorte de Bristol (ALSPAC)

Fenotipo sibilante	Edad con más prevalencia de sibilancias	Atopia (7-8 años)	Asma a los 91 meses (diagnóstico médico)
Nunca – Poco	< 6 meses	No	
Inicio precoz- transitorio	< 18 meses	No	8,5%
Inicio precoz-prolongado	6 – 54 meses	No	36%
Inicio intermedio	> 18 meses	Si	92,8%
Inicio tardío	> 42 meses	Si	76,2
Persistentes	> 6 meses	Si	92,1%

En la cohorte de Manchester (13) (14), han observado a 1.186 niños cuyos padres responden unos cuestionarios al año, tres, cinco y ocho años de vida. Estudian la sensibilización a diferentes alérgenos (alimentos y inhalantes), y realizan un estudio de función pulmonar a los tres y cinco años con determinación de la HRB a los ocho. Distinguen los siguientes fenotipos:

- Nunca han sufrido sibilancias.
- Transitorios de inicio precoz. Sólo tienen episodios de sibilancias durante los primeros tres años de edad.
- Inicio tardío. Inicia la clínica después de los tres años.
- Persistentes. Inicia la clínica antes de los tres años de edad pero han tenido algún episodio de sibilancias 12 meses antes, entre los cinco y ocho años.
- Intermitentes. Han tenido algún episodio de sibilancia durante los primeros cinco años de edad o pitan a los ocho años de edad.

Introducción

En esta cohorte han observado que la presencia de múltiples sensibilizaciones a una edad temprana se asocia con el desarrollo de asma persistente. Recomiendan no valorar aisladamente la presencia o no de atopía, ya que sería una simplificación errónea. Los anticuerpos IgE no reflejan un fenotipo aislado atópico o no, sino que se debe valorar más la edad a la que ocurre la sensibilización, si ésta es múltiple y el tipo de alérgeno implicado.

En resumen, el conocimiento sobre los patrones de sibilancias ha mejorado desde el estudio de la cohorte de Tucson, destacando los siguientes aspectos:

- ✓ Las sibilancias de inicio después de los 18 meses se relacionan fuertemente con asma y atopía (no más allá de los tres años).
- ✓ Las sibilancias de inicio antes de los seis meses sólo se asocian a HRB y atopía cuando las sibilancias perduran más allá de los 8-9 años (no más allá de los 6 años).
- ✓ La polisensibilización temprana se relaciona más fuertemente con el asma en la edad escolar que la presencia de atopía por sí misma.
- ✓ Muchos niños con fenotipo transitorio en los estudios de cohortes sólo tienen un episodio aislado de sibilancias.
- ✓ Los lactantes con vías aéreas más estrechas tienen más probabilidad de presentar sibilancias transitorias si no asocian sensibilización alérgica.

Ningún modelo de fenotipo se considera más válido que otro. Sólo el conocimiento de los factores genéticos y ambientales determinantes y la fisiopatología, podrán revelar la verdadera naturaleza de las enfermedades que causan los episodios de sibilancias recurrentes.

La información de los diferentes estudios anteriormente citados, nos ayuda a comprender mejor los factores de riesgo asociados a sibilancias recurrentes, pero no podemos predecir la evolución individual de cada preescolar para desarrollar asma. Se han creado diferentes índices clínicos, cómo marcadores del riesgo de desarrollar asma en la edad escolar. A partir del estudio de Tucson en niños menores de tres años con clínica de sibilancias recurrentes (mas de tres episodios de sibilancias en un año), de predominio en invierno se ha descrito el índice predictivo de asma durante la edad escolar (IPA) (15).

Este índice combina criterios clínicos y de laboratorio:

- Niños con sibilancias durante los tres primeros años de vida más:

un criterio mayor: Diagnóstico de asma en algún progenitor

Diagnóstico de eccema

dos criterios menores: Rinitis alérgica

Sibilancias no relacionadas con infecciones víricas (catarros de vías altas)

Eosinofilia $\geq 4\%$

Los niños con IPA positivo tienen siete veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar que aquellos con un índice negativo. El valor predictivo negativo es mayor (69%) con una alta especificidad (97%), así que la gran mayoría de niños que no desarrollaran asma durante la edad escolar tiene un IPA negativo durante los primeros años de vida.

Del estudio de Tucson sabemos también que el inicio temprano de la clínica de asma se asocia pues a mayor disminución de la función pulmonar y más persistencia de la clínica en la edad adulta. Por esto, es muy importante identificar precozmente a los niños sintomáticos que desarrollarán asma.

Posteriormente, en el año 2004, Guilbert et al. (16) realizan una modificación de este índice (mIPA) incluyendo el perfil atópico en los preescolares con episodios de sibilancias de repetición.

Niños con sibilancias recurrentes (≥ 4 episodios) más:

un criterio mayor: Diagnóstico de asma en algún progenitor

Diagnóstico de eccema

Sensibilización a uno o más neuroalergenos

dos criterios menores: Sensibilización al huevo, leche o cacahuete

Sibilancias no relacionadas con infecciones víricas (catarros de vías altas)

Eosinofilia \geq 4%

No valoran el criterio menor rinitis alérgica, ya que es un diagnóstico difícil de asegurar en niños pequeños. Los niños varones con sibilancias tienen más probabilidad de sensibilizarse a neuroalérgenos, tener $>4\%$ eosinófilos y una IgE > 100 UI/L. El 60% de los preescolares con alto riesgo de desarrollar clínica persistente está sensibilizado a alimentos o neuroalérgenos, hecho que podría tener una relación importante con el desarrollo de asma.

Aunque el IPA no es perfecto, es una de las herramientas útiles para intuir el pronóstico de los niños con sibilancias recurrentes en la edad escolar (17).

1.2 Estudio de la función pulmonar en preescolares

Los métodos de estudio de la función pulmonar en pediatría deben cumplir diferentes requisitos:

- ✓ Ser inocuos
- ✓ Poco molestos
- ✓ Libres de efectos secundarios
- ✓ No invasivos

Se considera colaborador aquel niño capaz de realizar las maniobras correctas para efectuar una exploración funcional respiratoria, tras las indicaciones dadas por el médico o técnico en función pulmonar (18).

Aunque los test de función pulmonar en el diagnóstico y control de las enfermedades pulmonares crónicas resultan importantes en los menores de seis años, la evaluación objetiva de la fisiología pulmonar hasta ahora está limitada en la práctica clínica, debido a los retos que genera el estudiar la función pulmonar en niños de esta edad (19) (20).

Clásicamente, la medición de la función pulmonar en el grupo de los preescolares no se realizaba con los tests habituales, ya que se consideraba que con las maniobras espiratorias forzadas (espirometría forzada) no se obtenían maniobras adecuadas. Entre los dos y tres años de edad son demasiado pequeños para colaborar y demasiado grandes para poder recurrir a la sedación con la técnica de las compresiones torácicas (21) (22). Fruto de la investigación, diferentes técnicas se han mostrado seguras, factibles y potencialmente útiles en la práctica clínica en el grupo de los preescolares (23).

La mayor aplicabilidad clínica de las técnicas de función pulmonar en estos niños podría ser la monitorización de la gravedad de la enfermedad pulmonar a lo largo del tiempo, evaluar la respuesta al tratamiento y servir como medición objetiva en estudios de investigación, siempre interpretando los resultados junto con otros índices clínicos y con la sintomatología (24).

1.2.1 La espirometría forzada

La espirometría forzada ha sido considerada una exploración válida para el estudio de la función pulmonar en los niños mayores de seis años, y por debajo de esta edad, no se ha empleado para la definición de asma, que es básicamente clínica, cómo se ha citado anteriormente, entendiéndose como tal la presencia de sibilancias recurrentes en una situación en que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes (25) (26) (27).

Durante los últimos 10 años se han ido adaptando los criterios espirométricos de calidad y aceptabilidad de las curvas a los niños de edad preescolar, y se han realizado algunos estudios en niños preescolares asmáticos basados en la espirometría forzada (28) (29) (30) (31). En 2007, la ATS y la ERS publican conjuntamente unas recomendaciones sobre la exploración funcional respiratoria mediante espirometría adaptadas al niño preescolar y se considera que en este grupo de edad es posible conseguir maniobras técnicamente aceptables en un 70-80% (24) (32). Se puede realizar para determinar la función pulmonar basal y para estudiar la HRB (33).

En adultos y en niños mayores, el parámetro de la espirometría más utilizado para valorar el grado de obstrucción bronquial es el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). Se realiza una inspiración máxima, hasta la capacidad pulmonar total (TLC), y se exhala de manera forzada hasta el volumen residual (RV). La maniobra se repite hasta conseguir curvas flujo-volumen reproducibles.

Los valores absolutos de los volúmenes pulmonares de los niños pequeños son menores que los de los mayores o los adultos y estos niños necesitan un tiempo de espiración forzada completa menor que el recomendado en los adultos (seis segundos), que incluso en ocasiones será menor a un segundo. Los preescolares pueden no alcanzar el FEV₁ porque los músculos espiratorios no tendrían suficiente fuerza para mantener un flujo espiratorio un tiempo prolongado, y al tener unas vías aéreas proporcionalmente más grandes pueden vaciar de aire sus pulmones antes (34). Así pues, el FEV₁ podría no ser el parámetro espirométrico más adecuado en los preescolares, ya que está limitado por el número de niños en los que se puede calcular y no reflejaría los cambios de tamaño de los pulmones con el crecimiento (35) (36). Además, el volumen extrapolado (VBE) en los niños es menor respecto los adultos, siendo la relación entre VBE y la capacidad vital forzada (FVC) mayor.

Es importante disponer de variables que identifiquen adecuadamente la presencia de alteración en el asma, ya que una intervención temprana en el asma es crucial para mejorar así la sintomatología, disminuir la frecuencia de las exacerbaciones y retrasar la progresión al remodelamiento de la vía aérea.

Al no poder todos los niños preescolares realizar el FEV₁, se ha propuesto la utilización en estas edades del volumen espiratorio forzado a los 0,5 y a los 0,75 segundos (FEV_{0,5} y FEV_{0,75}). Se propone que el FEV_{0,75} podría ser más sensible para identificar enfermedad en la edad preescolar y el FEV_{0,5} en los lactantes (33) (37). Según algunos trabajos el FEV_{0,5} discriminaría menos entre preescolares sanos y enfermos, ya que el aumento postnatal del volumen pulmonar es mayor que el crecimiento del calibre de las vías aéreas y, por lo tanto, los pulmones se vacían más lentamente, por lo que a mayor edad del niño más lentamente se vacían los pulmones. Es decir, a igual FEV_{0,5} menor tanto por ciento de FVC espirada. Así pues, FEV_{0,5} ocurre en un volumen pulmonar mayor en los preescolares respecto a los lactantes (32).

Tabla 3. Variables dependientes de la espirometría forzada

FVC (Capacidad vital forzada): volumen máximo exhalado con el máximo esfuerzo desde la posición de máxima inspiración o capacidad pulmonar total hasta la máxima espiración.

FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo): volumen de gas espirado durante el primer segundo de la FVC.

FEF₂₅₋₇₅ (Flujo espiratorio medio forzado entre el 25-75% de FVC)

FEF₂₅ (Flujo espiratorio forzado en el 25% de la FVC)

FEF₅₀ (Flujo espiratorio forzado en el 50% de la FVC)

FEF₇₅ (Flujo espiratorio forzado en el 75% de la FVC)

FET (Tiempo espiratorio forzado)

VBE (volumen extrapolado): valora el inicio de maniobra mediante extrapolación

retrógrada.

Repetibilidad de las variables anteriormente citadas.

Número de maniobras válidas.

Postura en la que se realiza la maniobra.

Si se utilizan pinzas nasales.

La espirometría forzada es una técnica que requiere entrenamiento y familiarización con la maniobra forzada que se realiza. Existe cierta controversia al considerar si es fiable la limitación de flujo respiratorio que se detecta, o bien si de manera fiable conseguimos que nuestro niño realice una espiración forzada hasta el volumen residual (21).

Es muy importante que el personal que realiza el estudio de función pulmonar esté habituado a trabajar con niños y sepa incentivar y motivarlos para realizar las maniobras. Los niños a esta edad tienen un tiempo de atención corto y se distraen fácilmente. Debemos ser capaces de realizar el estudio de función pulmonar mediante espirometría en un ambiente familiar y de confianza con los niños y sin causarles estrés alguno.

El uso de juegos de animación en el *software* del espirómetro para que los niños consigan espiraciones forzadas, a través de soplar velas o bien conseguir el movimiento de bolos, facilitan y mejoran el número de maniobras valorables (18) (38). Los niños preescolares no son capaces de realizar maniobras correctas sólo con instrucciones verbales. Su capacidad de entender la maniobra, la habilidad para diferenciar la inspiración de la espiración y su capacidad para atender, es menor respecto a los más mayores. Se aconseja, antes de iniciar el estudio, dedicar unos minutos para que los niños se familiaricen con el material y entrenen las maniobras.

La curva flujo-volumen debe ser valorada en tiempo real por el técnico del Laboratorio de Función Pulmonar y tener la habilidad de observar la curva volumen-tiempo, así como asegurarse que los labios del niño sellan correctamente la boquilla. El técnico debe visualizar las medidas realizadas antes de cada nueva maniobra, FVC, FEV_t, PEF y VBE,

para poder mejorar la siguiente, comprobar un correcto inicio y determinar si se consigue un buen final. Se deben registrar un mínimo de tres maniobras, permitiendo incluso en algunos niños hasta 10 o más intentos, valorando en todo momento si el niño mejora la realización de la técnica según avanzan los intentos.

Se deben excluir aquellas maniobras que no presenten un inicio rápido hasta el flujo de pico máximo (FEM, PEF o ápice de flujo espiratorio) con una curva descendente suave sin accesos de tos ni cierres glóticos. En el grupo de los preescolares se considera un correcto inicio cuando el VBE es menor o igual a 80 ml o bien $< 12,5\%$ de la VFC (29). La variabilidad de FVC y FEV_t de al menos dos maniobras no debe ser superior del 10% o 0,1 L. Los valores máximos de FVC y FEV_t pueden no proceder de la misma maniobra.

Los valores de referencia se relacionan con los parámetros de la edad, peso, talla, sexo y grupo étnico. Una correcta interpretación de los resultados del estudio espirométrico incluye el uso de valores de referencia apropiados, que ayuden a diferenciar los niños enfermos de los sanos y permitan evaluar la gravedad, en este caso del asma (37) (39). Aunque muchas ecuaciones de referencia han sido publicadas, muy pocas incluyen a niños menores de cinco años. Los avances en la medición de las variables espirométricas han hecho posible obtener datos en niños pequeños, a partir de tres años de edad. Sin embargo, la gran mayoría están basadas en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), que cómo anteriormente se ha explicado, no sería la mejor variable a utilizar en este grupo de edad (34) (40) (41). El grupo de trabajo inglés sobre Asma (*Asthma UK*) (42) (43), ha recolectado valores de referencia para la espirometría válidos y aplicables en preescolares, permitiendo así el estudio de la función pulmonar de manera continua desde la infancia hasta la edad adulta (3-95 años). Las *All Age Equations* mejorarían las que anteriormente existían en Pediatría, ya que valoran la variabilidad entre sujetos en niños pequeños, definiendo los límites de la normalidad y proporcionando ecuaciones de referencia para $FEV_{0,75}$.

Para completar el estudio de la función pulmonar basal podemos realizar una prueba broncodilatadora. Se realiza una espirometría forzada basal antes y transcurridos 15-20 minutos después de administrar un agonista β_2 -adrenérgico inhalado, cuantificando así la reversibilidad inmediata de la posible obstrucción bronquial.

En el grupo de los niños escolares (mayores de seis años) para considerar una prueba broncodilatadora positiva debemos obtener un aumento del 9% en el FEV_1 respecto el valor teórico del sujeto. También en este grupo etario se ha valorado la variabilidad de la respuesta broncodilatadora en niños sanos (44) (45) y la variabilidad de la espirometría en niños con asma tras la administración de un placebo (46). Con ambos métodos se ha demostrado la alta especificidad de esta prueba, aunque una prueba broncodilatadora negativa no excluye el diagnóstico de asma.

Tal y cómo se ha explicado anteriormente, estas recomendaciones están bien establecidas en los adultos o los escolares, pero el aplicar los mismos puntos de corte en el estudio de la respuesta broncodilatadora en el grupo de preescolares genera controversia (36). Otros estudios demuestran un aumento del 12-15% del $FEV_{0,75}$ y del $FEV_{0,5}$ tras la administración del broncodilatador es más común en preescolares con asma, siendo los valores relativos en relación a la prevalencia de HRB en preescolares sanos (24). No se recomienda el uso de la variable FEF_{25-75} para detectar HRB, dada su gran variabilidad.

Concretamente, con el grupo de los preescolares, Borrego et al. (47) publican en 2013 un estudio con niños preescolares asmáticos de 3-6 años de edad, en los que detectan de manera fiable la HRB mediante la espirometría forzada. Además, basan sus recomendaciones en el $FEV_{0,75}$, siendo la variable que más discriminaria en este grupo de edad en cuanto al estudio de la HRB.

La espirometría es una técnica que se puede utilizar con éxito en los preescolares en la práctica clínica para detectar alteraciones de la función pulmonar. Es necesario un equipamiento adecuado con profesionales entrenados y experimentados. Se deben cumplir los criterios de calidad publicados. Como cualquier test diagnóstico, los resultados deben ser analizados en relación a la clínica existente (24), aunque son necesarios nuevos estudios con preescolares afectados de bronquitis de repetición para evaluar la habilidad de los tests broncodinámicos para predecir la respuesta a un tratamiento.

1.2.2 La resistencia específica de la vía aérea

La resistencia específica de la vía aérea (sRaw) es una variable pletismográfica útil para el estudio de la función pulmonar en niños (48). Como ya se ha comentado anteriormente, en el grupo de los preescolares el estudio de la función pulmonar resulta complicado con las maniobras forzadas, ya que entre los dos y los seis años son demasiado pequeños para colaborar correctamente y son demasiado mayores para ser sedados y realizar la técnica de las compresiones torácicas (21). En este sentido, parece que las técnicas basadas en la resistencia específica de la vía aérea (sRaw, oscilometría forzada y técnica por interrupción) podrían ser útiles en el estudio de la HRB en este grupo de edad (19).

La sRaw es el producto de la resistencia de las vías aéreas (Raw) por la capacidad funcional residual (FRC). Durante el desarrollo del niño, las resistencias disminuyen y los volúmenes pulmonares aumentan, manteniéndose la sRaw relativamente estable variando poco con la edad. Es decir, que podría ser un parámetro relativamente, estable independientemente de la edad para discriminar enfermedad obstructiva crónica. En condiciones de obstrucción de las vías aéreas aumentan tanto las resistencias como la FRC, hecho que multiplicaría el efecto sobre la sRaw.

La pletismografía es una prueba establecida para medir la resistencia de la vía aérea en niños y adultos. También ha sido adaptada para realizar mediciones con lactantes sedados. De manera convencional, el sujeto debe respirar con la oclusión del *shutter* para poder medir la FRC y así obtener la relación entre la presión en la boca (que equivale a la presión alveolar cuando se realiza la oclusión del *shutter*) y el volumen de la cabina. Este procedimiento precisa de demasiada colaboración por parte de los preescolares.

Dab et al. (49) en 1976 sugirieron la medición de la sRaw con un solo paso, pero no es hasta la última década que esta técnica empieza a ser evaluada. Así pues, podemos realizar la medición de sRaw omitiendo la maniobra de la oclusión, simplificando la maniobra, a partir de la relación entre la medida simultánea de los cambios de flujo respiratorio y los cambios de volumen en la cabina pletismográfica sin calcular la FRC y el valor concreto de la presión alveolar (22).

Introducción

$$sRaw = \frac{(\Delta V_{box} / \Delta V') \times \Delta V_{box} / \Delta P_{mo} \times (P_{amb} - P_{H_2O})}{\Delta V_{box} / P_{mo}}$$

Es decir, con la maniobra simplificada, sin la oclusión:

$$sRaw = (\Delta V_{box} / \Delta V') \times (P_{amb} - P_{H_2O})$$

Donde,

ΔV_{box} es el cambio de volumen (presión) de la pletismografía en relación de la excursión torácica del niño durante la respiración a volumen corriente.

$\Delta V'$: es el flujo respiratorio durante la respiración a volumen corriente medido por el neumotacógrafo.

P_{amb} : Presión ambiental.

P_{H_2O} : Presión de vapor de agua a 37°C.

Bisgaard et al. (50) adaptaron esta técnica para realizarla con niños preescolares, empezando a difundirse el uso de las medidas pletismográficas, en concreto de la sRaw en una sola maniobra a volumen corriente, para el estudio de la función pulmonar. Así pues, disponemos de un método más sencillo para estudiar la función pulmonar, ya que la colaboración necesaria para efectuar esta prueba es menor, requiriendo una colaboración pasiva de los niños a través de respiraciones a volumen corriente. El niño respira a través del neumotacógrafo sentado en la cabina (volumen constante) donde se recogen las variaciones de presión durante la inspiración y la espiración. En la técnica adoptada por Bisgaard, un adulto podía introducirse en la cabina con el niño durante las mediciones y utilizaban una mascarilla especial con una boquilla para permitir la respiración bucal. Según Bisgaard, la sRaw puede ser adaptada y útil en niños a partir de los dos años: el 57% de los niños de dos años completan la maniobra de manera satisfactoria, y el 65% a los tres años de edad, mejorando la aceptación para la realizar la medida después de un breve entrenamiento.

Posteriormente, Aurora et al. (51) realizaron mediciones fiables de la sRaw con el niño sólo dentro de la cabina. Así, diferentes estudios han confirmado la sRaw como medida útil para estudiar la función pulmonar en el grupo de los preescolares (50) (52) (53) (54).

En estudios de niños preescolares con bronquitis de repetición, la sRaw discrimina los niños sanos de los asmáticos (50). Los valores de la sRaw resultan significativamente elevados en niños asmáticos en relación a niños sanos (10). Se relaciona también de manera significativa con las bronquitis de repetición en estudios de cohortes longitudinales desde el nacimiento. Además, los valores de sRaw son más elevados en preescolares atópicos (21).

La principal limitación del uso de la sRaw ha sido la falta de consenso en metodología, equipos y valores de referencia (55) (56). Por esto motivo, el grupo inglés *Asthma UK* publicó en 2010 el estudio pediátrico de sRaw con más volumen de niños europeos sanos (48), estableciendo así los valores de referencia de sRaw en niños sanos (2-11 años) y las recomendaciones para la estandarización de la técnica en los laboratorios de función pulmonar. La relación con los valores de referencia debe expresarse con valores tipificados (Z-Score) múltiples de la desviación estándar de la referencia utilizada, evitando así diferencias entre los valores absolutos.

Nielsen et al. (57) encontraron una función pulmonar reducida en niños asmáticos de 2-5 años de edad respecto a controles sanos. Comunicaron también que la disminución de la sRaw del 25% respecto al valor teórico tenía una buena sensibilidad (66%) y especificidad (81%) para el diagnóstico de asma. Es decir que el estudio de la HRB y la respuesta broncodilatadora también se pueden determinar con éxito mediante sRaw, ya que diferenciaría niños asmáticos respecto los sanos, siendo una variable útil de la monitorización clínica y de la respuesta al tratamiento, así como para la investigación durante el período de crecimiento y desarrollo infantil (54).

Con estos antecedentes, y tal y cómo se resumen en la Tabla 4 las diferentes técnicas de función pulmonar disponibles en el grupo de los preescolares, este Proyecto de Investigación pretende evaluar la utilidad de la exploración funcional respiratoria (espirometría y resistencia específica) en el estudio y seguimiento de los niños en edad preescolar con bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar.

Tabla 4. Estudio funcional respiratorio en preescolares con bronquitis recurrentes (19).

	Espirometría	sRaw	Rint	FOT
Equipamiento	Si	Si	Si	Si
Técnica estandarizada	Si	No	Si	Si
Segura	Si	Si	Si	Si
Factible	Si	Si	Si	Si
Valores de referencia	Si	Si	Si	Si
Variabilidad interindividual	Si	Si	Si	Si
Discrimina sanos – bronquitis recurrentes	Si	¿?	Si	¿?
Evidencia clínica	No evaluada con ninguna			

sRaw: resistencia específica; FOT: técnica de oscilación forzada; Rint: Resistencias por interrupción.

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Hipótesis general

El estudio de la función pulmonar en niños preescolares, de tres a seis años de edad, con bronquitis sibilantes recurrentes mediante la resistencia específica, es más sensible para objetivar la presencia de obstrucción bronquial reversible, que la medición de los volúmenes y flujos espiratorios forzados mediante la espirometría forzada.

Hipótesis nula

El estudio de la función pulmonar en niños preescolares, de tres a seis años de edad, con bronquitis sibilantes recurrentes mediante la resistencia específica, es menos sensible para objetivar la presencia de obstrucción bronquial reversible, que la medición de los volúmenes y flujos espiratorios forzados mediante la espirometría forzada.

Hipótesis operativa

Algunos niños y niñas preescolares, diagnosticados de sibilancias recurrentes o asma del lactante, tienen obstrucción de la vía de conducción aérea. Esta obstrucción, reversible parcial o totalmente, puede determinarse mediante la medición de las sRaw y/o las variables dependientes de la espirometría forzada.

3. JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

Las pruebas de función pulmonar, espirometría forzada y resistencia específica de la vía aérea, se realizan habitualmente en los niños mayores de seis años, diagnosticados de bronquitis o asma. La disponibilidad de aparatos más precisos, la validación de las metodologías para aplicarlas en niños pequeños, el conocimiento de los valores de referencia en estas edades, permite su aplicación en preescolares, aunque es excepcional en la práctica clínica habitual nuestro medio que esto suceda.

Además, los episodios de sibilancias recurrentes o asma del preescolar, aun teniendo aspectos etiopatológicos y fisiopatológicos por investigar, su frecuencia en población general es tan elevada y su historia natural hacia el asma / bronquitis crónica tan importante desde el punto de vista de la salud pública, que la investigación traslacional en esta área del conocimiento de la Pediatría, justificaría por sí misma este Proyecto de Investigación.

Los resultados obtenidos con estas pruebas de función pulmonar permitirán conocer mejor las bondades de las mismas, el reconocimiento de la obstrucción bronquial y su aplicabilidad en el manejo de esta patología, en niños de tres a seis años de edad, en la práctica clínica habitual.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo de este proyecto de investigación es evaluar la espirometría forzada y la medición de la resistencia específica de la vía aérea (sRaw), como pruebas de función pulmonar, en el diagnóstico y manejo de las bronquitis sibilantes recurrentes en los niños preescolares.

Objetivos específicos

- Determinar la utilidad de la espirometría forzada y la medida de la resistencia específica de la vía aérea en situación basal y tras la administración de un broncodilatador en la cuantificación de la obstrucción bronquial, en niños preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar.
- Comparar la sensibilidad de ambas técnicas para la cuantificación de la obstrucción bronquial en niños preescolares con asma del preescolar.
- Estudiar la utilidad de ambas técnicas en el seguimiento evolutivo de los preescolares afectados de bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo, de medidas repetidas, realizado conjuntamente en las Unidades de Neumología Pediátrica del Hospital Universitari Vall d'Hebron y el Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, entre noviembre de 2010 y febrero 2013, en una cohorte de niños de tres a seis años de edad, diagnosticados de bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar, a los que se realizan dos visitas.

En la primera visita se evalúa clínicamente al niño (antecedentes familiares, índice predictivo de asma, recogida de síntomas, clasificación de la gravedad del asma, estudio de atopia) y se realiza el tratamiento de base si está clínicamente indicado (práctica clínica habitual), según las recomendaciones de la Guía Española de Manejo del Asma (26). En el grupo control se recoge un cuestionario de salud básico. En esta visita se realiza la espirometría forzada y la medición de la resistencia específica basal y se repiten ambas a los 15 minutos de la administración de 400 microgramos (mcg) de salbutamol inhalado con cámara espaciadora Volumatic®.

La segunda visita se realiza a los seis meses de la primera determinación (± 1 mes). Se analiza la evolución clínica de los pacientes y los controles, realizándose de nuevo una espirometría y la medición de la resistencia específica basal y a los 15 minutos de administración de 400 mcg de salbutamol inhalado.

Previo al inicio del estudio, se realizó una reunión entre personal de los dos Laboratorios de Función Pulmonar (LFP) para establecer una misma técnica de realización de la espirometría y sRaw (metodología, parámetros del programa informático, base de datos, etc).

5.1.1 Grupo casos

Niños y niñas diagnosticados de bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar procedentes de las consultas externas de ambas Unidades de Neumología Pediátrica.

- Criterios de inclusión:
 - ✓ Edad entre 3 años y 0 meses a 6 años y 11 meses.
 - ✓ Tres o más episodios de bronquitis sibilantes diagnosticadas por un médico en el último año.

Definición de bronquitis sibilante: cuadro agudo de tos acompañado de sibilantes a la auscultación, con o sin signos de dificultad respiratoria, y en los que se ha administrado tratamiento con un fármaco broncodilatador inhalado con cámara espaciadora.

A los efectos de este estudio se considera equivalente, con la definición mencionada, la denominación de bronquitis sibilantes recurrentes y asma del preescolar.

- Criterios de exclusión:
 - ✓ Niños afectos de otras patologías respiratorias crónicas (fibrosis quística, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante, discinesia ciliar primaria, neumopatías intersticiales).
 - ✓ Haber recibido en las últimas seis semanas tratamiento antiinflamatorio con glucocorticoides inhalados y/o antileucotrienos.

- Clasificación de los pacientes

Se clasifican los pacientes (de acuerdo a su gravedad en los últimos 12 meses) en asma episódica ocasional, episódica frecuente, persistente moderada y persistente grave, según los criterios de la Guía GEMA (26).

También se clasifican en atópicos y no atópicos, en función de la presencia o no de sensibilización alérgica demostrada mediante pruebas cutáneas a neuroalergenos (Prick-test) y/o IgE específica.

Además, se clasifica a los pacientes en función de si presentan una crisis aguda de bronquitis en el momento de realización de la prueba o se encuentran en fase estable.

5.1.2 Grupo control

- Criterios de inclusión:
 - ✓ Niños de tres a seis años de edad considerados sanos de acuerdo a un cuestionario de salud.
Se acepta que hayan presentado un episodio de bronquitis aguda siempre que no hayan precisado ingreso hospitalario por el mismo.

- Criterios de exclusión:
 - ✓ Niños afectados de bronquitis de repetición, patologías respiratorias crónicas, patologías cardíacas, otras enfermedades crónicas y/o prematuridad.

5.2. ASPECTOS ÉTICOS

La inclusión de los niños en el estudio se ha realizado previa información y consentimiento informado firmado por los padres de los niños participantes en el proyecto de investigación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron y del Hospital Donostia.

La justificación ética del estudio se basa en mejorar la utilidad de la exploración funcional respiratoria (espirometría y resistencia específica de la vía aérea) en el diagnóstico y seguimiento de los niños preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes, hecho que facilitaría un mejor manejo clínico de estos pacientes.

Las determinaciones a realizar no son invasoras y no precisan sedación para su realización. Los datos de la literatura, incluyendo niños del grupo de edad a estudiar, confirman la seguridad de las pruebas a realizar.

La realización del estudio no interfiere, en ningún momento, con las decisiones terapéuticas a realizar por los médicos encargados de la asistencia de los pacientes.

5.3. MÉTODOS

5.3.1 Variables de estudio

- ✓ Edad, sexo, clasificación de gravedad del asma, índice predictivo de asma, grado de control del asma. Atopia (prick o IgE específica positiva).
- ✓ Volumen espiratorio forzado (FVC), volumen espiratorio forzado a los 0,5, 0,75 y 1 segundos ($FEV_{0,5}$, $FEV_{0,75}$, FEV_1), flujo espiratorio forzado al 50% y entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada ($FEF_{50\%}$, $FEF_{25-75\%}$). Incremento del $FEV_{0,5}$, $FEV_{0,75}$, FEV_1 post broncodilatador (% sobre el valor previo).
- ✓ Resistencia específica de la vía aérea (sRaw) basal y tras la administración de broncodilatador (% sobre el valor previo).

5.3.2 Variables a analizar

- Variables principales

- ✓ Porcentaje de pacientes con prueba broncodilatadora positiva con espirometría forzada.
- ✓ Porcentaje de pacientes con prueba broncodilatadora positiva con la medición de la resistencia específica.

- Variables secundarias

- ✓ Z-score sRaw.
- ✓ Z-score FVC, $FEV_{0,5}$, $FEV_{0,75}$, FEV_1 .
- ✓ Proporción de niños que cumplen los diferentes criterios de calidad para la realización de la espirometría y de la sRaw.

5.3.3 Mediciones

5.3.3.1 Recogida de datos clínicos y de anamnesis.

Se recogen los siguientes datos: antecedentes familiares, edad, sexo, síntomas respiratorios necesarios para categorizar a los pacientes, y tratamiento recibido con anterioridad. En base a la historia clínica se determina el IPA (16), y el cuestionario de control del asma en niños (CAN) (anexo I) (58). Se determina en sangre (o se recoge de la historia clínica si ya están realizados): IgE total, IgE específica o prick test a neuroalergenos. (*dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides farinae*, *epitelios de perro y gato*, *alternaria*, *aspergillus*, *pólenes de olivo*, *parietaria*, *gramíneas y platanero*). Se determina la necesidad de iniciar tratamiento de base tras la primera visita (anexo II).

5.3.3.2 Espirometría y prueba broncodilatadora

Se realiza una espirometría forzada basal siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS (24) (32) adaptadas a preescolares y siguiendo el siguiente control de calidad (39):

Inicio de la prueba:

- comienzo rápido de la espiración forzada, volumen extrapolado < 12,5% o 80 ml.
- pico de flujo máximo claramente delimitado.

Final de la prueba:

- Meseta clara al final de la espiración en la curva volumen tiempo, sin caída brusca o interrupción del flujo.

Criterios adicionales

- Maniobra libre de tos, cierre glótico y fugas.
- Volumen espiratorio forzado en un tiempo dado (FEVt) inferior al tiempo espiratorio forzado.

Repetibilidad

- Número de maniobras aceptables.
- Los dos valores mayores de FVC y FEV₁ deben estar dentro de 100 ml o del 10%.
- Al menos dos maniobras reproducibles.

Se considera una curva espirométrica adecuada aquella que cumpla un inicio rápido, curva correcta, meseta final o meseta y repetibilidad. Las curvas con inicio rápido, curva correcta y repetibilidad, pero sin meseta, se pueden utilizar, pero sólo para valorar FEV_t. Se seleccionará pues, de las maniobras que cumplan los criterios de calidad anteriormente citados, aquellas que tengan mejor suma de FVC + FEV_t. Si hay FEV₁: FVC + FEV₁, si no FVC+FEV_{0,75} o FEV_{0,5}, reportando el flujo espiratorio forzado al 75% de la capacidad vital forzada (FEF_{75%}) y el flujo espiratorio forzado entre 25-75% de la FVC (FEF_{25-75%} = MMEF)

La espirometría se realiza con los niños en posición sentada y sin utilizar pinzas nasales. Se utiliza un espirómetro *Jaeger MasterScope spirometer* (VIASYS Healthcare, Höchberg, Germany®).

Se administran cuatro dosis de salbutamol inhalado (400 mcg dosis total) con cámara espaciadora y mascarilla en los menores de cuatro años y sin mascarilla en los mayores de cuatro años. Se evalúa la respuesta broncodilatadora transcurridos 15 minutos tras la administración del broncodilatador, repitiéndose la espirometría.

5.3.3.3 Medición de la resistencia específica (sRaw)

La sRaw se determina siguiendo las recomendaciones del grupo británico Asthma UK (48) con un pletismógrafo de volumen constante *MasterScreen Body* (VIASYS Healthcare, Höchberg, Germany®), mediante la maniobra simplificada, utilizando una compensación electrónica para la temperatura corporal y la presión barométrica a saturación de vapor de agua (BTPS). Se usan filtros bacterianos realizándose la calibración con el filtro *in situ*.

Antes de empezar la prueba se deja un tiempo suficiente (al menos 60 segundos) para permitir la estabilización térmica con el sujeto sentado en el pletismógrafo.

El niño o niña se sientan solos en el pletismógrafo con unas pinzas nasales y sujetándose las mejillas con las manos. Los niños son incentivados a respirar de forma regular y tranquila con una frecuencia respiratoria entre 30 y 45 respiraciones/minuto, intentando evitar las respiraciones rápidas y profundas que pueden producir hiperinsuflación y picos flujos altos. No se corrigen de forma manual las asas de presión-flujo. Se graban hasta cinco pruebas de 10 respiraciones, con el propósito de obtener tres conjuntos de pruebas técnicamente aceptables. Se usa la tangente seleccionada automáticamente por el programa informático.

La variable de respuesta principal es la sR_{tot} [sR_{Raw} calculada a partir de la pendiente de la línea que conecta los puntos de máxima variación del volumen en la cabina (ΔV_{box}) durante la inspiración y expiración] y también se recoge la sR_{eff} (sR_{Raw} calculada por la pendiente entre flujo y volumen en cada punto de la respiración), más comúnmente utilizada en niños y que parece podría reflejar mejor la mecánica de la vía aérea. Se calcula la mediana (medición intermedia) de tres conjuntos técnicamente aceptables de 10 respiraciones, según el siguiente control de calidad (48):

- Frecuencia respiratoria entre 30 y 45 respiraciones/minuto
- Asas respiratorias paralelas
- Asas respiratorias de forma y tamaño similar
- Asas respiratorias razonablemente cerradas a flujo cero
- Asas respiratorias sin distorsiones obvias de la respiración (cierre glótico, tos, hablar)
- Más de una prueba aceptable (Si = 1 punto. No = 0 puntos. Calidad 6/6)

Solamente se considerarán adecuadas aquellas maniobras que cumplan los seis ítems de calidad

Material y Métodos

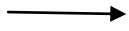


Figura 1. Control calidad sRaw 6/6.



Figura 2. Control calidad sRaw, 1/6: Maniobra no aceptable.

Recomendaciones para la medición de sRaw (48):

- ✓ Antes de iniciar la prueba, con el niño sentado, se da un plazo (por lo menos 60 segundos) para la estabilización de la temperatura del pletismógrafo.
- ✓ Los niños deben respirar de forma regular y tranquila con una frecuencia respiratoria entre 30 y 45 respiraciones/minuto.
- ✓ Niño o niña sentada sólo en la cabina.
- ✓ Evitar que el niño toque las paredes de la cabina para no alterar la medición de la presión (50).
- ✓ Ocluir la nariz con una pinza, apoyar las manos en las mejillas.
- ✓ Debemos esperar un minuto con el niño dentro de la cabina cerrada para permitir la estabilización de la temperatura (50).
- ✓ Se deben grabar hasta cinco pruebas de 10 respiraciones con el propósito de obtener tres conjuntos de pruebas técnicamente aceptables.

El micrófono permite una correcta comunicación dentro de la cabina (50).

5.4. ANÁLISIS DE DATOS

Para la descripción de la muestra se han utilizado la media, desviación estándar, mínimo, máximo o mediana para las variables continuas, en función de la distribución de los datos, y las frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y ordinales.

Las comparaciones entre el grupo con asma y el grupo control de las variables continuas con una distribución aproximadamente normal se han realizado con la prueba t. Para las comparaciones dentro del mismo grupo de estudio entre distintos momentos (pre y post broncodilatación o visita 1 y visita 2, por ejemplo) se ha utilizado la prueba t para muestras relacionadas. Si la variable presentaba una distribución más sesgada se han empleado las correspondientes pruebas no paramétricas, la prueba de Mann-Whitney o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, respectivamente. Las comparaciones que implicaban más de dos grupos se han llevado a cabo con el análisis de la varianza o con la prueba de Kruskal-Wallis.

Para las comparaciones entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado cuando las frecuencias cumplían las condiciones o la prueba exacta de Fisher en caso contrario. Cuando una de las variables era ordinal se ha aplicado el test de tendencias de Cochran-Armitage. Finalmente, cuando las muestras estaban relacionadas (visita 1 y visita 2, por ejemplo) se ha empleado la prueba de McNemar.

La significación estadística de los resultados se ha fijado en un valor de $p < 0,05$. Los análisis se han realizado con los paquetes estadísticos SAS® 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) y MedCalc® 13.0.2.0 (MedCalc Software bvba).

5.5. CONFIDENCIALIDAD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los datos personales de los sujetos incluidos son confidenciales y la identidad de los pacientes se ha mantenido anónima durante la realización del estudio de acuerdo con la vigente Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (L.O.P.D. 15/9 1999 de 13 de diciembre de 1999).

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado y el permiso de los padres y/o tutores para la explotación de los datos obtenidos en formato papel y en Internet en modo universal (*open acces*) (anexo III), y se entregó la Hoja de Información al Paciente garantizando su comprensión (anexo IV).

Este proyecto de Investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HU Vall d'Hebron y del HU Donostia, San Sebastián, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios Éticos de la Declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, con el código de protocolo: PR (AMI)39/2010 (anexos VI y VII).

Además, cuenta con el apoyo financiero de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) que premió este estudio con una ayuda para la investigación en 2010.

5.6. CONFLICTO DE INTERESES

Se declara que en esta Tesis Doctoral no existe ningún tipo de conflicto de intereses por parte de la doctoranda ni de sus directores.

6. RESULTADOS

Entre noviembre del año 2010 y febrero del 2013 se incluyeron en el estudio 126 preescolares, 92 diagnosticados de bronquitis de repetición (grupo casos) y 34 niños sanos (grupo control). Todos los sujetos reclutados para el estudio fueron de etnia caucásica. En la segunda visita participaron 105 (83,3%), 82 del grupo estudio y 23 del grupo control. El intervalo medio de tiempo entre la primera y la segunda visita fue de 5,04 meses (DE 2,91) (mediana, 5 meses) (figura 3). La media de tiempo entre la primera y segunda visita para el grupo control fue de 4,2 meses (DE 5,33) y para el grupo estudio 5,26 meses (DE 1,71).

La figura 4 recoge el esquema de inclusión de los niños en el estudio en las dos visitas realizadas.

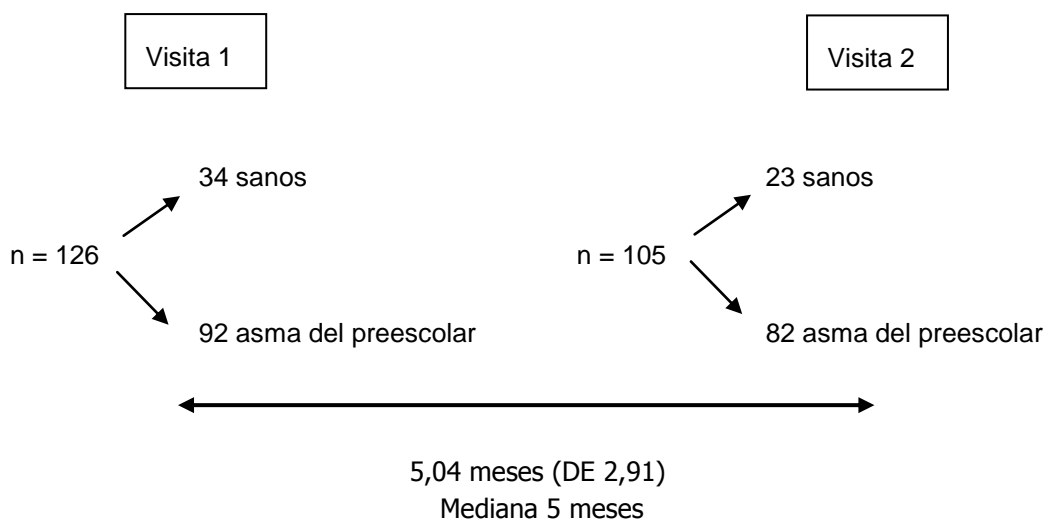


Figura 3. Resumen del seguimiento de la cohorte del estudio: Visita 1 y Visita 2.

Resultados

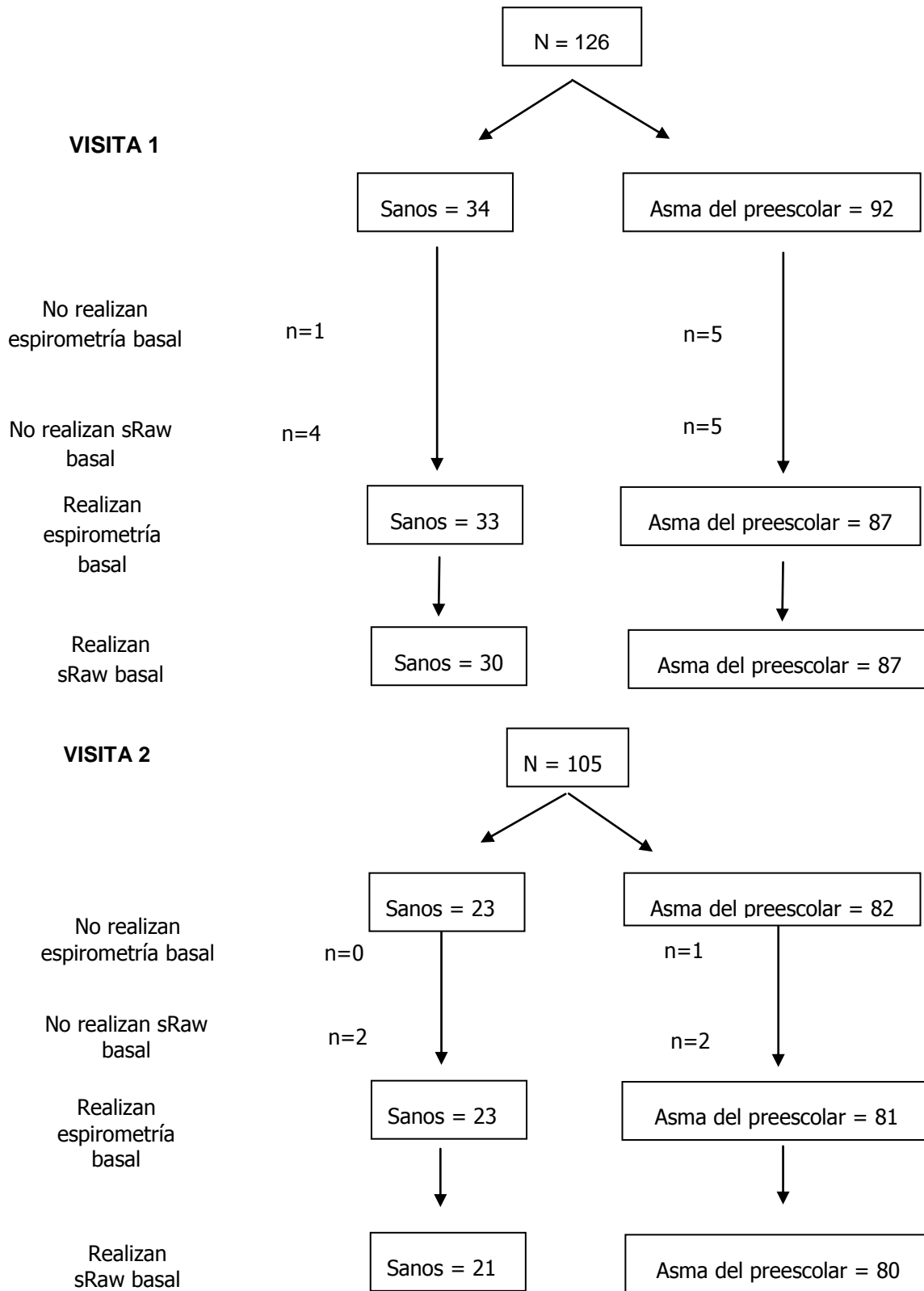


Figura 4. Diagrama de inclusión de niños en el estudio (visitas 1 y 2).

6.1. Descripción de los niños incluidos en el estudio. Visita 1.

6.1.1. Características demográficas del grupo control. Visita 1.

El rango de edad de los controles (n=34) en la primera visita fue de 3,08 a 6,83 años de edad, con una media de 4,96 años (DE 1,03).

Trece controles fueron varones (38,2%) y 21 mujeres (61,8%). Veinte sujetos (58,8%) fueron reclutados en la Sección de Alergia Pediátrica, Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística del HU Vall d'Hebron y 14 en la Sección de Neumología Infantil del HU Donostia, San Sebastián. Los datos antropométricos de los preescolares sanos se recogen en la tabla 5.

6.1.2. Características demográficas del grupo con asma del preescolar. Visita 1.

El rango de edad de los 92 preescolares con asma del preescolar en la primera visita estuvo comprendido entre 3,16 y 6,92 años de edad, con una media de 5,04 años (DE 1,01).

Cincuenta y cuatro pacientes fueron varones (58,7%) y 38 mujeres (42,3%). Sesenta y ocho niños (73,9%) fueron reclutados en la Sección de Alergia Pediátrica, Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística del HU Vall d'Hebron y 24 en la Sección de Neumología Pediátrica del HU Donostia. Los datos antropométricos de los pacientes se recogen en la tabla 5.

6.1.3. Comparación de las características demográficas entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control en la visita 1.

En la tabla 5 se recogen las características basales del grupo control comparadas con las del grupo con bronquitis de repetición que acuden a la primera visita. Los dos grupos son homogéneos en cuanto a la edad, el peso y la altura. Se detectan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el sexo, habiendo más niños de sexo masculino en el grupo con asma.

Tabla 5. Datos demográficos del grupo control y del grupo con asma del preescolar. Visita 1.

	Controles (n= 34)	Asma del preescolar (n=92)	p
Edad (años)			
Media (DE)	4,96 (1,03)	5,04 (1,01)	0,682
Rango	3,08-6,83	3,16-6,92	
Grupos edad*			
3 años	8 (23,5)	18 (19,6)	0,665
4 años	9 (26,5)	29 (31,6)	
5 años	12 (35,3)	25 (27,2)	
6 años	5 (14,7)	20 (21,7)	
Sexo*			
Masculino	13 (38,2)	54 (58,7)	0,041
Femenino	21 (61,8)	38 (41,3)	
Peso (kg)			
Media (DE)	20,03 (3,87)	20,80 (5,13)	0,426
Z-score peso			
Media (DE)	0,22 (0,85)	0,30 (0,99)	0,664
Altura (cm)			
Media (DE)	110,80 (9,09)	110,70 (8,41)	0,982
Z-score altura			
Media (DE)	0,25 (0,99)	0,09 (0,97)	0,416

* Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

6.1.4. Características clínicas de los niños con asma del preescolar.

Se investigó la presencia de asma, rinitis y dermatitis atópica en los progenitores, hermanos y familiares en general (figura 5).

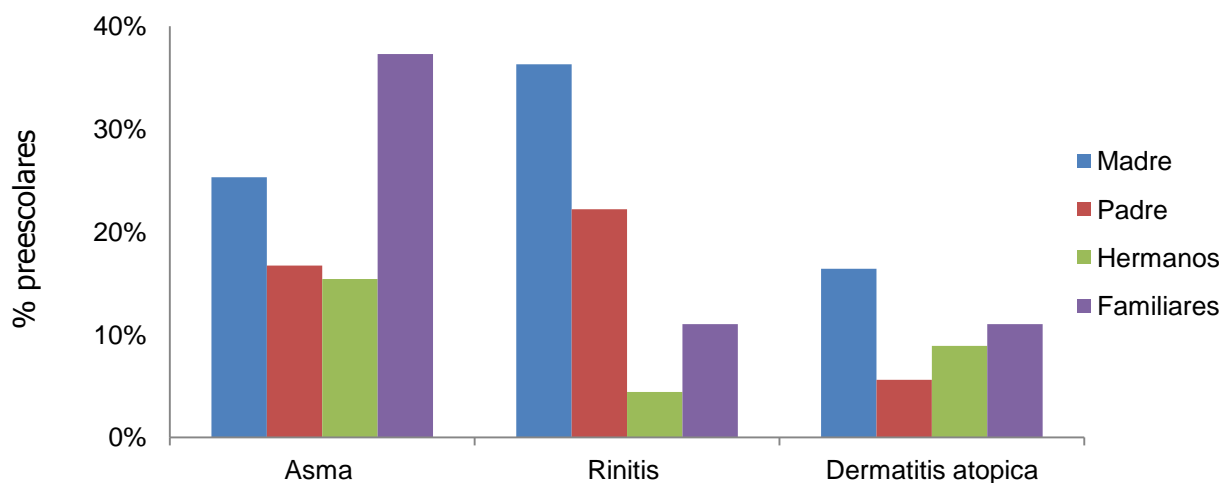


Figura 5. Antecedentes familiares en el grupo con asma del preescolar.

Se registraron los antecedentes de tabaquismo pasivo de los niños con asma durante la gestación y en el momento del estudio. Un 27,5% de las madres manifestaron que habían fumado durante el embarazo, con una media de 11,3 cigarrillos diarios (DE 5,6) siendo el rango de cinco a 20 cigarrillos al día. El 40% de los padres también afirmaban fumar durante la gestación con una media de 16 cigarrillos al día (DE 7,9) y el rango de cinco a 40 cigarrillos diarios. El hábito tabáquico se mantuvo de forma similar al inicio del estudio, registrándose que 27 madres (29,7%) y 40 padres (44,4%) confirmaron ser fumadores activos en el momento en que fueron reclutados sus hijos (figura 6).

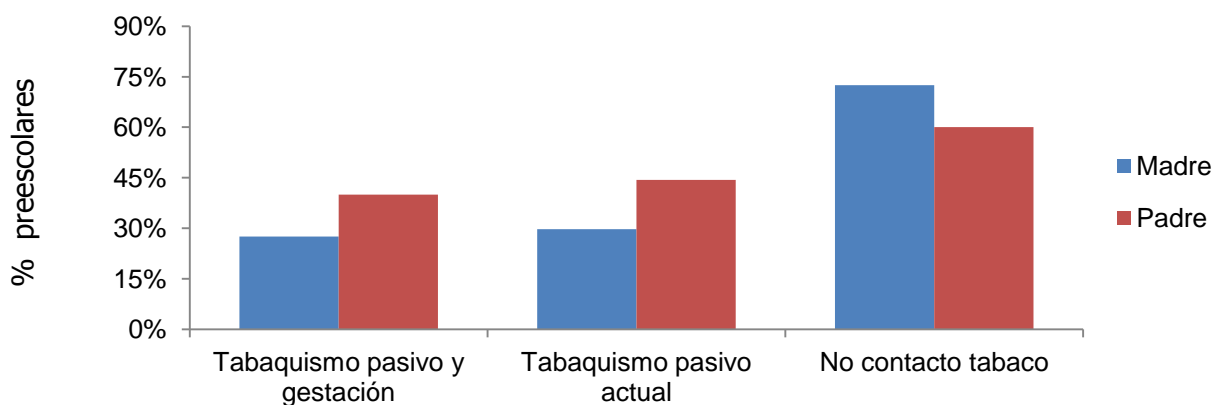


Figura 6. Hábito tabáquico de los progenitores en el grupo con asma del preescolar.

Resultados

La edad media de inicio de los episodios de bronquitis fue de 15,6 meses (DE 15,9) siendo la mediana de 9,5 meses y el intervalo de 1 a 72 meses. El número de episodios al año osciló entre 0 y 12 con una media de 3,8 episodios al año (DE 2,4) y una mediana de 3.

Se estudió la evolución clínica durante el último año anterior al estudio valorando el número de bronquitis y las tandas de corticoides orales recibidas. La media de número de bronquitis durante el último año fue de 3,6 (DE 2,5), mediana de 3, con un rango entre 0 y 11 episodios. Mientras que la media de número de tandas de corticoides recibidas fue de 1,5 (DE 1,7) (mediana 1), oscilando entre 0 y 8 tandas de corticoides. La media de semanas desde la última crisis registrada fue de 11,2 (DE 12,5) (mediana 8), con un intervalo de 0 y 54 semanas libres de clínica (figura 7).

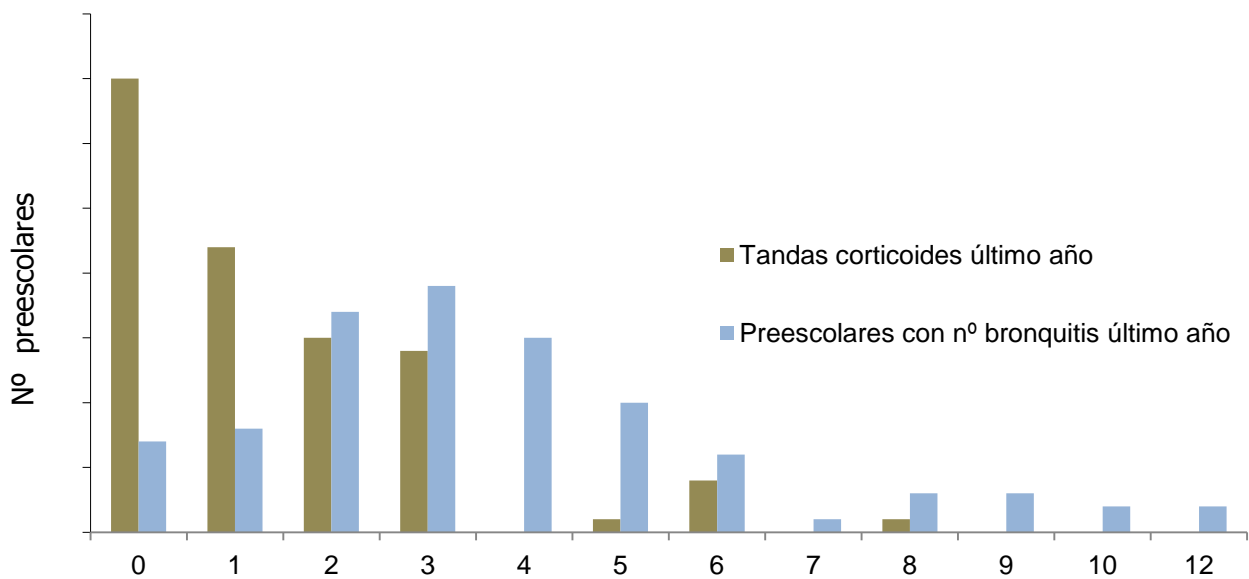


Figura 7. Número de preescolares que reciben tandas de corticoides durante el último año y número de bronquitis que presentaron durante el último año.

Sesenta y dos (67,4%) preescolares con bronquitis de repetición, tuvieron los episodios de forma recortada en relación con infecciones víricas de las vías aéreas superiores, mientras que un 32,6% tenían también síntomas intercurrentes. En 57 preescolares (61,9%) las bronquitis tuvieron predominio estacional durante los meses de otoño y invierno mientras que aparecieron durante todo el año en 35 de ellos (38,0%). El porcentaje de cada uno de los desencadenantes de las bronquitis se resume en la figura 8.

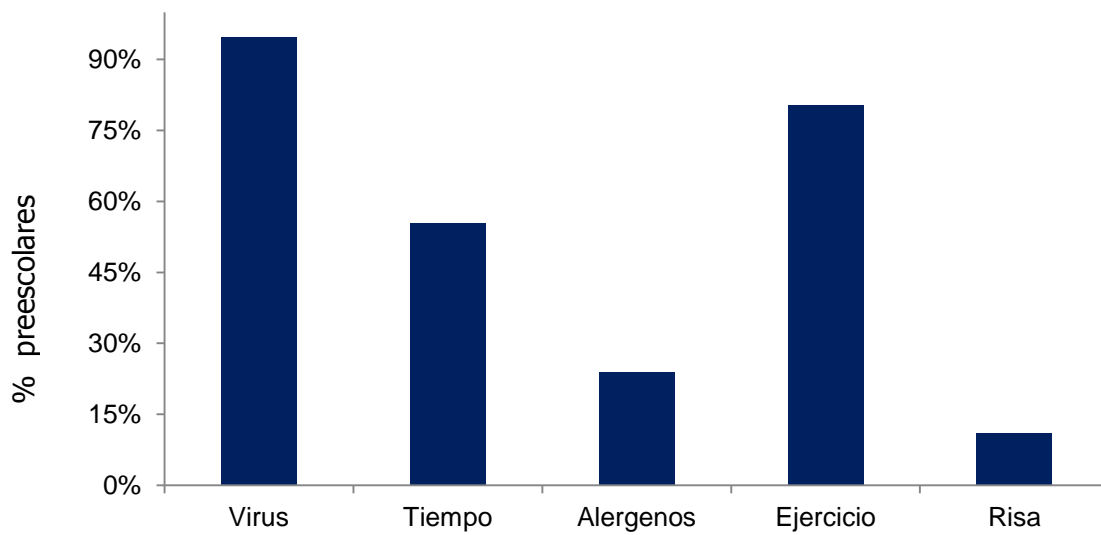


Figura 8. Resumen de los desencadenantes de las crisis en el grupo con asma del preescolar.

Resultados

Se valoró el grado de control de los niños con asma con el cuestionario CAN (58). Sesenta (65,2%) de los preescolares presentaron un buen control del asma según el CAN (valor < 8). El rango de número de puntos osciló entre 0 y 26 con una media de 6,3 (DE 6,12) y una mediana de 4 puntos.

Se investigó el índice predictivo de asma (IPA) durante la edad preescolar (15). Resultó positivo en 47 preescolares con bronquitis de repetición (51,6%) (figura 9). También se valoró el IPA modificado por Guilbert (mIPA) (16) que fue positivo en 55 preescolares con asma (64,0%) (figura 10).

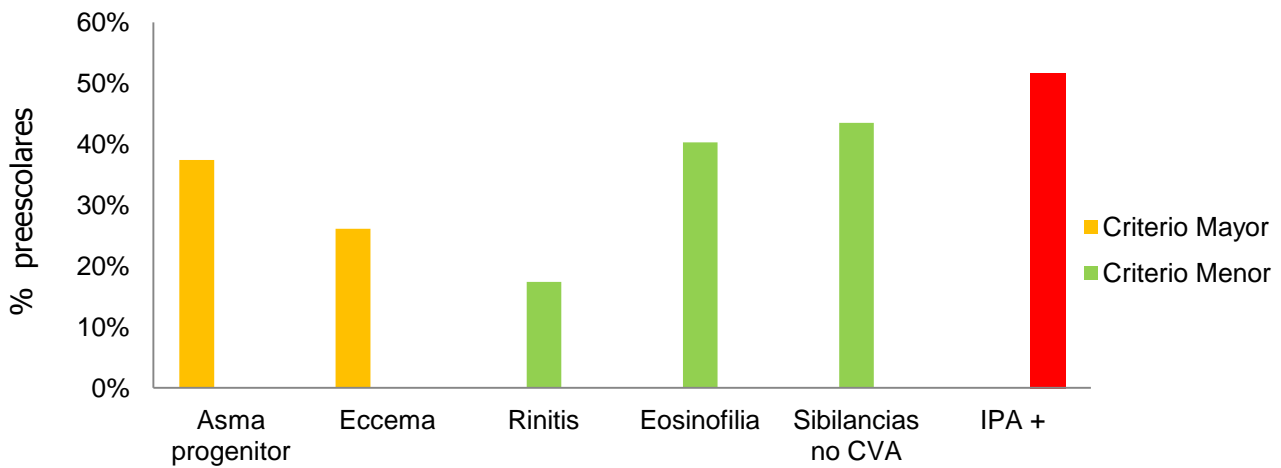


Figura 9. Índice predictivo de asma (IPA) en los preescolares con asma.

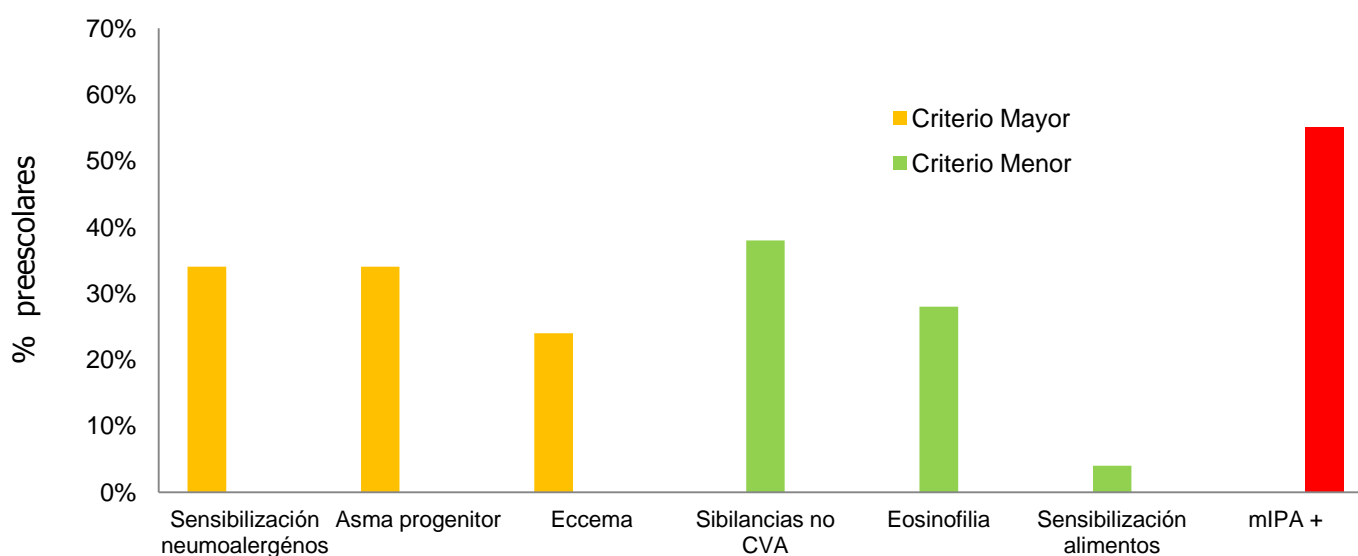


Figura 10. Índice predictivo de asma (mIPA) en los preescolares con asma.

Los preescolares con asma se clasificaron según el fenotipo de la ERS (4), según la clasificación pediátrica 1997 (25) y también según la Guía Española del Manejo del Asma (GEMA) (26) (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de los preescolares con asma según las diferentes guías nacionales e internacionales.

Fenotipo ERS	Episódico	55 (59,8)
	Desencadenantes múltiples	37 (40,2)
Clasificación Pediátrica	Asma episódica infrecuente	63 (68,5)
	Asma episódica frecuente	23 (25)
	Asma persistente	6 (6,5)

Resultados

GEMA	Asma episódica ocasional	56 (60,9)
	Asma episódica frecuente	28 (30,4)
	Asma persistente moderada	8 (8,7)
	Asma persistente grave	0 (0)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

En cuanto al estudio de IgE y atopia, el valor medio de la IgE total fue de 116,4 UI/ml (DE 190,30) con un rango de 2-970 UI/ml y una mediana de 34 UI/ml. Treinta y dos preescolares (43,2%) presentaron test cutáneos positivos a neumoalergenos (figura 11); en cuatro de ellos se detectó alergia a alimentos (4,3%). Tres casos presentaron alergia al cacahuete y uno al huevo.

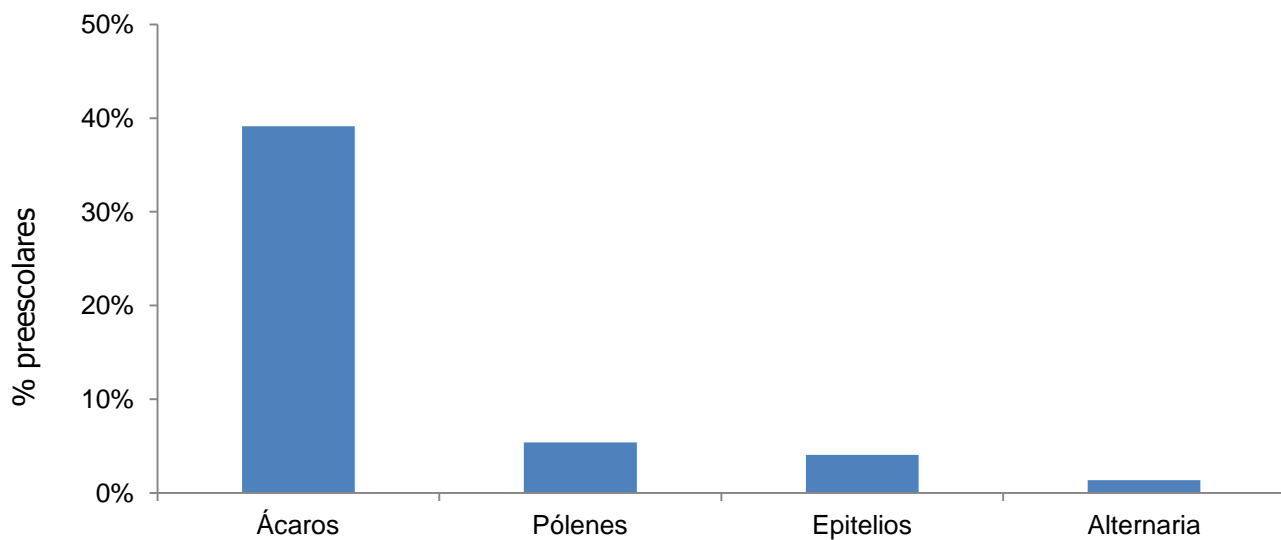


Figura 11. Sensibilización a neumoalergenos del grupo con asma del preescolar

6.2. Estudio de espirometría. Visita 1.

6.2.1. Proceso de inclusión de los niños y criterios de calidad de la espirometría basal en la primera visita.

En la primera visita se incluyeron 126 preescolares cuyos padres firmaron el consentimiento informado del estudio, de los cuales en 86 (68,6%) se consiguió una colaboración correcta para la espirometría basal (inicio rápido, buena curva y repetibilidad, con o sin meseta), sin detectarse diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la calidad global de la espirometría basal ni post broncodilatador (figura 12).

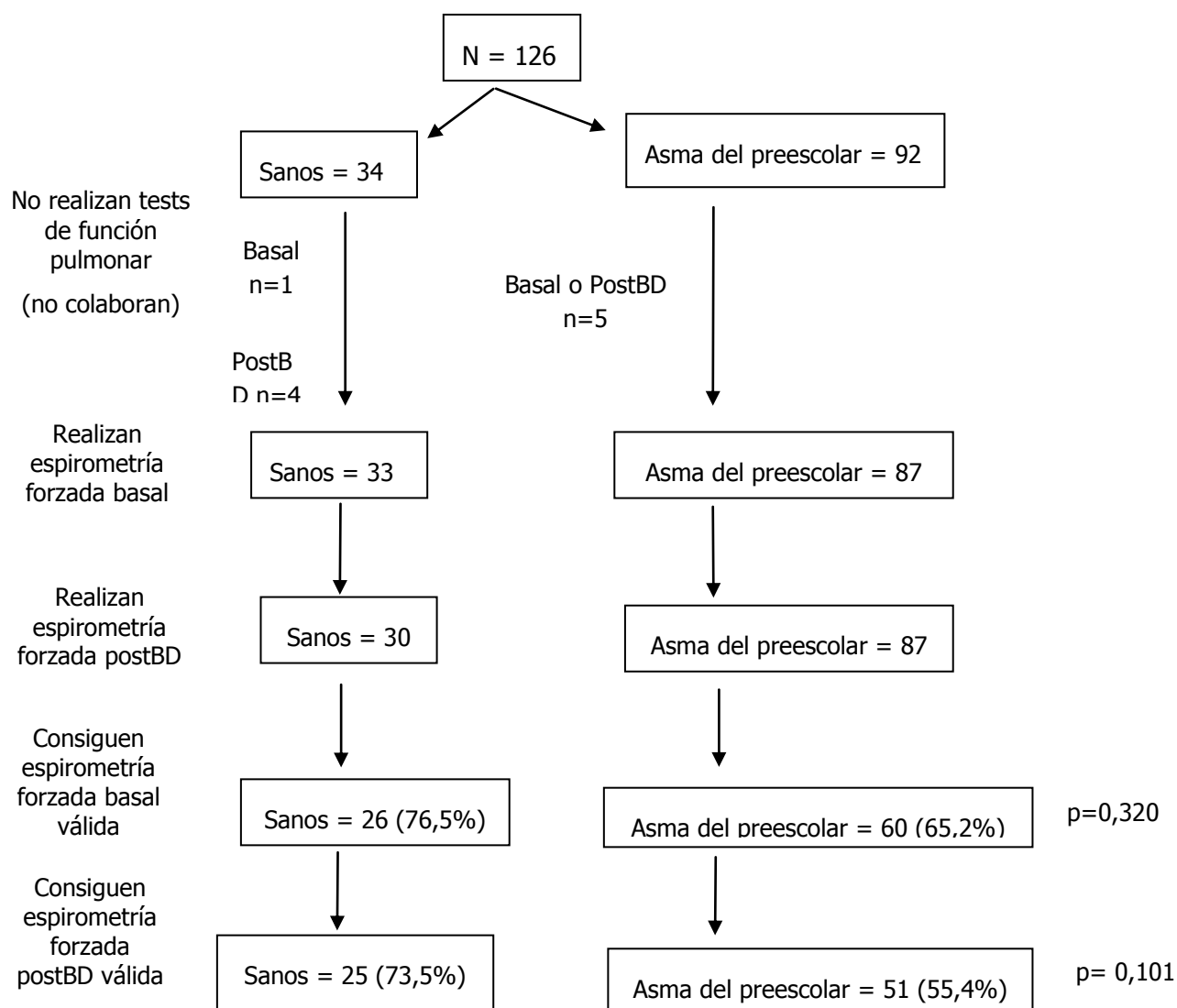


Figura 12. Diagrama de inclusión de niños en el estudio y realización de espirometrías, basales y postbroncodilatador, válidas (inicio rápido, curva correcta, repetibilidad con o sin meseta) en la primera visita (postBD: post-broncodilatación).

Resultados

Si comparamos la calidad de las espirometrías forzadas entre los dos grupos según los diferentes ítems, encontramos que el grupo control consigue mayores intentos con PEF definido y fin correcto, sin que la diferencia en el porcentaje global de espirometrías forzadas válidas alcance la significación estadística respecto al grupo con asma del preescolar (figura 12).

Tabla 7. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para una espirometría basal de calidad entre el grupo control y el grupo con asma en la primera visita.

	Grupo asma del preescolar	Grupo control	p
Inicio rápido	86 (93,4)	33 (97,0)	0,436
PEF definido	70 (76,0)	33 (97,0)	0,007
Curva correcta	63 (68,4)	26 (76,4)	0,382
Fin correcto	61 (66,3)	29 (85,3)	0,036
Repetibilidad	76 (82,6)	32 (94,1)	0,101

PEF: flujo espiratorio máximo o ápice del flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Si analizamos según el grupo de edad todos los sujetos del estudio con espirometría forzada basal correcta, a medida que aumenta la edad conseguimos de manera significativa mayor porcentaje de espirometrías válidas. No existe cambio en la significación al considerar válidas sólo los intentos con meseta. Si comparamos por separado los grupos del estudio en relación con la realización de una espirometría basal correcta según la edad, detectamos que en ambos grupos a mayor edad consiguen significativamente más maniobras válidas. (tabla 8).

Tabla 8. Espirometrías válidas según la edad de todos los sujetos y de ambos grupos.

Edad (años)	Espirometrías válidas		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
3	10 (38,5)	5 (27,8)	5 (62,5)
4	22 (57,9)	17 (58,6)	5 (55,6)
5	32 (86,5)	21 (84)	11 (91,7)
6	22 (88,0)	17 (85)	5 (100,0)
p	< 0,001	< 0,001	0,036

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

La tabla 9 muestra el grado de cumplimiento de los diferentes requerimientos de calidad de las maniobras espirométricas basales según la edad de todos los niños. Se observa que a mayor edad se consiguen de forma significativa más intentos con un inicio rápido, curva correcta, fin correcto y que éstos sean repetibles entre ellos. Además, el porcentaje de consecución de cada ítem de calidad, de todos los sujetos del estudio, es igual o superior al 70%.

Tabla 9. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría de calidad según la edad.

	3 años	4 años	5 años	6 años	p	Total
Inicio rápido	22 (84,6)	37 (97,4)	35 (94,6)	25 (100,0)	0,043	119 (94,4)
PEF definido	19 (73,1)	29 (76,3)	33 (89,2)	22 (88,0)	0,069	103 (81,7)
Curva correcta	12 (46,2)	23 (60,5)	32 (86,5)	22 (88,0)	<0,001	89 (70,6)
Fin correcto	12 (46,2)	24 (63,2)	32 (86,5)	22 (88,0)	<0,001	90 (71,4)
Repetibilidad	16 (61,5)	33 (86,8)	35 (94,6)	24 (96,0)	<0,001	108 (85,7)

PEF: flujo espiratorio máximo o ápice del flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas según el sexo en cuanto a la calidad de las espirometrías basales correctas, ni en cuanto a cada uno de los diferentes ítems de calidad, tanto al valorar todos los sujetos globalmente cómo al analizar los dos grupos del estudio por separado (tablas 10-11). No existe cambio en la significación al considerar válidos sólo los intentos con meseta.

Tabla 10. Espirometrías basales válidas según grupos y sexo (casos y porcentajes).

Sexo	Todos	Espirometrías válidas Asma del preescolar	Controles
Masculino	49 (73,1)	39 (72,2)	10 (76,9)
Femenino	37 (62,7)	21 (55,3)	16 (76,2)
	0,210	0,093	0,961

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Tabla 11. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría basal de calidad en la primera visita de todos los sujetos y según sexo.

	Niños	Niñas	p
Inicio rápido	64 (95,5)	55 (93,2)	0,573
PEF definido	58 (86,6)	45 (76,3)	0,135
Curva correcta	50 (74,6)	39 (66,1)	0,294
Fin correcto	50 (76,9)	40 (67,8)	0,397
Repetibilidad	61 (91,0)	47 (79,7)	0,068

PEF: flujo espiratorio máximo o ápice del flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

6.2.2. Resultados de la espirometría basal en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 1.

En las tablas 12 y 13 se recogen los resultados de la espirometría basales comparando el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Los preescolares con asma tienen unos valores basales disminuidos respecto el grupo control de todas las variables espirométricas salvo el FVC.

Tabla 12. Comparación de las variables espirométricas basales entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 (expresados como z-score).

	Grupo control	Grupo asma	p
	Media (DE)	Media (DE)	
FVC	0,04 (0,89)	0,052 (1,19)	0,962
FEV₁*	0,34 (0,90)	-0,24 (1,17)	0,037
FEV₁/FVC	0,24 (0,78)	-0,45 (1,04)	0,004
FEV_{0,75}*	0,35 (0,95)	-0,51 (1,26)	0,004
FEV_{0,75}/FVC	0,016 (0,81)	-0,66 (1,02)	0,005
FEV_{0,5}*	0,09 (0,86)	-0,78 (1,01)	< 0,001
FEF₂₅₋₇₅	-0,09 (1,00)	-0,84 (0,99)	0,002
FEF₇₅	0,09 (0,99)	-0,60 (1,10)	0,007

*Se incluyen todas las maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, y repetibilidad, pero sin meseta.

Resultados

Tabla 13. Comparación de las variables espirométricas basales entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 (expresados como porcentajes respecto el valor teórico o cociente).

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma Media (DE)	p
FVC; % GLI	100,3%(12,27)	100,6%(15,82)	0,929
FEV₁*; % GLI	104,0%(11,58)	96,8%(15,10)	0,042
FEV₁/FVC^a	0,93 (0,05)	0,88 (0,07)	< 0,001
FEV_{0,75}*; % GLI	104,0%(11,97)	93,8% (15,37)	0,005
FEV_{0,75}/FVC^a	0,88 (0,08)	0,82 (0,09)	0,003
FEV_{0,5}*; % Stanojevic	98,7%(16,03)	85,1%(16,63)	< 0,001
FEV_{0,5}/FVC^a	0,77 (0,11)	0,71 (0,12)	0,012
FEF₂₅₋₇₅; % GLI	98,4%(24,98)	80,5% (23,79)	0,003
FEF₇₅; % GLI	107,0%(32,87)	81,8% (29,60)	< 0,001

*Se incluyen todas las maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva y repetibilidad, pero sin meseta.

^aCociente.

6.2.3. Resultados de las variables espirométricas basales del grupo control y el grupo con asma del preescolar en función de la edad y sexo.

La tabla 14 muestra que no se detectan diferencias significativas en los valores espirométricos basales ni en el grupo control ni en el grupo con asma respecto el sexo de los preescolares.

No se detectan diferencias significativas en los valores de función pulmonar de las variables espirométricas estudiadas en el grupo con asma según la edad (datos no mostrados).

Tabla 14. Comparación de las variables espirométricas basales según el sexo en el grupo control y en el grupo con asma del preescolar (Z-score). Visita 1.

	Controles Media (DE)		p	Asma del preescolar Media (DE)		p
	Niños	Niñas		Niños	Niñas	
FVC	-0,04 (0,83)	0,09 (0,94)	0,727	-0,01 (1,22)	0,17 (1,13)	0,583
FEV₁*	0,00 (1,18)	0,19 (1,11)	0,691	-0,28 (1,06)	-0,27 (1,20)	0,982
FEV₁/FVC	0,26 (0,88)	0,22 (0,77)	0,898	-0,35 (1,06)	-0,63(1,01)	0,346
FEV_{0,75}*	0,03 (1,25)	0,23 (1,04)	0,664	-0,66 (1,19)	-0,46 (1,14)	0,543
FEV_{0,5}*	-0,14 (0,99)	0,05 (0,86)	0,610	-0,94 (0,97)	-0,69 (0,90)	0,360
FEF₂₅₋₇₅	-0,12 (0,99)	-0,07(1,03)	0,909	-0,81 (1,07)	-0,89 (0,83)	0,760
FEF₇₅	-0,09(1,25)	0,19 (0,88)	0,517	-0,58 (1,19)	-0,63 (0,98)	0,865

*Maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, repetibilidad, pero sin meseta.

6.2.4. Relación entre las características clínicas de los niños con asma y las variables espirométricas basales

Se estudió la relación entre los valores de las diferentes variables espirométricas de los preescolares con asma y las características clínicas de los niños (número de episodios en el último año, número de tandas de corticoides orales recibidas en el último año, la clínica en el momento del estudio, las semanas respecto la última crisis), la positividad de los índices predictores de asma (IPA), el fenotipo de la ERS, la clasificación del asma (pediátrica internacional y la GEMA), los valores de IgE y el cuestionario de control del asma CAN.

Se detectaron diferencias significativas (tablas 15 a 18):

- Según el número de episodios de bronquitis en el último año: FEF_{25-75} , FEV_1/FVC y $FEV_{0,75}/FVC$.
- Según la clínica en el momento del estudio (presencia de crisis leve de asma en el momento del estudio): FEV_1 , $FEV_{0,75}$, $FEV_{0,5}$, FEF_{25-75} .
- Según la clasificación de la GEMA: FEF_{25-75} , FEV_1/FVC .
- En relación con el control del asma (cuestionario CAN): $FEV_{0,75}$, $FEV_{0,5}$, FEF_{25-75} , FEV_1/FVC , $FEV_{0,75}/FVC$.

Tabla 15. Relación entre las variables espirométricas (z-score FVC, FEV₁, FEV_{0,75}, FEV_{0,5} y FEV₂₅₋₇₅) basales en el grupo con asma del preescolar y sus características clínicas en la visita 1.

Episodios año	z-FVC			z-FEV ₁ *			z-FEV _{0,75} *			z-FEV _{0,5} *			z-FEF ₂₅₋₇₅		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Ninguno	5	-0,24	0,95	5	0,10	0,97	5	0,13	1,25	5	-0,30	1,10	5	0,20	1,30
Infrecuentes (1-2)	12	0,22	1,19	12	0,05	1,30	11	-0,14	1,33	11	-0,51	1,06	12	-0,68	0,95
Frecuentes ≥ 3	39	0,04	1,23	41	-0,37	1,15	42	-0,68	1,23	42	-0,90	0,98	39	-1,02	0,89
p	0,768			0,443			0,220			0,285			0,026		
Tandas corticoides orales															
0	20	0,21	0,86	20	-0,01	0,74	19	-0,19	0,87	19	-0,57	0,79	20	-0,60	1,02
1-2	25	0,07	1,41	26	-0,18	1,35	27	-0,53	1,44	27	-0,79	1,13	25	-0,94	1,05
≥3	11	-0,29	1,18	12	-0,74	1,26	12	-0,97	1,32	12	-1,07	1,03	11	-1,02	0,77
p	0,530			0,220			0,245			0,406			0,419		
Clínica actual															
Asintomático	49	0,18	1,03	50	-0,04	1	49	-0,24	1,06	49	-0,57	0,88	49	-0,68	0,89
Crisis	7	-0,88	1,80	8	-1,47	1,44	9	-1,97	1,24	9	-1,89	1,01	7	-1,94	0,98
p	0,174			< 0,001			< 0,001			< 0,001			0,001		
Semanas desde último episodio															
≤2	12	0,13	1,14	13	-0,39	1,34	13	-0,67	1,32	13	-0,91	0,98	12	-0,86	0,79
≥4	44	0,03	1,21	44	-0,18	1,13	44	-0,45	1,27	44	-0,74	1,04	44	-0,83	1,04
p	0,791			0,568			0,595			0,595			0,921		

*Maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, repetibilidad, pero sin meseta

Resultados

Tabla 16. Relación entre las variables espirométricas (z-score FVC, FEV₁, FEV_{0,75}, FEV_{0,5} y FEV₂₅₋₇₅) basales en el grupo con asma del preescolar y los índices predictores de asma, el fenotipo y la clasificación del asma, el grado de control del asma y la IgE total. Visita 1.

	z-FVC			z-FEV₁*			z-FEV_{0,75}*			z-FEV_{0,5}*			z-FEF₂₅₋₇₅		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
IPA Castro															
Negativo	25	0,13	1,16	25	-0,05	1,07	25	-0,38	1,29	26	-0,72	1,02	25	-0,64	1,06
Positivo	31	-0,01	1,23	33	-0,38	1,23	32	-0,61	1,25	32	-0,83	1,02	31	-1,00	0,91
p	0,673			0,283			0,494			0,683			0,180		
IPAm Guilbert															
Negativo	19	-0,03	1,40	18	-0,12	1,17	19	-0,51	1,41	19	-0,77	1,11	19	-0,87	1,15
Positivo	35	0,14	1,09	37	-0,22	1,13	36	-0,46	1,16	36	-0,76	0,95	35	-0,88	0,89
p	0,620			0,756			0,886			0,960			0,974		
Clasificación ERS															
Episódicos virales	28	-0,02	1,00	31	-0,37	1,16	31	-0,57	1,27	31	-0,79	1,01	28	-0,72	1,09
Desencadenantes múltiples	28	0,13	1,36	27	-0,09	1,18	27	-0,44	1,28	27	-0,76	1,03	28	-0,95	1,87
p	0,632			0,362			0,690			0,911			0,379		
Clasificación Pediátrica asma															
Episódica infrecuente	31	0,11	1,14	33	-0,08	1,19	32	-0,29	1,25	32	-0,63	0,98	31	-0,60	1,02
Episódica frecuente	19	0,07	1,06	20	-0,55	1,11	20	-0,78	1,15	20	-0,98	0,95	19	-1,16	0,83
Persistente	6	-0,31	1,86	5	-0,06	1,20	6	-0,77	1,69	6	-0,88	1,39	6	-1,03	1,13
p	0,728			0,358			0,348			0,467			0,128		
Clasificación GEMA															
Episódica ocasional	27	0,21	1	29	0,04	0,97	29	-0,18	1,03	29	-0,54	0,84	27	-0,44	0,90
Episódica frecuente	22	-0,06	1,24	22	-0,63	1,35	22	-0,87	1,39	22	-1,05	1,10	22	-1,25	0,92
Persistente moderada	7	-0,20	1,72	6	-0,08	1,07	7	-0,74	1,55	7	-0,88	1,27	7	-1,07	1,24
p	0,619			0,111			0,134			0,197			0,012		
Cuestionario CAN															
Buen control	38	0,14	0,97	40	-0,08	0,97	39	-0,24	1,05	39	-0,56	0,88	38	-0,60	0,95
Mal control	18	-0,13	1,57	18	-0,60	1,49	19	-1,06	1,51	19	-1,22	1,13	18	-1,33	0,90
p	0,515			0,183			0,002			0,002			0,009		
IgE total															
< 100 KU/L	26	0,01	1,12	27	-0,26	1,13	26	-0,48	1,12	27	-0,77	0,84	26	-0,72	0,78
≥ 100 KU/L	8	0,30	0,77	10	-0,11	1,01	9	-0,21	1,23	9	-0,53	1,04	8	-0,23	1,25
p	0,506			0,707			0,519			0,479			0,185		

*Maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, repetibilidad, pero sin meseta

Tabla 17. Relación entre las variables espirométricas (z-score FEVt/FVC) basales en el grupo con asma del preescolar y sus características clínicas en la visita 1.

	z-FEV ₁ /FVC			z- FEV ₁ /FVC			z-FEV _{0,75} /FVC			z-FEV _{0,75} /FVC			z-FEV _{0,5} /FVC		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Episodios año															
Ninguno	6	0,95	0,07	5	0,89	1,41	7	0,91	0,09	5	0,77	1,54	7	0,77	0,09
Infrecuentes (1-2)	19	0,90	0,06	12	-0,35	0,96	19	0,84	0,09	11	-0,68	0,80	20	0,73	0,13
Frecuentes (≥3)	49	0,87	0,07	38	-0,66	0,91	52	0,80	0,09	38	-0,84	0,87	57	0,69	0,12
p	0,023			0,005			0,006			0,003			0,154		
Tandas corticoides orales															
0	27	0,89	0,09	20	-0,28	1,27	27	0,83	0,12	19	-0,46	1,28	29	0,71	0,14
1-2	32	0,89	0,06	24	-0,61	0,85	35	0,82	0,08	24	-0,83	0,76	37	0,70	0,11
≥3	15	0,90	0,05	11	-0,42	1,05	16	0,83	0,08	11	-0,61	1,05	18	0,72	0,11
p	0,889			0,584			0,980			0,509			0,949		
Clínica actual															
Asintomático	65	0,89	0,07	49	-0,35	1,05	67	0,83	0,08	48	-0,57	1,03	71	0,71	0,12
Crisis	9	0,87	0,07	6	-1,27	0,65	11	0,80	0,09	6	-1,39	0,58	9	0,69	0,13
p	0,368			0,041			0,308			0,063			0,650		
Semanas último episodio															
≤2	16	0,88	0,06	12	-0,58	1,00	17	0,80	0,06	12	-0,87	0,79	19	0,68	0,10
≥4	57	0,89	0,08	43	-0,42	1,07	60	0,83	0,10	42	-0,60	1,08	64	0,72	0,13
p	0,650			0,631			0,277			0,418			0,285		

Resultados

Tabla 18. Relación entre las variables espirométricas (z-score FEVt/FVC) basales en el grupo con asma del preescolar y los índices predictores de asma, el fenotipo y la clasificación del asma, el grado de control del asma y la IgE total en la visita 1.

	z-FEV ₁ /FVC			z- FEV ₁ /FVC			z-FEV _{0,75} /FVC			z-FEV _{0,75} /FVC			z-FEV _{0,5} /FVC		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
IPA Castro															
Negativo	34	0,90	0,08	24	-0,27	1,08	37	0,83	0,09	24	-0,50	1,05	42	0,73	0,13
Positivo	40	0,88	0,07	31	-0,59	1,02	41	0,81	0,09	30	-0,78	1,00	42	0,69	0,11
p	0,431			0,269			0,318			0,324			0,096		
IPA_m Guilbert															
Negativo	23	0,88	0,08	18	-0,39	1,06	25	0,82	0,09	18	-0,65	0,99	28	0,71	0,12
Positivo	46	0,88	0,07	35	-0,58	1,00	48	0,81	0,09	34	-0,77	0,98	51	0,69	0,11
p	0,987			0,540			0,851			0,676			0,456		
Clasificación ERS															
Episódicos virales	43	0,89	0,08	28	-0,32	1,15	46	0,84	0,10	28	-0,52	1,10	50	0,73	0,13
Desencadenantes múltiples	31	0,88	0,06	27	-0,60	0,93	32	0,81	0,08	26	-0,81	0,92	34	0,68	0,10
p	0,412			0,322			0,167			0,312			0,103		
Clasificación Pediátrica asma															
Episódica infrecuente	49	0,90	0,07	31	-0,21	1,11	51	0,83	0,10	30	-0,46	1,11	55	0,72	0,13
Episódica frecuente	20	0,87	0,08	19	-0,84	0,91	21	0,80	0,08	19	-0,98	0,85	23	0,68	0,11
Persistente	5	0,88	0,06	5	-0,49	0,83	6	0,82	0,07	5	-0,61	0,92	6	0,69	0,08
p	0,368			0,119			0,330			0,219			0,369		
Clasificación GEMA															
Episódica ocasional	44	0,90	0,08	27	-0,08	1,09	47	0,80	0,10	27	-0,35	1,10	49	0,72	0,12
Episódica frecuente	24	0,87	0,06	22	-0,87	0,91	23	0,79	0,08	21	-1,03	0,85	27	0,69	0,13
Persistente moderada	6	0,87	0,05	6	-0,61	0,80	8	0,81	0,07	6	-0,75	0,89	8	0,67	0,08
p	0,166			0,025			0,083			0,069			0,417		
IgE total															
< 100	39	0,90	0,08	26	-0,26	1,09	40	0,84	0,10	25	-0,52	1,08	45	0,74	0,13
≥ 100	13	0,88	0,07	8	-0,22	1,08	15	0,82	0,10	8	-0,32	1,13	16	0,70	0,11
p	0,400			0,935			0,550			0,658			0,290		
Cuestionario CAN															
Buen control	51	0,90	0,08	38	-0,23	1,12	53	0,84	0,10	37	-0,43	1,11	56	0,72	0,12
Mal control	23	0,87	0,05	17	-0,95	0,66	25	0,79	0,07	17	-1,14	0,58	28	0,69	0,12
p	0,077			0,005			0,016			0,003			0,248		

6.2.5. Proceso de inclusión de los niños y criterios de calidad de la espirometría post broncodilatador en la primera visita.

Setenta y seis (60,3%) de los preescolares que participaron en el estudio realizaron una maniobra espirométrica correcta tras la prueba broncodilatadora de la primera visita, incluyendo 25 controles sanos y 51 con asma. El porcentaje de niños que consiguieron realizar la prueba broncodilatadora de forma correcta fue ligeramente superior en el grupo control (73,5%) que en el grupo con asma (55,4%), pero sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,101$) (figura 12).

Al comparar ambos grupos según los diferentes ítems de calidad espirométricos, no observamos diferencias significativas entre ellos (tabla 19).

Tabla 19. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para una espirometría de calidad tras la administración de broncodilatador, entre ambos grupos en la visita 1.

	Grupo asma del preescolar	Grupo control	p
Inicio rápido	87 (94,6)	30 (88,2)	0,221
PEF definido	68 (73,9)	29 (85,2)	0,178
Curva correcta	56 (60,9)	25 (73,5)	0,188
Fin correcto	59 (64,1)	26 (76,5)	0,189
Repetibilidad	71 (77,2)	29 (85,3)	0,317

PEF: flujo espiratorio máximo o ápice del flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Al analizar según el grupo de edad todos los sujetos del estudio con espirometría correcta tras la administración del broncodilatador se observa, de manera significativa, un menor porcentaje de espirometrías válidas en los niños de tres y cuatro años, que se mantiene en el grupo asma del preescolar (tabla 20). No existe cambio en la significación al considerar válidas sólo los intentos con meseta.

Resultados

Tabla 20. Espirometrías correctas tras la administración del broncodilatador de todos los casos y ambos grupos por separado según la edad en la visita 1

Edad (años)	Espirometrías válidas		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
3	9 (34,6)	5 (27,8)	4 (50,0)
4	21 (55,3)	15 (51,7)	6 (66,7)
5	29 (78,4)	18 (72,0)	11 (91,7)
6	17 (68,0)	13 (65,0)	4 (80,0)
p	0,002	0,009	0,072

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

La tabla 21 muestra el grado de cumplimiento de los diferentes requerimientos de calidad de las maniobras espirométricas, tras la administración del broncodilatador según la edad de los niños. A mayor edad se consiguieron más intentos con un fin correcto, curva correcta y repetibles, existiendo oscilaciones en la consecución de un PEF definido. Todos los grupos de edad consiguen alcanzar un inicio de la maniobra rápido. Se obtuvo un porcentaje de consecución de cada ítem de calidad, por parte del total de sujetos del estudio, superior al 64%, siendo los ítems que resultaron más difíciles para los niños la realización de una curva correcta y un final adecuado con meseta.

Tabla 21. Realización de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría de calidad post broncodilatador según la edad en la visita 1.

	3 años	4 años	5 años	6 años	p	Total
Inicio rápido	22 (84,6)	35 (92,1)	36 (97,3)	24 (96,0)	0,244	117(92,9)
PEF definido	18 (69,2)	25 (65,8)	35 (94,6)	19 (76,0)	0,018	97 (77,0)
Curva correcta	12 (46,2)	21 (55,3)	29 (78,4)	19 (76,0)	0,021	81 (64,3)
Fin correcto	12 (46,2)	22 (57,9)	31 (83,8)	20 (80,0)	0,004	85 (67,5)
Repetibilidad	16 (61,5)	30 (78,9)	34 (91,9)	20 (80,0)	0,035	100 (79,4)

PEF: flujo espiratorio máximo o ápice del flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

No se encontraron tras la administración del broncodilatador diferencias en cuanto a la calidad de las espirometrías entre los niños y niñas preescolares, ni al valorar los diferentes requerimientos de forma global, ni al comparar los dos grupos de estudio (tablas 22 y 23).

Tabla 22. Porcentaje de espirometrías válidas tras la administración del broncodilatador, de todos los sujetos y ambos grupos, según el sexo en la visita 1.

Sexo	Espirometrías válidas		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
Masculino	40 (59,7)	31 (57,4)	9 (69,2)
Femenino	36 (61,0)	20 (52,6)	16 (76,2)
p	0,880	0,650	0,655

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Tabla 23. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría de calidad tras la administración del broncodilatador de todos los sujetos, según el sexo en la visita 1.

	Masculino	Femenino	p
Inicio rápido	65 (97,0)	52 (88,1)	0,053
PEF definido	54 (80,6)	43 (72,9)	0,305
Curva correcta	44 (65,7)	37 (62,7)	0,729
Fin correcto	48 (71,6)	37 (62,7)	0,286
Repetibilidad	55 (82,1)	45 (76,3)	0,421

PEF: flujo espiratorio máximo o ápice del flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

6.2.6. Resultados de la espirometría post broncodilatador en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 1.

El grupo casos tuvo unos valores postbroncodilatador disminuidos respecto el grupo control en el $FEV_{0,5}$, FEF_{25-75} , FEV_1/FVC y $FEV_{0,75}/FVC$, de manera significativa, tanto cuando se expresa como z-score, como cuando se expresan como porcentaje (tablas 24 y 25). No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en el FVC, FEV_1 y $FEV_{0,75}$.

Tabla 24. Comparación de la espirometría, tras la administración del broncodilatador, entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 (valores expresados como z-score).

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
FVC	0,22 (0,96)	0,38 (1,14)	0,540
FEV₁*	0,39 (0,96)	0,27 (1,04)	0,649
FEV₁/FVC	0,28 (0,87)	-0,37 (0,86)	0,003
FEV_{0,75}*	0,45 (0,89)	0,07 (1,24)	0,192
FEV_{0,75}/FVC	0,11 (0,78)	-0,54 (0,84)	0,021
FEV_{0,5}*	0,25 (0,74)	-0,32 (0,99)	0,013
FEF₂₅₋₇₅	0,16 (0,82)	-0,46 (0,97)	0,008

*Se incluyen las maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, y repetibilidad, pero sin meseta.

Tabla 25. Comparación de la espirometría, tras la administración del broncodilatador, entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 (valores expresados como porcentaje respecto el valor teórico o el cociente).

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	P
FVC; % GLI	102,7%(13,13)	104,9%(15,33)	0,538
FEV₁*; % GLI	103,3%(13,51)	103,3%(13,51)	0,678
FEV₁/FVC^a	0,93 (0,06)	0,89 (0,05)	0,003
FEV_{0,75}*; % GLI	105,0%(11,01)	100,6% (15,20)	0,211
FEV_{0,75}/FVC^a	0,88 (0,06)	0,82 (0,07)	0,001
FEV_{0,5}*; % Stanojevic	102,6%(12,79)	91,9%(16,86)	0,002
FEV_{0,5}/FVC^a	0,76 (0,08)	0,69 (0,08)	<0,001
FEF₂₅₋₇₅; % GLI	104,5%(20,83)	89,51% (23,73)	0,009

*Se incluyen las maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva y repetibilidad, pero sin meseta.
^aCociente.

6.2.7. Resultados de la prueba broncodilatadora con espirometría. Visita 1.

En la tabla 26 se observa que el grupo con asma del preescolar tras la administración de salbutamol, presenta un aumento significativo respecto el grupo control, del FEV₁, FEV_{0,75}, FEV_{0,5}, pero no del FEF₂₅₋₇₅.

Tabla 26. Comparación de la respuesta tras la administración del broncodilatador entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control en la visita 1.

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
Incremento FEV₁; %	1,97 (4,44)	6,42 (8,99)	0,007
Incremento FEV_{0,75}; %	1,96 (5,21)	7,54 (9,95)	0,003
Incremento FEV_{0,5}; %	2,49 (5,44)	8,55 (11,43)	0,023
Incremento FEF₂₅₋₇₅; %	6,26 (15,62)	15,20 (24,20)	0,066

Para calcular el límite de positividad de la prueba broncodilatadora, se consideró positiva toda diferencia superior a dos desviaciones estándar respecto a la media del aumento post broncodilatador obtenido en el grupo control. Para la realización de este cálculo, se consideró de forma conjunta las pruebas broncodilatadoras realizadas a los controles en la primera y segunda visita para tener en cuenta en el cálculo también la variabilidad intra sujeto.

Tabla 27. Respuesta broncodilatadora en el grupo control (media visitas 1 y 2) y cálculo del límite para considerar una prueba broncodilatadora positiva.

	n	Grupo control Media (DE)	Media + 2 DE
Incremento FEV₁; %	37	1,64 (4,78)	11,2%
Incremento FEV_{0,75}; %	37	2,05 (5,54)	13,1%
Incremento FEV_{0,5}; %	39	2,52 (6,67)	15,9%
Incremento FEF₂₅₋₇₅; %	37	9,54 (15,62)	40,8%

De esta forma se consideraría una prueba broncodilatadora positiva ante un incremento superior a 11,2% para FEV₁; 13,1% para FEV_{0,75}; 15,9% para el FEV_{0,5}; y 40,8% para el FEF₂₅₋₇₅.

Al analizar el número de sujetos con prueba broncodilatadora positiva, para cada una de estas variables, según estos límites, confirmamos la alta especificidad de este test broncodinámico, ya que no se observó ningún control con prueba broncodilatadora positiva. En el grupo de asma del preescolar el porcentaje de positividad osciló entre el 17,2% para el FEV_{0,5} y FEF₂₅₋₇₅ hasta el 27,3% para el FEV₁ (tabla 28).

Tabla 28. Comparación de la positividad de la prueba broncodilatadora entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1.

	Grupo control	Grupo asma del preescolar
PBD FEV₁; n (%)	0	15 (27,27)
PBD FEV_{0,75}; n (%)	0	12 (21,05)
PBD FEV_{0,5}; n (%)	0	10 (17,24)
PBD FEV₂₅₋₇₅; n (%)	0	10 (17,24)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

6.2.8. Relación entre las características clínicas de los niños con asma y la presencia de una prueba broncodilatadora positiva

Se investigó la relación entre las diferentes características clínicas de los preescolares con asma y la presencia de una prueba broncodilatadora positiva con las diferentes variables espirométricas (FEV_1 , $FEV_{0,75}$, $FEV_{0,5}$, FEF_{25-75}). No se observó relación significativa entre la presencia de una prueba broncodilatadora positiva y el número de episodios de bronquitis en el último año, ni las semanas desde el último episodio de bronquitis, las tandas de corticoides orales recibidas, los índices predictores de asma, los fenotipos de la ERS, la clasificación del asma pediátrica y de la GEMA y la IgE total (datos no mostrados).

Sí se encontró una relación con algún parámetro indicativo de una mayor gravedad del asma, como son la presencia de síntomas en el momento de realizar la prueba y la existencia de un mal control del asma valorado mediante el cuestionario CAN (tablas 29 a 30).

Tabla 29. Relación entre la presencia de prueba broncodilatadora positiva y la clínica en el momento del estudio.

Clínica en el momento del estudio	PBD $FEV_{0,75}$		Total	p
	No	Sí		
Asintomático	41 85,4%	7 14,6%	48	
Crisis aguda	4 44,4%	5 55,6%	9	0,014
Total	45	12	57	

Tabla 30. Relación entre la presencia de prueba broncodilatadora positiva y el grado de control del asma según el cuestionario CAN (casos y porcentajes).

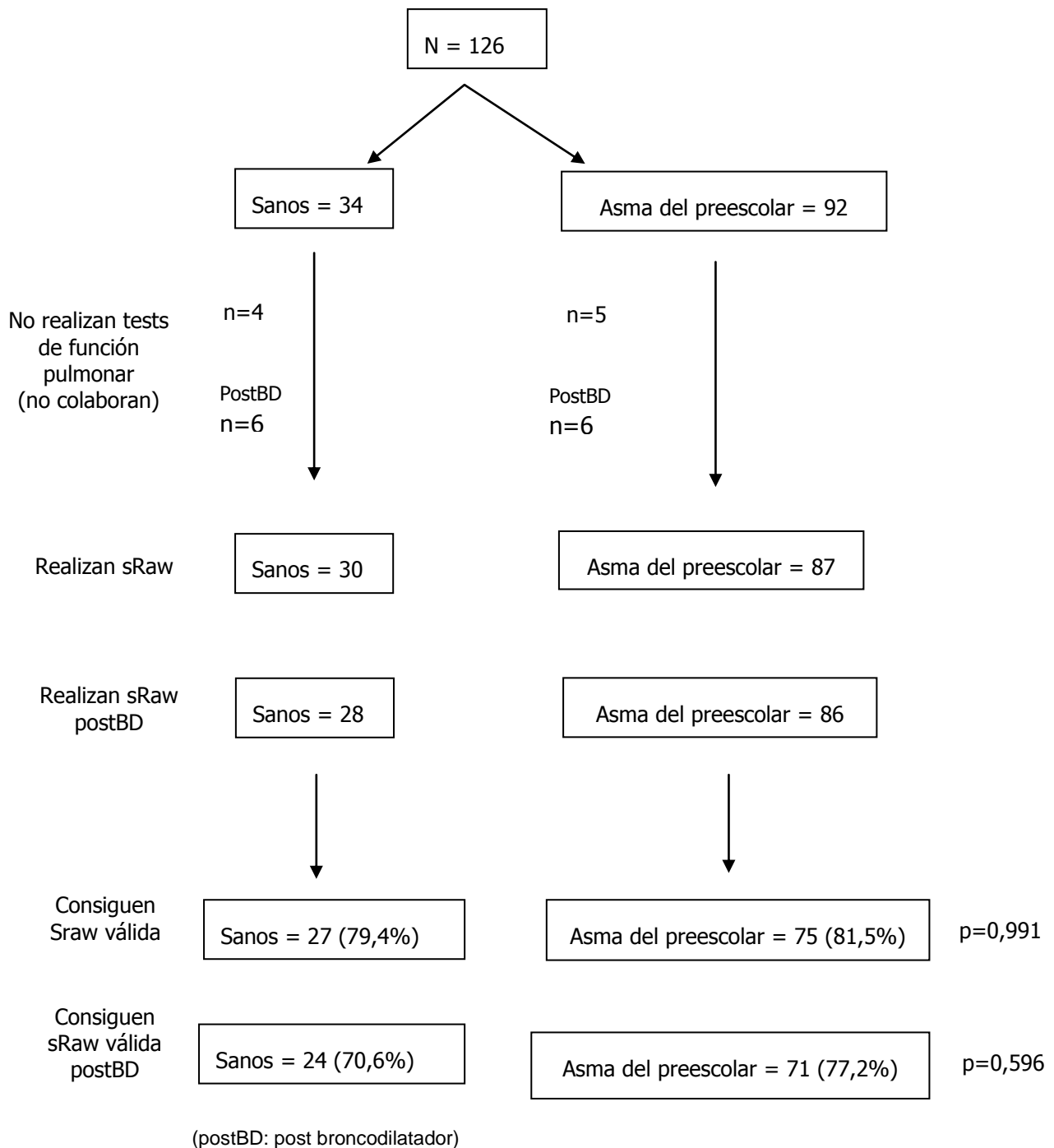
PBD FEV₁				
	No	Sí	Total	p
Buen control	30 81,1%	7 18,9%	37	
Mal control	10 55,6%	8 44,4%	18	0,049
Total	40	15	55	
PBD FEV_{0,75}				
	No	Sí	Total	p
Buen control	33 86,8%	5 13,2%	35	
Mal control	12 63,2%	7 36,8%	19	0,043
Total	45	12	57	

6.3. Estudio de resistencias mediante pletismografía. Visita 1.

6.3.1. Proceso de inclusión y criterios de calidad de la medición de resistencias basales en la primera visita

De los 126 preescolares reclutados, se consiguió una colaboración correcta para el estudio pletismográfico de la sRaw basal en la primera visita en 102 de ellos (81%) sin detectarse diferencias significativas entre el grupo control y asma del preescolar en la realización de la sRaw basal ni postbroncodilatador (figura 13).

Figura 13. Diagrama de inclusión de niños en el estudio y realización de sRaw basal y postbroncodilatador, válidas en la primera visita (frecuencia respiratoria correcta, asas paralelas, similares, cerradas y sin distorsiones, más de una maniobra correcta).



Si comparamos la calidad de las maniobras sRaw entre los dos grupos según los diferentes ítems requeridos para realizar la sRaw de forma correcta, se observa que ambos grupos del estudio consiguieron un porcentaje de éxito de cada requerimiento similar (tabla 31).

Tabla 31. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la primera visita.

	Grupo asma del preescolar	Grupo control	p
FR 30-45 rpm	82 (89,1)	28 (82,4)	0,310
Asas paralelas	86 (93,5)	31 (91,2)	0,656
Asas similares	84 (91,3)	31 (91,2)	0,982
Asas cerradas	85 (92,4)	31 (91,2)	0,823
No distorsiones	84 (91,3)	31 (91,2)	0,982
> 1 maniobra aceptable	82 (89,1)	30 (88,2)	0,887

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Si analizamos según la edad todos los sujetos con maniobras de sRaw correctas, con calidad igual a seis puntos, es decir con asas paralelas, similares, cerradas a flujo cero, sin distorsiones, con una frecuencia respiratoria entre 30 y 45 respiraciones por minuto y con más de una maniobra aceptable, también encontramos diferencias significativas (tabla 32). Es decir, a medida que aumenta la edad, conseguimos de manera significativa mayor porcentaje de maniobras válidas. Al analizar ambos grupos por separado se mantiene esta tendencia en el grupo casos, mientras que en el grupo control ésta no alcanza significación.

Resultados

Tabla 32. Resumen de las maniobras basales de sRaw correctas, de todos los sujetos y ambos grupos, según la edad. Visita 1.

Edad (años)	sRaw correcta		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
3	16 (61,5)	10 (55,6)	6 (75,0)
4	32 (84,2)	25 (86,2)	7 (77,8)
5	33 (89,2)	23 (92,0)	10 (83,3)
6	21 (84,0)	17 (85,0)	4 (80,0)
p	0,039	0,025	0,713

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

La tabla 33 muestra el grado de cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw basales según la edad. Se observa, que los niños de tres años consiguen un menor número de maniobras en prácticamente todos los ítems estudiados.

Tabla 33. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal en la primera visita de todos los sujetos según la edad.

	3 años	4 años	5 años	6 años	p	Total
FR 30-45	20 (76,9)	35 (92,1)	34 (91,9)	21 (84,0)	0,477	110 (87,3)
Asas paralelas	20 (76,9)	36 (94,7)	36 (97,3)	25 (100,0)	0,002	117 (92,9)
Asas similares	18 (69,2)	36 (94,7)	36 (97,3)	25 (100,0)	<0,001	115 (91,3)
Asas cerradas	19 (73,1)	36 (94,7)	36 (97,3)	25 (100,0)	0,001	116 (92,1)
No distorsiones	20 (76,9)	34 (89,5)	36 (97,3)	25 (100,0)	0,002	115 (91,3)
> 1 maniobra correcta	16 (61,5)	36 (94,7)	35 (94,6)	25 (100,0)	<0,001	112 (88,9)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Al analizar el número de maniobras correctas de todos los sujetos según el sexo, no hubo diferencias significativas, mientras que al comparar ambos grupos entre ellos se observa que en el grupo casos los niños realizan más maniobras correctas (tabla 34). Tal y cómo se muestra en la tabla 35, no hubo diferencias significativas entre los niños y las niñas al realizar correctamente sRaw y al estudiar cada requerimiento cualitativo aisladamente.

Tabla 34. Porcentaje de maniobras basales de sRaw correctas, según el sexo en la visita 1.

Sexo	Todos	sRaw correcta Asma del preescolar	Controles
Masculino	58 (86,6)	48 (88,9)	10 (76,9)
Femenino	44 (74,6)	27 (71,1)	17 (81,0)
p	0,087	0,030	0,778

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Tabla 35. Cumplimiento, según el sexo, de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal en la primera visita de todos los sujetos.

	Masculino	Femenino	p
FR 30-45	62 (92,5)	48 (81,4)	0,060
Asas paralelas	64 (95,5)	53 (89,8)	0,216
Asas similares	64 (95,5)	51 (86,4)	0,072
Asas cerradas	64 (95,5)	52 (88,1)	0,126
No distorsiones	63 (94,0)	52 (88,1)	0,242
> 1 maniobra correcta	62 (92,5)	50 (84,7)	0,165

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

6.3.2. Resultados de la medición de resistencias (sRaw) basal en el grupo control y el grupo con asma del preescolar.

Al comparar los resultados de las variables pletismográficas sRaw, mediante sRtot y sReff Z-Score entre el grupo control y el grupo casos, no difirieron de forma significativa (tabla 36). Los preescolares con asma obtuvieron, en el estudio basal, unos valores sRtot y sReff ligeramente superiores a los del grupo control, pero dada la gran variabilidad de éstos, las diferencias no llegan a ser significativas.

Tabla 36. Comparación de los resultados sRaw basal entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 (expresados en Z-score).

	Grupo control	Grupo asma del preescolar	p
	Media (DE)	Media (DE)	
sRtot	0,50 (1,11)	0,71 (1,26)	0,438
sReff	0,45 (1,09)	0,73 (1,28)	0,308

6.3.3. Resultados de la medición de resistencias basal del grupo control y del grupo con asma del preescolar en función de la edad, y sexo.

Al analizar la relación entre las variables sRtot y sReff y la edad, encontramos que en el grupo con asma del preescolar a medida que aumenta la edad aumentan también de manera significativa los valores de sRaw (tabla 37). En cambio, tal y como muestra la tabla 39, no se observa efecto del sexo en los valores de sRaw.

Tabla 37. Relación entre la medición de sRaw basal (z-score) entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1 según la edad.

Edad (años)	Grupo control		Grupo asma del preescolar	
	sRtot Media (DE)	sReff Media (DE)	sRtot Media (DE)	sReff Media (DE)
3	0,39 (0,87)	0,40 (0,84)	-0,30 (0,79)	-0,34 (0,88)
4	0,28 (1,35)	0,21 (1,35)	0,7 (1,19)	0,67 (1,2)
5	0,76 (0,71)	0,60 (0,82)	1,0009 (1,08)	1,08 (1,06)
6	0,72 (1,72)	0,74 (1,59)	0,94 (1,5)	0,95 (1,54)
p	0,824	0,849	0,035	0,022

Tabla 38. Relación entre la medición de sRaw basal (z-score) entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1, respecto el sexo.

Sexo	Grupo control		Grupo asma del preescolar	
	sRtot Media (DE)	sReff Media(DE)	sRtot Media (DE)	sReff Media (DE)
Masculino	0,75 (1,36)	0,68 (1,36)	0,82 (1,17)	0,81 (1,18)
Femenino	0,42 (0,95)	0,37 (0,92)	0,51 (1,39)	0,57 (1,44)
p	0,462	0,484	0,315	0,429

6.3.4. Relación entre las características clínicas de los niños con asma del preescolar y los valores de resistencias basales.

La tabla 39 resume la relación entre las variables pletismográficas de sRaw y las características clínicas de los niños con asma. Los preescolares con peor clínica respiratoria según la clasificación pediátrica del asma y la de la GEMA obtienen valores de sRaw significativamente aumentados para sRtot y sReff.

Tabla 39. Relación entre la medición de sRaw basal en el grupo con asma del preescolar y los índices predictores de asma, el fenotipo y la clasificación del asma, y el resultado del Prick a neuroalergenos en la visita 1.

Z-Score	sRtot	sReff
	Media (DE)	Media (DE)
Fenotipo ERS		
Episódicos virales	0,61 (1,34)	0,62 (1,37)
Desencadenantes múltiples	0,83 (1,14)	0,87 (1,14)
p	0,468	0,418
Clasificación pediátrica		
Episódica infrecuente	0,49 (1,24)	0,51 (1,27)
Episódica frecuente	1,08 (1,22)	1,09 (1,21)
Persistente	1,76 (0,82)	1,8 (0,70)
p	0,045	0,047
Clasificación GEMA		
Episódica ocasional	0,4 (1,19)	0,41 (1,22)
Episódica frecuente	1,12 (1,31)	1,13 (1,31)
Persistente moderada	1,35 (0,92)	1,47 (0,78)
p	0,031	0,025

IPA (Castro)		
Positivo	0,82 (1,21)	0,83 (1,20)
Negativo	0,59 (1,31)	0,6 (1,36)
p	0,429	0,450
IPA_m (Guilbert)		
Positivo	0,73 (1,22)	0,76 (1,22)
Negativo	0,85 (1,26)	0,87(1,24)
p	0,703	0,714
Prick a neuroalergenos		
Positivo	0,86 (1,24)	0,88 (1,24)
Negativo	0,59 (1,33)	0,63 (1,33)
p	0,394	0,425

6.3.5. Proceso de inclusión de los niños y criterios de calidad de la medición de resistencias post broncodilatación en la primera visita

Noventa y cinco de los 126 preescolares (75,4%) realizaron la maniobra de medición post broncodilatación de sRaw de forma correcta, 24 (70,6%) controles sanos y 71 (77,2%) niños del grupo casos, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (figura 13). Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en la consecución de los diferentes ítems de calidad individuales (tabla 40).

Tabla 40. Comparación del cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw, entre ambos grupos, tras la administración del broncodilatador.

	Grupo asma del preescolar	Grupo control	p
FR 30-45 rpm	82 (89,1)	28 (82,4)	0,310
Asas paralelas	86 (93,5)	31 (91,2)	0,656
Asas similares	84 (91,3)	31 (91,2)	0,982
Asas cerradas	85 (92,4)	31 (91,2)	0,823
No distorsiones	84 (91,3)	31 (91,2)	0,982
> 1 maniobra correcta	82 (89,1)	30 (88,2)	0,887

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Al analizar según la edad el número de maniobras correctas de sRaw tras la administración del broncodilatador, observamos que a mayor edad los niños realizaron un mayor número de maniobras pletismográficas correctas de manera significativa (tabla 41). Esta tendencia es más evidente, al igual que en la primera visita en el grupo de los preescolares con asma del preescolar que en el grupo control.

Tabla 41. Maniobras sRaw pletismográficas correctas según la edad tras la administración del broncodilatador. Visita 1.

Edad (años)	sRaw correcta		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
3	13 (50,0)	9 (50,0)	4 (50,0)
4	27 (71,1)	21 (72,4)	6 (66,7)
5	33 (89,2)	22 (88,0)	11 (91,7)
6	22 (88,0)	19 (95,0)	3 (60,0)
p	< 0,001	< 0,001	0,249

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Al analizar según la edad cada ítem de calidad de sRaw tras la administración con el broncodilatador, se observaron diferencias significativas en todos ellos, así como la menor repetibilidad que presentaron los niños de tres años (tabla 42). El requerimiento que tuvo un índice más bajo de cumplimiento fue mantener una frecuencia respiratoria a volumen corriente entre 30-45 respiraciones por minuto, lo que consiguieron el 80,2% de todos los preescolares.

Tabla 42. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw en la primera visita de todos los sujetos, tras la administración del broncodilatador, según la edad. Visita 1.

	3 años	4 años	5 años	6 años	p	Total
FR 30-45	6 (61,5)	29 (85,3)	34 (91,9)	22 (88,0)	0,005	101 (80,2)
Asas paralelas	20 (76,9)	33 (86,8)	36 (97,3)	24 (96,0)	0,008	113 (89,7)
Asas similares	19 (73,1)	33 (86,8)	36 (97,3)	24 (96,0)	0,003	112 (88,9)
Asas cerradas	19 (73,1)	33 (86,8)	36 (97,3)	24 (96,0)	0,003	112 (88,9)
No distorsiones	20 (76,9)	32 (84,2)	36 (97,3)	24 (96,0)	0,007	112 (88,9)
> 1 maniobra correcta	16(61,5)	32 (84,2)	35 (94,6)	24 (96,0)	<0,001	107 (84,9)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Resultados

Las tablas 43 y 44 muestran que no hubo diferencias en el número de maniobras correctas de sRaw tras la administración del broncodilatador en relación con el sexo, ni al valorar todos los sujetos ni en los grupos por separado, ni al estudiar cada requerimiento de calidad de sRaw.

Tabla 43. Maniobras sRaw pletismográficas correctas según el sexo, tras la administración del broncodilatador, todos los sujetos y ambos grupos (visita 1)

Sexo	sRaw correcta		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
Masculino	54 (80,6)	43 (79,6)	11 (84,6)
Femenino	41 (69,5)	28 (73,7)	13 (61,9)
p	0,149	0,503	0,158

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Tabla 44. Comparación, según el sexo, del cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw tras la administración del broncodilatador (visita1)

	Masculino	Femenino	p
FR 30-45	62 (92,5)	48 (81,4)	0,060
Asas paralelas	64 (95,5)	53 (89,8)	0,216
Asas similares	64 (95,5)	51 (86,4)	0,072
Asas cerradas	64 (95,5)	52 (88,1)	0,126
No distorsiones	63 (94,0)	52 (88,1)	0,242
> 1 maniobra correcta	62 (92,5)	50 (84,7)	0,165

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

6.3.6. Resultados de la medición de resistencias post broncodilatador en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 1.

Al realizar el estudio postbroncodilatador de los valores de sRaw, entre los dos grupos, observamos que la media del Z-score de sReff en el grupo con asma del preescolar es significativamente mayor respecto al grupo control (resistencias más altas). No fueron significativas las diferencias con la variable sRtot (tabla 45).

Tabla 45. Comparación de los resultados expresados en Z-score de la sRaw tras la administración del broncodilatador entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 1.

	Grupo control	Grupo asma del preescolar	p
	Media (DE)	Media (DE)	
sRtot	-0,74 (1,13)	-0,21(1,40)	0,099
sReff	-0,91(1,18)	-0,27 (1,35)	0,041

6.3.7. Resultados de la prueba broncodilatadora mediante medición de sRaw. Visita 1.

No hubo diferencias entre los dos grupos en el porcentaje de disminución de sRtot ni sReff respecto al valor basal (tabla 46).

Tabla 46. Comparación de la respuesta tras la administración del broncodilatador entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control (visita 1)

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
Variación sRtot; %	-18,16 (14,71)	-18 (11,65)	0,935
Variación sReff; %	-21,28 (14,66)	-20,04 (11,60)	0,689

Para calcular el límite de positividad de la prueba broncodilatadora se consideró positiva, al igual que con la espirometría forzada, toda diferencia superior a dos desviaciones estándar respecto a la media de la disminución de resistencias post broncodilatador obtenida en el grupo control. También se consideró para la realización de este cálculo de forma conjunta las pruebas broncodilatadoras realizadas a los controles en la primera y segunda visita, para tener en cuenta en el cálculo la variabilidad intra sujeto (tabla 47).

Tabla 47. Respuesta broncodilatadora con sRaw en el grupo control (media visitas 1 y 2) y cálculo del límite para considerar una prueba broncodilatadora positiva.

	n	Grupo control Media (DE)	Media + 2 DE
Variación sRtot; %	40	-13,94% (13,92)	-41,78%
Variación sReff; %	40	-16,38% (15,71)	-47,80%

De esta forma se consideraría una prueba broncodilatadora positiva para sRaw una disminución superior a -41,8% para sRtot y una disminución superior a -47,8% para sReff.

Al analizar la prueba broncodilatadora con estos límites, observamos que tanto para sRtot y sReff, un preescolar del grupo control tiene un resultado positivo y en el grupo casos dos de los 66 preescolares valorado mediante sRtot y ninguno valorado mediante sReff (tabla 48).

Tabla 48. Comparación de la positividad de la prueba broncodilatadora valorada mediante sRaw entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar (visita 1)

	Grupo control	Grupo asma del preescolar
PBD sRtot; n (%)	1 (4,76)	2 (3,03)
PBD sReff; n (%)	1 (4,76)	0 (0)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Según estos resultados, la prueba broncodilatadora valorada mediante la medición de resistencias fue muy poco sensible para diferenciar los niños sanos de los niños con asma del preescolar.

6.4. Descripción de los niños incluidos en la visita 2.

De los 126 niños incluidos en la visita 1 (34 sanos y 92 del grupo casos), acudieron al control de la segunda visita 105 (83,3%), de los que 23 eran del grupo control y 82 del grupo casos. El intervalo medio entre la primera y segunda visita fue de 5,04 meses (DE 2,91) (figuras 3 y 4).

6.4.1. Características demográficas del grupo control. Visita 2.

El rango de edad de los 23 controles que acudieron a la segunda visita fue de 3,6 a 6,9 años de edad, con una media de 5,31 años (DE 1,05). Ocho controles fueron varones (34,8%) y 15 mujeres. Los datos antropométricos de los controles en la segunda visita se recogen en la tabla 49.

6.4.2. Características demográficas de los niños con asma del preescolar. Visita 2.

El rango de edad de los 82 preescolares con asma que acudieron a la segunda visita fue 3,6-7,6 años de edad, con una media de 5,59 años (DE 0,98). Cincuenta pacientes fueron varones (61,0%) y 32 mujeres (39,0%). Los datos antropométricos de los pacientes se recogen en la tabla 49.

6.4.3. Comparación de las características demográficas entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control en la visita 2

En la tabla 49 se recogen las características basales del grupo control comparadas con las del grupo casos que acudieron a la segunda visita. No hubo diferencias entre la edad media de los grupos, pero sí en cuanto a la distribución por grupos de edad. Se mantuvo la diferencia observada en la visita 1 en cuanto al sexo, con un predominio de mujeres en el grupo control y de varones en el grupo con asma.

Tabla 49. Comparación de los datos demográficos entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar (visita 2)

	Controles (n= 23)	Asma del preescolar (n=82)	p
Edad (años)			
Media (DE)	5,31 (1,05)	5,53 (1,01)	0,360
Rango	3,6-6,89	3,64-7,6	
Grupos edad*			
3 años	4 (17,4)	3 (3,7)	
4 años	4 (17,4)	29 (35,3)	0,029
5 años	10 (43,5)	21 (25,6)	
6 años	5 (21,7)	23 (28,0)	
7 años	0	6 (7,3)	
Sexo*			
Masculino	8 (34,8)	50 (61,0)	0,033
Femenino	15 (65,2)	32 (39,0)	
Peso (kg)			
Media (DE)	20,77 (4,23)	22,33 (5,64)	0,207
Z-score peso			
Media (DE)	0,15 (0,91)	0,41 (1,08)	0,298
Altura (cm)			
Media (DE)	111,54 (9,61)	114,75 (7,87)	0,139
Z-score altura			
Media (DE)	- 0,03 (1,10)	0,30 (1,06)	0,194

*Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

6.4.4 Características clínicas de los niños con asma del preescolar. Visita 2.

De los 82 niños con asma del preescolar que continuaron el seguimiento en la visita 2, 69 (86,3%) las presentaban en ese momento únicamente de forma recortada en relación con infecciones víricas de la vía aérea superior mientras que 11 (13,7%) referían también sibilantes de forma intercurrente.

La mayoría de los preescolares continuaban presentando las bronquitis con un predominio estacional durante el otoño y el invierno (75% de los casos). En la figura 14 se recogen los principales desencadenantes relacionados con las crisis.

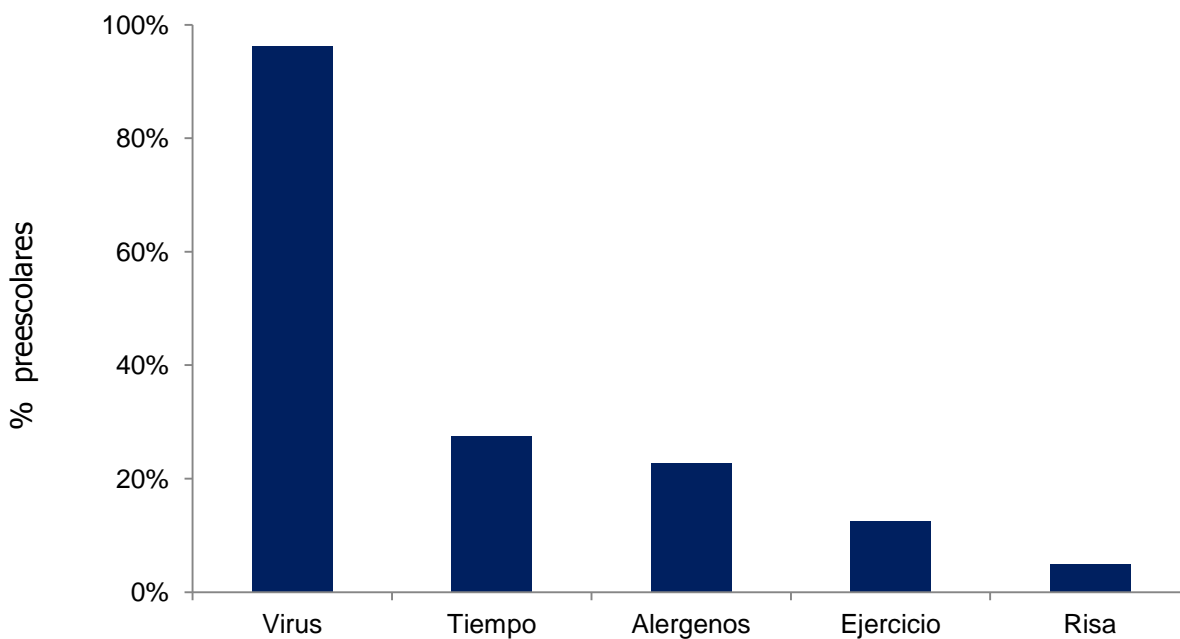


Figura 14. Resumen de los desencadenantes relacionados con las crisis en el grupo con asma del preescolar en la segunda visita.

Tras la primera visita se valoró iniciar tratamiento de base en 36 de los preescolares con asma. Entre las diferentes opciones terapéuticas los glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis bajas y los antileucotrienos orales, fueron los tratamientos indicados con más frecuencia (figura 15).

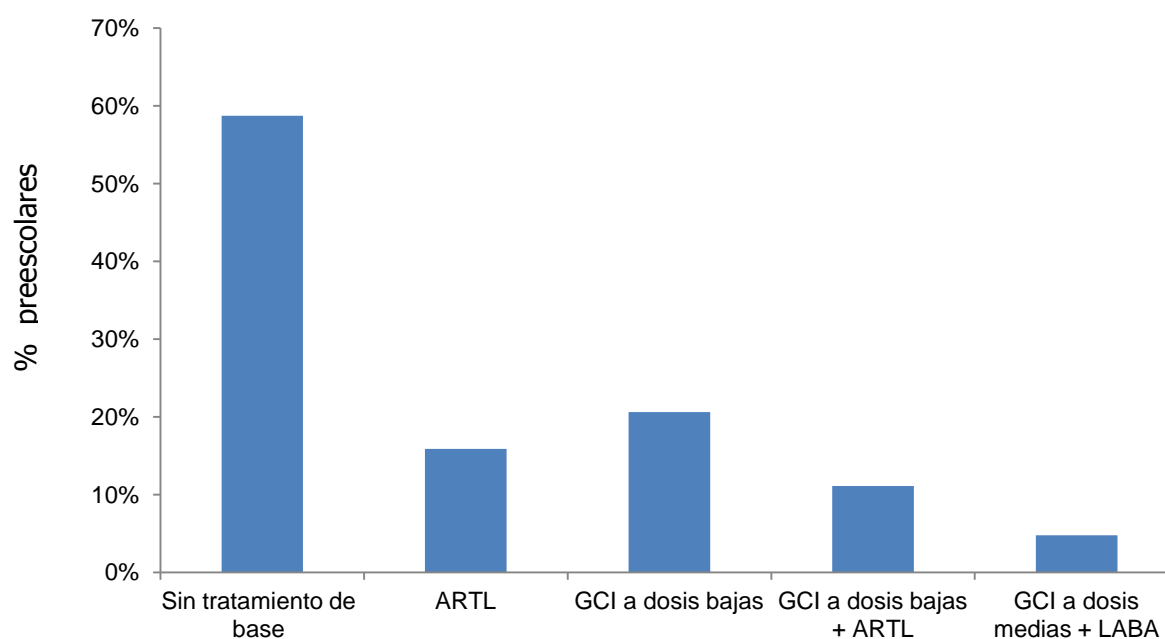


Figura 15. Tratamiento de base de los preescolares con asma del preescolar, iniciado en la segunda visita. (ARTL: Antileucotrienos. GCI: Glucocorticoides inhalados LABA: β_2 -agonistas larga duración).

Los casos del grupo 2 se volvieron a clasificar según el fenotipo de la ERS (4), la clasificación pediátrica del asma de 1997 (25) y la GEMA (26) (tabla 50).

Tabla 50. Clasificación del grupo con asma del preescolar. Visita 2.

Fenotipo ERS	Episódico	64 (88,7)
	Desencadenantes múltiples	4 (5,9)
Clasificación Pediátrica	Asma episódica infrecuente	70 (87,5)
	Asma episódica frecuente	7 (8,7)
	Asma persistente	3 (3,7)

Resultados

GEMA		
	Asma episódica ocasional	69 (86,2)
	Asma episódica frecuente	6 (7,5)
	Asma persistente grave	5 (6,2)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Se estudió la evolución clínica de los niños durante el último año anterior a la segunda visita. El número de episodios de bronquitis durante el último año osciló entre cero y seis con una media de dos episodios (DE 1,7). La media de número de tandas de corticoides orales recibidas durante el mismo período fue de 0,4 (DE 0,6), con un rango de cero y tres tandas. La media de semanas desde la última crisis registrada antes de la segunda visita fue de 14,2 (DE 14,1). La media de número de episodios de bronquitis desde la primera visita fue de 1,3 (DE 1,2). En la figura 16 y en la tabla 52 se resume el número de bronquitis diagnosticadas durante el último año y el número de tandas de corticoides orales recibidas por los preescolares con asma, comparados con la primera visita. Se observa una mejoría clínica como grupo entre las dos visitas.

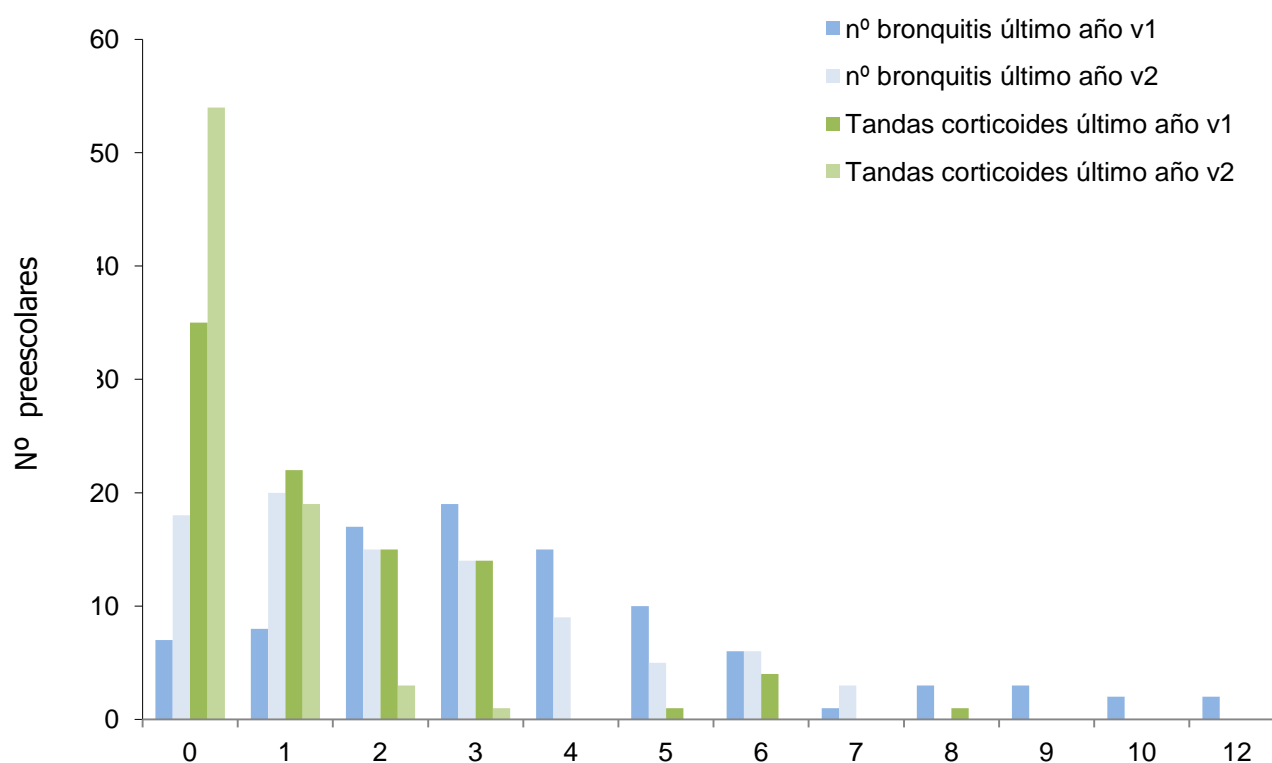


Figura 16. Resumen de la clínica respiratoria durante el último año del grupo con asma del preescolar. Comparación entre las visitas 1 y 2.

Tabla 51. Comparación del número de bronquitis y tandas de corticoides recibidas durante el último año en las visitas 1 y 2.

	Visita 1	Visita 2	p
Nº bronquitis; mediana (IQR)	3,00 (2,00 – 5,00)	1,50 (1,00 – 3,00)	< 0,001
media (DE)	3,58 (2,43)	1,91 (1,72)	
Tandas corticoides; mediana (IQR)	1,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00 – 1,00)	<0,001
media (DE)	1,42 (1,67)	0,36 (0,63)	

IQR: Rango intercuartilico

Resultados

En la tabla 52 se recogen los resultados del cuestionario CAN de control del asma en la visita 2 comparados con los de la visita 1. No hubo diferencias entre la puntuación del cuestionario entre ambas visitas, ni tampoco en el porcentaje de niños que mantenían un buen control. Sí que se observa un cruce de sujetos que en la primera visita presentaron un buen control, éste valor cambia en la segunda visita a mal control y viceversa, sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p=0,210$) (tabla 53).

Tabla 52. Resultados del cuestionario CAN en la visita 1 y 2.

	Visita1	Visita 2	p
Puntos [(media; (DE)]	6,3 (6,1)	5,3 (4,6)	0,165
Buen control [n; (%)]	60 (65,2)	56 (70,9)	0,170
Mal control [n; (%)]	32 (34,8)	23 (29,1)	0,208

Tabla 53. Número de niños con asma del preescolar que presentan un buen o mal control según el cuestionario CAN en la primera y segunda visita.

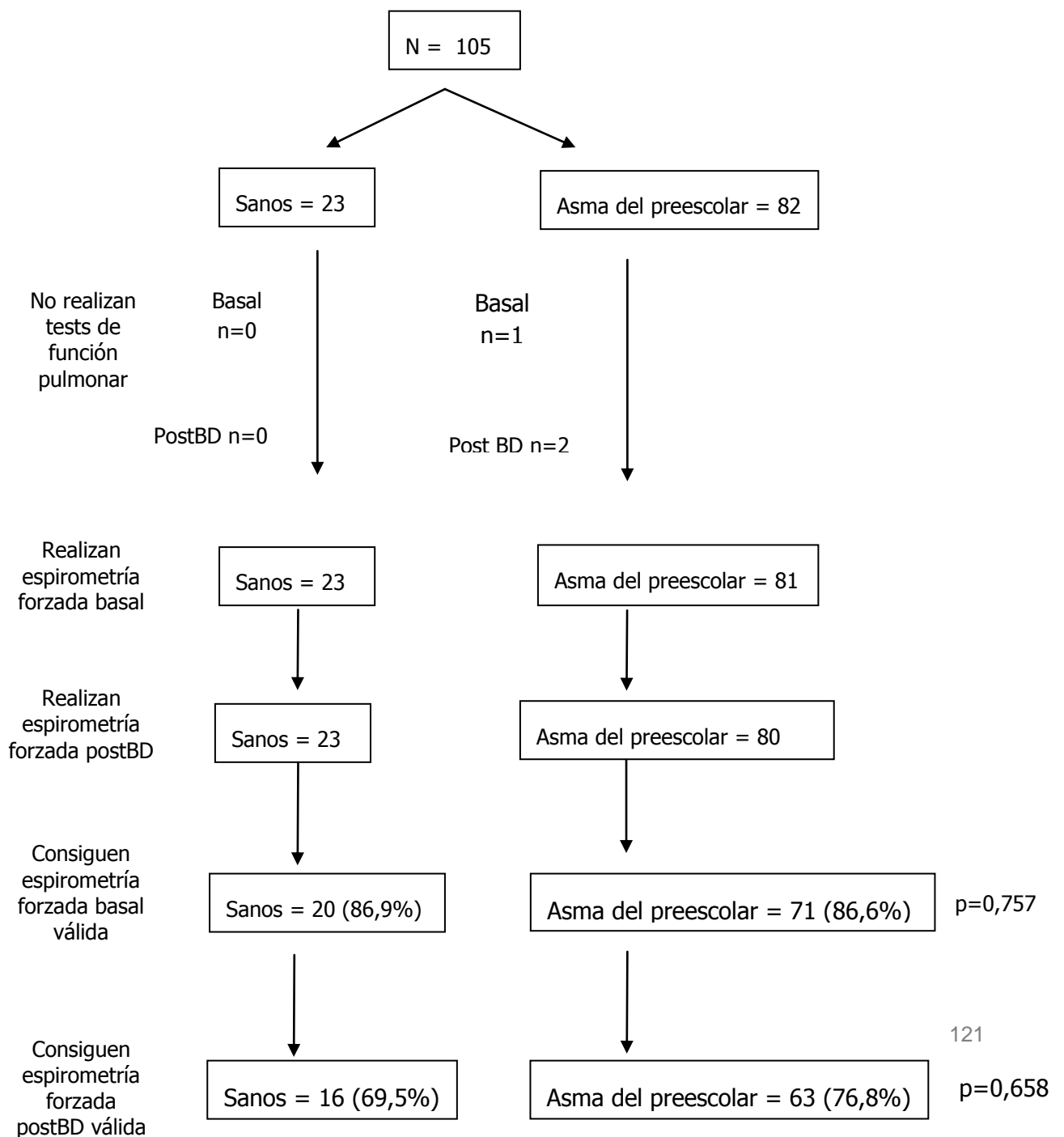
	Visita 2	Visita 1	p
	Buen control	Mal control	
Buen control	37	19	0,210
Mal control	12	11	

6.5. Resultados de la espirometría forzada. Visita 2.

6.5.1. Proceso de inclusión de los niños y criterios de calidad de la espirometría basal en la segunda visita

La figura 17 muestra que acudieron a la segunda visita del estudio 105 preescolares, de los cuales 91 (86,7%) realizan la espirometría basal de forma correcta (con inicio rápido, buena curva y repetibilidad con o sin meseta), sin detectarse diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar ($p=0,757$).

Figura 17. Diagrama de inclusión de niños en el estudio y realización de espirometrías, basales y post broncodilatador, en la segunda visita.



Resultados

No hubo diferencias tampoco en cuanto al cumplimiento en la mayoría de los diferentes ítems de calidad de la espirometría entre el grupo control y el grupo asma del preescolar. Los preescolares del grupo control consiguen más maniobras con fin correcto. (tabla 54).

Tabla 54. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría basal de calidad entre el grupo control y el grupo con asma en la segunda visita.

	Grupo asma del preescolar	Grupo control	p
Inicio rápido	81 (98,8)	23 (100,0)	0,595
PEF definido	79 (96,3)	23 (100,0)	0,352
Curva correcta	74 (90,2)	22 (95,7)	0,413
Fin correcto	68 (82,9)	23 (100,0)	0,003
Repetibilidad	75 (91,5)	23 (100,0)	0,147

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

La tabla 55 muestra que al analizar el porcentaje de espirometrías válidas de todos los sujetos según la edad, hay una tendencia a que los preescolares de cinco y seis años realicen mejor la espirometría que los de tres y cuatro años, que se mantiene en el grupo de asma del preescolar. No existe cambio en la significación estadística al valorar sólo las curvas espirométricas con meseta (datos no mostrados).

Tabla 55. Espirometrías basales válidas según la edad, en la segunda visita.

Edad (años)	Espirometrías válidas		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
3	5 (71,4)	2 (66,7)	3 (75,0)
4	24 (72,7)	22 (75,9)	2 (50,0)
5	29 (93,5)	19 (90,5)	10 (100,0)
6	28 (100,0)	23 (100,0)	5 (100,0)
7	5 (83,3)	5 (83,3)	-
p	0,005	0,030	0,061

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

En la tabla 56 se resume el grado de cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de las maniobras espirométricas basales de todos los preescolares, según la edad. Todos los grupos de edad consiguen alcanzar un inicio de la maniobra rápido; los preescolares más mayores consiguen de forma significativa un porcentaje mayor de curvas correctas y de fin correcto.

Tabla 56. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría basal de calidad según la edad (visita 2).

	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	p	Total
Inicio rápido	6 (85,7)	33 (100,0)	31 (100,0)	28 (100,0)	6 (100,0)	0,062	104 (99,0)
PEF definido	6 (85,7)	32 (97,0)	31(100,0)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,311	102 (97,1)
Curva correcta	5 (71,4)	27 (81,8)	30 (96,8)	28 (100,0)	6 (100,0)	0,002	96 (91,4)
Fin correcto	4 (57,1)	26 (78,8)	27 (87,1)	28 (100,0)	6 (100,0)	0,001	91 (86,7)
Repetibilidad	6 (85,7)	29 (87,9)	30 (96,8)	28 (100,0)	5 (83,3)	0,184	98 (93,3)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Resultados

En relación al sexo, no existieron diferencias en cuanto a la realización de espirometrías correctas en el conjunto total de los niños, aunque sí en el grupo con asma del preescolar (niños 94% vs niñas 77,4%) (tabla 57). En cambio, al estudiar el cumplimiento de los diferentes ítems de calidad observamos que los preescolares niños consiguen más maniobras repetibles y con curva correcta (tabla 58).

Tabla 57. Espirometrías basales válidas de los todos los preescolares y ambos grupos, según el sexo. (visita 2)

Sexo	Espirometrías válidas		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
Masculino	53 (91,4)	47 (94,0)	6 (75,0)
Femenino	38 (80,9)	24 (77,4)	14 (93,3)
p	0,115	0,014	0,214

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

Tabla 58. Porcentaje de cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría basal de calidad según el sexo (visita 2).

	Masculino	Femenino	p
Inicio rápido	58 (100)	46 (97,9)	0,264
PEF definido	57 (98,3)	45 (95,7)	0,439
Curva correcta	56 (96,6)	40 (85,1)	0,037
Fin correcto	51 (87,9)	40 (85,1)	0,672
Repetibilidad	57 (98,3)	41 (87,2)	0,024

PEF: Pico de flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

6.5.2. Resultados de la espirometría basal en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 2.

A diferencia de la visita 1, no existieron diferencias significativas en ninguna de las variables espirométricas entre el grupo control y el grupo con asma en la visita 2, salvo un FEV_{0,5} menor cuando se expresa como porcentaje respecto al basal (tablas 59 y 60).

Tabla 59. Resultados espirométricos basales entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresados como z-score).

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
FVC	0,34 (0,88)	0,03 (1,05)	0,255
FEV₁*	0,26 (1,16)	-0,23 (1,13)	0,094
FEV₁/FVC	-0,27 (0,87)	-0,35 (0,99)	0,727
FEV_{0,75}*	0,12 (1,25)	-0,47 (1,27)	0,071
FEV_{0,75}/FVC	-0,44 (0,84)	-0,55 (0,89)	0,635
FEV_{0,5}*	-0,26 (1,11)	-0,59 (1,02)	0,223
FEF₂₅₋₇₅	-0,39 (1,02)	-0,62 (1,11)	0,423
FEF₇₅;	-0,21 (1,04)	-0,58 (1)	0,164

*Se incluyen las maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, y repetibilidad, pero sin meseta.

Resultados

Tabla 60. Resultados espirométricos basales entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresados como porcentajes respecto el valor teórico o cociente).

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
FVC; % GLI	104,4% (11,88)	100,5% (13,79)	0,252
FEV₁*; % GLI	102,9% (14,76)	96,83% (14,69)	0,106
FEV₁/FVC^a	0,91 (0,05)	0,89 (0,07)	0,271
FEV_{0,75}*; % GLI	101,3% (15,43)	94,31% (15,38)	0,080
FEV_{0,75}/FVC^a	0,85 (0,07)	0,83 (0,09)	0,301
FEV_{0,5}*; % Stanojevic	97,47% (16,42)	89,55% (15,57)	0,042
FEV_{0,5}/FVC^a	0,72 (0,10)	0,71 (0,11)	0,623
FEF₂₅₋₇₅; % GLI	90,80% (25,21)	86,04% (27,50)	0,494
FEF₇₅; % GLI	97,07% (35,44)	84,97% (28,43)	0,122

*Se incluyen las maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, y repetibilidad, pero sin meseta. ^aCociente.

6.5.3. Proceso de inclusión y criterios de calidad de la espirometría post broncodilatador en la segunda visita.

Setenta y nueve preescolares (75,2%), 16 del grupo control (69,6%) y 63 del grupo bronquitis (76,8%) realizan una maniobra espirométrica correcta (inicio rápido, buena curva y repetibilidad con o sin meseta) post broncodilatador en la segunda visita. Tal y cómo se observa en la figura 17, no se vieron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en cuanto a la calidad global de las espirometrías. Un mayor porcentaje de preescolares del grupo control consiguió realizar un final correcto de las espirometrías que los del grupo de asma (tabla 61).

Tabla 61. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para una espirometría de calidad, tras la administración de broncodilatador, en ambos grupos (visita 2).

	Grupo asma del preescolar	Grupo control	p
Inicio rápido	79 (96,3)	22 (95,7)	0,879
PEF definido	78 (95,1)	22 (95,7)	0,916
Curva correcta	68 (82,9)	16 (69,6)	0,157
Fin correcto	63 (76,8)	22 (95,7)	0,042
Repetibilidad	71 (86,6%)	21 (91,3)	0,544

PEF: Pico de flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Al analizar, según el grupo de edad, todos los sujetos del estudio con espirometría correcta, tras la administración del broncodilatador se observa, de manera significativa, un menor porcentaje de espirometrías válidas en los niños de tres años. No existe cambio en la significación al considerar válidas sólo los intentos con meseta, mientras que no hubo diferencias según la edad en el porcentaje de maniobras correctas al comparar el grupo control con el de asma del preescolar (tabla 62).

Resultados

Tabla 62. Espirometrías correctas tras la administración del broncodilatador de todos los preescolares y ambos grupos, según la edad (visita 2).

Edad (años)	Espirometrías válidas		
	Todos	Grupo asma del preescolar	Grupo control
3	3 (42,9)	1 (33,3)	2 (50,0)
4	24 (72,7)	22 (75,9)	2 (50,0)
5	23 (74,2)	15 (71,4)	8 (80,0)
6	24 (85,7)	20 (87,0)	4 (80,0)
7	5 (83,3)	5 (83,3)	
p	0,044	0,132	0,202

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Al analizar separadamente los diferentes ítems de control de calidad de la espirometría observamos que los niños mayores logran un porcentaje mayor de curvas correctas y de finalización correcta con meseta (tabla 63).

Tabla 63. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para realizar una espirometría post broncodilatador de calidad según la edad (visita 2).

	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	p	Total
Inicio rápido	6 (85,7)	33 (100,0)	30 (96,8)	26 (92,9)	6 (100,0)	0,896	101 (96,2)
PEF definido	6 (85,7)	32 (96,9)	29 (93,5)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,463	100 (95,2)
Curva correcta	3 (42,9)	25 (75,8)	25 (80,6)	25 (83,9)	6 (100,0)	0,007	84 (80,0)
Fin correcto	4 (57,1)	25 (75,8)	24 (77,8)	26 (92,9)	6 (100,0)	0,011	85 (81,0)
Repetibilidad	5 (71,4)	29 (87,9)	26 (83,9)	27 (96,4)	5 (83,3)	0,239	92 (87,6)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

En esta ocasión, al analizar el porcentaje de maniobras correctas de todos los preescolares en conjunto no se observaron diferencias según el sexo. Tampoco, hubo diferencias en al comparar ambos grupos por separado y ni al analizar cada ítem de calidad por separado (tablas 64 y 65).

Tabla 64. Espirometrías válidas tras la administración del broncodilatador, según el sexo, en la segunda visita.

Sexo	Espirometrías válidas		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
Masculino	47 (81,0)	42 (84,0)	5 (62,5)
Femenino	32 (68,1)	21 (65,6)	11 (73,3)
p	0,126	0,054	0,591

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Tabla 65. Cumplimiento de los diferentes ítems requeridos para una espirometría de calidad, tras la administración del broncodilatador, según el sexo (visita 2).

	Masculino	Femenino	p
Inicio rápido	55 (94,8)	46 (97,9)	0,418
PEF definido	56 (96,6)	44 (93,6)	0,483
Curva correcta	49 (84,5)	35 (74,5)	0,202
Fin correcto	48 (82,8)	37 (78,7)	0,601
Repetibilidad	54 (93,1)	38 (80,9)	0,058

PEF: Pico de flujo espiratorio. Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

6.5.4. Resultados de la espirometría post broncodilatador en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 2.

En las tablas 66 y 67 se recogen las variables espirométricas, tras la administración del broncodilatador, comparadas entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar. No hubo diferencias en ninguna de las variables espirométricas entre los dos grupos.

Tabla 66. Resultados espirométricos, tras la administración del broncodilatador, entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresadas como z-score).

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
FVC	0,41 (0,96)	0,16 (1,03)	0,341
FEV₁[*]	0,31 (0,94)	0,15 (1,15)	0,592
FEV₁/FVC	0,11 (1,03)	-0,09 (1,11)	0,495
FEV_{0,75}[*]	0,24 (1,07)	-0,01 (1,33)	0,471
FEV_{0,75}/FVC	-0,14 (0,82)	-0,29 (1,01)	0,558
FEV_{0,5}[*]	-0,05 (1,02)	-0,23 (1,07)	0,544
FEF₂₅₋₇₅	0,11 (1,07)	-0,29 (1,09)	0,167

*Se incluyen las maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, y repetibilidad, pero sin meseta.

Tabla 67. Resultados espirométricos, tras la administración del broncodilatador, entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresadas como porcentajes respecto el valor teórico o cociente).

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
FVC; % GLI	106,9%(12,81)	101,9%(13,63)	0,183
FEV₁[*]; % GLI	105,3%(12,19)	101,6%(14,94)	0,376
FEV₁/FVC^a	0,92 (0,05)	0,90 (0,07)	0,494
FEV_{0,75}[*]; % GLI	103,9%(13,86)	99,58% (16,11)	0,333
FEV_{0,75}/FVC^a	0,85 (0,07)	0,83 (0,08)	0,387
FEV_{0,5}[*]; % Stanojevic	98,95%(16,04)	96,45%(18,14)	0,584
FEV_{0,5}/FVC^a	0,71 (0,08)	0,70 (0,09)	0,756
FEF₂₅₋₇₅; % GLI	104,8%(27,28)	94,09% (26,35)	0,151

*Se incluyen las maniobras espirométricas con inicio rápido, buena curva, y repetibilidad, pero sin meseta.

^aCociente.

6.5.5. Resultados de la prueba broncodilatadora con espirometría. Visita 2.

En la segunda visita, no hay diferencias significativas entre ambos grupos en el incremento observado en las variables espirométricas tras la administración del broncodilatador.

Tabla 68. Respuesta tras la administración del broncodilatador entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar (visita 2).

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
Incremento FEV₁%	1,29 (5,21)	3,99 (11,18)	0,155
Incremento FEV_{0,75}%	2,16 (6,01)	5,34 (11,83)	0,121
Incremento FEV_{0,5}%	2,54 (8,03)	6,59 (13,34)	0,109
Incremento FEF₂₅₋₇₅%	13,41 (14,15)	16,62 (24,51)	0,492

Al analizar el número de sujetos con prueba broncodilatadora positiva según los límites establecidos previamente (tabla 69), no se observó ningún control con prueba broncodilatadora positiva. En cambio, entre un 16,4% y 21,7% de niños, según la variable considerada, del grupo asma tuvieron una prueba broncodilatadora positiva.

Tabla 69. Prueba broncodilatadora positiva entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar (visita 2).

	Grupo control	Grupo asma del preescolar
PBD FEV₁	0	10 (16,39)
PBD FEV_{0,75}	0	13 (19,4)
PBD FEV₀	0	15 (21,7)
PBD FEV₂₅₋₇₅	0	11 (18,03)

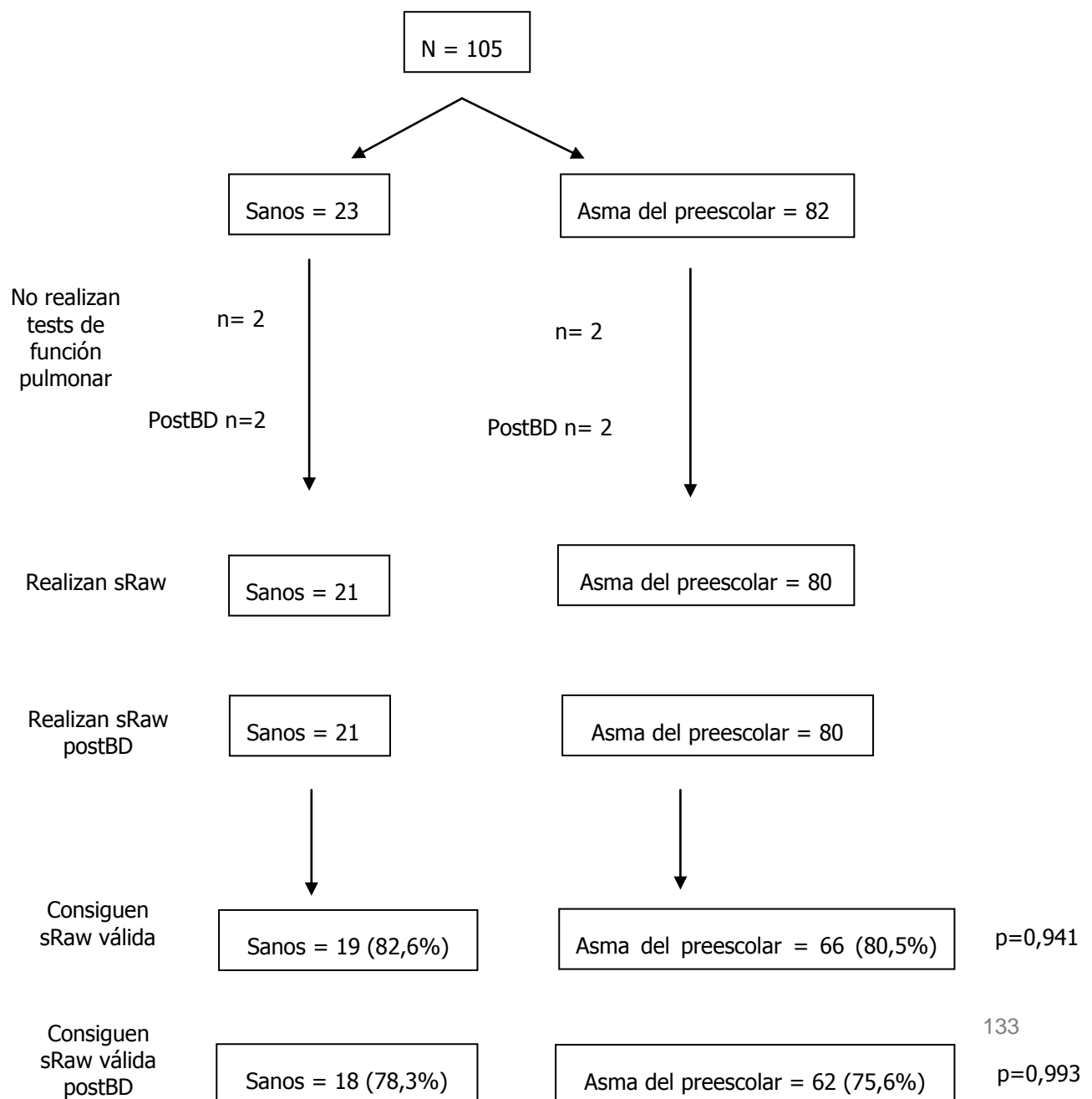
Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

6.6. Estudio de resistencias mediante pletismografía. Visita 2.

6.6.1. Proceso de inclusión y criterios de calidad de la medición de resistencias basal en la segunda visita

De los 105 preescolares que acudieron a la segunda visita, colaboraron para realizar sRaw basal 101 de ellos (96,1%). Consiguieron una maniobra válida 85 de ellos (81%). Al comparar el grupo control con el grupo con asma del preescolar, no detectamos diferencias significativas en el porcentaje de maniobras válidas (figura 18)

Figura 18. Diagrama de inclusión de niños en el estudio y realización de sRaw basal y post broncodilatador en la segunda visita.



Resultados

La tabla 70 recoge la comparación entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal en la segunda visita, sin observarse diferencias entre ambos grupos.

Tabla 70. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad para sRaw basal entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la segunda visita.

	Grupo asma del preescolar	Grupo control	p
FR 30-45 rpm	74 (90,2)	19 (82,6)	0,309
Asas paralelas	80 (97,6)	21 (91,3)	0,166
Asas similares	79 (96,3)	21 (91,3)	0,316
Asas cerradas	78 (95,1)	21 (91,3)	0,486
No distorsiones	75 (91,5)	21 (91,3)	0,981
> 1 maniobra correcta	76 (92,7)	21 (91,3)	0,826

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

No existieron diferencias en cuanto al porcentaje de maniobras válidas según la edad en el conjunto de niños, ni al estudiar ambos grupos por separado (tabla 71). Al estudiar el cumplimiento de los diferentes ítems de calidad según la edad, observamos que los preescolares más pequeños consiguen menos maniobras a la frecuencia respiratoria determinada (tabla 72).

Tabla 71. Grado de validez de las maniobras basales de sRaw, según la edad (visita 2).

Edad (años)	Todos	sRaw correcta Asma del preescolar	Controles
3	4 (57,1)	1 (33,3)	3 (75,0)
4	25 (75,8)	23 (79,3)	2 (50,0)
5	26 (83,9)	17 (81,0)	9 (90,0)
6	25 (89,3)	20 (87,0)	5 (100,0)
7	5 (83,3)	5 (83,3)	
p	0,067	0,181	0,133

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Tabla 72. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw basal en la segunda visita de todos los sujetos, según la edad

	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	p	Total
FR 30-45	4 (57,1)	29 (87,9)	28 (90,3)	26 (92,9)	6 (100,0)	0,034	93 (88,6)
Asas paralelas	5 (71,4)	33 (100,0)	30 (96,8)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,180	101 (96,2)
Asas similares	5 (71,4)	32 (97,0)	30 (96,8)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,106	100 (95,2)
Asas cerradas	5 (71,4)	31 (93,9)	30 (96,8)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,063	99 (94,3)
No distorsiones	5 (71,4)	31 (93,3)	28 (90,3)	27 (96,4)	5 (83,3)	0,421	96 (91,4)
>1 maniobra correcta	5 (71,4)	30 (90,9)	30 (96,8)	26 (92,9)	6 (100,0)	0,213	97 (92,4)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

No hubo diferencias significativas según el sexo, en cuanto al porcentaje de maniobras sRaw basales correctas ni en el conjunto de niños, ni al comparar ambos grupos, ni al analizar cualitativamente cada uno de los requerimientos de calidad (tablas 73 y 74).

Resultados

Tabla 73. Validez de las maniobras sRaw pletismográficas basales correctas según el sexo en la segunda visita.

Sexo	sRaw correcta		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
Masculino	47 (81,0)	41 (82,0)	6 (75)
Femenino	38 (80,9)	25 (78,1)	13 (86,7)
p	0,981	0,666	0,482

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Tabla 74. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de la maniobra de sRaw basal según el sexo.

	Masculino	Femenino	p
FR 30-45	51 (87,9)	42 (89,4)	0,819
Asas paralelas	56 (96,6)	45 (95,7)	0,830
Asas similares	55 (94,8)	45 (95,7)	0,826
Asas cerradas	55 (94,8)	44 (93,6)	0,790
No distorsiones	55 (94,8)	41 (87,2)	0,167
> 1 maniobra correcta	52 (89,7)	45 (95,7)	0,242

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

6.6.2. Resultados de la medición de resistencias (sRaw) basal en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 2.

Si comparamos el estudio de la función pulmonar basal del grupo control *versus* el grupo con asma del preescolar, mediante la medición de la sRaw, se observa que en el grupo con bronquitis de repetición se obtienen valores (Z-score) superiores al grupo control, sin llegar a alcanzar la significación estadística.

Tabla 75. Comparación de la medición de las resistencias (sRaw) basales entre grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresadas en z-score)

	Grupo control Media (DE)	Grupo asma del preescolar Media (DE)	p
sRtot	0,27 (1,18)	0,73 (1,29)	0,153
sReff	0,25 (1,13)	0,75 (1,23)	0,101

6.6.3. Proceso de inclusión y criterios de calidad de la medición de resistencias post broncodilatación en la segunda visita

Ochenta preescolares (76,2%), 18 sanos (78,3%) y 62 del grupo asma del preescolar (75,6%), realizaron de forma correcta la maniobra de medición de resistencias postbroncodilatador, sin diferencias significativas entre ambos grupos globalmente (figura 18). En relación al cumplimiento de los diferentes ítems de calidad, los preescolares del grupo control consiguen menos maniobras a una frecuencia correcta (tabla 76).

Tabla 76. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw, ambos grupos, tras la administración del broncodilatador (visita 2).

	Grupo asma del preescolar	Grupo control	p
FR 30-45 rpm	76 (92,7)	18 (78,3)	0,046
Asas paralelas	80 (97,6)	21 (91,3)	0,166
Asas similares	79 (96,3)	21 (91,3)	0,316
Asas cerradas	76 (92,7)	21 (91,3)	0,826
No distorsiones	74 (90,2)	21 (91,3)	0,878
> 1 maniobra correcta	73 (89,0)	21 (91,3)	0,752

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Hubo diferencias significativas en cuanto a la calidad de la medición de resistencias postbroncodilatador en relación con la edad, al comparar todos los preescolares y también en el grupo control. En la segunda visita, al analizar el cumplimiento de los diferentes ítems de calidad, los preescolares más pequeños consiguieron menos maniobras a la frecuencia respiratoria correcta. Por lo demás, no hubo diferencias en cuanto al porcentaje de maniobras correctas según el sexo, ni tampoco en cuanto al cumplimiento de los ítems individuales del control de calidad (tablas 77 a 79).

Tabla 77. Validez de las maniobras de sRaw según la edad tras la administración del broncodilatador (visita 2).

Edad (años)	Todos	sRaw correcta Asma del preescolar	Controles
3	2 (28,6)	1 (33,3)	1 (25,0)
4	24 (72,7)	21 (72,4)	3 (75,0)
5	24 (77,4)	15 (71,4)	9 (90,0)
6	25 (89,3)	20 (87,0)	5 (100,0)
7	5 (83,3)	5 (83,3)	
p	0,007	0,084	0,007

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Tabla 78. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw tras la administración del broncodilatador, según la edad (visita 2).

	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	p	Total
FR 30-45	2 (28,6)	30 (90,9)	29 (93,5)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,001	94 (89,5)
Asas paralelas	5 (71,4)	33 (100)	30 (96,8)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,180	101(96,2)
Asas similares	5 (71,4)	32 (97,0)	30 (96,8)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,106	100 (95,2)
Asas cerradas	5 (71,4)	31(93,9)	28 (90,3)	27 (96,4)	6 (100,0)	0,114	97 (92,4)
No distorsiones	5 (71,4)	30 (90,9)	29 (93,5)	26 (92,9)	5 (83,3)	0,429	95 (90,5)
>1 maniobra correcta	5 (71,4)	29 (87,9)	28 (90,3)	26 (92,9)	6 (100,0)	0,107	94 (89,5%)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Resultados

Tabla 79. Validez de las maniobras de sRaw, tras la administración del broncodilatador, según el sexo (visita 2).

Sexo	sRaw correcta		
	Todos	Asma del preescolar	Controles
Masculino	48 (82,8)	41 (82,0)	7 (87,5)
Femenino	32 (68,1)	21 (65,6)	11 (73,3)
p	0,079	0,092	0,433

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

Tabla 80. Cumplimiento de los diferentes ítems de calidad de sRaw tras la administración del broncodilatador de todos los sujetos, según el sexo (visita 2).

	Masculino	Femenino	p
FR 30-45	54 (93,1)	40 (85,1)	0,183
Asas paralelas	56 (96,6)	45 (95,7)	0,830
Asas similares	55 (94,8)	45 (95,7)	0,826
Asas cerradas	54 (93,1)	43 (91,5)	0,757
No distorsiones	54 (93,1)	41 (87,2)	0,308
> 1 maniobra correcta	51 (87,9)	43 (91,5)	0,554

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis)

6.6.4. Resultados de la medición de resistencias post broncodilatador en el grupo control y el grupo con asma del preescolar. Visita 2.

Al realizar el estudio post broncodilatador de los valores de sRaw, entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control en la segunda visita, no hubo diferencias en el Z-score obtenido entre ambos grupos (tabla 81).

Tabla 81. Comparación de los resultados sRaw tras la administración del broncodilatador entre el grupo control y el grupo con asma del preescolar en la visita 2 (expresado como z-score).

	Grupo control	Grupo asma del preescolar	p
	Media (DE)	Media (DE)	
sRtot	-0,81 (1,32)	-0,25 (1,32)	0,627
sReff	-0,22 (1,33)	-0,25 (1,32)	0,930

6.6.5. Resultados de la prueba broncodilatadora mediante medición de sRaw. Visita 2.

El porcentaje de disminución de sRtot y sReff tras la administración del broncodilatador fue mayor en el grupo con asma del preescolar (tabla 82). No obstante, dos casos del grupo bronquitis tuvieron una prueba broncodilatadora positiva con sRtot y ninguna con sReff (tabla 83), de acuerdo con los límites previamente establecidos de positividad para la prueba broncodilatadora de una disminución superior a -41,8% para sRtot y una disminución superior a -47,8% para sReff.

Tabla 82. Respuesta tras la administración del broncodilatador entre el grupo con asma del preescolar y el grupo control (visita 2).

	Grupo control	Grupo asma del preescolar	p
	Media (DE)	Media (DE)	
Disminución sRtot %	-9,17 (11,56)	-18,16 (13,14)	0,009
Disminución sReff %	-10,97 (15,39)	-19,94 (14,65)	0,033

Resultados

Tabla 83. Comparación de la positividad de la prueba broncodilatadora valorada mediante sRaw en el grupo control y en el grupo con asma del preescolar (visita 2).

	Grupo control	Grupo asma del preescolar
PBD sRtot	0 (0)	2 (3,5)
PBD sReff	0 (0)	0 (0)

Valores expresados en número de casos y porcentajes (entre paréntesis).

7. DISCUSIÓN

7. Discusión

Este Proyecto de Investigación fue diseñado para determinar la utilidad de la espirometría forzada y la medida de la resistencia específica de la vía aérea, como estudios de la función pulmonar en niños preescolares, con bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar.

Es el primer trabajo en España que estudia la función pulmonar en preescolares de tres a seis años, mediante variables pletismográficas (sRaw) y espirométricas. La medición de sRaw se ha realizado sin el cierre del oclisor (sReff y sRtot), utilizando las recomendaciones y los valores de referencia del grupo *Asthma UK* (48). En el estudio espirométrico se han aplicado los valores de referencia de las ecuaciones de la *Global Lung Function Initiative* (GLI) (y All Ages para FEV_{0,5}), que son útiles en nuestra población (42) (43).

7.1 La espirometría forzada en la edad preescolar

En esta Tesis Doctoral hemos comprobado que ambos métodos son factibles en el grupo de los preescolares. Concretamente, al realizar el estudio de función pulmonar mediante la espirometría forzada basal, el 68,6% de los niños preescolares la realizan correctamente en la primera visita, con los requerimientos de calidad (inicio rápido, curva correcta y repetibilidad), mejorando en la segunda visita hasta alcanzar el 86,7%. Estos resultados son similares o incluso superiores a otras publicaciones nacionales e internacionales (28) (30) (33) (34) (59). También hemos observado, que a más edad del niño, obtenemos una mejor colaboración al realizar las maniobras, consiguiendo mayor porcentaje de curvas correctas, más maniobras repetibles y con un fin correcto. En cuanto a la calidad de las maniobras espirométricas, no observamos diferencias significativas entre los preescolares en razón al sexo.

Además de ser una exploración funcional respiratoria factible a partir de los tres años de edad, aportamos que la espirometría forzada discrimina los preescolares con asma del preescolar o sibilancias recurrentes de los preescolares sanos, según los valores basales de función pulmonar. Los niños con asma del preescolar tienen valores espirométricos menores que el grupo control en el estudio de la función pulmonar basal en la primera visita, en todas las variables espirométricas, menos en la FVC. En concordancia con la bibliografía revisada, los valores espirométricos obtenidos no dependen del sexo de los preescolares (38).

Al estudiar el efecto de la edad en el resultado de las variables espirométricas en el grupo de asma del preescolar, no hemos observado tampoco diferencias significativas, mientras que los preescolares más pequeños tienen valores significativamente disminuidos respecto a los de mayor edad de ese grupo, para las variables FVC, FEV₁, FEV_{0,75}, resultado que podría explicarse por la mayor dificultad a esta edad de conseguir más intentos con una curva correcta, fin correcto y maniobras repetibles entre ellas.

A pesar que durante los últimos años han aumentado las publicaciones sobre la función pulmonar basal en preescolares, medida mediante espirometría forzada, el papel de cada una de las variables espirométricas todavía resulta controvertido. Las recomendaciones de la ATS/ERS (24) (37) sugieren que el FEV₁ no es la variable más útil en este grupo de edad, dada la dificultad de los preescolares más pequeños para conseguir maniobras con un fin correcto y un tiempo espiratorio forzado suficiente que permita su cálculo. Los resultados de esta Tesis Doctoral muestran que, con profesionales entrenados, utilizando espirómetros adaptados con juegos de animación y con el suficiente tiempo para motivar, entrenar y familiarizar a cada niño con la técnica exigida, se consigue diferenciar los preescolares sanos de los afectados de asma, en todas las variables espirométricas (FEV₁, FEV_{0,75} y FEV_{0,5}), salvo en la FVC.

Además, al estudiar las diferentes características clínicas y los marcadores de gravedad del grupo asma, se detectan diferencias significativas mediante las variables espirométricas FEV₁, FEV_{0,5}, FEV_{0,5}, FEF₂₅₋₇₅, FEV₁/FVC y FEV_{0,75}/FVC.

Son pocos los investigadores que utilizan la variable FEV_{0,75}, tal vez porque no se disponía de valores de normalidad validados para esta edad (42) (43), hasta la publicación de los valores de referencia del grupo *GLI*. Esto explicaría la tendencia al uso de la variable FEV_{0,5} en los menores de seis años, como sugirió Neve (30) al intentar establecer los criterios de calidad de la espirometría forzada adaptados a los preescolares. Incluso, posteriormente, Viložni (60) planteó el uso de la variable FEV_{0,5} como mejor índice para estudiar el asma inducido por el ejercicio en los preescolares.

Pesant (33) en 2007, ya sugería que la mayoría de niños sanos de 3-5 años de edad pueden realizar maniobras espiratorias forzadas válidas e intenta utilizar variables espirométricas adicionales como el FEV_{0,75} y el FEV_{0,5}, ya que en esta edad pueden realizar la espiración pulmonar completa en menos de un segundo.

Piccioni (61) en el mismo año, también afirma que la espirometría forzada es un método de estudio de la función pulmonar factible en preescolares y destaca el importante papel de $FEV_{0,75}$ en este grupo de edad.

A la luz de nuestras observaciones, y de acuerdo con los resultados del estudio de Stanojevic *All Age Equations* (42) (43), creemos que el $FEV_{0,75}$ y su ratio $FEV_{0,75}/FVC$ son las variables espirométricas que discriminan adecuadamente la función pulmonar basal del grupo control respecto del grupo con bronquitis de repetición/asma y, por lo tanto, son útiles en esta edad. Además, nuestros resultados sugieren que el FEV_1 también podría ser útil, a pesar de las limitaciones de conseguir maniobras correctas.

Los valores basales del $FEV_{0,5}$ de nuestro estudio también discriminan correctamente ambos grupos en la primera visita, aunque conceptualmente no parece la mejor variable, debido a la diferencia entre los cambios postnatales del volumen pulmonar respecto al calibre de las vías aéreas: a mayor edad del niño a igual $FEV_{0,5}$, mayor volumen intrapulmonar, es decir, menor porcentaje de la FVC espirada (32). Nuestros resultados concuerdan con los del grupo de Lille (34), que recientemente ha publicado un estudio en el cual, al evaluar la utilidad de diferentes variables dependientes del FEV_t/FVC , son el $FEV_{0,5}/FVC$ y el $FEV_{0,75}/FVC$ las que significativamente están disminuidas en los preescolares con asma.

En los resultados de las variables espirométricas en la segunda visita, observamos que se mantiene la tendencia de los resultados de la primera visita, pero sin ser significativos. Este hecho podría explicarse en parte por el menor número de sujetos del grupo control que acudió a la segunda visita, pero quizás también por una evolución favorable de los sujetos en la segunda visita, bien espontáneamente o bien por el tratamiento realizado.

Hemos comprobado, en el Laboratorio de Función Pulmonar, que el hecho de trabajar con niños en edades preescolares añade una dificultad real al estudio realizado. Gracias al uso de diferentes juegos de animación del *software* del espirómetro, junto con sencillas explicaciones de las maniobras inspiratorias y espiratorias a realizar, permite conseguir maniobras válidas a partir de la edad de los tres años de edad. No resulta menos importante el crear un ambiente de confianza con nuestros pequeños, para incentivarlos y motivarlos, así como recompensarlos positivamente cuando la maniobra resulta correcta. En conclusión, confirmamos que debe ser personal entrenado y familiarizado en el campo del estudio de la función pulmonar mediante espirometría forzada en la edad pediátrica.

7.2 Estudio de la respuesta broncodilatadora mediante espirometría.

La evaluación de la respuesta broncodilatadora es importante para poder realizar el diagnóstico de asma, ya que en los adultos y niños mayores cuantifica el grado de obstrucción reversible de la vía aérea, pero su utilidad en el grupo de los preescolares todavía no está bien establecida (36) (47) (62). Las recomendaciones de la *NICE Guideline* (63) recomienda el uso de la espirometría y el estudio de la respuesta broncodilatadora en los adultos y niños mayores de cinco años con FEV₁/FVC basal inferior al 70%.

Existe poca evidencia que defina el valor de la prueba broncodilatadora en el grupo de los preescolares para determinar los puntos de corte para diferenciar, en nuestro caso, preescolares sanos de asma del preescolar. Ello es debido a la variabilidad asociada a la repetición de las maniobras del test y a la superposición entre las medidas de la respuesta broncodilatadora en esta edad (57). Según la última revisión de Raywood (64) en la Cochrane, no se deberían de aplicar los mismos puntos de corte que en los niños mayores y en adultos. Además, el uso del FEV₁ no refleja la variación del tamaño pulmonar durante el crecimiento.

Nuestros resultados concuerdan con otros investigadores, en el sentido de que el estudio de la respuesta broncodilatadora con espirometría forzada se puede realizar en el grupo de los preescolares (64) y que es posible diferenciar los preescolares sanos de los asmáticos mediante FEV₁, FEV_{0,75} y FEV_{0,5} (47) (65) (66). Además, nuestros hallazgos también confirman que el estudio de la respuesta broncodilatadora mediante la espirometría forzada es un test muy específico, ya que ninguno de los controles (sujetos sanos) en ninguna de las visitas realizada es positivo (67).

Desafortunadamente hay muy pocos trabajos como el nuestro que comparen directamente diferentes técnicas en el estudio de la respuesta broncodilatadora en el grupo de niños preescolares. Hasta el momento, no hay consenso para afirmar qué técnica de función pulmonar es la mejor para medir la respuesta broncodilatadora en los preescolares con sibilancias (65) (68) (69). Por lo tanto, se propone que son necesarios más estudios en niños con asma del preescolar para evaluar la utilidad de los test broncodinámicos y poder predecir la respuesta a un tratamiento de base (64).

En este sentido, nuestro trabajo aporta datos que refuerzan la posible utilidad de la prueba broncodilatadora en los preescolares con asma. Hubo una relación en los preescolares con asma y prueba broncodilatadora positiva con algunos parámetros indicativos de una mayor gravedad del asma, como la presencia de síntomas en el momento de realizar la prueba y la existencia de un mal control del asma valorado mediante el cuestionario CAN.

7.3 Las variables pletismográficas

Tal y cómo se ha comentado anteriormente, nuestro estudio demuestra que la medición de sRaw es un procedimiento factible en los preescolares de tres a seis años. Al realizar el estudio de función pulmonar basal en los preescolares mediante sRaw, el 81% realiza la técnica correctamente tanto en la primera como en la segunda visita. Es decir, es una técnica de función pulmonar factible en el grupo de edad de los preescolares. Sin embargo, de manera similar a la espirometría forzada, sí que observamos que los más mayores consiguen más maniobras correctas y con mejores ítems de calidad. No existen diferencias en la calidad de las maniobras respecto al sexo en ninguna de las variables de sRaw estudiadas.

Según nuestros resultados, y contrariamente a la hipótesis conceptual de nuestro trabajo, hemos demostrado que la espirometría forzada es un método más sensible que la sRaw en el estudio de la función pulmonar en los preescolares con asma. Los niños con asma del preescolar tienen unos valores espirométricos disminuidos significativamente respecto los controles, tanto en el estudio basal como tras la administración del broncodilatador, mientras que mediante la técnica del sRaw se observa que los preescolares con asma tienen valores de sReff y sRtot aumentados respecto el grupo control, pero, sólo es en una maniobra y con la variable sReff donde esta diferencia es significativa. Por lo tanto, el estudio de la función pulmonar mediante sRaw en el grupo de asma del preescolar resulta menos sensible que la espirometría forzada.

Así pues, el papel en la práctica clínica diaria de las variables pletismográficas, sin cierre del ocluser, en el estudio de la función pulmonar del asma del preescolar genera todavía controversia. De hecho, existen diferentes trabajos con resultados a favor (21) (50) (52) (54) (56) (70) y otros más desfavorables (71) (72), sobre si sRaw proporciona una buena discriminación entre niños con asma del preescolar y sanos. Concretamente, desde principios del año 2000, el grupo de Manchester sostiene que la sRaw puede ser medida en niños pequeños discriminando correctamente los niños con episodios de sibilancias de los

sanos. Lowe (21) en el año 2002 y posteriormente en el año 2004 (53) (70), publica diferentes estudios basados en el uso de la sRaw mediante la maniobra simplificada en preescolares de tres años de edad. Nuestros resultados confirman que la sRaw es una maniobra factible en este grupo de edad, ya que el 81% de nuestros preescolares consiguen realizar correctamente esta maniobra en la primera visita, siendo del 61,5% en el grupo de tres años de edad, similar al 64% que obtienen ellos en su serie. Sin embargo, no podemos apoyar con nuestros resultados la teoría que la sRaw sería una buena técnica para discriminar los niños con asma del preescolar de los sanos. En cambio, sí que observamos que los casos más graves de asma del preescolar tienen valores de sRaw significativamente peores respecto a los menos graves (70).

Existen pocos datos sobre la evolución longitudinal de la función pulmonar durante los primeros años de la vida, en parte debido a la dificultad de realizar mediciones de la función pulmonar en esta edad. En este sentido, el grupo de Manchester en 2014, dirigido por Custovic (73), publicó un estudio que investiga los factores asociados con los cambios longitudinales de sRaw durante la infancia, realizando un seguimiento desde los tres hasta los 11 años de edad, con medidas repetidas de sRaw mediante la maniobra simplificada. Clasifican a los sujetos según los fenotipos de sibilantes transitorios, persistentes e inicio tardío que obtienen valores significativamente aumentados respecto los que nunca han sufrido episodios de sibilancias. Sus resultados revelan que los niños tienen significativamente mayor sRaw que las niñas incluso en el grupo que no sufren episodios. También encuentran una relación positiva entre los valores de sRaw y mayor sensibilización atópica. Es decir, plantean que sRaw no es independiente de la edad ni del sexo, ya que aumenta durante la época prepuberal y predicen un aumento de la sRaw en el tiempo, sobre todo en los niños con clínica persistente. Los niños con fenotipo persistente y multisensibilización tienen el mayor riesgo de afectación de la función pulmonar durante la edad juvenil mediante el estudio pletismográfico con sRaw.

Según nuestros resultados, y a pesar de no poder discriminar significativamente los preescolares con asma respecto los sanos con el estudio de sRaw, de acuerdo con el estudio de Custovic, dentro del grupo de preescolares con asma los que presentan una clínica más grave tienen valores de sRaw significativamente aumentados, tanto según la clasificación pediátrica del asma de 1998 cómo con la clasificación del asma de la GEMA. En cuanto a la edad de los preescolares, en ambos grupos, los mayores obtienen valores significativamente aumentados respecto los más pequeños, hecho que se podría

relacionarse con la idea que plantearía el grupo de Manchester que los valores de sRaw no serían independientes de la edad. Por otra parte, no encontramos diferencias en los valores basales de sRaw respecto el sexo, ni tampoco asociación entre sensibilización alérgica o IPA (de Castro (15) o de Guilbert (16)) positivo y aumento de los valores de sRaw.

7.4 Estudio de la respuesta broncodilatadora mediante sRaw

Según la revisión de la Cochrane de Raywood en el año 2016 (64), el estudio de la respuesta broncodilatadora en los preescolares puede ser estudiada mediante las variables pletismográficas, como la sRaw. Aunque, como ya se ha comentado anteriormente, estas técnicas requieren de Laboratorios de Función Pulmonar avanzados, con técnicos expertos en la realización y la interpretación de los resultados. Según los resultados de esta Tesis Doctoral, la prueba broncodilatadora mediante la medición de resistencias no permite diferenciar los niños sanos de los niños con asma del preescolar. Por lo tanto, parece ser un test muy poco sensible para diagnosticar preescolares con asma.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El estudio de la función pulmonar, en el grupo de niños y niñas de tres a seis años de edad, es factible mediante la espirometría forzada y la medición de las resistencias de la vía aérea mediante pletismografía corporal sin oclusión de la vía aérea.
2. Los niños preescolares son capaces de realizar correctamente las maniobras espirométricas forzadas, permitiendo el uso de FEV_1 , $FEV_{0,75}$ y $FEV_{0,5}$ para el estudio de la función pulmonar.
3. Los preescolares de mayor edad consiguen maniobras espirométricas con más porcentaje de curvas correctas, más maniobras repetibles y con un fin correcto.
4. Los niños con asma del preescolar tienen valores espirométricos disminuidos tanto basales como post-broncodilatación.
5. El estudio de la función pulmonar basal en el asma del preescolar a través de las variables espirométricas, es más sensible que la medición de las resistencias de las vías aéreas por pletismografía.
6. El estudio de la respuesta broncodilatadora mediante las variables espirométricas, es más sensible y específico para diferenciar los preescolares sanos de los preescolares con asma, que la medición de las resistencias
7. La gravedad del asma del preescolar se asocia con aumento de las sR_{tot} y sR_{eff} .
8. Existe una relación entre la edad de los preescolares y los valores de sR_{aw} , para sR_{tot} y sR_{eff} , de forma que en los más mayores se obtienen valores más elevados.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

9.1 ANEXO I CUESTIONARIO CAN: (58)

1. Durante las últimas 4 semanas, cuántas veces ha tosido el niño durante el día, sin estar resfriado?

- Más de 1 vez al día.
- 1 vez al día
- 3-6 veces por semana
- 1-2 veces a la semana
- Nunca

2. Durante las últimas 4 semanas, cuántas veces ha tosido el niño durante la noche, sin estar resfriado?

- Más de 1 vez a la noche.
- 1 vez a la noche
- 3-6 veces por semana
- 1-2 veces a la semana
- Nunca

3. Durante las últimas 4 semanas, cuántas veces ha tenido el niño pitos durante el día?

- Más de 1 vez al día.
- 1 vez al día
- 3-6 veces por semana
- 1-2 veces a la semana
- Nunca

4. Durante las últimas 4 semanas, cuántas veces ha tenido el niño pitos durante la noche?

- Más de 1 vez a la noche
- 1 vez a la noche
- 3-6 veces por semana
- 1-2 veces a la semana
- Nunca

5. Durante las últimas 4 semanas, cuántas veces le ha costado respirar al niño durante el día?

- Más de 1 vez al día
- 1 vez al día
- 3-6 veces por semana
- 1-2 veces a la semana
- Nunca

6. Durante las últimas 4 semanas, cuántas veces le ha costado respirar al niño durante la noche?

- Más de 1 vez a la noche
- 1 vez a la noche
- 3-6 veces por semana
- 1-2 veces a la semana
- Nunca

7. Cuando el niño hace ejercicio (corre, juega), o ríe a carcajadas, tose o tiene pitos?

- Siempre
- Casi siempre
- Alguna vez
- Casi nunca
- Nunca

8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha acudido a Urgencias por el asma del niño?

- Más de 3 veces
- 3 veces
- 2 veces
- 1 vez
- Nunca

9. Durante las últimas 4 semanas, cuántas veces el niño ha precisado ingresar en el hospital por el asma?

- Más de 3 veces
- 3 veces
- 2 veces
- 1 vez
- Nunca

9.2 ANEXO II

Tabla 84. Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de 3 años (26).

Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate	Clasificación de la gravedad con tto según GEMA
1	Sin medicación de control		INTERMITENTE
2	GCI dosis baja o ARLT		LEVE
3	GCI a dosis medias o GCI a dosis baja + ABAAL o GCI a dosis baja + ARLT		MODERADO
4	GCI a dosis medias + ABAAL o GCI a dosis medias + ARLT	Broncodilata- dores de acción rápida a demanda	
5	GCI a dosis altas + ABAAL, si no control añadir: ARLT; teofilina		GRAVE
6	Corticoides orales Omalizumab		

GCI: Corticoides inhalados; ARLT: Antileucotrieno. ABAAL: Agonista β_2 larga duración

Considerando las dosis de glucocorticoides inhalados según los microgramos administrados al día en dosis bajas $\leq 200 \mu\text{g}/\text{día}$ de budesonida inhalada y dosis altas $> 400 \mu\text{g}/\text{día}$.

Se recomienda el empleo de los glucocorticoides inhalados (GCI) como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad.

Los agonistas β_2 - adrenérgicos de acción larga son un tratamiento que se debe considerar en niños si se asocian a un glucocorticoide inhalado.

Los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga nunca deben administrarse como monoterapia.

Los niños con asma persistente moderada deben iniciar el tratamiento con dosis medias de glucocorticoides inhalados hasta lograr el control y luego reducirlas. Como alternativa, se puede iniciar el tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis bajas más un antileucotrieno en menores de 4 años, o un agonista β_2 -adrenérgico de acción larga en mayores de 4 años.

9.3 ANEXO III

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio:

Estudio de la función pulmonar en preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar

Código:

A rellenar sólo por el padre, madre, tutor o tutora del niño o niña, que otorga dicho consentimiento (de su puño y letra):

Yo (nombre y apellidos):

Padre, madre, tutor o tutora del niño(a):

.....

Nombres y Apellidos

- He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado
- He recibido suficiente información acerca del estudio y sus objetivos.
- Entiendo que en todo momento los investigadores se comprometen a mantener la confidencialidad de los datos de mi hijo(a) facilitados para este estudio
- Comprendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Comprendo que puedo negarme a participar en este estudio sin tener que dar ningún tipo de explicación
- Presto libremente mi conformidad para la participación de mi hijo(a) en el estudio.

9.4 ANEXO IV

HOJA INFORMATIVA PARA LOS PADRES

Título del Proyecto: Estudio de la función pulmonar en preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar.

Investigador principal: Dra. Marta Mumany Español.

Servicio: Unitat de Pneumologia pediàtrica i Fibrosi Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Le invitamos a participar su en este proyecto de investigación. Antes de decidir si quieren participar en el mismo, es importante entender porqué se realiza este estudio y lo que implica. Por favor, tómense su tiempo para leer este escrito. No duden en preguntarnos cualquier duda que les pueda surgir o bien desean más información. Al final de la misma encontraran nuestros datos de contacto.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

La Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Materno Infantil de la Vall d'Hebron está realizando un estudio para determinar la utilidad de la espirometría forzada y la medición de la resistencia específica de la vía aérea en los preescolares de 3 a 6 años de edad con bronquitis recurrentes.

El objetivo del estudio es estudiar la utilidad de estas pruebas para valorar la capacidad respiratoria de los niños pequeños y su relación con las bronquitis que presentan. Estas pruebas se realizan habitualmente en los niños más mayores que tienen bronquitis frecuentes o asma y gracias a la disponibilidad de aparatos más precisos, podemos ahora realizarlas también en los niños más pequeños, por lo que queremos saber cuánto nos pueden ayudar a mejorar el cuidado y tratamiento de su enfermedad.

¿Por qué hemos sido seleccionados?

Hemos escogido a su hijo/a para poder formar parte del estudio porque forma parte de los pacientes controlados en la Unidad de Pneumologia pediàtrica de la Vall d'Hebron. Un total de 70 niños con bronquitis de repetición participaran en este estudio para poder estudiar mejor la función pulmonar en este grupo de edad.

¿Debe mi hijo/a participar en el estudio?

Ustedes pueden decidir si colaborar en el estudio o no. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada. Si deciden participar, les pediremos que firmen la hoja de consentimiento informado.

¿Qué pasará si mi hijo/a participa en el proyecto?

Si decide participar, las técnicas que realizaremos a su hijo/a no son molestas e incluyen 2 pruebas en las que únicamente tienen que soplar o respirar con normalidad a través de un aparato. Las pruebas las repetiremos 15 minutos después de administrarles salbutamol inhalado (el medicamento que toman habitualmente cuando tienen una bronquitis), 4 pulsaciones con una cámara espaciadora. El motivo es comprobar si con este medicamento presentan o no una mejoría de su función pulmonar, como a todos los niños que se estudian por primera vez. La realización de 2 pruebas para el estudio de la función pulmonar, en vez de una, puede suponer estar unos minutos más en el laboratorio de función pulmonar.

¿Qué beneficios podemos conseguir colaborando en el estudio?

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevos sistemas para diagnosticar la enfermedad y la existencia de aparatos más precisos permite ahora realizarlas también en los niños más pequeños, hecho que podría en un futuro facilitar su diagnóstico en otros pacientes que la sufran ya que estas pruebas se realizan habitualmente en los niños más mayores que tienen bronquitis o asma.

¿Será nuestra participación confidencial?

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre de su hijo/a, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los objetivos del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la Unidad de Neumología pediátrica y Fibrosis Quística. HU Vall d'Hebron, o por una institución designada por ella.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y tiene derecho a su rectificación o cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

¿Qué pasará con los resultados del estudio?

Los resultados de este estudio serán publicados en revistas científicas o presentados en congresos científicos, en los que no figurarán bajo ninguna circunstancia datos identificativos de los pacientes. También se le comunica al participante que los datos codificados y los resultados del estudio podrían estar a disposición de otros investigadores o comunidades científicas si estas los requiriesen.

Los participantes en el estudio podrán retirarse del estudio en cualquier momento si así lo desearan.

Este proyecto de investigación cumple las normas de la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Vall d'Hebron.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el/la Dra. Mumany del Servicio de Neumología Pediátrica del HU Vall d'Hebron Tel. 934893171.

MUCHAS GRACIAS POR LEER ESTE ESCRITO. SE LES FACILITARÁ UNA COPIA DEL MISMO Y DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

9.5 ANEXO V

Certificado de seguro



Zurich Insurance PLC Sucursal en España.

1. Que la **FUNDACIÓN INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL VALL D'HEBRÓN**, domiciliada en Pº Vall d'Hebrón, 119-129, 08035 Barcelona (riesgo aceptado en proceso de emisión por la Compañía) con el fin de cubrir la Responsabilidad Civil derivada de la realización de Ensayos Clínicos. Esta cobertura es válida para el producto y estudio siguiente:

Ensayo: "Utilidad de la espirometría forzada y la determinación de la resistencia específica de la vía aérea en niños preescolares de 3 a 6 años de edad con bronquitis sibilantes recurrentes"

Tomador: **FUNDACIÓN INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL VALL D'HEBRÓN**

Fecha inicio: 01.05.2012

Fecha final: 01.11.2012

Nº Pacientes: 39

Fase: NO HAY

Investigadora principal: Dra. Marta Mumany Español

Promotor del ensayo: Dr. Antonio Moreno Galdó

Que va a realizarse en el siguiente hospital:

Hospital Universitari Vall'Hebrón
Hospital Donostia - Dr Eduardo González Pérez-Yarza

2. La póliza mencionada cubre, en los límites y condiciones pactados y de acuerdo con el Real Decreto Ley de 6 de Febrero de 2004 nº 223/2004 al promotor, investigador y colaboradores, así como al centro hospitalario donde se realice el ensayo.
3. Que los límites de garantía establecidos son:
EUROS 300.000,00 (trescientos mil) por paciente sometido a ensayo, límite de **EUROS 3.000.000,00** (tres millones) por ensayo y año.
4. Que el período de validez de este seguro vence el día 01.11.2012
5. Coste del seguro: Prima Neta: 1.165,90 euros.
Prima Total: 1.237,60 euros.

Y para que conste en donde convenga se expide el presente certificado en Barcelona, a 13 de Marzo 2012.

Zurich Insurance PLC Sucursal en
España
Global Corporate

Diagonal, 431 bis
08036 Barcelona

Fax 93 414 12 60

www.zurichspain.com

ZURICH INSURANCE PLC
SUCURSAL EN ESPAÑA

Zurich Insurance PLC Sucursal en España. Inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona, tomo 41342, folio 164, hoja B390669, inscripción 1ª con dirección y domicilio social en Via Augusta 200, 08021 Barcelona, NIF W0072130H.

41/12

9.6 ANEXO VI



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 41 87
Fax 93 489 41 02

Dra. Marta Mumany Español
Unitat de Pneumologia pediàtrica i Fibrosi Quística

Benvolguda amiga,

En relació al vostre projecte "Utilidad de la espirometria forzada y la determinación de la resistencia específica de la vía aérea en niños preescolares de 3 a 6 años de edad con bronquitis sibilantes recurrentes", el número de registre del qual és PR(AMI)39/2010, em plau notificar-li que el Comitè Ètic d'Investigació Clínica, reunit el dia 26 de març, l'ha aprovat.

Estic a la vostra disposició per a qualsevol consulta.



Dr. Ll. Armadans

Secretari

Barcelona, 06 d'abril de 2010

9.7 ANEXO VII



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL ÁREA SANITARIA DE GIPUZKOA

D. JOSÉ IGNACIO EMPARANZA KNÖRR, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA

Que este Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha recibido el Estudio titulado:

“Proyecto VALDO: “Utilidad de la espirometría forzada y la determinación de la resistencia específica de la vía aérea en niños preescolares de 3 a 6 años de edad con bronquitis sibilantes recurrentes”

Una vez evaluado este Comité decide dar su aprobación a la realización de dicho estudio, según consta en acta nº 8/10

Lo que firmo en San Sebastián, a 22 de Septiembre 2010

Fdo.: José Ignacio Emparanza

Presidente del CEIC del
Hospital Donostia

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42:723–8.
2. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46:1–17.
3. Martinez FD. Asthma and wheezing in the first six years of life. *J Med.* 1995; 332(3).
4. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32:1096–110.
5. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy.* 2010; 40:1130–41.
6. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *Br Med J.* 1969; 4:321–5.
7. Bush A. Asthma--time for a change of name? *Arch Dis Child.* 1998; 78:395.
8. Schultz A, Brand PLP. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12:160–4.
9. Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: Changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014; 43:1172–7.
10. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:519-26.
11. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J.* 2008; 31:974–81.
12. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax.* 2008; 63:974–80.
13. Smith JA, Drake R, Simpson A, Woodcock A, Pickles A, Custovic A. Dimensions of respiratory symptoms in preschool children: Population-based birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1358–63.
14. Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: Multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1200–6.
15. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1403–6.
16. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:1282–7.

Bibliografía

17. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol.* 2008; 36:280–90.
18. Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 164:2200–5.
19. Rosenfeld M, Allen J, Arets BHGM, Aurora P, Beydon N, Calogero C, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10:S1–11.
20. Dinwiddie R. Lung function testing in pre-school children. *Allergol Immunopathol.* 2010; 38:213–6.
21. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet.* 2002; 359:1904–8.
22. Stocks PJ. Study with the experts Interactive Course on Assessment & Interpretation of Lung Function in the first years of life. ERS; 2007.
23. Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, Kusel MMH, Patterson H, Fukushima T, et al. Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax.* 2007; 62:814–9.
24. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, 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.
25. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJ. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 25:1–17.
26. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán, 2009.
27. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán, 2015.
28. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJK. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax.* 2002;57:1021–7.
29. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169:1152–9.
30. Nève V, Edmé JL, Devos P, Deschildre A, Thumerelle C, Santos C, et al. Spirometry in 3-5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:735–43.
31. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and “asthmatic” preschool children. *Chest.* 2005; 128:1146–55.
32. Lum S, Stocks J. Forced expiratory manoeuvres. *Eur Respir Monogr.* 2010; 45–65.
33. Pesant C, Sanfschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42:263–71.

34. Nève V, Hulo S, Edmé J-L, Boileau S, Baquet G, Pouessel G, et al. Utility of measuring FEV_{0.75} /FVC ratio in preschoolers with uncontrolled wheezing disorder. *Eur Respir J*. 2016; 48:420-7.
35. Joseph-Bowen J, de Klerk NH, Firth MJ, Kendall GE, Holt PG, Sly PD. Lung function, bronchial responsiveness, and asthma in a community cohort of 6-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:850-4.
36. Raywood E, Lum S, Aurora P, Pike K. The bronchodilator response in preschool children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51:1242-1250.
37. Stanojevic S, Wade a, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J*. 2010; 36:12-9.
38. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:619-23.
39. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:547-52.
40. Casan P, Roca J SJ. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. *Bull Europ Physiopath Resp*. 1983; 567-9.
41. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Forced spirometry in healthy preschool children. *An Pediatr*. 2009; 70:3-11.
42. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: A new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:253-60.
43. Quanjer PH, Cole TJ, Hall GL, Culver BH. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012; 40: 1324-1343.
44. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, Mckenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005; 60:13-6.
45. Galant SP, Mophew T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children. *J Pediatr*. 2007; 151:457-62
46. Bussamra MH, Cukier A, Stelmach R. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma. *Chest*. 2005; 127:530-5.
47. Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch Dis Child*. 2013; 98:112-7.
48. Kirkby J, Stanojevic S, Welsh L, Lum S, Badier M, Beardsmore C, et al. Reference equations for specific airway resistance in children: the Asthma UK initiative. *Eur Respir J*. 2010; 36:622-9.
49. Dab I, Alexander F. A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res*. 1976; 10:998-9.

Bibliografía

50. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest*. 2005; 128:355–62.
51. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* . 2005; 171:249–56.
52. Skoner DP. Outcome measures in childhood asthma. *Pediatrics*. 2002; 109:393-8.
53. Lowe L. Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child*. 2004; 89:540–3.
54. Nielsen KG. Plethysmographic specific airway resistance. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7 (Suppl 1):S17-9.
55. Nielsen KG, Pressler T, Klug B, Koch C, Bisgaard H. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:1209–16.
56. Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 25:322–31.
57. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:554–9.
58. Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44:54–63.
59. Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35:200–7.
60. Viložni D, Bentur L, Efrati O, Barak A, Szeinberg A, Shoseyov D, et al. Exercise challenge test in 3- to 6-year-old asthmatic children. *Chest*. 2007; 132:497–503.
61. Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2007; 8:14.
62. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. 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.
63. National Clinical Guideline Center (NICE). *Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people*. England, 2015.
64. Raywood E, Lum S, Aurora P, Pike K. The bronchodilator response in preschool children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51:1242–50.
65. Shin YH, Jang SJ, Yoon JW, Jee HM, Choi SH, Yum HY, et al. Oscillometric and spirometric bronchodilator response in preschool children with and without asthma. *Can Respir J*. 2012; 19:273–7.
66. Burity EF, Alberto C, Pereira DC, Jones MH, Sayão LB, Andrade AD, et al. Bronchodilator response cut-off points and FEV_{0.75} reference values for spirometry in preschoolers. 2016; 42:326–32.

67. Linares Passerini M, Meyer Peirano R, Contreras Estay I, Delgado Becerra I, Castro-Rodriguez JA. Utility of bronchodilator response for asthma diagnosis in Latino preschoolers. *Allergol Immunopathol.* 2014; 42:553–9.
68. Komarow HD, Skinner J, Young M, Gaskins D, Nelson C, Gergen PJ, et al. A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47:18–26.
69. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19:763–8.
70. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:231–7.
71. Harrison J, Gibson A-M, Johnson K, Singh G, Skoric B, Ranganathan S. Lung function in preschool children with a history of wheezing measured by forced oscillation and plethysmographic specific airway resistance. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45:1049–56.
72. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Bush A, Stocks J, Aurora P. Repeatability and bronchodilator reversibility of lung function in young children. *Eur Respir J.* 2013; 42:116–24.
73. Belgrave DCM, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189:1101–9.



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva y
Salud Pública

Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

Tesis doctoral

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PREESCOLARES CON
BRONQUITIS SIBILANTES RECURRENTE O ASMA DEL
PREESCOLAR**

Autor:

Marta Mumany Español

Dirección:

Prof. Dr. Eduardo G. Pérez-Yarza

Prof. Dr. Antonio Moreno Galdó

Barcelona 2017

