

Trayectorias de función pulmonar en asma persistente: del preescolar al escolar

ALBERTO VIDAL G.^{1,3,4}, RAMIRO GONZÁLEZ V.^{1,5}, SELIM ABARA E.^{1,4}, MÓNICA SAAVEDRA B.^{1,6}, OSCAR FIELBAUM C.^{1,3}, MARÍA ANGÉLICA PALOMINO M.^{1,5}, ALEJANDRA MÉNDEZ Y.^{2,3}

Lung function trajectories in persistent asthma: from preschool to schoolchildren

Introduction: Patterns of early decline in lung function have been reported in pediatric asthma. Our objective was to identify pulmonary function trajectories in spirometry, from preschool age to school age. **Materials:** Prospective study conducted between 2016 and 2021. Patients with persistent asthma who underwent impulse oscillometry (IOS)-spirometry at baseline and after 3 years were recruited. Abnormal spirometry was defined according to ATS/ERS guidelines. **Methods:** χ^2 and ANOVA was used to compare clinics characteristics and means of IOS-spirometry parameters between trajectories. **Results:** 86 patients, mean age of 5,3 and 8,3 years in their first and second evaluation. 70.9% of the patients maintained normal spirometry in both evaluations (Track 1), 9.3% presented abnormal preschool spirometry that normalized at school age (Track 2) and 19.8% abnormal spirometry in both evaluations (Track 3). Trajectory 3 had a lower average birth weight (2,4 kg vs 3,02 kg $p = 0,04$), higher average of exacerbations (5,3 vs 2,01 $p = 0,00002$), higher average of hospitalizations (0,61 vs 0,16 $p = 0,04$), lowest averages parameters in spirometry (FEV_1/FVC % ratio, $FEV_{0,75}/FVC$ % ratio, $FEV_{0,75} L$, $FEV_{0,5} L$), lower average in X5 kPa/Ls and higher in AX kPa/Ls, than trajectory 1. **Conclusions:** Trajectory 1 was the most common, with persistent normal lung function. Trajectory 3, the second most frequent, started follow-up with decreased lung function in spirometry and small airway dysfunction in the IOS that were maintained at school age. Children who followed trajectory 3 had lower birth weight, more exacerbations, and hospitalizations than children in trajectory 1.

Key words: asthma, preschool, schoolchildren, Oscillometry, Spirometry, trajectories.

Resumen

Introducción: Se han informado patrones de deterioro temprano de la función pulmonar en el asma pediátrica. Nuestro objetivo fue identificar las trayectorias de la función pulmonar en la espirometría, desde la edad preescolar hasta la edad escolar. **Materiales:** Estudio prospectivo realizado entre el 2016 y el 2021. Se reclutaron pacientes con asma persistente a quienes se les realizó oscilometría de impulso (IOS)-espirometría al inicio y después de 3 años. La espirometría anormal se definió de acuerdo con las guías ATS/ERS. **Métodos:** se utilizó χ^2 y ANOVA para comparar las características clínicas y promedios de parámetros de la espirometría e IOS entre trayectorias. **Resultados:** 86 pacientes, promedio de edad 5,3 y 8,3 años en su primera y segunda evaluación. El 70,9% de los pacientes mantuvo la espirometría normal en ambas evaluaciones (trayectoria 1), el 9,3% presentó espirometría preescolar anormal que normalizó en la edad escolar (trayectoria 2) y el 19,8% espirometría en anormal en ambas evaluaciones (trayectoria 3). La trayectoria 3 registró menor peso promedio al nacer (2,4 kg vs 3,02 kg $p = 0,04$), mayor promedio de exacerbaciones (5,3 vs 2,01 $p = 0,00002$), mayor promedio de hospitalizaciones (0,61 vs 0,16 $p = 0,04$), parámetros promedio más bajos en espirometría (relación

¹ Médico Pediatra Broncopulmonar.

² Kinesióloga.

³ Clínica MEDS.

⁴ MEDICOP.

⁵ Clínica Las Condes.

⁶ Clínica Santa María.

VEF₁/CVF %, relación VEF_{0,75}/CVF %, VEF_{0,75} L, VEF_{0,5} L), promedios más bajos en X5 kPa/Ls y más altos en AX kPa/Ls, que la trayectoria 1. **Conclusiones:** La trayectoria 1 fue la más frecuente, con persistencia de función pulmonar normal. La trayectoria 3, la segunda más frecuente, inició seguimiento con función pulmonar disminuida en la espirometría y disfunción de vía aérea pequeña en el IOS que se mantuvo en la edad escolar. Los niños que siguieron la trayectoria 3 tuvieron menor peso al nacer, más exacerbaciones y hospitalizaciones que los niños de la trayectoria 1.

Palabras clave: asma, preescolar, escolares, oscilometría, espirometría, trayectorias.

Introducción

La trayectoria de la función pulmonar de los niños con asma persistente ha sido un tema de interés y preocupación en el último tiempo. Distintos estudios han encontrado que estos pacientes pueden tener un desarrollo subóptimo de la función pulmonar, una declinación más rápida o ambos, como lo observado en el estudio *Childhood Asthma Management Program* (CAMP) en el que aproximadamente la mitad de los pacientes tuvo patrones de disminución de su función pulmonar medida por VEF₁ entre los 5 y 12 años¹. En la cohorte de Tucson se encontró que los niños con sibilancias persistentes tienen una función pulmonar normal al nacer, pero disminuida a los 6 años². En otro estudio a los tres años de vida tanto sibilantes transitorios como persistentes tuvieron la resistencia de la vía aérea aumentada, en el seguimiento posterior hasta los 11 años la función pulmonar empeoró progresivamente en relación con las exacerbaciones y hospitalizaciones, siendo más marcado en varones con sensibilización alérgica precoz³. Además, se ha reportado que los niños sibilantes persistentes problemáticos (consultas no programadas, exacerbaciones y hospitalizaciones) tienen peor función pulmonar que los sibilantes persistentes controlados⁴.

Los niños con exacerbaciones asmáticas tienen mayor obstrucción de la vía aérea que aquellos que no las presentan, la cual se caracteriza por seguir una trayectoria de obstrucción fija con un aumento de la resistencia de la vía aérea y disminución de los flujos independientes de esfuerzo⁵. Algunos factores como el tabaco en el embarazo, la restricción de crecimiento intrauterino, la prematurez, la contaminación, la infección respiratoria baja grave precoz, el antecedente de asma materno o el tabaco de segunda mano, se han asociado a trayectorias de declinación de la función pulmonar en la infancia y a lo largo de la vida⁶.

Por los antecedentes expuestos creemos de interés identificar trayectorias de función pulmonar en el asma persistente desde la edad preescolar a la escolar, lo que es el objetivo principal de este

estudio y como objetivo secundario establecer diferencias clínicas y de función pulmonar entre las trayectorias.

Método

Estudio prospectivo realizado en el laboratorio de función pulmonar pediátrico de Clínica Las Condes entre agosto del año 2016 y septiembre del año 2021, en una cohorte de niños con asma seguidos desde los 3 a los 8 años de edad, atendidos regularmente por neumólogos pediatras de la institución. El criterio de inclusión fue el diagnóstico confirmado de asma persistente por un neumólogo pediátrico, de acuerdo con las recomendaciones de la Iniciativa Global para el Asma (GINA)⁷. Se excluyeron a niños con otras comorbilidades respiratorias crónicas, cardiopatías e inmunodeficiencias.

En la evaluación inicial (2016-2018) se enrolaron a asmáticos persistentes entre 3 y 5 años de edad, quienes realizaron (IOS) seguida de espirometría pre y posbroncodilatador, tests cutáneos (TC) para 20 aeroalergenos comunes en nuestro medio⁸ y encuesta de antecedentes como tabaquismo en el embarazo, tabaquismo pasivo, antecedente materno de asma, peso de nacimiento y edad gestacional al nacer. Posteriormente los pacientes fueron monitoreados por su neumólogo tratante, quien indicó o ajustó el tratamiento controlador siguiendo las recomendaciones GINA⁷. En la segunda evaluación realizada luego de 3 años (2019-2021) se comprobó que los pacientes continuaran con asma persistente y se completó una encuesta de seguimiento clínico que incluyó el antecedente de exacerbación asmática diagnosticada por médico con indicación de corticoides sistémicos por al menos 3 días u hospitalización debido a ella. Además, se repitió la espirometría e IOS pre y posbroncodilatador. La función pulmonar fue medida en ambas evaluaciones con un espirómetro / oscilómetro Vyair Vyntus modelo v-176430 (Mettawa, IL), de acuerdo con las recomendaciones ATS/ERS⁹⁻¹². En la espirometría se registraron los valores de VEF₁ (L), CVF (L),

VEF₁/CVF (%) y FEF₂₅₋₇₅ (L) y en el caso de los menores de 6 años se midió además el VEF_{0,5} (L), VEF_{0,75} (L) y VEF_{0,75}/CVF (%). Se consideró espirometría anormal cuando los valores de VEF₁ y/o VEF₁/CVF y/o CVF estuvieron por debajo del límite inferior de normalidad y en los menores de 6 años se consideraron además valores bajo el límite inferior de normalidad de VEF_{0,75} y/o VEF_{0,75}/CVF, según los predictivos de Quanjer¹³. Se consideró como respuesta broncodilatadora (RB) positiva espirométrica en ambas evaluaciones cuando el valor posbroncodilatador de la CVF y/o el VEF₁ fue superior al 10% del predicho y para el cálculo de la RB se usó fórmula propuesta recientemente por la ATS/ERS: valor post broncodilatador en L - valor pre broncodilatador en L x 100 / valor en L del predicho GLI¹⁴.

En la IOS se registraron los valores de resistencia a 5Hz en kPa/Ls (R5), resistencia a 20 Hz en kPa/Ls (R20), reactancia a 5Hz en kPa/Ls (X5), frecuencia de resonancia en 1/segundo (Fres), área de reactancia en kPa/Ls (AX) y diferencia la resistencia entre 5 y 20 Hz en kPa/Ls (D5-20). En el análisis de la IOS se utilizaron los valores predictivos de Dencker/Malmberg para niños de 2 a 11 años¹⁵. Los TC fueron realizados por un solo técnico especialista quien no conoció las características de clínicas del asma del niño ni los resultados de los estudios respiratorios funcionales. Se consideraron atópicos a los niños que tuvieron una reacción cutánea igual o mayor a 3 mm en uno o más alérgenos. El estado nutricional fue registrado según las normas OMS 2006¹⁶ y la clasificación de severidad de asma según GINA⁷. También se registró el tratamiento controlador que los pacientes tenían al momento de la primera y segunda evaluación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de parte de los padres o tutores legales. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

El tamaño muestral fue calculado considerando pérdidas menores al 10% en el seguimiento, error α de 5% y error β de 20%. Se analizaron las diferencias biodemográficas, clínicas y de parámetros de función pulmonar entre las diferentes trayectorias espirométricas por medio de χ^2 o análisis de varianza ANOVA. Para establecer las diferencias honestamente significativas en promedios de parámetros de espirometría e IOS entre trayectorias se realizó el análisis *post hoc* de Tukey. Además, se midió la variación promedios de cada parámetro de función pulmonar (prueba t-student para grupos dependientes) y del tratamiento controlador (test exacto binominal para proporciones) entre las evaluaciones. La significación estadística se estableció en un valor

de p inferior a 0,05 y el software utilizado fue SPSS@v17.0 (IBM, Armonk,NY).

Resultados

En la primera evaluación se enrolaron a 86 niños que fueron capaces de realizar espirometría e IOS. El 58% de esta cohorte correspondieron a varones. La distribución por edad en la primera evaluación fue la siguiente: 3 años (4,7%), 4 años (30,2%) y 5 años (65,1%). La distribución de los pacientes según la severidad del asma fue: 24,4% persistentes leves, 57% persistentes moderados y 18,6 % persistentes severos. El 77,9% de los pacientes recibía algún tipo de terapia controladora en la primera evaluación. En la segunda evaluación, todos los niños pudieron realizar la espirometría e IOS y la distribución por edad fue la siguiente: 6 años (5,8%), 7 años (25,6%) y 8 años (68,6%). El 81,4% usaba terapia controladora en la segunda evaluación. En la Tabla 1 se muestran las características clínicas de toda la cohorte en ambos periodos de evaluación.

Entre la primera y segunda evaluación se encontraron 3 tipos de trayectorias espirométricas: el 70,9% (61 pacientes) tuvieron una espirometría normal en ambas evaluaciones, el 9,3% (8 pacientes) registraron una espirometría alterada en la primera evaluación y la normalizaron en la segunda (trayectoria 2) y el 19,8% (17 pacientes) tuvieron espirometría alterada en ambos periodos de evaluación (trayectoria 3).

Tabla 1. Características clínicas de la cohorte de 86 niños con asma persistente en los dos periodos de evaluación

	Preescolares (≥ 3a y < 6a) (2016-2018)	Escolares (≥ 6a y < 9a) (2019-2021)
Edad promedio (años)	5,3 ± 0,9	8,3 ± 1,1
Peso promedio (kg)	20,6 ± 4	30,4 ± 8,5
Talla promedio (cm)	112,2 ± 7,8	130,4 ± 8,4
Sobrepeso y obesidad (%)	41,9	43
Terapia controladora:		
Solo ATL (%)	5,8	2,3
Solo CI (%)	44,2	25,6
CI + ATL (%)	4,7	2,3
CI + LABA (%)	20,9	47,7

Números expresados en %, promedios y desviación estándar, CI = Corticoides inhalados, LABA = beta 2 agonistas de acción prolongada, ALT = antileucotrieno; a = años.

Tabla 2. Características clínicas en las tres trayectorias espirométricas de niños con asma persistente

	Trayectoria 1 n = 61	Trayectoria 2 n = 8	Trayectoria 3 n = 17	p
Edad preescolar promedio (años)	5,2 ± 0,9	5,3 ± 0,7	5,7 ± 0,9	0,2
Edad escolar promedio (años)	8,3 ± 1,1	7,9 ± 1,1	8,7 ± 1,1	0,2
Sexo femenino (%)	40	35	40,4	0,6
Talla promedio preescolar (cm)	111,7 ± 8,3	112,5 ± 8	113,7 ± 6,1	0,7
Talla promedio escolar (cm)	130,1 ± 8	128,8 ± 8,2	132,4 ± 9,9	0,5
EG promedio (semanas)	37,4 ± 3	36,6 ± 2,4	35,8 ± 4,4	0,2
PNAC promedio (kg)	3,02 ± 0,7**	2,9 ± 0,6	2,4 ± 1,1**	0,04
Asma materna (%)	6,5	25	11,7	0,2
Tabaquismo pasivo postnatal	24,5	25	23,5	0,9
Promedio exacerbaciones con corticoide sistémico	2,01 ± 1,8**	3,4 ± 2,6	5,3 ± 3,6**	0,00002
Promedio hospitalizaciones	0,16 ± 0,4**	0,29 ± 0,7	0,61 ± **	0,04
RB + preescolar (%)	24,6	25	41,2	0,4
RB + escolar (%)	14,8 [#]	37,5	52,9 [#]	0,003
Sobrepeso/obesidad preescolar (%)	40,9	62,5	35,3	0,7
Sobrepeso/obesidad escolar (%)	44,3	50	35,3	0,5
Tratamiento controlador preescolar (%)	80,3	75	70,6	0,7
Tratamiento controlador escolar (%)	80,3	75	88,2	0,7

Números expresados en porcentajes o promedios ± desviación estándar, EG: edad gestacional, PNAC: peso de nacimiento, RB+ = respuesta broncodilatadora positiva espirométrica ** = diferencia significativa entre grupos análisis *post hoc* de Tukey, # = diferencia significativa entre grupos por χ^2 .

El 24,4% de las madres reportaron tabaquismo posnatal pasivo en el hogar y solo 2 madres reportaron tabaquismo intrauterino, una en trayectoria 1 y otra en trayectoria 2. La atopía preescolar medida por test cutáneo se encontró en el 52,3% de la cohorte sin encontrar diferencias significativas entre las trayectorias (60% en trayectoria 1, 50% en trayectoria 2 y 49,1% en trayectoria 3, $p = 0,4$).

En la Tabla 2 se muestran las diferencias de las características clínicas entre las tres trayectorias. Los pacientes de las trayectorias 1 y 3 aumentaron significativamente el uso de corticoides inhalatorios más agonistas β -2 adrenérgicos de acción prolongada y solo en la trayectoria 1 se encontró una disminución significativa del uso de corticoide inhalatorio. Esto se grafica en la Figura 1. Entre las tres trayectorias se encontró al menos una diferencia entre los promedios de parámetros de espirometría e IOS tanto en la primera como en la segunda evaluación (Tablas 3 y 4). Al realizar el análisis *post hoc* por medio de la prueba de Tukey se encontraron las diferencias honestamente significativas entre trayectorias (Tabla 5). Los parámetros de la espirometría e

IOS experimentaron variaciones entre el primer y segundo periodo de seguimiento. Estas variaciones fueron más marcadas en la trayectoria 1 que en las otras dos trayectorias (Tabla 6).

Comentarios

El principal resultado de este estudio fue lograr identificar tres patrones de trayectoria de la función pulmonar entre la edad preescolar y la edad escolar. Es importante destacar que los grupos fueron homogéneos en cuanto a distribución por edad, género, estado nutricional, atopía, asma materna, exposición a tabaco.

El 70% de los pacientes tuvieron una función pulmonar normal en la espirometría, entre ambas evaluaciones, a pesar de ser un grupo de niños mayoritariamente con asma moderado a severo, lo que en parte podría atribuirse a la poca sensibilidad de la espirometría, aun así casi un 20% de nuestros pacientes tuvieron una trayectoria de función pulmonar baja en ambas evaluaciones, con algunas características que son remarcables, como el haber experimentado un mayor número

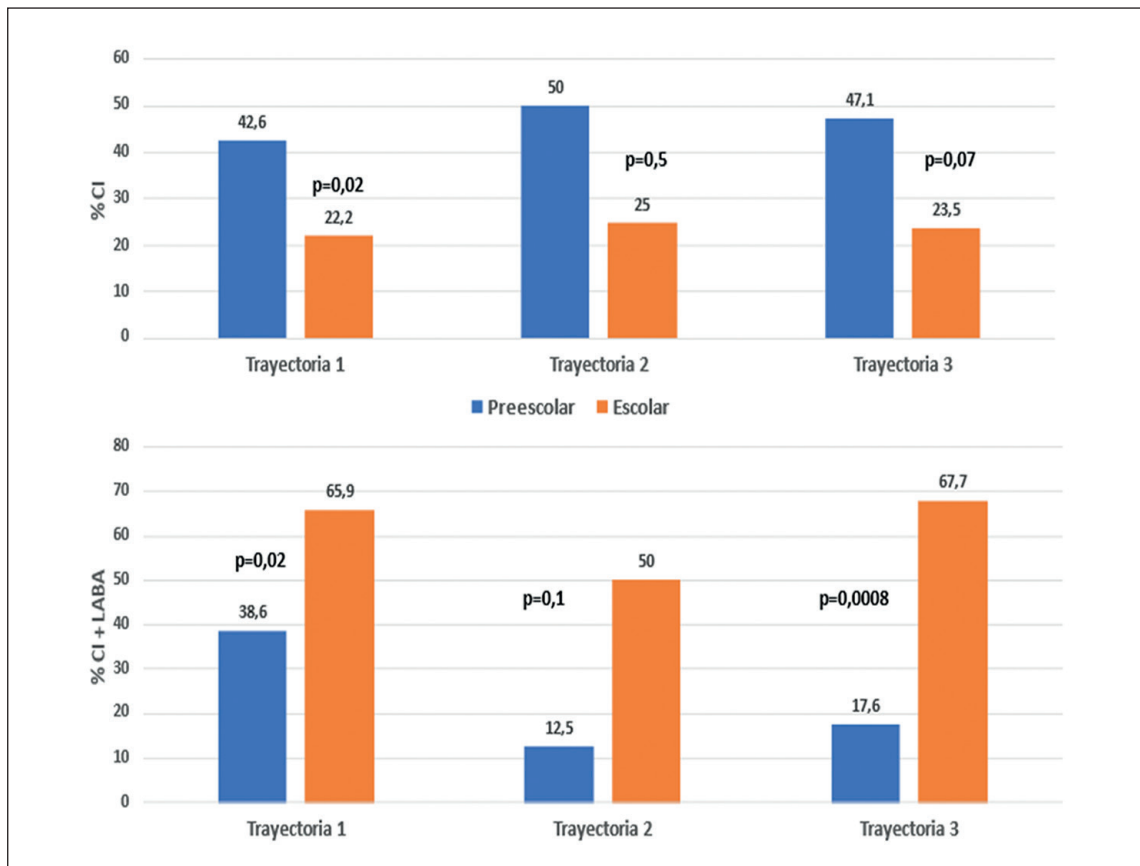


Figura 1. Variación porcentual significativa del tratamiento controlador entre los dos períodos de evaluación (test exacto binominal), CI: corticoide inhalado, LABA: broncodilatador de acción prolongada.

Tabla 3. Análisis ANOVA para parámetros espirométricos en las tres trayectorias de niños con asma persistente

	Trayectoria 1 $\bar{x} \pm DE$ n = 61	Trayectoria 2 $\bar{x} \pm DE$ n = 8	Trayectoria 3 $\bar{x} \pm DE$ n = 17	p
Preescolar				
CVF L	1,37 ± 0,3	1,58 ± 0,2	1,46 ± 0,3	0,16
VEF ₁ L	1,22 ± 0,25	1,27 ± 0,2	1,09 ± 0,21	0,14
VEF ₁ /CVF (%)	88,3 ± 12,7	79,8 ± 2,1	75,6 ± 3,7	0,0001
VEF _{0,75} L	1,1 ± 0,2	1,13 ± 0,16	0,92 ± 0,18	0,03
VEF _{0,75} /CVF (%)	82 ± 5,8	71 ± 2,6	67 ± 4	< 0,0001
VEF _{0,5} L	0,94 ± 0,19	0,93 ± 0,13	0,79 ± 0,17	0,02
FEF ₂₅₋₇₅ L	1,36 ± 0,37	1,1 ± 0,25	0,83 ± 0,2	< 0,0001
Escolar				
CVF L	2,14 ± 0,4	2,31 ± 0,5	2,27 ± 0,5	0,49
VEF ₁ L	1,79 ± 0,3	1,9 ± 0,4	1,7 ± 0,4	0,38
VEF ₁ /CVF (%)	84,4 ± 3,6	80,7 ± 1,4	73,1 ± 3,7	< 0,0001
FEF ₂₅₋₇₅ L	1,86 ± 0,4	1,75 ± 0,4	1,27 ± 0,4	< 0,0001

$\bar{x} \pm DE$ = promedio ± desviación estándar.

Tabla 4. Análisis ANOVA para parámetros IOS en las tres trayectorias de niños con asma persistente

	Trayectoria 1 $\bar{x} \pm DE$ n = 61	Trayectoria 2 $\bar{x} \pm DE$ n = 8	Trayectoria 3 $\bar{x} \pm DE$ n = 17	p
Preescolar				
R5 kPa/Ls	0,96 ± 0,2	1,01 ± 0,2	1,04 ± 0,2	0,3
R20 kPa/Ls	0,63 ± 0,1	0,61 ± 0,08	0,63 ± 0,1	0,1
X5 kPa/Ls	-0,32 ± 0,1	-0,29 ± 0,1	0,36 ± 0,2	0,4
Fres 1/S	23,3 ± 3,9	25,5 ± 5,7	25,3 ± 4,8	0,1
AX kPa/Ls	3,1 ± 1,2	3,6 ± 1,8	4,1 ± 2,1	0,04
D5-20 kPa/Ls	0,33 ± 0,1	0,41 ± 0,2	0,41 ± 0,2	0,09
Escolar				
R5 kPa/Ls	0,75 ± 0,2	0,78 ± 0,2	0,87 ± 0,2	0,1
R20 kPa/Ls	0,48 ± 0,1	0,57 ± 0,2	0,54 ± 0,1	0,01
X5 kPa/Ls	-0,22 ± 0,06	-0,18 ± 0,07	-0,3 ± 0,1	0,002
Fres 1/S	21,9 ± 3,3	21,9 ± 5	23,9 ± 4	0,1
AX kPa/Ls	2,3 ± 1,2	2,2 ± 1,2	3,4 ± 1,2	0,01
D5-20 kPa/Ls	0,26 ± 0,2	0,22 ± 0,1	0,33 ± 0,2	0,2

$\bar{x} \pm DE$ = promedio \pm desviación estándar, R5 = resistencia a 5 Hz, R20= resistencia a 20 Hz, X5 = reactancia a 5 Hz, Fres = frecuencia de resonancia, AX = área de reactancia, D5-20 = diferencia de la resistencia a 5 y 20 Hz.

Tabla 5. Análisis *post hoc* de comparación de varianzas en parámetros de función pulmonar entre las tres trayectorias de niños con asma persistente

	Trayectoria 1 vs 2 p*	Trayectoria 1 vs 3 p*	Trayectoria 2 vs 3 p*
Espirometría			
VEF ₁ /CVF preescolar	0,1	0,001	0,6
VEF ₁ /CVF escolar	0,02	0,001	0,001
VEF _{0,75} preescolar	0,8	0,03	0,1
VEF _{0,75} /CVF preescolar	0,001	0,001	0,16
VEF _{0,5} preescolar	0,9	0,02	0,19
FEF ₂₅₋₇₅ preescolar	0,11	0,01	0,15
FEF ₂₅₋₇₅ escolar	0,8	0,001	0,03
IOS			
AX preescolar	0,7	0,04	0,7
R20 escolar	0,04	0,2	0,7
X5 escolar	0,4	0,005	0,005
AX escolar	0,9	0,009	0,1

*Valor de p según prueba de Tukey. R20 = resistencia a 20 Hz en kPa/Ls, X5 = reactancia a 5 Hz en kPa/Ls, AX = área de reactancia en kPa/Ls.

Tabla 6. Variación de promedios de parámetros en espirometría y oscilometría del preescolar al escolar en las tres trayectorias en niños con asma

	Trayectoria 1 n = 61			Trayectoria 2 n = 8			Trayectoria 3 n = 17		
	Pe $\bar{x} \pm DE$	Esc $\bar{x} \pm DE$	p	Pe $\bar{x} \pm DE$	Esc $\bar{x} \pm DE$	p	Pe $\bar{x} \pm DE$	Esc $\bar{x} \pm DE$	p
CVF L	1,37 ± 0,3	2,14 ± 0,4	***	1,58 ± 0,2	2,31 ± 0,5	*	1,46 ± 0,3	2,27 ± 0,5	***
VEF ₁ L	1,22 ± 0,25	1,79 ± 0,3	***	1,27 ± 0,2	1,9 ± 0,4	*	1,09 ± 0,21	1,7 ± 0,4	***
VEF ₁ /CVF (%)	88,3 ± 12,7	84,4 ± 3,6	*	79,8 ± 2,1	80,7 ± 1,4	NS	75,6 ± 3,7	73,1 ± 3,7	*
FEF ₂₅₋₇₅ L	1,36 ± 0,37	1,86 ± 0,4	***	1,1 ± 0,25	1,75 ± 0,4	**	0,83 ± 0,2	1,27 ± 0,4	***
R5 kPa/Ls	0,96 ± 0,2	0,75 ± 0,2	***	1,01 ± 0,2	0,78 ± 0,2	*	1,04 ± 0,2	0,87 ± 0,2	*
R20 kPa/Ls	0,63 ± 0,1	0,48 ± 0,1	**	0,61 ± 0,08	0,57 ± 0,2	NS	0,63 ± 0,1	0,54 ± 0,2	*
X5 kPa/Ls	-0,32 ± 0,1	-0,22 ± 0,1	***	-0,29 ± 0,08	-0,18 ± 0,07	*	0,36 ± 0,2	0,3 ± 0,1	NS
Fres 1/S	23,3 ± 3,9	21,9 ± 3,3	*	25,5 ± 5,7	21,9 ± 5	NS	25,3 ± 4,8	23,9 ± 4	NS
AX kPa/Ls	3,1 ± 1,2	2,3 ± 1,2	***	3,3 ± 1,8	1,4 ± 1,2	*	4,1 ± 2,2	3,4 ± 1,9	NS
D5-20 kPa/Ls	0,33 ± 0,1	0,26 ± 0,1	*	0,41 ± 0,2	0,22 ± 0,1	*	0,41 ± 0,1	0,33 ± 0,1	NS

Pe = preescolar, Esc = escolar, $\bar{x} \pm DE$ = promedio \pm desviación estándar, R5 = resistencia a 5 Hz, R20 = resistencia a 20 Hz, X5 = reactancia a 5 Hz, Fres = frecuencia de resonancia, AX = área de reactancia, D5-20 = diferencia de la resistencia a 5 y 20 Hz. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,0001$, *** = $p < 0,00001$, NS = no significativo.

de exacerbaciones que requirieron corticoide oral y un mayor promedio de hospitalizaciones, hechos que se han reconocido como causa de peor evolución de la función pulmonar a esta edad³. También encontramos en la trayectoria 3 un peso al nacer significativamente menor que en la trayectoria 1. Esta variable generalmente se ha asociado al tabaquismo intrauterino, hecho que no fue encontrado en esta investigación, pero también se ha reportado la asociación entre el retardo del crecimiento intrauterino y peor función pulmonar en niños a los 8-9 años sin patología pulmonar previa¹⁷.

La marcada RB encontrada a la edad escolar en las trayectorias 2 y 3, hacen plantear que corresponden a un grupo de pacientes cuya asma reviste mayor severidad y propenso a exacerbaciones. Así mismo, se encontró una mayor RB en el grupo que tenía más exacerbaciones y hospitalizaciones (trayectoria 3), respecto del que tenía menos (trayectoria 1). Similares hallazgos fueron reportados en un estudio con niños asmáticos sobre 5 años en que se encontró que la RB en el VEF₁ sobre el 10% se asoció a una mayor detección de asma no controlada que la RB sobre el 12%¹⁸.

En las trayectorias 1 y 2 el porcentaje total de niños con tratamiento controlador no varió entre ambas evaluaciones, sin embargo, en la trayectoria 3 aumentó casi en un 18% a expen-

sas de la mayor indicación de corticoides más agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada. La explicación para esto probablemente se deba a la mayor cantidad de exacerbaciones, hospitalizaciones y alteraciones de funcionales encontradas tanto en la espirometría como la IOS en este grupo.

Los valores promedio del VEF₁/CVF (%) y del FEF₂₅₋₇₅ en L fueron significativamente menores en los escolares de la trayectoria 3 con respecto a los otros dos grupos, lo que es concordante con una mayor severidad y compromiso de la vía aérea periférica. En el preescolar la CVF y el VEF₁ son prácticamente iguales, de ahí la importancia de considerar en la evaluación de la espirometría los valores de VEF_{0,75}, VEF_{0,75}/CVF (%), VEF₁/CVF (%) y FEF₂₅₋₇₅. De estos, el VEF_{0,75}/CVF (%) resulta ser un parámetro especialmente importante, ya que se ha demostrado que es un buen predictor de sibilancias recurrentes no controladas en preescolares¹⁹.

El hallazgo de estas dos trayectorias de peor función pulmonar es concordante con lo descrito respecto a las distintas trayectorias para la función pulmonar a lo largo de la vida, dentro de ellas están las trayectorias persistentemente sobre lo normal o normales, las trayectorias persistentemente bajas, las de inicio bajo que se normalizan y las que tienen una declinación más rápida. Dentro de este grupo pueden estar

los pacientes con sibilancias recurrentes y con asma, que aun teniendo un asma persistente leve podrían ser un factor de riesgo para desarrollar EPOC, casi tan importante como el tabaquismo²⁰. Además, se ha reportado que los niños con asma podrían desarrollar obstrucción fija de la vía aérea definida por relación VEF₁/CVF bajo el límite inferior normal, aun después de tratamiento con corticoides inhalados o tratamiento con corticoides orales. Esto ha sido descrito recientemente en un seguimiento de 4 años hecho en niños con asma desde los 6 - 8 años, con una incidencia de obstrucción fija que alcanzó 9,5%, que se inició a los 10 años y cuyos factores de riesgo más importantes fueron exacerbaciones frecuentes y asma severa con mayor necesidad de tratamiento controlador²¹.

Se ha planteado que la IOS es un método complementario a la espirometría para el estudio de la función pulmonar y es ampliamente reconocida su utilidad para evaluar la función de la vía aérea periférica²². El único parámetro de la IOS preescolar en el que se encontraron diferencias significativas entre promedios (trayectoria 1 versus 3) fue AX. Estudios realizados recientemente en preescolares han demostrado que AX tiene una buena capacidad para predecir pérdida futura de control de asma y función pulmonar anormal a la edad escolar (AUC 0,88 y 0,91 respectivamente), siendo actualmente recomendado para monitorear el tratamiento^{23,24}. En los escolares el parámetro IOS que tuvo mayor diferencia significativa fue X5 (trayectoria 1 versus 3 y trayectoria 2 versus 3). Este parámetro, que refleja también las propiedades de retracción elástica periférica es un buen indicador de la heterogeneidad de la ventilación las unidades acinares y también se ha reportado como buen predictor de la pérdida de control en asmáticos moderados y severos^{25,26}. En cuanto a la variación de parámetros de la IOS, debemos mencionar el hecho de que en la trayectoria 3 no hubo mejoría significativa de parámetros como X5, Fres, AX y D5-20, lo que se explicaría porque en este grupo se mantuvo el compromiso de la función de vía aérea periférica y concuerda con los resultados de la espirometría.

Como fortalezas de esta investigación destacamos la precoz edad en que se inició la primera evaluación, la ausencia de pérdidas en el seguimiento y la utilización de dos métodos complementarios para medir función pulmonar en las dos evaluaciones.

Dentro de las limitaciones del estudio podemos mencionar que no fue posible medir la progresión de la sensibilización alérgica con TC en edad escolar por las restricciones y cuarente-

nas COVID 19 que existieron al momento de la segunda evaluación. Otra limitación es el bajo número de pacientes en las trayectorias 2 y 3, lo que le restó poder al estudio para detectar algunas variables en que se podrían haber encontrado diferencias significativas con un mayor número de pacientes (ej. edad gestacional o respuesta broncodilatadora preescolar).

Este estudio muestra la importancia de iniciar precozmente, ojalá a partir de los 3 años el seguimiento de la función pulmonar en los niños con asma persistente, en especial si son moderados a severos, con antecedentes de múltiples exacerbaciones y hospitalizaciones. La información proporcionada en esta investigación es importante para la prevención y preservación de la salud pulmonar de aquellos niños que comenzaron precozmente con función pulmonar alterada y sobre todo para los que la mantuvieron alterada (trayectoria 3). Se ha demostrado que promover la actividad física, alimentación y vida saludable, evitar la obesidad, monitorizar a aparición de pubertad temprana, evitar el tabaquismo pasivo o activo y la contaminación aérea serían útiles para retrasar o evitar la aparición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto²⁷.

Se requieren seguimientos de cohortes con un mayor número de pacientes y a más largo plazo para determinar que ocurre con la función pulmonar y la persistencia del asma en la adolescencia, información que sería de utilidad para los neumólogos pediátricos y adultos.

Finalmente podemos concluir que se logró identificar tres trayectorias de función pulmonar espirométrica con diferente progresión en tres años de seguimiento. La trayectoria 1 fue la más común, con función pulmonar persistentemente normal. La trayectoria 3, la segunda más frecuente, que inició el seguimiento con función pulmonar disminuida en la espirometría y alteraciones de la vía aérea pequeña que se mantuvieron a la edad escolar. Los niños que siguieron la trayectoria 3 tenían el antecedente de tener un menor peso de nacimiento, mayor respuesta broncodilatadora en la edad escolar, más exacerbaciones con uso de corticoides y hospitalizaciones que los niños de la trayectoria 1.

Referencias bibliográficas

1. MCGEACHIE MJ, YATES KP, ZHOU X, GUO F, STERNBERG AL, VAN NATTA ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1842-52. doi: 10.1056/NEJMoa1513737.

2. MARTÍNEZ FD, MORGAN WJ, WRIGHT AL, HOLBERG CJ, TAUSSIG LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319:1112-7.
3. BELGRAVE DC, BUCHAN I, BISHOP C, LOWE L, SIMPSON A, CUSTOVIC A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(9):1101-9. doi: 10.1164/rccm.201309-1700OC.
4. BELGRAVE DCM, SIMPSON A, SEMIC-JUSUFAGIC A, MURRAY CS, BUCHAN I, PICKLES A, et al. A. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):575-583.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.041.
5. HALLAS HW, CHAWES BL, ARIANTO L, RASMUSSEN MA, KUNØE A, STOKHOLM J, et al. Children with Asthma Have Fixed Airway Obstruction through Childhood Unaffected by Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1263-1271.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.031.
6. JORDAN BK, MCEVOY CT. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health. *Pediatrics*. 2020; 146(4):e20200417. doi: 10.1542/peds.2020-0417.
7. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018: Disponible en: www.Ginasthama.org.
8. CASTRO-RODRÍGUEZ JA, RAMÍREZ AM, TOCHE P, PAVON D, PÉREZ MA, GIRARDI G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(3):239-44. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60712-0.
9. BEYDON N, DAVIS SD, LOMBARDI E, ALLEN JL, ARETS HG, AURORA P, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing, 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(12):1304-45. doi:10.1164/rccm.200605-642ST.
10. KING GG, BATES J, BERGER KI, CALVERLEY P, DE MELO PL, DELLACÀ RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753. doi:10.1183/13993003.00753-2019.
11. CULVER BH, GRAHAM BL, COATES AL, WANGER J, BERRY CE, CLARKE PK, et al. ATS Committee on Proficiency Standards for Pulmonary Function Laboratories, et al. ATS committee on proficiency standards for pulmonary function laboratories. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-72. doi:10.1164/rccm.201710-1981ST.
12. GRAHAM BL, STEENBRUGGEN I, MILLER MR, BARJAKTAREVIC IZ, COOPER BG, HALL GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8): e70-e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST.
13. QUANJER PH, STANOJEVIC S, COLE TJ, BAUR X, HALL GL, CULVER BH, et al. ERS Global Lung Function Initiative, et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. doi:10.1183/09031936.00080312.
14. STANOJEVIC S, KAMINSKY DA, MILLER MR, THOMPSON B, ALIVERTI A, BARJAKTAREVIC I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
15. DENCKER M, MALMBERG LP, VALIND S, THORSSON O, KARLSSON MK, PELKONEN A, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(4):247-50. doi:10.1111/j.1475-097X.2006.00682.x.
16. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450: 76-85.
17. KOTECHA SJ, WATKINS WJ, HERON J, HENDERSON J, DUNSTAN FD, KOTECHA S. Spirometric lung function in school-age children: effect of intrauterine growth retardation and catch-up growth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 181(9):969-74. doi: 10.1164/rccm.200906-0897OC.
18. GALANT SP, MORPHEW T, NEWCOMB RL, HIOE K, GUIJON O, LIAO O. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr*. 2011;158(6):953-9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.029.
19. NÈVE V, HULO S, EDMÉ JL, 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(2):420-7. doi: 10.1183/13993003.01391-2015.
20. BUIDS, LODGE CJ, BURGESS JA, LOWE AJ, PERRRET J, BUI MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):535-44. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30100-0.
21. SOUSA AW, BARROS CABRAL AL, ARRUDA

- MARTINS M, CARVALHO CRF. Risk factors for fixed airflow obstruction in children and adolescents with asthma: 4-Year follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(3):591-9. doi: 10.1002/ppul.24625.
22. BATMAZ SB, KUYUCU S, ARIKOGLU T, TEZOL O, AYDOGDU A. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *J Asthma.* 2016;53(2):179-86. doi: 10.3109/02770903.2015.1081699.
23. ZHENG S, HU Y, CHEN Z, WANG M, LIAO W. Predicting asthma exacerbation by impulse oscillometry evaluation of small airway function and fractional exhaled nitric oxide in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(7):1601-7. doi: 10.1002/ppul.24790.
24. GRELL AV, VERA RG, YARUR AM, CASTRO-RODRÍGUEZ JA, MONTENEGRO MAP, COLODRO OF, et al. Impulse oscillometry in preschool children with persistent asthma can predict spirometry at school age. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(5):1411-1416. doi: 10.1002/ppul.26333.
25. TIRAKITSOONTORN P, CROOKES M, FREGEAU W, PABELONIO N, MORPHEW T, SHIN HW, et al. Recognition of the peripheral airway impairment phenotype in children with well-controlled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):692-8. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.023.
26. SMITH CJ, SPAEDER MC, SORKNESS RL, TEAGUE WG. Disparate diagnostic accuracy of lung function tests as predictors of poor asthma control in children. *J Asthma.* 2020;57(3):327-34. doi: 10.1080/02770903.2019.1566471.
27. MELÉN E, GUERRA S, HALLBERG J, JARVIS D, STANOJEVIC S. Linking COPD epidemiology with pediatric asthma care: Implications for the patient and the physician. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(6):589-97. doi: 10.1111/pai.13054.

Correspondencia a:
Dr. Alberto Vidal Grell
Clínica MEDS/MEDICOP
Santiago
Email: aevgmd@yahoo.es