

# EVALUAREA RĂSPUNSULUI BRONHODILATOR UTILIZÂND TEHNICA ÎNTRERUPERII FLUXULUI LA COPIII CU ASTM BRONȘIC

*The interrupter technique in the evaluation of bronchodilator response in children*

Dr. Simona A. Tătar, Dr. Sorin C. Man

Catedra Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca

## REZUMAT

**Introducere:** Explorarea funcțională respiratorie este dificil de realizat la copilul de vârstă mică, incapabil să efectueze corect manevrele de expir forțat. Tehnica întreruperii fluxului este o metodă atractivă în pediatrie deoarece necesită doar o minimă cooperare din partea copilului.

**Obiective:** Evaluarea sensibilității și specificității acestei metode pentru detectarea răspunsului bronhodilatator la copiii astmatici.

**Metodă:** Au fost incluși în studiu copii diagnosticați cu astm bronșic, capabili să efectueze manevre expiratorii forțate. S-au determinat atât debitele și volumele pulmonare prin spirometrie, cât și rezistența respiratorie (Rocc) prin tehnica întreruperii fluxului. Determinările au fost efectuate bazal și după administrarea de bronhodilatator (salbutamol inhalator 400 μg). În funcție de prezența sau absența reversibilității bronșice decelată în urma spirometriei, copiii au fost împărțiți în 2 grupuri, urmărindu-se în continuare corelația dintre spirometrie și Rocc la cele 2 grupuri.

**Rezultate:** Dintre cele 54 de cazuri, după efectuarea spirometriei, 10 copii au prezentat un test pozitiv de reversibilitate bronșică. Valorile bazale ale Rocc, dar nu și cele după bronhodilatator, au fost semnificativ mai mari la copiii ce prezentau un test pozitiv de bronhodilație ( $0.89 \pm 0.20$  kPa/L/s vs.  $0.63 \pm 0.18$  kPa/L/s,  $p < 0,0001$ ; respectiv  $0.66 \pm 0.21$  kPa/L/s vs.  $0.55 \pm 0.16$  kPa/L/s,  $p = 0,067$ ). Modificarea Rocc după bronhodilatator ( $\Delta$ Rocc, exprimată ca procent al modificării față de valoarea bazală) a fost de  $-19,22 \pm 23,53\%$  în grupul cu test bronhodilatator pozitiv și de  $-10,31 \pm 18,87\%$  la cei fără reversibilitate ( $p = 0,06$ ). Valoarea optimă a  $\Delta$ Rocc, calculată pe baza curbei receiver operating characteristic, este de  $-25\%$ , valoare la care sensibilitatea este de  $50\%$  și specificitatea de  $86,4\%$  în detectarea unui test pozitiv de bronhodilație (aria de sub curbă  $0,692$ ).

**Concluzie:** Tehnica întreruperii fluxului permite evaluarea răspunsului bronhodilatator la copilul astmatic, constituindu-se într-o alternativă importantă pentru testarea reversibilității bronșice în stuațiile în care spirometria nu este posibilă.

**Cuvinte cheie:** astm, răspuns bronhodilatator, copii, tehnica întreruperii fluxului

## ABSTRACT

**Background:** Respiratory function exploration is difficult in children, especially in younger ages, because of the lack of cooperation for forced expiratory manoeuvres. The interrupter technique is particularly attractive in a pediatric setting as it requires only passive cooperation from the child.

**Objectives:** Assessing the sensitivity and specificity of this method for detecting bronchodilator responsiveness in asthmatic children.

**Methods:** The study was conducted in children with asthma, able to perform forced expiratory manoeuvres. Baseline and postbronchodilator volumes and flows by spirometry and airway resistance by the interrupter technique were measured. The measurements were made at baseline and after inhaled salbutamol 400 μg. Children were divided in 2 groups according to the presence (group 1) or absence (group 2) of significant bronchodilator reversibility based on the spirometry. The correlation between Rocc and volumes and flows was then calculated in the two groups.

Adresă de corespondență:

Dr. Simona Tătar, Clinica Pediatrie III, Str. Câmpeni, Nr. 2-4, Cluj-Napoca

e-mail: simonatatar@gmail.com

**Results:** Of the 54 children 10 cases showed significant bronchial reversibility in spirometry. Baseline Rocc, but not postbronchodilator Rocc, was significantly higher in group 1 vs. group 2 ( $0.89 \pm 0.20$  kPa/L/s vs.  $0.63 \pm 0.18$  kPa/L/s,  $p < 0.0001$ ;  $0.66 \pm 0.21$  kPa/L/s vs.  $0.55 \pm 0.16$  kPa/L/s,  $p = 0.067$ , respectively). Rocc's changes after bronchodilator ( $\Delta$ Rocc, expressed as percentage of change from baseline value) in the 2 groups were  $-19.22 \pm 23.53\%$  in group 1, and  $-10.31 \pm 18.87\%$  in group 2 ( $p = 0.06$ ). The optimal  $\Delta$ Rocc cutoff value given by receiver operating characteristic curves to discriminate between children with the presence or absence of significant reversibility in FEV1 yielded 50.0% sensitivity and 86.4% specificity (cutoff value  $-25\%$ , area under the curve 0.692).

**Conclusion:** Rocc measurements allow reliable evaluation of bronchodilator responsiveness in asthmatic children and could be used as an alternative method to the spirometry when it is not feasible.

**Key words:** asthma, bronchodilator response, children, interrupter technique

## INTRODUCERE

Patologia respiratorie a copilului este dominată de afecțiuni ale căilor aeriene inferioare, wheezingul fiind unul dintre cele mai frecvente simptome întâlnite în pediatrie. Deși cauzele wheezingului sunt multiple, astmul bronșic e cel mai frecvent incriminat ca posibilă cauză. Este însă foarte dificil de a stabili sau a infirma un diagnostic de astm bronșic, doar pe baze clinice. La copilul mare și adulți, un argument esențial pentru a susține diagnosticul de astm bronșic îl deține demonstrarea prin spirometrie a prezenței reversibilității bronșice.

Din păcate, în pediatrie, în special la vârste mici, diagnosticul se stabilește doar pe baza simptomelor clinice, care de cele mai multe ori sunt doar anamnestice. Demonstrarea unei funcții pulmonare modificate la copiii cu wheezing ar putea fi un argument pentru o predispoziție spre astm a acestora. Măsurarea funcției respiratorii la copii este însă limitată de lipsa de colaborare pentru tehnicile standardizate deja folosite la adulți, echipamentele sofisticate sau lipsa unor criterii de standardizare.

Tehnica întreruperii fluxului este o tehnică neinvazivă, simplă, de măsurare a rezistenței respiratorii. Ca și alte tehnici de măsurare a rezistenței respiratorii, nu reflectă doar rezistența din căile respiratorii mici, fiind influențată și de rezistența căilor respiratorii superioare și a țesutului pulmonar. Este totuși o metoda foarte avantajoasă, întrucât este simplu de realizat, necesită colaborare minimă, fiind astfel utilă în explorarea funcțională la vârste mici.

În studiul de față ne-am propus evaluarea acestei metode în decelarea reversibilității bronșice la copiii astmatici, respectiv determinarea sensibilității și specificității acestei tehnici.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost incluși în studiu copii diagnosticați anterior cu astm bronșic, capabili să efectueze manevre

expiratorii forțate. La toți copiii s-a efectuat bazal spirometrie și Rocc, repetându-se ulterior manevrele, la 20 minute după inhalarea de 400  $\mu$ g salbutamol MDI, cu spacer.

Spirometria s-a făcut după efectuarea tehnicii întreruperii fluxului, întrucât manevrele de expir forțat pot modifica ușor reactivitatea căilor respiratorii și pot determina valori mai mari ale rezistenței respiratorii.

Rezistența respiratorie s-a măsurat în ortostatism, cu gâtul în ușoară extensie, în timpul respirației obișnuite, cu pensarea nasului, luându-se în calcul media a 5 măsurători consecutive constante.

Curbele spirometrice au fost considerate invalide în următoarele situații: (1) copilul tușește în timpul măsurătorii; (2) curbă plată sau rotundă, fără a se evidenția un vârf; (3) vârful curbei la dreapta sau prezența a 2 vârfuri.

În ceea ce privește rezistența respiratorie, o tehnică necorespunzătoare a fost considerată dacă: (1) prezintă respirație necorespunzătoare (tahipnee); (2) folosește corzile vocale; (3) etanșitate necorespunzătoare a piesei bucale.

Datele au fost analizate statistic, testele aplicate fiind media  $\pm$  deviația standard, t test sau Mann-Whitney U test, coeficientul de corelație Pearson sau Spearman, în funcție de distribuția datelor.

## REZULTATE

Au fost incluși în studiu 54 de copii, cu vârstă între 5 și 19 ani, majoritatea fiind de sex masculin. Caracteristicile antropometrice ale populației studiate sunt redate în tabelul 1.

Toți copiii au efectuat ambele teste, fără a se înregistra teste invalide.

Cei 54 de copii au fost împărțiți în 2 grupuri, în funcție de variația FEV1 după bronhodilatator: cei cu test pozitiv de bronhodilație (definit ca și creșterea VEMS după bronhodilatator  $\geq 10\%$ ) și cei cu

**TABELUL 1.** Caracteristicile populației studiate

Nr. de subiecți	54	
Vârsta	9,48 ± 3,9 (de la 5 la 19 ani)	
Sex	Băieți	64,81%
	Fete	35,19%
Talie	138,87 ± 18,75 cm	

test negativ. Au fost astfel incluși 10 copii în primul grup și respectiv 44 în cel de-al 2-lea. Valorile bazale și postsalbutamol au fost evaluate separat pentru cele 2 grupuri și s-a încercat stabilirea corelației între parametrii spirometrici și Rocc la cele 2 categorii de pacienți.

Valorile determinărilor bazale și după bronhodilatator ale debitelor și volumelor determinate prin spirometrie și ale rezistenței respiratorii în cele 2 grupuri sunt prezentate în tabelele 2 și 3.

**TABELUL 2.** Măsurători bazale

	$\Delta$ FEV1 < 10% (n = 44)	$\Delta$ FEV1 $\geq$ 10% (n = 10)	p
Vârsta (ani)	9.91±4.04	7.60±2.59	0.091
Talie (cm)	141.00±19.02	129.50±14.89	0.08
Greutate (kg)	38.50±16.16	27.60±7.85	0.004
Măsurători bazale			
FEV1, L/s	2.39±0.92	1.59 ±1.46	0.002
MEF50, L/s	3.06±1.23	1.66±0.66	<0.001
Rocc, kPa/L/s	0.63±0.18	0.89±0.20	<0.001

**TABELUL 3.** Măsurători după administrarea de salbutamol

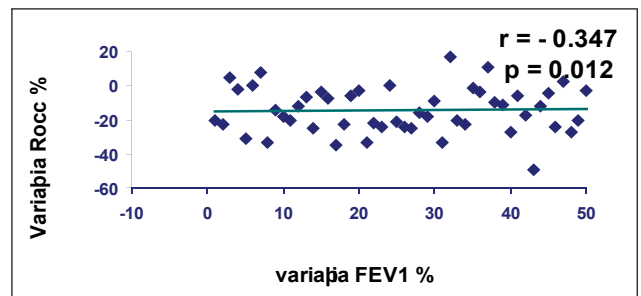
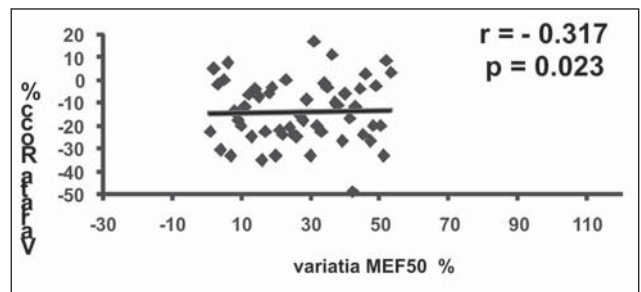
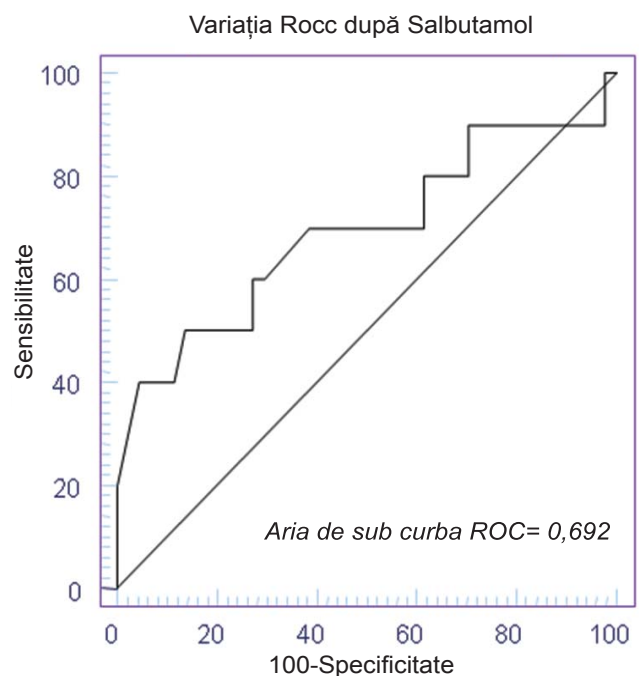
	$\Delta$ FEV1 < 10% (n = 44)	$\Delta$ FEV1 $\geq$ 10% (n = 10)	p
FEV1, L/s	2.48 ±0.93	1.94 ±0.56	0.025
$\Delta$ FEV1, %	4.37 ±3.24	23.36 ±9.57	<0.001
MEF50, L/s	3.38 ±1.18	2.48 ±0.67	0.017
$\Delta$ MEF50, %	13.07 ±14.32	57.19 ±30.17	0.01
Rocc, kPa/L/s	0.55 ±0.16	0.66 ±0.21	0.044
$\Delta$ Rocc, %	-10.31 ±18.87	-19.22 ±23,53	0,06

$\Delta$ Rocc = diferența (exprimată în procente) dintre Rocc postVentolin și Rocc bazal

$\Delta$ FEV1 = diferența (exprimată în procente) dintre FEV1 postVentolin și FEV1 bazal

$\Delta$ MEF 50 = diferența (exprimată în procente) dintre MEF50 post-Ventolin și MEF50 bazal

S-a calculat coeficientul de corelație între cele 2 metode, determinându-se corelația dintre  $\Delta$ Rocc și  $\Delta$ FEV1, respectiv  $\Delta$ MEF 50 (Fig. 1 și 2). Din curba ROCC (Receiver Operating Characteristic Curve) s-a determinat la un prag de -25% pentru  $\Delta$ Rocc o sensibilitate de 50% și o specificitate de 86,4% în decelarea unui răspuns bronhodilatator pozitiv. (Fig. 3) (aria de sub curba ROC = 0,692 )

**FIGURA 1.** Corelația dintre  $\Delta$ FEV1 și  $\Delta$ Rocc**FIGURA 2.** Corelația dintre  $\Delta$ MEF 50 și  $\Delta$ Rocc**FIGURA 3.** Curba Rocc

## DISCUȚII

Testele funcționale respiratorii sunt utilizate în mod curent în diagnosticul astmului la copiii de 5-10 ani, în special dacă se efectuează înainte și după administrarea unui  $\beta_2$  agonist inhalator (1). La vârste mai mici însă, explorarea funcțională respiratorie este limitată în special de lipsa de cooperare pentru manevre expiratorii forțate. S-a încercat astfel dezvoltarea unor tehnici care să se bazeze pe o cooperare redusă din partea copilului, dar care să

ofere totuși informații importante despre funcția pulmonară. Majoritatea însă nu au fost standardizate, întrucât echipamentele folosite sunt cele utilizate la adulți.

Metoda întreruperii fluxului prezintă unele avantaje ce o fac atractivă în pediatrie: este neinvazivă, necesită o cooperare minimă din partea copilului, determinarea are loc în timpul unei respirații obișnuite, fără manevre de expir forțat. Principiul metodei constă în întreruperea bruscă a fluxului de aer în timpul unei expirații, moment în care presiunea alveolară se echilibrează cu cea de la nivelul cavității bucale. În urma acesteia se poate determina rezistența respiratorie (Rocc), ca raport între variația de presiune și flux.

Din păcate, metoda nu este încă standardizată. Există publicate valori de referință pentru copiii preșcolari (2, 3, 4) dar metodele și echipamentele folosite diferă de la un laborator la altul, nefiind standardizate. Există studii care arată o bună corelație a rezistenței respiratorii cu pletismografia și spirometria (5,6).

Decelarea reversibilității bronșice, respectiv măsurarea funcției pulmonare înainte și după administrarea unui bronhodilatator, este un test foarte important în formularea diagnosticului de astm bronșic.(7,8) În evaluarea răspunsului bronhodilatator la copii, metoda standard utilizată este spirometria, aceasta fiind însă limitată de vârstă, ea fiind fezabilă doar de la vârsta de 4-5 ani. La copilul preșcolar, unde este la fel de importantă cunoașterea funcției pulmonare, diagnosticul de astm este de cele mai multe ori formulat doar clinic. Astfel, studiile orientate spre această problemă au încercat folosirea unor metode alternative, care să permită evaluarea răspunsului bronhodilatator și la această vârstă, respectiv pletismografia, tehnica oscilațiilor forțate sau tehnica întreruperii fluxului. (9-13) Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua capacitatea tehnicii întreruperii fluxului de a decela reversibilitatea bronșică la copilul cu astm bronșic. În acest sens, s-a urmărit prezența sau absența corelației între această tehnică și metoda „gold standard” pentru explorarea funcțională respiratorie, respectiv spirometria.

La adulți, pragul de bronhodilație este stabilit la o creștere de peste 12% a FEV<sub>1</sub> față de bazal sau o creștere în valori absolute de peste 200ml (14). La copii, studiile sunt puține, din cauza lipsei de cooperare a acestora pentru obținerea FEV<sub>1</sub>. Un studiu (15) efectuat în Londra, la copii școlari, a stabilit un prag de 9%, creștere față de valorile predictive ale FEV<sub>1</sub>, cu o sensibilitate de 50% și o specificitate de 86%. Un alt studiu, efectuat în

Brazilia stabilește ca prag variația FEV<sub>1</sub> de peste 10% din predictiv, și 14,2% din bazal, cu o sensibilitate de 62%, specificitatea nefiind calculată (din cauza lipsei unui grup control) (8). În acest studiu s-a considerat un răspuns pozitiv la o creștere a valorii FEV<sub>1</sub> cu mai mult de 10% față de bazal. Astfel, din cei 54 de copii, 10 au prezentat un test pozitiv la proba de bronhodilație. Pacienții incluși în studiu erau diagnosticați cu astm bronșic, în diferite trepte de tratament, unii fiind sub terapie cronică, dar erau asimptomatici în momentul examinării. S-au urmărit diferențele în ceea ce privește valoarea bazală și după bronhodilatator a Rocc, între cele 2 grupuri (cu test pozitiv pentru FEV<sub>1</sub> și respectiv, cu test negativ). Valorile bazale ale Rocc, dar nu și cele după bronhodilatator, au fost semnificativ mai mari în grupul 1 față de grupul 2 ( $0.89 \pm 0.20$  kPa/L/s vs.  $0.63 \pm 0.18$  kPa/L/s,  $p < 0,0001$ ; respectiv  $0.66 \pm 0.21$  kPa/L/s vs.  $0.55 \pm 0.16$  kPa/L/s,  $p = 0,067$ ). Modificarea Rocc după bronhodilatator ( $\Delta$ Rocc, exprimată ca procent al modificării față de valoarea bazală) a fost de  $-19.22 \pm 23.53\%$  în grupul 1 și de  $-10.31 \pm 18.87\%$  în grupul 2 ( $p = 0.06$ ).

Răspunsul bronhodilatator evaluat prin măsurarea rezistenței respiratorii prin metoda întreruperii fluxului a fost raportat în câteva studii, unele evidențiind chiar o sensibilitate mai mare a răspunsului bronhodilatator exprimat prin variația Rocc după Salbutamol, comparativ cu variația FEV<sub>1</sub> (16, 17). În aceste studii s-a încercat de asemenea, definirea unui răspuns bronhodilatator pozitiv raportându-se diverse praguri. McKenzie et al raportează o variație de peste 22% față de bazal, cu o specificitate de 80% și sensibilitate de 76%. (18). Bridge et al (19) definesc un răspuns pozitiv în cazul unei variații absolute a Rocc de peste 0,21 kPa/l/sec față de bazal, Beyond (20,21) et al stabilește ca pozitivă o variație de peste 35% față de valorile predictive, cu o specificitate de 92%, dar cu o sensibilitate de 24%.

Exprimarea doar a valorilor bazale ale rezistenței prin această tehnică, are o specificitate de 80%, dar o sensibilitate de numai 60%, pentru diagnosticul copiilor care au avut wheezing în antecedente. (22) Utilizarea în diagnostic și a unui test de bronhodilație, crește sensibilitatea la 76%. (23)

Comparabil cu datele din literatură, în ceea ce privește pragul optim la care trebuie considerat un test pozitiv pentru reversibilitatea bronșică, în studiul de față valoarea optimă a  $\Delta$ Rocc, calculată pe baza curbei *receiver operating characteristic*, este de -25% cu o specificitate de 50% și o sensibilitate de 86,4%.

## CONCLUZII

Studiul dovedește utilitatea tehnicii întreruperii fluxului pentru determinarea răspunsului bronho-

dilatator, dovăndu-se o corelație satisfăcătoare cu spirometria. Valoarea  $\Delta$ Rocc pentru afirmarea unui răspuns bronhodilatator pozitiv a fost de -25% variație față de valorile bazale.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Amado MC, Portnoy JM** – Diagnosing Asthma in Young Children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:101-5.
2. **Merkus PJFM, Mijnsbergen JY, Hop WCJ, de Jongste JC** – Interrupter resistance in preschool children. Measurements characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1350-5.
3. **McKenzie SA, Chan E, Dundas I, et al** – Airway resistance measured by interrupter technique: normative data for 2-10 years olds of three ethnicities. *Arch Dis Child* 2002;87:248-51.
4. **Merkus P.J.F.M., Arets HGM, Joosten T, et al** – Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 years of age. *Eur Resp J* 2002;20:907-11.
5. **Black J, Baxter-Jones ADG, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ** – Assessment of Airway Function in Young Children With Asthma: Comparison of Spirometry, Interrupter Technique, and Tidal Flow by Inductance Plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:548-53.
6. **Klug B, Bisgaard H** – Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:322-31.
7. **Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al** – An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
8. **Bussamra HM, Cukier A, Stelmach R, Carlos J** – Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma. *Chest* 2005;127:530-5.
9. **Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, van der Poel M, Demedts M** – Bronchodilator response in 3–6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Resp J* 1998;12:438-43.
10. **Nielsen KG, Bisgaard H** – Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:554-9.
11. **Olaguibel J.M., Álvarez-Puebla M.J., Anda M, et al** – Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:102-6.
12. **Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, et al** – Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax* 2007;62:813-8.
13. **Bridge PD, Lee H, Silverman M** – A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren. *Eur Resp J* 1996;9:1368-73.
14. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al** – “ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing”. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Resp J* 2005;26:948-68.
15. **Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA** – Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6.
16. **Carter ER, Stecenko AA, Pollock BH, Jaeger MJ** – Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:211-7.
17. **Hadjikoumi I, Hassan A, Milner AD** – Effects of respiratory timing and cheek support on resistance measurements, before and after bronchodilation in asthmatic children using the interrupter technique. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:495-501.
18. **McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJR** – Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur Resp J* 2000;15:833-8.
19. **Bridge PD, Ranganathan S, McKenzie SA** – Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting. *Eur Resp J* 1999;13:792-6.
20. **Beydon N, Pin I, Matran R, et al** – Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:640-4.
21. **Beydon N, M'buila C, Bados A, et al** – Interrupter resistance short-term repeatability and bronchodilator response in preschool children. *Respir Med* 2007;24.
22. **McKenzie SA, Bridge PD, Pao CS** – Lung function tests for pre-school children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2001;2:37-45.
23. **McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJR** – Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur Resp J* 2000;15:833-8.