



**EXACTITUD DIAGNOSTICA DE LA PRUEBA DE PROVOCACION BRONQUIAL  
CON METACOLINA Y LA CLÍNICA DEL PACIENTE, EN LA CONFIRMACIÓN  
DE ASMA EN NIÑOS**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Sandra Milena Mancera González. Fisioterapeuta. Universidad del Rosario.

**COINVESTIGADORES**

Elida Dueñas, MD. Neumóloga Pediatra. Fundación Neumológica Colombiana.  
Luis Fernando Giraldo Cadavid, MD, PhD, FCCP, Medicina Interna – Neumología.  
Carlos Eduardo Aguirre Franco. Neumólogo. Fundación Neumológica Colombiana.

**ESPECIALIZACIÓN EPIDEMIOLOGÍA  
CONVENIO UNIVERSIDAD CES – UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Bogotá; Mayo de 2018**

**EXACTITUD DIAGNOSTICA DE LA PRUEBA DE PROVOCACION BRONQUIAL  
CON METACOLINA Y LA CLÍNICA DEL PACIENTE, EN LA CONFIRMACIÓN  
DE ASMA EN NIÑOS**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Sandra Milena Mancera González. Fisioterapeuta. Universidad del Rosario.

**COINVESTIGADORES**

Elida Dueñas, MD. Neumóloga Pediatra. Fundación Neumológica Colombiana.  
Luis Fernando Giraldo Cadavid, MD, PhD, FCCP, Medicina Interna – Neumología.  
Carlos Eduardo Aguirre Franco. Neumólogo. Fundación Neumológica Colombiana.

**TUTOR METODOLÓGICO**

Anacaona Martínez Del Valle. Médico Cirujano. MBA. Magister en estudio y  
tratamiento del dolor. Especialista en Epidemiología. Docente de Posgrado en  
Epidemiología. Universidad del Rosario

Trabajo de investigación requisito para grado de especialista en epidemiología

**ESPECIALIZACIÓN EPIDEMIOLOGÍA  
CONVENIO UNIVERSIDAD CES – UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Bogotá; Mayo de 2018**

### **Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional**

“Las Universidades del Rosario y CES y la Fundación Neumológica Colombiana no se hacen responsables de los conceptos emitidos por el investigador en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	5
1. GLOSARIO.....	7
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
2.1. Planteamiento del problema.....	9
2.2. Justificación.....	11
2.3. Pregunta de investigación.....	11
3. HIPÓTESIS.....	12
4. OBJETIVOS.....	13
4.1 Objetivo General.....	13
4.2 Objetivos Específicos.....	13
5. MARCO TEÓRICO.....	14
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
6.1 Enfoque metodológico de la investigación.....	25
6.2 Diseño del Estudio.....	25
6.3 Definición Operativa.....	25
6.4 Población.....	26
6.4.1 Población de Referencia.....	26
6.4.2 Población Objetivo.....	27
6.5 Criterios de Selección.....	27
6.5.1 Criterios de Inclusión.....	27
6.5.2 Criterios de Exclusión.....	27
6.6 Muestra.....	28
6.7 Actividades y procedimientos.....	28
6.7.1 Fuentes de información.....	28
6.7.2 Instrumento de recolección de información.....	28
6.7.3 Proceso de obtención de la información.....	29
6.8 Prueba índice.....	29
6.9 Control de errores y sesgos.....	31
6.10 Variables.....	32
6.11 Manejo de datos y análisis estadístico.....	34
7 ASPECTOS ETICOS.....	36
8 RESULTADOS.....	38
8.1 Análisis Descriptivo.....	38
8.2 Análisis Bivariado.....	42
9 CONCLUSIONES/DISCUSIÓN.....	46
10 REFERENCIAS.....	47

## RESUMEN

**Introducción:** El asma es considerada una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y puede continuar hasta la edad adulta. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y las pruebas de función pulmonar lo confirman; sin embargo, en un alto porcentaje de niños, la espirometría es normal y en ellos las pruebas de provocación bronquial, como la metacolina pueden establecer en conjunto con la clínica, la probabilidad de presentar la enfermedad.

**Objetivo:** Determinar la exactitud diagnóstica de la prueba de provocación bronquial con metacolina y la clínica del paciente, para confirmar el diagnóstico de asma en una cohorte de niños entre 6 y 15 años de edad.

**Método:** Se realizó un estudio de fase III de Prueba Diagnóstica, en el cual se tomó una cohorte de pacientes pediátricos con riesgo de tener asma valorados por Neumología pediátrica, a quienes se les haya practicado la prueba de Metacolina desde Julio de 2013 a Diciembre de 2016.

**Resultados:** Se analizaron las variables determinantes del diagnóstico clínico de asma, encontrando que las tos es el síntoma más prevalente con 82,3%. Se complementó con la respuesta terapéutica al tratamiento controlador (48,2%) durante el seguimiento. Del total de la muestra, 116 pacientes cumplen criterios para diagnóstico clínico de asma y esta fue severa en 18,4% de los casos; moderada en el 36,2% y leve en el restante. El resultado del examen de metacolina mostró que 89 pacientes del total tienen hiperreactividad bronquial positiva. El 24,8% muestra hiperreactividad bronquial leve, seguido de hiperreactividad bronquial limítrofe y moderada a severa con un 22,0% y 16,3% respectivamente. Se construyeron curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC): se calculó el área bajo la curva (AUC-ROC) para el PC20, el porcentaje de caída del VEF1 y la respuesta al broncodilatador inhalado; las tres variables mostraron una diferencia significativa con un AUC-ROC aceptable para PC20 (AUC-ROC: 0.7; IC 95%: 0.59-0.82;  $P < 0.001$ ), porcentaje de caída del VEF1 (AUC-ROC: 0.77; IC 95%: 0.66-0.87;  $P < 0.001$ ), respuesta del VEF1 al broncodilatador (AUC-ROC: 0.7; IC 95%: 0.61-0.84;  $P < 0.001$ ).

**Conclusiones:** La prueba de metacolina tiene una capacidad diagnóstica aceptable para los pacientes pediátricos con sospecha de asma y se convierte en un instrumento importante para analizar la correlación entre los parámetros clínicos y funcionales; lo que optimiza la precisión del diagnóstico y por ende la respuesta al tratamiento controlador. A partir de las variables analizadas y para optimizar su rendimiento diagnóstico, es importante considerar conjuntamente el PC20, el porcentaje de caída del VEF1 y la respuesta al broncodilatador inhalado.

**Palabras Clave:** Asma; Metacolina; Hiperreactividad Bronquial; Neumología; Pediatría; Fisiopatología; Broncoconstricción; Espirometría; Epidemiología.

## 1. GLOSARIO

- **Asma:** Es una enfermedad heterogénea generalmente caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Es definida por la presencia de síntomas respiratorios tales como sibilancias, disnea o dificultad respiratoria, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo en intensidad y frecuencia; asociado a limitación variable del flujo de aire (GINA 2017)<sup>1</sup>.
- **Espirometría:** La espirometría es la medida de ciertos volúmenes y tasa de flujo pulmonar, es un examen que evalúa el volumen de aire respirado, inspirado y espirado, como valor absoluto (cantidad: litros) y por unidad de tiempo (litros/segundo. Prueba básica de función de la mecánica respiratoria, importante para el diagnóstico y la vigilancia de enfermedades pulmonares crónicas, como el Asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) <sup>2</sup>.
- **Prueba de Metacolina:** Es una prueba de broncoprovocación o inducción de broncoespasmo por medio de la metacolina, permite graduar y diagnosticar la hiperreactividad bronquial, en la cual la medida principal del efecto es la disminución en 20% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) obtenido por espirometría. El parámetro más clásico a utilizar es el PD20 definido como la dosis acumulada de metacolina que reduce el VEF1 en un 20% (PD20VEF1). Estos valores son únicamente calculados cuando se utiliza dosímetro, en los de generación continua y al desconocerse con seguridad la dosis administrada se calculara el PC20VEF1. Tanto los valores de PD20VEF1 como los de PC20VEF1 permiten clasificar la gravedad de la HRB a la metacolina<sup>3</sup>.
- **Hiperreactividad Bronquial:** La HRB se puede definir como una propiedad de la vía aérea, por la cual esta responde en forma exagerada ante estímulos externos, causando broncoconstricción. Tendría dos

componentes, la reactividad propiamente dicha, que sería la propiedad de producir mayor o menor broncoconstricción ante un mismo estímulo y la sensibilidad que puede definirse como la dosis o intensidad del estímulo requerido para desencadenar la broncoconstricción<sup>4</sup>.

- **Capacidad Vital Forzada (CVF):** Mide la cantidad total de aire que se puede exhalar tan rápidamente como sea posible partiendo de una inspiración máxima<sup>2</sup>.
- **Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF<sub>1</sub>):** Se denomina Volumen Espiratorio Forzado en un Segundo (VEF<sub>1</sub>) el volumen de aire espirado en 1 segundo a partir de una inspiración máxima. Se puede medir en una espirometría convencional o colocando una señal de tiempo en la curva flujo volumen. En las alteraciones obstructivas el retardo en el flujo de aire durante la espiración produce una disminución del VEF<sub>1</sub> proporcional al grado de obstrucción<sup>2</sup>.
- **Relación VEF<sub>1</sub>/CVF:** Es el cociente entre el VEF<sub>1</sub> y la CVF, generalmente se expresa como porcentaje (%), se utiliza para describir el retardo en la espiración que define las alteraciones obstructivas. En los niños que tienen un flujo espiratorio muy alto para su tamaño la relación puede ser  $\geq 90\%$ <sup>2</sup>.
- **PD<sub>20</sub>VEF<sub>1</sub>, - PC<sub>20</sub>VEF<sub>1</sub>:** La dosis (PD<sub>20</sub>) o de la concentración (PC<sub>20</sub>) que provoca una caída del 20% del VEF<sub>1</sub><sup>5</sup>. ATS considera que una PC<sub>20</sub> entre 4 y 16 mg/ml puede considerarse como una zona intermedia de hiperreactividad bronquial "límite", una PC<sub>20</sub> entre 1 y 4 mg/ml hiperreactividad bronquial leve y una PC<sub>20</sub> < 1 mg/ml hiperreactividad bronquial moderada a grave<sup>4</sup>.
- **ATS:** American Thoracic Society<sup>6, 2</sup>.
- **ERS:** The European Respiratory Society<sup>2</sup>.

## 2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 2.1. Planteamiento del problema

El asma es la séptima enfermedad más prevalente a nivel mundial (OMS), pese a sus constantes avances en el conocimiento de su fisiopatología y tratamiento, se evidencia un alto grado de morbilidad y mortalidad de la población global, afectando directamente los costos de atención en salud y la calidad de vida de las personas<sup>1</sup>.

Se estima que por lo menos 300 millones de personas la padecen, causando la muerte de 250.000 personas al año en todo el mundo. Para Colombia en el año 2010 la prevalencia general fue del 12%. Por grupo etéreo, el asma en preescolares fue del 18.98% y en escolares más adolescentes fue del 16.78%. Por ubicación geográfica, San Andrés fue la ciudad con mayor prevalencia de asma con 11.29% en comparación con Bogotá con 5.84%; lo anterior determinado por la influencia de factores individuales y sociodemográficos (genética, edad, sexo, raza, condiciones socioeconómicas)<sup>7,8</sup>.

El asma con frecuencia se diagnostica con base en los síntomas, no obstante, las medidas de función pulmonar, y particularmente su reversibilidad, aumentan la certeza del diagnóstico<sup>1</sup>. La curva de flujo-volumen permite confirmar frecuentemente el diagnóstico de asma en niños y evaluar su respuesta al tratamiento. Sin embargo, puede tener limitaciones cuando ante un cuadro clínico sugestivo el examen resulta normal, o cuando existen cuadros inusuales o “atípicos” de asma. También se sabe que la curva de flujo-volumen y la magnitud de la respuesta (mejoría) con el broncodilatador cuando existe obstrucción, no reflejan muy estrechamente el grado de inflamación de la vía aérea ni el de hiperreactividad bronquial y que la respuesta al broncodilatador puede tener variaciones temporales<sup>9</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos utilizan la medida de la hiperreactividad bronquial (HRB) para aumentar la especificidad de la definición de asma en estudios de prevalencia y sus factores de riesgo, pero hay poca información epidemiológica referida a la distribución de la hiperreactividad bronquial y sobre los factores que inducen broncoconstricción en niños asintomáticos o los factores que estimulan la broncoconstricción en los niños que ya son hiperreactivos. Se ha observado una falta de correlación entre los síntomas de severidad y las pruebas de función pulmonar en la mayoría de niños con asma, aun cuando esta es una apreciación subjetiva por la escasez de los estudios practicados en este aspecto, los pocos que hay confirman este hecho<sup>9</sup>.

Los estudios realizados hasta el momento en población pediátrica demuestran un valor de %VEF<sub>1</sub> predicho generalmente normal inclusive en niños con asma severa. Por lo tanto, las medidas aisladas de función pulmonar principalmente el VEF<sub>1</sub> son de poco valor al determinar la severidad del asma, especialmente en pacientes que reciben medicación controladora<sup>9</sup>.

Lo anterior limita el valor de la prueba de espirometria como única prueba diagnóstica y abre un espacio para exámenes específicos que evalúen la hiperreactividad bronquial como las pruebas de provocación bronquial dentro de las cuales se destacan el test de reto con metacolina<sup>10</sup>. De esta manera se busca fortalecer la exactitud y precisión del diagnóstico de asma en los pacientes pediátricos<sup>11</sup>, que direccionen los tratamientos de acuerdo a sus condiciones reales, se minimicen los sub-diagnósticos o sobre-diagnósticos clínicos y la calidad en salud se beneficie en cuanto a la cobertura y seguimiento adecuado de atención<sup>12,13</sup>.

## **2.2. Justificación**

Actualmente el diagnóstico de asma en los niños se basa principalmente en la clínica del paciente y en los antecedentes familiares y personales. La hiperreactividad bronquial es un rasgo funcional característico de esta enfermedad en niños y adultos, y se relaciona fuertemente con la gravedad de los episodios de sibilancias en niños de 8 a 15 años<sup>3</sup>.

Debido a que un alto porcentaje de niños con asma tienen espirometría normal y sin respuesta al broncodilatador, la medida del grado de hiperreactividad bronquial a través de la prueba de metacolina se convierte en un instrumento importante para confirmar el diagnóstico de asma en niños, sin embargo son pocos los estudios en la literatura acerca de la exactitud que tiene este examen en la población pediátrica<sup>11</sup>.

Esto justifica la realización de estudios que analicen la correlación entre los parámetros clínicos y los funcionales para establecer el diagnóstico de asma en la edad pediátrica<sup>1</sup>. Dentro de estos estudios tiene especial relevancia evaluar la exactitud diagnóstica o capacidad para discriminar niños con asma de niños sin asma de la prueba de broncoprovocación con metacolina.

## **2.3. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la capacidad de la prueba de broncoprovocación con metacolina para clasificar adecuadamente a los pacientes pediátricos con asma?

### 3. HIPÓTESIS

**Ho:** No se evidencia asociación de la prueba de provocación bronquial con metacolina y la clínica del paciente, para discriminar pacientes asmáticos de no asmáticos en una población de niños con síntomas respiratorios crónicos con sospecha de asma.

**Ha:** Se evidencia asociación de la prueba de provocación bronquial con metacolina y la clínica del paciente, para discriminar pacientes asmáticos de no asmáticos en una población de niños con síntomas respiratorios crónicos con sospecha de asma.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Evaluar la exactitud diagnóstica de la prueba de provocación bronquial con metacolina, en una cohorte de niños con sospecha de asma entre 6 y 15 años de edad de la Fundación Neumológica Colombiana.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar la población participante del estudio.
- Describir las características clínicas y severidad del asma en la población de estudio.
- Construir curvas ROC de valores de la prueba de metacolina para detectar asma en la población de estudio.
- Determinar las características operativas de la prueba de metacolina en niños con sospecha de asma.
- Comparar los valores de la prueba de metacolina en pacientes con y sin asma.

## 5. MARCO TEÓRICO

El asma es considerada la enfermedad crónica más común en la infancia y puede persistir hasta la adultez. Se identifican dos principales características dentro de las cuales se encuentra la limitación al flujo aéreo y la inflamación de la vía aérea, sin embargo sus manifestaciones (signos y síntomas), valoración y seguimiento es heterogéneo, ya que pueden variar según el paciente y de acuerdo al tiempo.

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, siendo los principales signos y síntomas: disnea, tos, sibilancias y opresión torácica; los cuales pueden tener una forma de presentación y severidad variable en el tiempo. Las pruebas de función pulmonar confirman el diagnóstico<sup>1</sup>. De acuerdo con esto se tienen en cuenta las recomendaciones de la Iniciativa Global para el asma (GINA) y las guías actuales recomendadas por el panel de expertos del programa nacional de educación y prevención del asma, en el que incluyen el uso de la espirometría en niños mayores de 5 años, para determinar su obstrucción y reversibilidad<sup>9</sup>.

Para llegar al diagnóstico funcional de asma en los niños es necesario demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB). Más del 80 % de los pacientes con historia de asma y el 98-100 % de los que presentan asma sintomática presentan hiperreactividad bronquial. Está determinada como un rasgo característico del asma en niños y adultos, y su manifestación se relaciona con la presencia de sibilancias en niños de 8 a 15 años. El estudio de la función pulmonar y su respuesta a diferentes estímulos proporciona un complemento en el análisis del niño con problemas respiratorios, es por esto, que para valorar la respuesta bronquial se emplea la prueba de provocación bronquial, mediante el método de dosis-respuesta, en el cual se administra una dosis creciente de un estímulo broncoconstrictor y se mide un índice de función pulmonar específico. En la prueba de provocación bronquial con metacolina se valora la disminución del

volumen espiratorio forzado en el primer segundo<sup>13</sup>. Es una herramienta útil en el diagnóstico y tratamiento del niño asmático, expresando la respuesta positiva como PC20 o concentración de metacolina que provoca un descenso del 20 % en el VEF1 basal.

### 1.1. Clasificación de la Hiperreactividad Bronquial<sup>4</sup>

Según la naturaleza del estímulo broncoconstrictor, la hiperreactividad bronquial se clasifica en específica e inespecífica.

La hiperreactividad bronquial específica es la respuesta de las vías aéreas frente a sustancias sensibilizantes específicas (alérgenos).

La hiperreactividad bronquial inespecífica es la respuesta de las vías aéreas a reaccionar ante estímulos físicos, químicos o farmacológicos. Los estímulos son inespecíficos debido a que en su exposición afectan a las personas hiperreactivas e incluso a las personas normales si se utiliza una dosis suficiente del estímulo.

### 1.2. Medida de la Hiperreactividad Bronquial<sup>4</sup>

La Hiperreactividad Bronquial se mide mediante pruebas de broncoprovocación. Para ello se emplean estímulos broncoconstrictores que actúan a través de diversos mecanismos. La respuesta que hay que medir es la obstrucción al flujo aéreo que puede ser objetivada mediante la realización de pruebas de función pulmonar.

Los estímulos broncoconstrictores se clasifican en:

1. Estímulos directos: actúan sobre los receptores del músculo liso bronquial (metacolina, carbacol, histamina, prostaglandina D2 y cisteinil leucotrienos).

2. Estímulos indirectos: actúan en células distintas a la musculatura lisa (células inflamatorias, células epiteliales y neuronas) estimulando la liberación de mediadores celulares o neurotransmisores que provocan la contracción del músculo liso. Puede tratarse de estímulos físicos (ejercicio, soluciones hiposmolares o hiperosmolares, hiperventilación con aire frío, manitol) o farmacológicos (adenosina).

### 1.3. Pruebas de Provocación Bronquial Inespecífica mediante estímulos farmacológicos directos:<sup>4</sup>

#### Prueba de provocación bronquial con metacolina

La metacolina es un derivado sintético de la acetilcolina que es la sustancia broncoconstrictora natural. La acetilcolina no es adecuada para la prueba porque se degrada muy rápidamente por la acetilcolinesterasa y otras colinesterasas inespecíficas. La metacolina se degrada de forma tres veces más lenta por la acetilcolinesterasa y es resistente a las colinesterasas inespecíficas, por lo que su efecto más prolongado proporciona tiempo suficiente para medir la respuesta. La función pulmonar vuelve a sus valores basales a los 30-45 min de inhalar la metacolina.

- Indicaciones

Desde el punto de vista clínico tiene interés para apoyar el diagnóstico de asma en:

1. Pacientes con historia sugestiva de asma que están en fase asintomática y en los que no se ha podido constatar obstrucción reversible al flujo aéreo o variabilidad en el mismo.

2. Pacientes con sintomatología atípica o monosintomáticos, como tos crónica, opresión torácica o tos y/o disnea de esfuerzo. El valor predictivo negativo es mayor que su valor predictivo positivo. En general, una prueba negativa excluye el diagnóstico de asma en razón de la alta especificidad de la prueba. Sin embargo, si la prueba es positiva el diagnóstico de asma deberá además apoyarse en la evolución clínica y en la respuesta al tratamiento asmático.

3. El niño debe estar libre de infecciones respiratorias agudas durante las 4 semanas previas a la realización del examen.

- **Contraindicaciones**

Absolutas:

1. Presencia de una obstrucción severa de las vías aéreas ( $VEF1 < 50\%$  del teórico).

2. Existencia de problemas cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial no controlada).

Relativas:

1. Presencia de una obstrucción moderadamente severa de la vía aérea ( $VEF1 < 60\%$  del teórico) se considera una contraindicación relativa aunque este límite no está bien definido. Muchos autores no realizan la prueba si el  $VEF1$  basal no es superior al  $70\%$  y algunos si no es superior al  $80\%$ . En forma excepcional, y con indicación y supervisión médica específica, se puede realizar a pacientes que presenten valores de función pulmonar más bajos.

2. El embarazo es una contraindicación relativa, ya que no se conocen los posibles efectos de la metacolina sobre el feto.

3. Debe suspenderse si se produce una caída del VEF1 > 10% con la administración del diluyente, y no debe realizarse durante el embarazo.

- Seguridad

Puesto que la metacolina produce broncoconstricción se debe disponer de oxígeno, un pulsioxímetro y un tensiómetro, y de personal y medicación adecuado para tratar el broncoespasmo. Aunque muchos pacientes no experimentan ningún síntoma con la realización de la prueba, los que tienen una respuesta positiva pueden presentar síntomas transitorios como disnea, opresión torácica, tos y sibilancias, aunque disminuye en pocos minutos. No se conocen reacciones tardías a la metacolina con las dosis usadas habitualmente en la clínica. No se han descrito reacciones adversas graves. Por otro lado, es necesario minimizar la exposición de los técnicos que realizan la prueba a la metacolina, mediante la ventilación adecuada de la sala de pruebas funcionales, y la posible utilización de filtros espiratorios. La exposición ambiental es menor cuando la prueba se realiza con dosímetro que cuando se utiliza un nebulizador.

- Preparación del paciente

- Es necesario explicar la prueba al paciente (adulto o al niño y a sus padres); además es conveniente solicitar consentimiento informado para la prueba.

- Después de pasar una infección respiratoria viral puede haber una hiperreactividad bronquial transitoria, por lo que al menos deben haber pasado 3 semanas desde la misma.

- Se debe suspender la medicación antiasmática. La edad desde la que un niño normal está en condiciones de hacer una prueba de metacolina en forma correcta generalmente es desde los 5 años. Antes de realizar la prueba suspender la administración de B2 adrenérgicos de acción corta y bromuro de ipratropio durante

8 horas, B2 adrenérgicos de acción prolongada por 48 horas, teofilina anhidra durante 12 horas, teofilina de liberación sostenida y cromonas durante 24 horas.

- No es necesario suspender rutinariamente los corticoides orales o inhalados, aunque hay que tener en cuenta en la interpretación de la prueba que su efecto antiinflamatorio disminuye la hiperrespuesta bronquial.

- Preparación de la solución de metacolina

- Para la práctica de la prueba se utiliza cloruro de metacolina, que está disponible como un polvo seco cristalino.

- Existe una preparación aprobada para uso humano por la Food and Drug Administration (FDA), que se puede adquirir como medicamento extranjero (Provocholine; Metapharm, Brantford, ON, Canada). Está disponible en viales de 100 y de 1.280 mg.

- Para la dilución de la metacolina se utiliza suero salino estéril (cloruro sódico 0,9%), no siendo necesario el empleo de conservantes ni tampones.

- Las soluciones preparadas de metacolina se guardan en el frigorífico a 4°C, del que se deben sacar 30 min antes de realizar la prueba, para utilizarla a temperatura ambiente.

- Las soluciones con concentraciones de 0,125 mg/ml o superiores, son estables durante 3 meses a 4 °C.

**Tabla 1: Forma de preparación de las diluciones para la prueba de broncoprovocación con metacolina.**

Dilución	Concentración (mg/ml)	Forma de preparación
A	16	Diluir 1 vial 100 mg en 6,25 ml de SF
B	4	3 ml de la solución A + 9 ml de SF
C	1	3 ml de la solución B + 9 ml de SF
D	0,25	3 ml de la solución C + 9 ml de SF
E	0,0625	3 ml de la solución D + 9 ml de SF

SF: suero fisiológico.

**Fuente:** Asensio de la Cruz O., Cordon Martínez A., Elorz Lambarri J., Moreno Galdó A., Villa Asensi J.R. y Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5):518-30

- **Protocolos de Realización**

Existen diferentes protocolos de realización de la prueba con diferentes concentraciones de metacolina y con la utilización de un dosímetro o de un nebulizador. La American Thoracic Society (ATS) recomienda la utilización del protocolo de la respiración a volumen corriente durante 2 min o del protocolo de las 5 inhalaciones con dosímetro.

Aunque con el protocolo de la respiración a volumen corriente se deposita probablemente una mayor cantidad de metacolina debajo de las cuerdas vocales (0,089 ml) que con el método de las 5 inhalaciones con dosímetro (0,032 ml), ambos métodos parecen proporcionar resultados equivalentes, probablemente debido a un mayor depósito de partículas en los alvéolos y a una ligera pérdida del efecto de la metacolina, en el momento de realizar las espirometrías, con el primer método.

- Protocolo de las 5 inhalaciones con dosímetro.

- En este protocolo se utiliza un dosímetro que permite administrar una dosis conocida de metacolina y posteriormente calcular la dosis acumulada de metacolina a la que se obtiene una respuesta.

- Se recomienda utilizar las siguientes concentraciones: 0,0625, 0,25, 1, 4 y 16 mg/ml (dosis opcional 32 mg/ml, en estudios de investigación y epidemiológicos).

- Se deben realizar 5 inspiraciones de cada concentración de metacolina, en un tiempo no superior a 2 min.

- El procedimiento para la administración de cada dosis nebulizada es el siguiente:

1. El paciente mantiene el nebulizador con la pieza bucal en su boca y con unas pinzas en la nariz. Al final de una espiración (capacidad residual funcional), debe inhalar lento y profundo del nebulizador hasta capacidad pulmonar total en unos 5 s, manteniendo la respiración a capacidad pulmonar total durante otros 5 s.

2. Se disparará el dosímetro justo después de iniciada la inspiración.

**Tabla 2: Protocolo de la prueba de broncoprovocación con metacolina de la ATS mediante el método de las 5 inhalaciones con dosímetro.**

Concentración (mg/ml)	Nebulización (ml)	Dosis por nebulización	Inhalaciones	Dosis nebulizada	Dosis acumulada
0,0625	0,01	0,000625	5	0,003125	0,0031
0,25	0,01	0,0025	5	0,0125	0,0156
1	0,01	0,01	5	0,05	0,0656
4	0,01	0,04	5	0,2	0,265
16	0,01	0,16	5	0,8	1,066

**Fuente:** Asensio de la Cruz O., Cordon Martínez A., Elorz Lambarri J., Moreno Galdó A., Villa Asensi J.R. y Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de

Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. An Pediatr (Barc). 2007; 66(5):518-30

- Realización de la prueba y valoración de la respuesta

El parámetro más utilizado para valorar la respuesta a la metacolina es la determinación del VEF1 mediante la práctica de una espirometría.

1. La primera nebulización se realizará con el diluyente. El valor de VEF1 obtenido tras la misma se utilizará como referencia, no debiendo ser inferior en más del 10% al valor basal.

2. Al acabar cada nebulización se determina el VEF1 a los 30 y 90 s. En cada determinación se pueden realizar varios intentos (hasta 3 o 4), para obtener una espirometría de buena calidad. Se considera necesario obtener 2 espirometrías reproducibles en las que el VEF1 no difiera más del 5%.

3. Los intentos sucesivos de espirometrías no deben ocupar más de 3 min, ya que para mantener el efecto acumulativo de la metacolina, el intervalo de tiempo entre el inicio de la nebulización de 2 concentraciones sucesivas de metacolina debe ser de alrededor de 5 min.

4. Si el VEF1 no disminuye un 20% o más respecto al valor inicial se continúa el procedimiento de forma sucesiva hasta llegar hasta la máxima concentración. Si no cae con ésta, la prueba se considera negativa.

5. La prueba se interrumpe si tras alguna de las nebulizaciones el descenso del VEF1 es  $> 20\%$ , en cuyo caso se administra salbutamol inhalado, y se repite la espirometría 10 min después.

6. Hay que confirmar que se alcanza un valor del VEF1 superior al 90% del valor inicial antes de que el paciente abandone el laboratorio.

7. Posteriormente se calcula la concentración (o la dosis acumulada) de metacolina que produce un descenso del 20% o más del VEF1 (PC20 y PD20)<sup>13</sup>.

A partir de los estudios epidemiológicos se suele considerar que es normal una PC20 > 8 mg/ml o una PD20 > 7,8 mol. Una PC20 < 1 mg/ml en personas con síntomas de asma se valora como diagnóstica de asma. La ATS considera que una PC20 entre 4 y 16 mg/ml puede considerarse como una zona intermedia de hiperreactividad bronquial "límite", una PC20 entre 1 y 4 mg/ml hiperreactividad bronquial leve y una PC20 < 1 mg/ml hiperreactividad bronquial moderada a grave<sup>4</sup>.

La prueba de provocación bronquial con metacolina tiene una sensibilidad que varía entre 80 y 86% y una especificidad del 60 al 68%, según distintas publicaciones. Si bien es comparable con otros métodos farmacológicos, se prefiere su uso en niños por su mayor simplicidad técnica, economía y por presentar menos efectos indeseables<sup>14</sup>.

En relación a estos valores, en niños se ha demostrado que la edad tiene un efecto significativo sobre la respuesta a la metacolina, no existiendo un consenso con respecto a la PC20 en niños. Si bien algunos autores sostienen que los niños tienen igual PC20 que los adultos, se ha demostrado que a medida que aumenta la edad, la respuesta de la vía aérea a la metacolina en niños normales disminuye, es decir, aumenta la PC20. Es necesario hacer notar que no existe consenso nacional ni internacional sobre valores de referencia para PC20 en niños con resultados normales<sup>5</sup>.

El análisis de la hiperreactividad bronquial mediante pruebas de provocación bronquial es uno de los pilares fundamentales para el diagnóstico de asma, así como un instrumento válido para la monitorización de la enfermedad, valoración de su gravedad, su evolución y la respuesta al tratamiento.

Aunque hay una cierta correlación entre las respuestas a diferentes tipos de prueba, hay niños que responden de forma diferente. La elección de la prueba que hay que utilizar dependerá de los fines diagnósticos o epidemiológicos que se deseen identificar y de la experiencia de su utilización, con el objetivo de obtener información complementaria para una toma de decisiones acertadas.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Enfoque metodológico de la investigación**

La presente investigación empleó métodos cuantitativos para responder la pregunta de investigación.

### **6.2 Diseño del Estudio**

Estudio de pruebas diagnósticas fase III (según criterios de Pepe), de corte transversal<sup>15,16</sup> que se llevó a cabo en Fundación Neumológica Colombiana, a partir de la recolección de datos provenientes de los resultados de la prueba de provocación bronquial con metacolina e historias clínicas realizadas en pacientes pediátricos con sospecha de asma entre las edades de 6 a 15 años.

Se escogió una población con sospecha de asma, candidata a ser sometida a la prueba índice (metacolina), para incluir todo el espectro de sujetos candidatos a la prueba y evitar los sesgos que inflaran la sensibilidad y la especificidad cuando la comparación se llevara a cabo entre sujetos claramente enfermos y sujetos claramente sanos<sup>15,17</sup>.

### **6.3 Definición Operativa**

- **Patrón de Referencia**

El análisis de exactitud diagnóstica se realizó comparando los valores de la prueba de metacolina frente al patrón de referencia clínico más comúnmente usados: Criterios clínicos del GINA 2017 para diagnóstico de asma con modificaciones establecidas en consenso por el grupo investigador<sup>17</sup>.

- **Criterios de asma GINA 2017**

Se definió asma para niños de 6-15 años de acuerdo con los criterios establecidos por GINA 2017: <sup>17</sup>

1. Presencia de más de dos episodios sibilantes, tos, limitación en la actividad, disnea, opresión en el pecho, los cuales se desencadenaron con el ejercicio, la risa, o infecciones virales en forma recurrente.
2. Presencia de factores de riesgo para desarrollar asma: Historia familiar de asma (padres o hermanos), dermatitis atópica en el paciente.
3. Diagnostico medico de asma con respuesta terapéutica al tratamiento controlador.
4. Limitación del flujo de aire y/o reversibilidad broncodilatadora positiva (mejoría del  $VEF_1 \geq 12\%$ )

El grupo investigador consideró asma cuando se presentaban dos de los 4 criterios anotados. El patrón de referencia fue aplicado a cada sujeto con enmascaramiento del resultado de la prueba índice.

## **6.4 Población**

### **6.4.1 Población de Referencia**

Niños entre 6 y 15 años a quienes se les realizó la prueba de provocación bronquial con metacolina.

## **6.4.2 Población Objetivo**

Se tomó el total de una población de 141 niños con sospecha de asma entre 6 y 15 años de edad a quienes se les realizó la prueba de provocación bronquial con metacolina entre Julio de 2013 y Diciembre de 2016 y recibieron seguimiento por Neumología Pediátrica en Fundación Neumológica Colombiana.

## **6.5 Criterios de Selección**

### **6.5.1 Criterios de Inclusión**

Niños entre los 6 y 15 años de ambos sexos, con sospecha de asma, que pertenecieran a la base de datos de la prueba de provocación bronquial con metacolina del Laboratorio de pruebas de Función Pulmonar de Fundación Neumológica Colombiana, que fueron evaluados por Neumología Pediátrica en la misma institución.

### **6.5.2 Criterios de Exclusión**

- Pacientes que presentaron imposibilidad para alcanzar los criterios de validez de ATS/ERS en el examen de espirometría.
- Pacientes que presentaron exacerbación de síntomas al momento de realizar la prueba que obliga a suspenderla.
- Haber presentado infección respiratoria 4 semanas antes de la prueba.
- Pruebas de provocación bronquial con metacolina que no cumplieron los criterios de calidad (aceptabilidad y repetibilidad) establecidos según la ATS y ERS.

## **6.6 Muestra**

La fuente de información de los individuos de estudio se tomó a partir de las bases de datos previamente registradas (Historia clínica previo a resultados de la prueba de provocación bronquial con metacolina). Para el análisis del estudio se seleccionó el total de la población intervenida. En todo caso, se verificó que el tamaño muestral fuera mayor a 100 sujetos, con un número de asmáticos mayor a 30 y un número de no asmáticos mayor a 30, lo cual resulto suficiente para estimar una sensibilidad del 83% y una especificidad del 65% (acorde con estudios de metacolina en otros grupos etéreos), con una confianza del 95% y una potencia del 80%. Este tamaño de muestra también fue suficiente para determinar el área bajo la curva ROC con una amplitud del intervalo de confianza de 0,1. <sup>18,19</sup>

## **6.7 Actividades y procedimientos**

### **6.7.1 Fuentes de información**

La fuente de información de los datos del estudio fue secundaria, teniendo en cuenta que los datos recopilados se derivaron de registros existentes en Fundación Neumológica Colombiana.

### **6.7.2 Instrumento de recolección de información**

Los resultados de la prueba de provocación bronquial con metacolina se tomaron a través del sistema Vmax Encore y los datos procedentes de las valoraciones neumológicas se recolectaron desde los registros de las historias clínicas de los pacientes pediátricos reportados en el software de Fundación Neumológica Colombiana (Inspira).

### **6.7.3 Proceso de obtención de la información**

Para la recolección de datos se tomaron los registros procedentes de la base de datos de la prueba de provocación bronquial con metacolina del Laboratorio de Pruebas de Función Pulmonar, en población pediátrica de 6 a 15 años que presentaron síntomas sugestivos de asma para medir grado de hiperreactividad bronquial. Asimismo se revisó la historia clínica de los pacientes pediátricos de 6 a 15 años que recibieron valoración neumológica en la Fundación Neumológica Colombiana. De acuerdo con esto, y a través del sistema Vmax Encore se seleccionaron los registros de los pacientes que realizaron dicho test.

### **6.8 Prueba índice**

#### **PROTOCOLO DE BRONCOPROVOCACION CON METACOLINA - FUNDACION NEUMOLOGICA COLOMBIANA**

La broncoprovocación con metacolina es un examen realizado por personal capacitado, entrenado y con conocimiento del protocolo para su ejecución.

Se debe verificar el equipo y la calibración del mismo para garantizar la medición adecuada del examen. Posteriormente preparar las diluciones del medicamento (metacolina). La metacolina se prepara en 5 concentraciones (A, B, C, D, E); la A contiene una concentración de 16 mg/ml (solución madre 3cc), la B de 4 mg/ml, la C de 1mg/m, la D de 0.25 mg/ml y la E de 0.0625 mg/ml. La solución madre viene en concentración de 16 mg/ml y a partir de esta, se realizan las diluciones; para la concentración B se toma 1cc de la solución madre y 3 cc de SSN; la concentración C 1cc de la solución B y 3 cc de SSN; la concentración D 1 cc de la C y 3 cc de SSN y la concentración E 1 cc de la D y 3 cc de SSN.

Hacer un interrogatorio al paciente dirigido al motivo de consulta, síntomas respiratorios, antecedentes y medicaciones, teniendo en cuenta las contraindicaciones del examen. El paciente debe leer y firmar el consentimiento informado. Registrar datos personales, talla y peso; monitorizar signos vitales (FC, TA, SpO<sub>2</sub>) y realizar una explicación completa de la prueba.

Con el paciente sentado realizar una espirometría basal (Inhalar rápida y completamente - Exhalar con un esfuerzo máximo). Repetir hasta obtener al menos tres maniobras aceptables. Administrar las concentraciones de metacolina (iniciar con la dilución de menor concentración) por medio de 5 inhalaciones lentas, profundas y sostenidas por 5 segundos.

Medir el VEF1 posterior a la administración de cada dilución, teniendo en cuenta que el intervalo entre dosis debe ser menor a cinco minutos. Si la caída del VEF1 es menor al 20% continuar con la siguiente dosis; si la caída del VEF1 es mayor al 20% detener la prueba y administrar broncodilatador (administrar 400mcg de salbutamol y después de 20 minutos post-broncodilatador realizar otra curva de flujo volumen. Si no hay respuesta al salbutamol y persiste la obstrucción administrar 160 mcg de bromuro de ipratropio. Esperar 20 minutos y realizar espirometría nuevamente).

La prueba es POSITIVA si hay una caída mayor o igual al 20% del VEF1 con una PC<sub>20</sub> ≤ 16 mg/ml. La interpretación de la prueba de metacolina está dada por el resultado de la prueba (grado de hiperreactividad según el PC<sub>20</sub>).

La prueba índice se aplicará con enmascaramiento del patrón de referencia.

## 6.9 Control de errores y sesgos

Teniendo en cuenta que para el desarrollo del estudio de investigación se analizó la población total, se pudo reducir el error aleatorio. Para reducir los errores sistemáticos (sesgos) que pudieran inflar los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba se hizo el estudio en una cohorte de pacientes con sospecha clínica de asma, población similar a la que recibió la prueba en la práctica clínica, de manera que quedara incluido un amplio espectro de pacientes candidatos a la prueba índice (metacolina) y no sólo representantes de los extremos de sanos y de asma severa <sup>(15,17)</sup>. También se hizo enmascaramiento de los resultados del patrón de referencia cuando se aplicó la prueba índice y viceversa, para evitar inflar los valores de sensibilidad y especificidad. <sup>(15,17)</sup>.

Para reducir el riesgo de sesgo de selección se reclutaron secuencialmente los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Este reclutamiento se hizo con enmascaramiento de los resultados de las pruebas índice y de referencia.

Los sesgos de información se controlaron utilizando un formulario estandarizado de recolección de la información y utilizando como fuentes de información la base de datos de las pruebas de función pulmonar y las historias clínicas de los pacientes, con el propósito de minimizar y controlar los valores perdidos, mejorar la calidad de los datos obtenidos y potenciar el beneficio de la base de datos para fortalecer la eficacia del estudio.

## 6.10 Variables

VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	NATURAL EZA	TIPO	ESCALA	ESCALAMIENTO
DX. CLINICO DE ASMA	Antecedentes y síntomas	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: SI 2: NO
EDAD	Edad en Años	Discreta	Cuantitativa	Razón	Edad en Años
SEXO	Masculino - Femenino	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: Femenino 2: Masculino
PESO	Kg.	Continua	Cuantitativa	Razón	Peso en Kg.
TALLA	Cms.	Continua	Cuantitativa	Razón	Talla en Cm.
INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) RECOD.	Kg/m <sup>2</sup> .	Cualitativa	Politémica	Ordinal	1: Bajo peso (menor 18.5) 2: Peso normal (18.5 - 24.9) 3: Sobrepeso (25 - 29.9) 4: Obesidad (30 ó mayor)
CAPACIDAD VITAL FORZADA (CVF)	Lts.	Continua	Cuantitativa	Razón	CVF en ltr.
EPISODIOS SIBILANTES	Si/No	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: SI 2: NO

TOS	Si/No	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: SI 2: NO
LIMITACIÓN EN LA ACTIVIDAD	Si/No	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: SI 2: NO
DISNEA	Si/No	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: SI 2: NO
OPRESIÓN EN EL PECHO	Si/No	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: SI 2: NO
ATOPIA (FAMILIAR/P ERSONAL)	Si/No	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: SI 2: NO
REVERSIBIL IDAD	%	Continua	Cuantitativ a	Razón	% VEF <sub>1</sub> POST B2
RESPUEST A EL TRATAMIEN TO	Si/No	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: SI 2: NO
VOLUMEN ESPIRATOR IO FORZADO EN EL PRIMER SEGUNDO (VEF1)	Lts.	Continua	Cuantitativ a	Razón	VEF1 en ltr.
% RELACIÓN VEF1/FVC	%	Continua	Cuantitativ a	Razón	% relación VEF1/FVC

RELACIÓN 25 - 75	Lts.	Continua	Cuantitativa	Razón	relación 25-75 en ltr.
PC20	mg/ml	Continua	Cuantitativa	Razón	PC20 en mg/ml.
HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL (HRB)	Positiva - Negativa	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	1: Positiva 2: Negativa
SEVERIDAD DE LA HRB	Normal, Límitrofe, Leve, Moderada a Severa.	Cualitativa	Politémica	Ordinal	1: Respuesta normal (>16 mg/ml) 2: HRB límitrofe (4 y 16 mg/ml) 3: HRB leve (+) (1 y 4 mg/ml) 4: HRB moderada a severa (< 1 mg/ml)

### 6.11 Manejo de datos y análisis estadístico

Para la identificación de la población de estudio, se revisaron los datos de la prueba de provocación bronquial con metacolina con resultados positivos y negativos y las historias clínicas de pacientes pediátricos con sospecha de asma a quienes se les realizó consulta por neumología y examen de función pulmonar respectivamente. De esta manera se alimentó la base de datos con la información obtenida de acuerdo a las variables identificadas.

Una vez recolectada la información se procedió a realizar una caracterización de la población a estudio de acuerdo con las variables más relevantes. Posteriormente se construyeron curvas ROC comparando los resultados de la prueba de metacolina (prueba índice) con el patrón de referencia de diagnóstico clínico de asma (patrón de referencia). Se calculó las áreas bajo la curva ROC (AUC-ROC) con sus intervalos de confianza, se evaluó la significancia del AUC-ROC frente a la hipótesis nula, un AUC-ROC de 0,5. Se evaluó la capacidad discriminativa en subgrupos de pacientes dependiendo de la severidad del asma. Se determinaron los puntos de corte con mejor balance de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma y se calcularon los estadísticos de exactitud diagnóstica para tales puntos de corte (incluyendo sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y odds ratio diagnóstico).

El AUC-ROC se interpretó de acuerdo con los siguientes criterios<sup>(20)</sup> :

1. = 0.5: sin capacidad de discriminación.
2.  $\geq 0.6$  a 0.69: capacidad de discriminación débil.
3.  $\geq 0.7$  a 0.79: capacidad de discriminación aceptable.
4.  $\geq 0.8$  a 0.89: capacidad de discriminación excelente.
5.  $\geq 0.9$ : capacidad de discriminación excepcional

El Software estadístico que se utilizó para el cálculo de pruebas diagnósticas usado durante el proyecto es EPIDAT 3.1., MedCalc, version 16.8-64 bit (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2016) and IBM-SPSS Statistics software, version 24 (Armonk, NY, USA)

## **7. ASPECTOS ETICOS**

De acuerdo con el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, se consideró que esta fue una investigación sin riesgo para los participantes, porque no se realizó intervención en los pacientes o modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron; sino el uso de técnicas de investigación documental retrospectiva de historias clínicas y bases de datos de procedimientos previamente realizados.

Para la institución en la cual se realizó el estudio (Fundación Neumológica Colombiana) se presentó un Protocolo de Investigación previo a la realización del estudio, de acuerdo a los reglamentos y políticas internas de la misma. Así mismo el estudio contó con la participación de profesionales con el conocimiento y experiencia en el área y el respaldo de la Fundación Neumológica Colombiana una vez se obtuvo su aprobación; para garantizar la integridad y el bienestar de los individuos participantes (Artículo 6 y 50, Resolución 8430 de 1993).

La utilización de la información recolectada para el estudio de investigación, procedente de historias clínicas y bases de datos, se realizó anonimizando la identidad de individuo, protegiendo su privacidad y la confidencialidad de los datos obtenidos. (Artículo 8 y 11, Resolución 8430 de 1993).

Teniendo en cuenta que la información recolectada para el estudio de investigación ya fue diligenciada y adquirida previamente, contando con el consentimiento informado de los pacientes para la realización del examen de provocación bronquial con metacolina y para la utilización de la información obtenida en estudios de investigación; para el presente estudio no se necesitó contacto ni intervención de los individuos participantes, sino se procedió al uso y análisis de los datos obtenidos. La información recolectada fue confidencial, no se

publicaron los datos personales de los pacientes y su utilización se hizo con fines exclusivamente académicos.

Por medio de esta investigación se buscó hacer una aproximación diagnóstica de la sospecha de asma en la población pediátrica, por medio de la utilización de ayudas diagnósticas alternas (provocación bronquial con metacolina) y su relación con la clínica del paciente; que favoreciera la optimización y veracidad del diagnóstico y su adecuado tratamiento. A su vez se buscó realizar un acercamiento a los puntos de corte de la prueba de provocación bronquial con metacolina para el diagnóstico de asma en la población pediátrica.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Análisis Descriptivo

La muestra se constituyó por 141 pacientes pediátricos de la Fundación Neumológica Colombiana con riesgo de tener asma, valorados por Neumología pediátrica, a quienes se les practicó la prueba de Metacolina desde Julio de 2013 a Diciembre de 2016.

Dentro de las variables independientes, la mediana de la edad en nuestra muestra es 10 años [Rango: 6 años-16 años], la mediana del peso son 35 kg. [Rango: 18,2 Kg.-96,5Kg.], en la talla la mediana es 138 cm. [Rango: 111 cm-178cm] y finalmente para el índice de masa corporal, la mediana es 18,1 Kg/m<sup>2</sup> [Rango: 13,2 Kg/m<sup>2</sup>- 33 Kg/m<sup>2</sup>]. Tabla 1.

Se analizaron las variables determinantes del diagnóstico clínico de asma (presencia de más de dos episodios sibilantes, tos, limitación en la actividad, disnea, opresión en el pecho), presencia de factores de riesgo para desarrollar asma (Atopia), encontrando que la tos es el síntoma más prevalente 82,3%, seguido de atopia 38,3%, disnea 36,2% y respuesta terapéutica al tratamiento controlador (48.2%). Tabla 1.

Con los datos previos se establece que del total de la muestra, 116 pacientes cumplen criterios para diagnóstico clínico de asma y esta fue severa en 18,4% de los casos; moderada en el 36,2% y leve en el restante. Tabla 1.

**Tabla 1. Caracterización de la muestra.**

<b>VARIABLE</b>	<b>DESCRIPTIVO</b>
<b>Edad *</b>	10±4[6,00-16,00]
<b>Peso *</b>	35±19 [18,2-96,5]
<b>Talla *</b>	138±26,5 [111-178]
<b>IMC <math>\phi</math></b>	18,25±2,922 [13,22-33]
<b>Diagnóstico inicial <math>\text{¥}</math></b>	
-Asma $\text{¥}$	116 (82)
-EPOC $\text{¥}$	6 (4)
-Rinitis $\text{¥}$	4 (3)
-Sinusitis $\text{¥}$	2 (1)
-Crup laríngeo $\text{¥}$	2(1)
-Episodios sibilantes $\text{¥}$	13 (9,2)
-Tos $\text{¥}$	116 (82,3)
-Limitación en la actividad $\text{¥}$	2 (1,4)
-Disnea $\text{¥}$	51 (36,2)
-Opresión en el pecho $\text{¥}$	26 (18,4)
-Atopia $\text{¥}$	54 (38,3)
<b>Respuesta al tratamiento controlador</b>	68 (48,2)
<b>Diagnóstico clínico de asma <math>\text{¥}</math></b>	116 (82,3)
<b>Severidad del asma <math>\text{¥}</math></b>	
-No asma	25 (17,7)
-Leve	39 (27,7)
-Moderada	51 (36,2)
-Severa	26 (18,4)

$\phi$ : Promedio  $\pm$  Desviación Estándar [mínimo - máximo]

\*: Mediana $\pm$  Rango intercuartílico [mínimo - máximo]

$\text{¥}$ : Frecuencia absoluta (frecuencia relativa)

- **Variables de las pruebas diagnósticas**

Las variables que corresponden a las pruebas diagnósticas se comportaron de la siguiente manera en nuestra población: El resultado del examen de metacolina mostró que 89 pacientes tienen hiperreactividad bronquial positiva.

En la prueba de metacolina, 89 pacientes (63%) del total, tuvieron hiperreactividad bronquial, el 24,8% presentó hiperreactividad bronquial leve, 22% limítrofe y 16.3% moderada a severa. Tabla 2.

**Tabla 2. Frecuencia y severidad de hiperreactividad bronquial en la muestra según la prueba de metacolina.**

<b>Hiperreactividad Bronquial con metacolina</b> ¥	89 (63,1)
<b>Severidad Hiperreactividad bronquial con metacolina</b> ¥	
-Limítrofe	31 (22)
-Leve	35 (24,8)
-Moderada a severa	23 (16,3)

¥: Frecuencia absoluta (frecuencia relativa)

Los valores porcentuales promedio de la capacidad vital forzada (CVF), Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la relación VEF1/CVF fueron 109,5 %, 100,1% y 83% (66-96%) respectivamente. El porcentaje de reversibilidad respuesta al B2 inhalado en el VEF1 fue de 35,56% en promedio, con una mínima de 0 y una máxima de 142%. Tabla 3.

**Tabla 3. Descriptivo de las pruebas diagnósticas**

Pruebas de Función Pulmonar		MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR (SD)
<b>CAPACIDAD VITAL FORZADA (CVF)</b>	<b>n:141</b>	1,48	5,71	2,7917	,92697
<b>PORCENTAJE CVF</b>		81,00	144,00	109,5035	13,94511
<b>VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN EL PRIMER SEGUNDO (VEF1)</b>		1,16	4,77	2,3387	,78221
<b>PORCENTAJE DEL VEF1</b>		72,00	149,00	100,1206	14,53099
<b>PORCENTAJE DE RELACIÓN VEF1/CVF</b>		66,00	96,00	83,9504	6,10775
<b>PORCENTAJE DE REVERSIBILIDAD RESPUESTA AL B2</b>		0,00	142,00	32,5603	24,16384

## 8.2 Análisis Bivariado

### Características Operativas

De acuerdo con las variables dependientes PC20, porcentaje de caída del VEF1 y porcentaje de reversibilidad o respuesta al B2 del VEF1, se realizó un análisis bivariado con el patrón de referencia, los resultados son expresados como mediana (25-75<sup>ht</sup> percentil). Tabla 4.

**Tabla 4. Valores de PC20, porcentaje de caída del VEF1 y reversibilidad al B2 entre pacientes con y sin evidencia clínica de asma.**

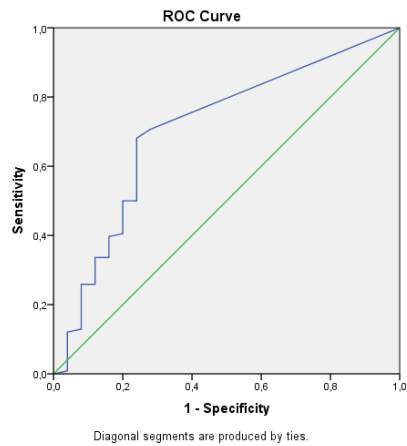
	DX CLINICO DE ASMA						
	NO			SI			P
	Median	Percentil 25	Percentil 75	Median	Percentil 25	Percentil 75	
<b>PC20</b>	17	16	17	5,81	1,34	17	0,001
<b>PORCENTAJE DE CAÍDA DEL VEF1</b>	-9	-20	-5	-23	-30	-17,5	0,000
<b>PORCENTAJE DE REVERSIBILIDAD RESPUESTA AL B2</b>	16	6	25	29,5	19	45,5	0,000

Se construyeron curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC): se calculó el área bajo la curva (AUC-ROC) para el PC20, el porcentaje de caída del VEF1 y la respuesta al broncodilatador inhalado; las tres variables mostraron una diferencia significativa con un AUC-ROC aceptable para PC20 (AUC-ROC: 0.7; IC 95%: 0.59-0.82; P < 0.001), porcentaje de caída del VEF1 (AUC-ROC: 0.77; IC 95%: 0.66-0.87; P < 0.001), respuesta del VEF1 al broncodilatador (AUC-ROC: 0.7; IC 95%: 0.61-0.84; P < 0.001). Tabla 5, Fig 1.

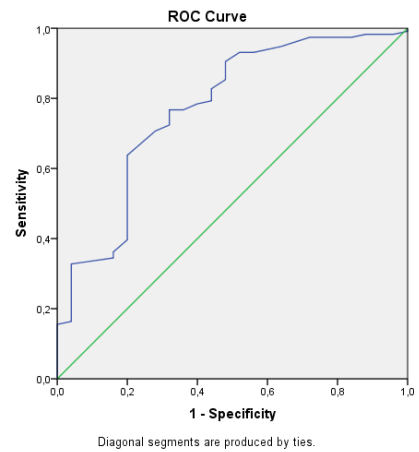
**Tabla 5. Valores de curvas de rendimiento diagnostico**

ÁREA BAJO LA CURVA					
Área	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval		
			Lower Bound	Upper Bound	
PC20	,707	,001	,591	,823	
PORCENTAJE DE CAÍDA DEL VEF1	,771	,055	,664	,878	
PORCENTAJE DE REVERSIBILIDAD RESPUESTA AL B2	,731	,060	,613	,849	

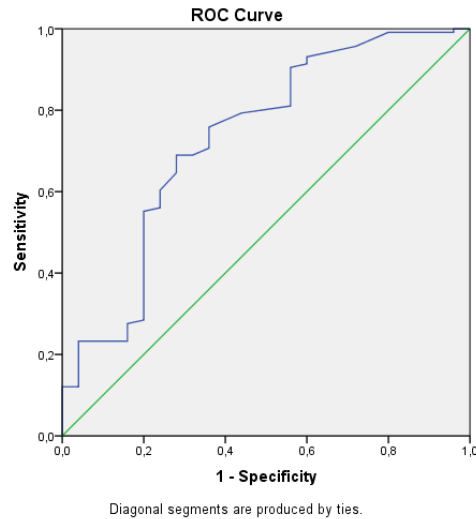
**a. PC20**



**b. Porcentaje de caída del VEF1**



### c. Respuesta al Broncodilatador Inhalado



**Fig. 1**

Se establecieron los puntos de corte de mejor balance a partir de los cuales se determinaron la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos de las variables dependientes. Tabla 6.

Con un PC20 menor o igual a 14 mg/ml el 68% de niños con prueba de provocación bronquial con metacolina positiva son realmente asmáticos; y 76% con prueba negativa son sanos. La probabilidad de tener asma con un resultado positivo es del 90% y de no tenerla del 35%.

Un porcentaje de caída del VEF1, con puntos de corte menor o igual a -10% , más del 90% detectó pruebas positivas en pacientes con asma, y 52% detectó pruebas negativas en pacientes sanos. La probabilidad de tener asma con un resultado positivo fue del 89% y de no tenerla alcanzó el 60%.

El porcentaje de reversibilidad con puntos de corte mayor a 11% estableció que el 90% de los pacientes con prueba positiva tienen asma y 44% de los que no presentan reversibilidad son sanos. La probabilidad de tener asma con un

resultado positivo fue mayor al 87% y de no tenerla con resultado negativo no fue mayor al 50%.

**Tabla 6. Probabilidad diagnostica de asma**

Estadísticos de Exactitud Diagnóstica													
	Criterio	Sensibilidad	95% CI	Especificidad	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
PC20	≤14,67	68,1	58,8 - 76,4	76	54,9 - 90,6	2,84	1,4 - 5,8	0,42	0,3 - 0,6	92,9	86,6 - 96,4	33,9	26,7 - 42,0
	≤16	70,69	61,5 - 78,8	72	50,6 - 87,9	2,52	1,3 - 4,8	0,41	0,3 - 0,6	92,1	86,1 - 95,7	34,6	26,7 - 43,5
% caída del VEF1	≤-10	90,52	83,7 - 95,2	52	31,3 - 72,2	1,89	1,2 - 2,8	0,18	0,09 - 0,4	89,7	85,3 - 93,0	54,2	37,5 - 69,9
	≤-9	93,1	86,9 - 97,0	48	27,8 - 68,7	1,79	1,2 - 2,6	0,14	0,07 - 0,3	89,3	85,0 - 92,4	60	40,7 - 76,7
Reversibilidad	>11	90,52	83,7 - 95,2	44	24,4 - 65,1	1,62	1,1 - 2,3	0,22	0,1 - 0,4	88,2	84,1 - 91,4	50	32,8 - 67,2
	>12	87,93	80,6 - 93,2	44	24,4 - 65,1	1,57	1,1 - 2,2	0,27	0,1 - 0,5	87,9	83,6 - 91,2	44	28,9 - 60,3

## 9. CONCLUSIONES/DISCUSIÓN

- La medida del grado de hiperreactividad bronquial a través de la prueba de metacolina se convierte en un instrumento importante para analizar la correlación entre los parámetros clínicos y los funcionales que permitan establecer el diagnóstico de asma en la edad pediátrica; lo que optimiza la precisión del diagnóstico y por ende la respuesta al tratamiento controlador.
- La prueba de metacolina tiene una capacidad diagnóstica aceptable para el diagnóstico de asma en niños; sin embargo, en el análisis de las curva ROC de la población de estudio se evidenció una mejor capacidad discriminatoria en la caída del %VEF1, respecto al comportamiento del PC20 y de la respuesta al broncodilatador inhalado.
- Establecer un índice que reúna la probabilidad diagnóstica clínica y la suma de los tres parámetros respuesta del PC20, porcentaje de caída del VEF1 y la respuesta al broncodilatador inhalado, permitirá establecer un diagnóstico más exacto en los pacientes pediátricos con sospecha de asma.
- No se sugiere utilizar un solo parámetro aislado para establecer el diagnóstico de asma en niños.
- Limitaciones: el patrón de referencia usado diagnóstico clínico de asma tiene las limitaciones propias de la dificultad para diagnóstico de asma en niños, pero es el más aceptado hasta la fecha por los expertos internacionales. Estos resultados deben confirmarse en un estudio de cohorte prospectivo.

## 10. REFERENCIAS

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2017. Disponible en: [www.ginasthma.Org/gina-reports/](http://www.ginasthma.Org/gina-reports/) [consultado el 30 de junio, 2017].
2. Vásquez García J.C., Pérez-Padilla R. Manual para el Uso y la Interpretación de la Espirometría por el Médico. Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). 2007. Disponible en: <https://www.alatorax.org/biblioteca-actual-alat/manual-para-el-uso-y-la-interpretacion-de-la-espirometria26>
3. De Frutos Martínez, González Pérez Yarzaa E., Aldasoro Ruiza A., Emparanza Knörrb J., Callén Blecuac M. y Mintegui Aramburua J. Medida de la respuesta bronquial a la metacolina en niños asmáticos mediante la auscultación traqueal. Unidades de Neumología Infantil y Epidemiología e Investigación. Hospital Donostia. San Sebastián. An Esp Pediatr 2002; 56: 304-309. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/medida-respuesta-bronquial-metacolina-ninos/articulo-resumen/S1695403302778077/>
4. Asensio de la Cruz O., Cerdón Martínez A., Elorz Lambarri J., Moreno Galdó A., Villa Asensi J.R. y Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. An Pediatr (Barc). 2007; 66(5):518-30. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/estudio-funcion-pulmonar-el-paciente/articulo/13102516/>
5. Linares M, Sánchez I, Corrales R, Díaz A y Escobar A.M. Pruebas de función pulmonar en el niño. Rev. chil. pediatr. v.71 n.3 Santiago mayo 2000. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062000000300010>

6. Messa, I, Moreno Galdó A., Cobos Barroso N., Liñán Cortés S., Gartner S. y Vizmanos Lamotte G. Estudio de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina mediante la auscultación traqueal en niños sanos menores de 4 años. Arch Bronconeumol. 2007; 43(3):156-60. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/estudio-hiperrespuesta-bronquial-metacolina-mediante/articulo/13099532/>
7. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas M, Rondon M, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study. BMC Pulm Med [Internet]. 2012;12(1):17. Disponible en: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-12-17>
8. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de Asma. Guía No. Bogotá. Colombia. Abril de 2013. Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_500/GPC\\_asma/gpc\\_asma\\_completa.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_asma/gpc_asma_completa.aspx)
9. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF y Jr., Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 426-432. Disponible en: [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200308-1178OC?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed#readcube-epdf](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200308-1178OC?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed#readcube-epdf)
10. Vogt B, Falkenberg C, Weiler N y Frerichs I. Pulmonary function testing in children and infants. Institute of Physics and Engineering in Medicine. Physiol. Meas. 35 (2014) R59–R90. Disponible en: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0967-3334/35/3/R59/pdf>

11. Muñoz López F y Ríos Alcolea M. Estudio del mesoflujo en pacientes asmáticos con distinta intensidad de hiperreactividad bronquial. Rev Esp Pediatr 2014; 70(1): 28-32. Disponible en: <http://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2014/REP%2070-1.pdf#page=29>
12. Escamilla Arrieta J, Escamilla M, y Muñoz Mejía C. Asma en la infancia: controversias que conllevan al subdiagnóstico. Revista Colombiana de Neumología Vol 27 N° 3 (2015). Disponible en: <http://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/view/80/77>
13. Mejía Reyes O, Sabillón M y Pineda Pineda J. Diagnóstico del asma en lactantes y niños. Un nuevo enfoque. Rev Med Hond 2003; 71:207-212. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2003/pdf/Vol71-4-2003-7.pdf>
14. Crapo R, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161:309-29. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99#readcube-epdf>
15. Haynes RB, You JJ. The architecture of diagnostic research. In: Knottnerus JA, Buntinx F, editors. The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and methods of diagnostic research, 2nd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell - BMJ Books; 2009. p. 20-41.
16. Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. In: Knottnerus JA, Buntinx F, editors. The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and methods of diagnostic research, 2nd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell - BMJ Books; 2009. p. 41-62.

17. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Kressel HY, Rifai N, Golub RM, Altman DG, Hooft L, Korevaar DA, Cohen JF. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Bmj* 2015; 351: h5527.
  
18. Duffau T. G. Tamaño muestral en estudios sobre pruebas diagnósticas. *Revista chilena de pediatría* 1998; 69: 122-125.
  
19. Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH. Reference intervals and receiver operating curves. In: Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH, editors. *Sample Size Tables for Clinical Studies*, 3rd ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 158-178.
  
20. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc; 2000.18.