

Efecto del débito de nebulizadores tipo *jet* sobre el valor de la PC20 en niños asmáticos

P. Aguilar Miranda y J. Mallol Villablanca

Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas. Hospital El Pino. Universidad de Santiago de Chile.

OBJETIVO: Este estudio se realizó para medir el efecto de utilizar dos nebulizadores con débito diferente sobre la reactividad bronquial a metacolina en niños asmáticos.

MÉTODOS: Veintisiete niños asmáticos atópicos, de 6 a 14 años de edad, inhalaron metacolina de acuerdo al método de Cockcroft hasta que sus FEV₁ disminuyeran un 20% con respecto del valor control postsalino (PC20). Las pruebas de provocación bronquial se realizaron usando dos modelos diferentes de nebulizadores tipo *jet*: Ava Neb 1780 y Hudson UP Draft II 1730, cuyos débitos fueron de 205 ± 13 mg/min y 356 ± 31 mg/min, respectivamente (p < 0,05).

RESULTADOS: En 9/27 pacientes (33%) hubo diferencias significativas (una o más concentraciones dobles) en sus PC20 cuando se cambió un nebulizador por otro. Sin embargo, 7/9 niños presentaron significativamente una menor reactividad bronquial cuando las pruebas se realizaron con el *jet* nebulizador de menor débito.

CONCLUSIONES: Este estudio sugiere que el uso de nebulizadores tipo *jet* con diferente débito puede influir notablemente sobre los resultados en las pruebas de provocación con metacolina en niños asmáticos. Esto último podría introducir sesgos significativos cuando se realizan mediciones comparativas de la reactividad bronquial, tanto en un mismo individuo como entre poblaciones.

Palabras clave: Niños. Metacolina. Nebulizador tipo *jet*.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 298-302)

Effect of output from jet nebulizers on PC20 values in asthmatic children

This study aimed to assess the effects of two different nebulizer outputs on airway responsiveness to methacholine in asthmatic children. Twenty-seven atopic asthmatic children aged 6 to 14 years inhaled methacholine according to the Cockcroft method until FEV₁ had decreased 20% with respect to saline inhalation (PC20). The bronchial challenge tests were performed using two different types of jet nebulizer: Ava Neb 1780 and Hudson UP Draft II 1730, the outputs of which were 205 ± 13 mg/min and 356 ± 31 mg/min, respectively (p < 0.05). For 9 out of 27 patients (33%) the PC20 values were significantly different (one or more double concentrations) for the two nebulizers. However, 7 of those 9 children showed significantly lower bronchial responsiveness when the challenge tests were conducted with the low output jet nebulizer. This study suggests that using jet nebulizers with different outputs can markedly influence the results of methacholine challenge tests in asthmatic children. Such an influence could introduce significant bias in the assessment of bronchial responsiveness in comparative measurements in a single individual or in populations.

Key words: Airway responsiveness. Asthmatic children. Methacholine. Nebulizers.

Introducción

Los nebulizadores tipo *jet* (NJ) son los dispositivos más frecuentemente empleados para la generación de los aerosoles administrados en las pruebas de provocación farmacológicas, como las de metacolina o histamina. El débito de los NJ, definido como la masa de solución nebulizante liberada por unidad de tiempo, es variable y, por tanto, podría incidir en los resultados de estas pruebas^{1,2}. En adultos, se ha comunicado que sujetos sometidos a pruebas seriadas de provocación bronquial con metacolina en las que se utilizaron NJ con débito dife-

rente, expresaron diferencias significativas en los valores de PC20 obtenidas con dichos dispositivos^{1,2}. Por tanto, es razonable pensar que similar comportamiento podría ocurrir en pacientes pediátricos.

El objetivo de este estudio fue evaluar, en niños asmáticos en período libre de síntomas, el efecto sobre la PC20 obtenida en pruebas de provocación bronquial con metacolina en las que se utilizaron NJ que diferían significativamente en su débito.

Pacientes y métodos

Pacientes

En este estudio participaron 27 niños asmáticos atópicos, 16 varones y 11 mujeres, controlados en el Departamento de Medicina Respiratoria Infantil del Hospital El Pino, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Santiago de

Correspondencia: Dr. J. Mallol.
Clasificador 23. Correo 9.
Providencia. Santiago de Chile.
Correo electrónico: mri@lauca-usach-cl

Recibido: 3-5-1999; aceptado para su publicación: 1-2-2000.

Chile, de edades comprendidas entre 6 y 14 años. Todos cumplían los criterios diagnósticos de asma bronquial establecidos por la American Thoracic Society³ (ATS), con un patrón clínico de asma episódica frecuente de acuerdo a dicho consenso y se encontraban bajo tratamiento permanente con esteroides inhalados y β_2 adrenérgicos a demanda. Sus características antropométricas y de función pulmonar durante los 2 días del estudio se presentan en la tabla I. Los criterios de ingreso al protocolo fueron: diagnóstico de asma bronquial episódica frecuente, estar 4 o más semanas sin infecciones respiratorias agudas o síntomas de asma bronquial, tener un FEV₁ igual o superior al 80% del valor teórico y no estar expuesto a humo de tabaco, de acuerdo a la historia referida. Se excluyeron quienes no podían acudir en forma sucesiva a los 2 días de estudio.

Métodos

Con un diseño cruzado, aleatorio y simple ciego, las pruebas de provocación bronquial con metacolina se realizaron durante 2 días sucesivos, en los que se mantuvieron las mismas condiciones de medición. Los niños habían realizado previamente exámenes de función pulmonar, por lo que estaban familiarizados con la ejecución de maniobras de capacidad vital forzada (CVF). Los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad para las curvas espirométricas fueron los recomendados por la ATS⁴. Previamente a los exámenes, se suspendieron los fármacos que modifican la respuesta a metacolina de acuerdo a los plazos que recomienda la bibliografía internacional⁵. Todas las mediciones de función pulmonar (FEV₁) se realizaron en un espirómetro seco computarizado (Med-Graphics Spirometry System CPF-5, Medical Graphics Corporation, EE.UU.). La prueba de metacolina se realizó de acuerdo al método de Cockcroft et al⁶, tal como exponemos a continuación. Se determinó primeramente el FEV₁ basal, definido como el mayor valor de FEV₁ obtenido de entre 3 maniobras de CVF reproducibles. Luego, los pacientes inhalaron por la boca, a volumen corriente y durante 2 min, un aerosol de solución salina normal (solución control), empleando para ello una boquilla en T y pinza nasal. Este aerosol se administró utilizando uno de los 2 NJ estudiados, según correspondiera, el que se operó con 2 ml de solución y con un flujo de aire de 6 l/min, procedente de un cilindro de gas comprimido a través de un flujómetro compensado para presión a 50 psig (Hudson, Ohio, EE.UU.). Posteriormente a esta nebulización, se obtuvo el FEV₁ control de igual manera que para el FEV₁ basal. A continuación se administraron cada 5 min, y bajo las mismas condiciones de operación descritas, aerosoles de metacolina en concentraciones que se fueron doblando en forma ascendente desde 0,03 mg/ml hasta un máximo de 8 mg/ml o hasta que se produjera una caída en el FEV₁ del 20% con respecto del FEV₁ control.

Se definió como PC20 la concentración de metacolina que determinaba dicha caída. Se realizaron maniobras de CVF a los 30 y 90 s después de cada nebulización, seleccionándose el mayor valor de FEV₁ para los análisis⁷. Las pruebas se realizaron sólo si el FEV₁ basal fue igual o superior al 80% del valor teórico⁸ y si el FEV₁ control no disminuía en más de un 10% con respecto del FEV₁ basal. El cálculo de la PC20 se hizo mediante interpolación logarítmica en base 10, entre los últimos dos puntos de la curva dosis-respuesta⁹.

Los NJ empleados en este estudio fueron un Hudson UP DRAFT II 1730 y un Ava Neb 1780, cuyos débitos promedio (\pm desviación estándar) fueron de 356 ± 31 mg/min y de 205 ± 13 mg/min, respectivamente ($p < 0,05$). Los débitos de estos dispositivos se midieron por gravimetría¹⁰, calculando la diferencia de masa entre el nebulizador cargado con 2 ml de

TABLA I
Características antropométricas y de función pulmonar basal

Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	FEV ₁ % H	FEV ₁ % A
M	10	134	115	113
F	6	127	136	118
F	10	135	100	115
M	11	145	108	115
F	7	127	126	114
M	7	126	113	127
M	9	130	143	143
M	5	118	128	118
M	8	126	101	106
M	8	132	108	122
F	7	124	108	114
M	8	140	80	86
F	8	123	114	127
F	11	134	101	104
M	6	117	95	104
M	13	162	115	110
M	9	142	107	111
F	7	130	121	115
M	7	120	105	114
F	9	135	109	101
M	12	158	100	100
M	6	126	112	113
F	11	151	93	97
F	7	129	115	107
M	8	135	85	85
F	13	161	110	108
M	14	164	117	122
Media	9	135	110	111
DE	2,4	13,6	14	12

M: masculino; F: femenino; DE: desviación estándar; FEV₁% H y FEV₁% A: porcentaje del FEV₁ teórico cuando se utilizó Hudson y Ava, respectivamente.

solución salina y su masa final después de 2 min de nebulización. Las mediciones se realizaron en triplicado con una balanza digital de precisión (AND, Japón) y para el análisis se tomaron los débitos promedio. Los NJ fueron asignados en orden aleatorio para cada día, empleándose el mismo NJ (Hudson o Ava) para todas las soluciones administradas durante la prueba. Por ser ambos dispositivos notoriamente diferentes en su forma, el investigador responsable de las mediciones espirométricas y del cálculo de las PC20 se mantuvo ciego para el tipo NJ empleado cada vez.

La reproducibilidad de la prueba se definió como una diferencia máxima entre las PC20, para cada individuo, menor a una concentración doble¹¹.

El análisis estadístico se efectuó mediante las pruebas de la t de Student para muestras pareadas y el análisis de la variancia de una vía para diseños cruzados, con el propósito de comparar las diferencias en los débitos, la función pulmonar basal y los valores de PC20.

Además, se consideró para los análisis el porcentaje de pacientes en los que ocurrió un cambio de una o más concentraciones dobles en las PC20 obtenidas con ambos NJ, y como prueba de concordancia se aplicó el método descrito por Bland y Altman¹², consistente en establecer gráficamente la diferencia entre los valores de la magnitud estudiada, obtenidos con diferentes instrumentos, frente al promedio de dichos valores, con un intervalo de confianza del 95%. Con este método, se obtiene de manera más sensible el grado de concordancia entre mediciones, que puede diferir significativamente con su nivel de correlación medido con otras pruebas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

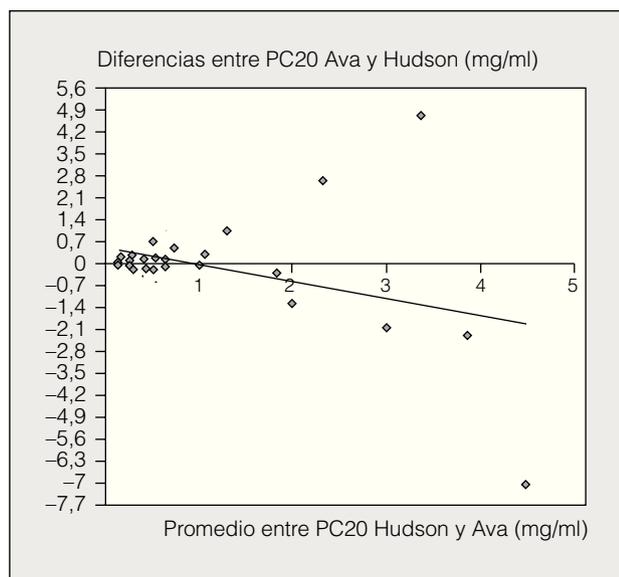


Fig. 1. Gráfica de concordancia entre PC20 Hudson y PC20 Ava.

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética del hospital y con el consentimiento informado y por escrito de los padres.

Resultados

Todos los niños reclutados completaron el estudio. Los valores de FEV₁ promedios, para el conjunto de pacientes, no varió significativamente entre los 2 días de estudio ($p < 0,05$). Pese a que algunos pacientes tuvieron variaciones del FEV₁ superiores al 7%, porcentaje considerado como el rango de variabilidad normal de este índice espirométrico, ello no fue determinante sobre los resultados, expresados como PC20, las cuales se presentan en la tabla II. Al analizar la función pulmonar basal de los 9 pacientes que presentaron diferencias entre las PC20 superiores a una concentración doble, sólo en 4 de ellos hubo diferencias del FEV₁ superiores al 7% durante los días de estudio. En 3 de los 4 pacientes las diferencias en las PC20 fueron en el sentido esperado de acuerdo a la función pulmonar basal, es decir, a mayor FEV₁ mayor PC20.

Cuando las PC20 obtenidas con ambos modelos de nebulizadores se comparan como conjunto mediante análisis de variancia para diseños cruzados, previa transformación logarítmica en base 10, no se observaron diferencias significativas entre ellas ($p < 0,05$). Sin embargo, cuando se considera como criterio de cambio entre PC20 el número de concentraciones de diferencia entre ellas, se observó que en un 33% de los niños estudiados (9/27) ocurrió una diferencia igual o mayor a una concentración doble. Destaca en este grupo de niños el hallazgo de que en 7 de los 9 casos las PC20 fueron mayores cuando se administró la metacolina con el NJ de menor débito (Ava). Al medir el grado de concordancia entre los valores de PC20 mediante el método descrito por Bland y Altman¹², a partir de la diferencia entre PC20 frente a sus promedios, con intervalos de

confianza del 95%, se aprecia que 7 de los 27 puntos quedan fuera de dicho intervalo, con un valor de $r = 0,36$ ($p < 0,05$), como se observa en la figura 1. Ello representa un bajo grado de concordancia entre las PC20 obtenidas con los dos NJ empleados, particularmente en aquellas superiores a 1 mg/ml.

Discusión

Entre las condiciones fisiopatológicas asociadas con el asma bronquial se encuentra la hiperreactividad bronquial (HRB), definida como la respuesta exagerada de la vía aérea, en un individuo susceptible a diversos tipos de estímulos broncoconstrictores¹³. La HRB ha sido incorporada en las definiciones de consenso para el asma bronquial en el niño y el adulto, como las comunicadas por la ATS³ y por el Tercer Consenso Pediátrico Internacional sobre Manejo del Asma en la Infancia¹⁴, no siendo exclusiva de ella, ya que también se encuentra en otras enfermedades respiratorias de la infancia como la fibrosis quística¹⁵ e infecciones respiratorias agudas en sujetos sanos^{16,17}. Entre los métodos empleados para medir la reactividad de la vía aérea se encuentran las pruebas de provocación farmacológicas, en las que se administran mediante NJ agonistas broncoconstrictores como metacolina o histamina, seguido de mediciones de diversos índices de función pulmonar (FEV₁, conductancia específica de la vía aérea, tensión transcutánea de oxígeno y otros)^{5,18,19}. Los NJ se caracterizan por tener un débito variable, el que se puede modificar por diversos factores tales como el modelo

TABLA II
PC20 en niños asmáticos utilizando nebulizadores tipo jet Hudson y Ava

PC20 Hudson (mg/ml)	PC20 Ava (mg/ml)
0,92	1,19
4,99	2,73
0,35	0,22
4	2
1	5,73
0,73	1,84
0,13	0,88
8	1
0,06	0,28
1	1
0,15	0,12
0,15	0,15
0,58	0,68
0,43	0,64
0,12	0,44
0,1	0,18
1	3,65
0,46	1
0,5	0,39
0,32	0,5
0,67	0,6
2	1,68
0,58	0,44
0,18	0,33
0,25	0,24
0,11	0,18
2,62	1,36

de NJ empleado²⁹⁻²², su volumen de llenado²³, el tipo y flujo de gas utilizado para operarlo^{24,25}, la temperatura de la solución a nebulizar²⁶, la temperatura ambiente al operar el dispositivo²⁷ y su tiempo de uso²⁸. Los NJ utilizados en este protocolo difieren notoriamente en su forma y débitos específicos, calculados bajo las mismas condiciones de operación; sin embargo, generan aerosoles cuyas características aerodinámicas no presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí. El modelo Hudson empleado en este estudio genera aerosoles con un diámetro aerodinámico de masa media de 4,9 μm , con un 51% de su masa contenida en partículas inferiores a 5 μm , mientras que para el modelo Ava dichos índices son del 4,3 y el 58%, respectivamente²⁹.

Si bien al débito gravímetro, utilizado en este trabajo, se le reconoce como limitación describir la masa total de solución liberada en la unidad de tiempo y no la masa de soluto realmente entregado al paciente, se utiliza frecuentemente en clínica e investigación para definir el comportamiento y comparar la eficiencia de nebulizadores diferentes. Idealmente, se debería medir el débito de soluto en protocolos dirigidos a evaluar la respuesta bronquial a los agonistas de interés; sin embargo, el coste y simpleza del método gravimétrico lo convierten en un método accesible a los laboratorios de función pulmonar. Dado que las pruebas de provocación bronquial realizadas en este protocolo se repitieron sin modificar las condiciones de operación de los NJ, las diferencias en las PC20 resultantes podrían explicarse razonablemente sólo por el cambio en la variable débito. El hecho de que en un 33% de los pacientes hubiera diferencias iguales o mayores a una concentración doble entre las PC20, ratificado con la prueba de concordancia aplicada, representa un hallazgo relevante cuando se analizan los resultados, ya que al aplicar un procedimiento estadístico habitual para este tipo de protocolos (análisis de variancia previa transformación logarítmica en base 10 de las PC20) no se encontraron diferencias significativas para el conjunto de mediciones realizadas. Considerando como criterio de reproducibilidad para PC20 el número de concentraciones dobles de diferencia, la observación de que un 33% de niños expresara diferencias significativas representa una cifra, a nuestro criterio, muy importante para este tipo de mediciones, puesto que los resultados se verán afectados sólo por el hecho de cambiar el dispositivo generador de aerosol. Ello podría conducir a serios errores de interpretación; por ejemplo, cuando se mida el efecto sobre la reactividad bronquial en niños tratados por un período prolongado con esteroides inhalados. También podría modificar las conclusiones de estudios multicéntricos destinados a medir la reactividad bronquial en distintas poblaciones, limitando con ello su reproducibilidad, en el caso de que no se haya estandarizado previamente el tipo de NJ a utilizar en los diferentes lugares de estudio.

Este estudio sugiere que en las pruebas de provocación bronquial con metacolina realizadas en niños asmáticos, el sólo hecho de cambiar un nebulizador tipo *jet* por otro cuyo débito gravimétrico sea diferente, se

asocia en un porcentaje significativo a variaciones en las PC20 iguales o mayores a una concentración doble, afectando el grado de concordancia entre ellas y, finalmente, invalidando el significado de los cambios de la PC20, en estos casos, después de una intervención terapéutica con agentes broncoactivos.

Esto refuerza la necesidad de someter a calibración rutinaria los NJ utilizados en la práctica clínica habitual y en protocolos de investigación, recomendándose la utilización de un mismo modelo de NJ, con débitos similares, cuando se desea comparar la reactividad bronquial en un mismo sujeto sometido a mediciones repetidas en el tiempo o cuando se estudian sujetos que proceden de lugares o poblaciones diferentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan G, Dolovich MB, Obsminski G, Cockcroft DW, Juniper E, Newhouse MT. Standardization of inhalation provocation test: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 156-161.
2. Hartley-Sharpe CJ, Booth H, Johns DP, Walters EH. Differences in aerosol output and airways responsiveness between the DeVilbiss 40 and 45 hand held nebulisers. *Thorax* 1995; 50: 635-638.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education Program Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 425-534.
4. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1994. Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
5. Sterk PJ, Fabri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Standardized challenge testing with pharmacological physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6: 53-83.
6. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy*; 1977; 235-243.
7. Mallol J, Aguilar P, Simonds S. Efecto sobre el valor de PC20 al emplear FEV₁ más alto o más bajo para su cálculo. *Rev Chil Enf Respir* 1996; 12: 7-11.
8. Knudson RJ, Slatin RC, Lewobitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve: normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 587-600.
9. Mallol J, Valderrama J. Interpolación y extrapolación computarizadas de la PC20 de metacolina usando diferentes modelos matemáticos. *Rev Chil Enf Respir* 1997; 13: 17-25.
10. Cockcroft DW, Hurst T, Gore B. Importance of evaporative water losses during standardized nebulized inhalation provocation tests. *Chest* 1989; 96: 505-508.
11. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 357-355.
12. Bland JM, Altman DG. Comparing method of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085-1087.
13. Irwin RS, Pratter MR. The value of pharmacologic bronchoprovocation challenge. *Med Clin North Am* 1990; 3: 767-778.
14. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third International Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmol* 1998; 25: 1-17.
15. Van Asperen O, Mellis CM, South RT, Simpson SJ. Bronchial reactivity in cystic fibrosis with normal pulmonary function. *AJDC* 1981; 135: 815-819.
16. Moreno R, Gutiérrez M, Beroiza T, Álvarez C, Acevedo V, Lisboa C. Forma y posición de la curva dosis-respuesta a metacolina en las infecciones de la vía aérea superior. *Rev Chil Enf Respir* 1989; 5: 190-196.
17. O'Connor SA, Jones DP, Collins JV, Heath RB, Campbell MJ, Leighton MH. Changes in pulmonary function after naturally acquired respiratory infection in normal persons. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1087-1093.

18. Fish JE, Kelly JF. Measurement of responsiveness in bronchoprovocation testing. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 592-596.
19. Mochizuki H, Mitsushashi M, Tokuyama K, Tajima K, Morikawa A, Kuruome T. A new method of estimating bronchial hyper-responsiveness in younger children. *Ann Allergy* 1985; 55: 162-166.
20. Sterk PJ, Plomp A, Van De Vate JF, Quanjer PH. Physical properties of aerosols produced by several jet and ultrasonic nebulizers. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 665-671.
21. Hollie MC, Malone RA, Skufka RM, Nelson HS. Extreme variability in aerosol output of DeVilbiss 646 jet nebulizer. *Chest* 1991; 100: 1339-1344.
22. Arossa W, Quagliotti F, Sala M, Spinaci S, De Candussio G. Different performance of two commercial nebulizers. *Respiration* 1984; 46: 128-132.
23. Mallol J, Cortes F, Barrueto L, Zuñiga J. Variabilidad en la función de nebulizadores tipo jet Hudson. Efecto del volumen de llenado. *Rev Chil Enf Respir* 1994; 10: 25-33.
24. Ovalle R, Espejo L, Mallol J. Efecto del uso de aire comprimido u oxígeno sobre el débito de nebulizadores tipo jet. *Rev Chil Enf Respir* 1994; 10: 287.
25. Mallol J, Saa D, Simmonds S, Cortés F. Variabilidad en la función de nebulizadores tipo *jet*. Efecto del flujo de aire comprimido. *Rev Colomb Neumol* 1994; 6: 50-54.
26. Kongerud J, Soyseth V, Johansen B. Room temperature influences output from the Wright jet nebulizer. *Eur Respir J* 1989; 2: 681-684.
27. Dennis JH, Avery AJ, Walters EH, Hendrick DJ. Calibration of aerosol output from the Mefar dosimeter: implications for epidemiological studies. *Eur Respir J* 1992; 5: 1279-1282.
28. Merkus PJFM, Van Esen-Zandvliet EEM, Parlevliet E, Borsboom G, Sterk PJ, Kerrebi NJ KF et al. Changes of nebulized output over the years. *Eur Respir J* 1992; 5: 488-491.
29. Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995; 8: 1214-1221.